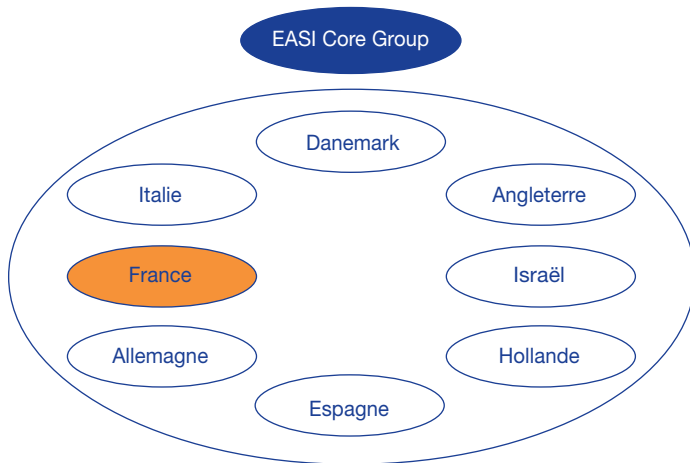


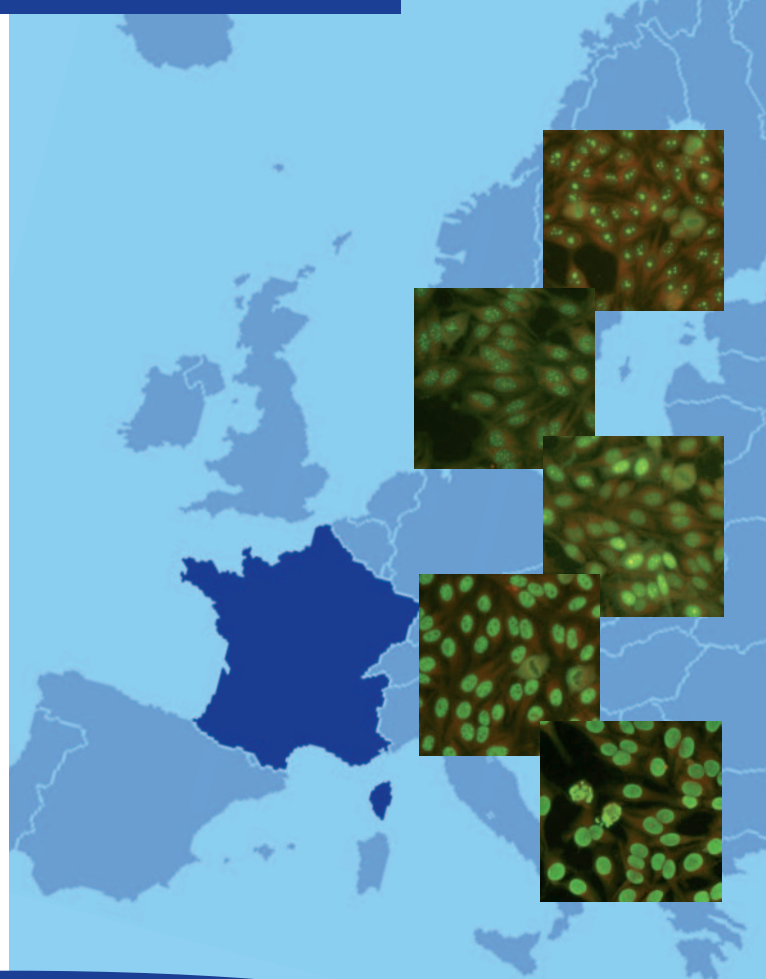
# Autoanticorps utiles au diagnostic et au suivi des maladies auto-immunes systémiques



## EASI (European Autoimmunity Standardization Initiative)

Ce groupe de travail est constitué de cliniciens et biologistes européens. Son rôle principal est :

- d'intensifier la communication entre le clinicien et le biologiste afin d'aider au diagnostic des maladies auto-immunes ;
- de proposer des initiatives de standardisation, tant sur le plan clinique que biologique.



• Préambule .....	3
• <b>A.</b> Lupus érythémateux systémique .....	4
• <b>B.</b> Syndrome des anti-phospholipides.....	7
• <b>C.</b> Maladie de Wegener et autres vascularites auto-immunes .....	8
• <b>D.</b> Syndrome de Gougerot-Sjögren .....	9
• <b>E.</b> Sclérodémie et syndrome CREST.....	9
• <b>F.</b> Maladies musculaires inflammatoires : polymyosites, dermatomyosites .....	10
• <b>G.</b> Polyarthrite rhumatoïde .....	10
• Tableau de synthèse .....	12

Certains autoanticorps sont fortement associés à une maladie auto-immune (MAI) particulière. Ils constituent ainsi des outils précieux d'aide au diagnostic. Néanmoins, leur spécificité pour cette MAI n'est jamais parfaite. Il ne faut pas confondre spécificité et valeur prédictive positive. En effet, la plupart des MAI sont relativement rares. La présence d'un autoanticorps, même très évocateur d'une MAI particulière, n'a donc qu'une valeur prédictive limitée pour cette maladie.

La détection des autoanticorps fait appel à différentes techniques. A l'heure actuelle, il n'existe pas de techniques réellement standardisées. Les résultats dépendent donc des techniques et des réactifs utilisés.

La quantification des autoanticorps par les techniques courantes est entachée d'une imprécision importante : variabilités intra-série, inter-série, inter-lot. Ainsi, il importe de tenir compte de cette variabilité pour interpréter des modifications de taux observées chez un même malade, et pour interpréter des valeurs proches du seuil de positivité. En pratique, pour les techniques d'immunofluorescence indirecte, seules les variations de titre d'au moins deux dilutions peuvent être considérées comme significatives. Pour les techniques immunoenzymatiques de type ELISA, seules les variations de taux supérieures à 50 % peuvent être considérées comme significatives pour un même réactif.

Quel que soit le type d'unités utilisées, unités arbitraires ou unités internationales, il n'est pas possible de comparer les résultats obtenus avec des réactifs différents pour le suivi d'un patient, vu l'absence de standardisation des techniques.

## A. Lupus érythémateux systémique et syndromes apparentés

Dans le lupus érythémateux systémique (LES), la présence d'un grand nombre d'autoanticorps, notamment d'anticorps antinucléaires, est au premier plan des désordres immunologiques. Aucun autoanticorps n'est pathognomonique de la maladie. Bien que la présence d'anticorps anti-ADN natif, anti-Sm et anti-ribosomes soient très évocateurs du LES, ces anticorps ne sont pas toujours observés.

Lors de la grossesse, une surveillance clinique et biologique rapprochée doit être effectuée de façon à éviter une poussée lupique chez la mère et limiter les risques pour le fœtus. L'existence d'anticorps anti-SS-A/Ro chez la femme enceinte est associée au risque de survenue de lupus néonatal (atteintes cutanées, bloc auriculo-ventriculaire chez le fœtus ou le nouveau né).

Il existe des cas de lupus induits, secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments.

### 1. Anticorps antinucléaires

#### 1.1. Dépistage

Les anticorps antinucléaires sont recherchés par immunofluorescence indirecte. Lorsqu'il est positif, le résultat indique le titre des anticorps en inverse de dilution, ainsi que le type de fluorescence observée.

- Il n'est pas nécessaire de poursuivre les dilutions au-delà de 1/1000<sup>ème</sup>.
- Dans le LES, la fluorescence est le plus souvent de type homogène, et parfois mouchetée.
- Pour un même échantillon, le titre et l'aspect de fluorescence des anticorps antinucléaires peuvent varier d'un laboratoire à un autre.

#### Interprétation des résultats

- La présence d'anticorps antinucléaires, quasi constante au cours du LES, n'est pas spécifique de cette maladie et s'observe au cours de nombreuses pathologies auto-immunes

et non auto-immunes : infections (en particulier virales), maladies inflammatoires, néoplasies...

- Un résultat positif avec un titre de 80 est trouvé dans 10 à 15 % de la population générale.
- Dans de rares cas, on a pu noter une dissociation entre un résultat négatif en anticorps antinucléaires et un résultat positif en anticorps anti-ADN natif. Aussi, il est recommandé de prescrire nommément une recherche d'anticorps anti-ADN natif en cas de suspicion de lupus. En l'absence de renseignements cliniques, le laboratoire ne fait pas systématiquement cette recherche lorsque celle des anticorps antinucléaires est négative.

### 1.2. Identification

#### Anticorps anti-ADN natif

Ils sont présents dans environ 70 % des cas de LES.

Différentes techniques peuvent être utilisées :

	Sensibilité *	Spécificité *	Particularités
Test radioimmunologique (Test de Farr)	40 - 100%	70 - 99%	Valeur pronostique pour l'atteinte rénale ; Corrélation avec l'activité du lupus
Tests immunoenzymatiques	65 - 95%	19 - 82%	
Immunofluorescence sur <i>Crithidia luciliae</i>	15 - 75 %	80 - 100 %	A réserver aux laboratoires qui en ont l'expérience
Autres techniques (Luminex®, chimioluminescence, immunodot)	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

\* Les chiffres de sensibilité et de spécificité sont donnés avec une fourchette large qui reflète l'hétérogénéité des données de la littérature.

La comparaison des résultats obtenus par ces différentes techniques n'est pas possible, même si les résultats sont tous exprimés en Unités Internationales/mL.

## Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (Anticorps anti-ENA)

Cette appellation sous-entend classiquement la recherche des anticorps anti-Sm, anti-U1 RNP, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-Scl-70 et anti-Jo-1.

### **Anticorps anti-Sm :**

Très évocateurs du LES, mais présents dans moins de 10 % des cas.

### **Anticorps anti-U1 RNP :**

Présents dans environ 30 % des cas de LES. Ils sont détectés de façon isolée dans 95 % des cas de connectivites mixtes, et plus rarement dans les sclérodermies (15 %).

### **Anticorps anti-SS-A/Ro :**

Présents dans environ 35 % des cas de LES. Chez la femme enceinte, ils sont associés à un risque de bloc auriculo-ventriculaire chez le fœtus ou le nouveau né. Les anticorps anti-SS-A/Ro ne sont pas toujours détectés lors du dépistage des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte. Il est donc recommandé de les prescrire nommément pour que le laboratoire réalise d'emblée une technique d'identification.

### **Anticorps anti-SS-B/La :**

Présents dans environ 15 % des cas de LES, le plus souvent associés aux anticorps anti-SS-A/Ro.

## Anticorps anti-nucléosomes

Ils sont fréquents chez les patients atteints de LES. Leur recherche n'a d'intérêt qu'en absence d'anticorps anti-ADN natif.

## Anticorps anti-histones

Leur recherche est souvent demandée pour aider au diagnostic de lupus induit par les médicaments. Cependant, si ces anticorps sont présents chez environ 90 % des patients avec lupus induit, ils sont aussi fréquemment observés chez les patients avec LES ou présentant d'autres pathologies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde. Leur valeur diagnostique est donc limitée.

## 2. Autres autoanticorps

Les **anticorps anti-phospholipides** sont présentés dans le chapitre du syndrome des anti-phospholipides.

La recherche des **anticorps anti-ribosomes** peut présenter un intérêt dans le cas où la recherche des marqueurs précédemment cités est négative.

La recherche des **complexes immuns circulants** n'a aucune valeur diagnostique ou pronostique.

## 3. Suivi biologique

Il n'y a pas de corrélation entre le titre des anticorps antinucléaires et l'activité du LES (ou d'une autre connectivite). La répétition de cet examen au cours du suivi n'est pas recommandée.

La surveillance du titre des anticorps anti-ADN natif est justifiée car c'est un marqueur de l'activité de la maladie (en prenant soin de conserver la même technique de dosage).

## B. Syndrome des anti-phospholipides

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est défini par l'association de critères cliniques et de critères biologiques. Les critères biologiques incluent la présence persistante d'anticorps anti-cardiolipides et/ou d'anticorps anti- $\beta_2$  glycoprotéine 1 ( $\beta_2$ -GP1), et/ou de lupus anticoagulant (anticoagulant circulant de type lupique). En pratique, la recherche de ces trois marqueurs biologiques doit être réalisée en parallèle et leur positivité confirmée par une deuxième recherche effectuée au moins 12 semaines après la première.

### 1. Anticorps anti-cardiolipides et anticorps anti- $\beta_2$ -GP1

Ils sont le plus souvent de classe IgG. Il n'est pas recommandé de rechercher les anticorps de classe IgM en première intention.

Les résultats d'anticorps anti-cardiolipides sont rendus en unités internationales de Harris appelées UGPL pour les IgG, et UMPL pour les IgM. Le coefficient de variation inter-laboratoire est élevé. Les variations de titre doivent donc être interprétées avec prudence si le dosage est réalisé dans deux laboratoires différents, même si c'est avec le même réactif.

## 2. Autres anticorps anti-phospholipides

D'autres anticorps ont été décrits dont les anticorps anti-prothrombine, anticorps anti-annexine V, anticorps anti-phosphatidyléthanoline. Leur place dans le diagnostic du SAPL reste à préciser.

## 3. Suivi biologique

Le suivi de ces anticorps a peu d'intérêt pour évaluer le risque de récurrence des accidents thrombotiques, car leurs taux évoluent peu.

## C. Maladie de Wegener et autres vascularites auto-immunes

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des marqueurs biologiques utiles au diagnostic et au suivi de ces vascularites.

## 1. Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Le dépistage des ANCA est réalisé par immunofluorescence indirecte sur polynucléaires neutrophiles. En cas de dépistage positif, il est indispensable d'identifier précisément la spécificité des ANCA : anticorps anti-myéloperoxydase (MPO) ou anticorps anti-protéinase 3 (PR3) par une technique immunoenzymatique. Cinq pour cent des sérums donnant un résultat négatif par immunofluorescence peuvent néanmoins contenir des anticorps anti-MPO ou anti-PR3.

Les résultats rendus en unités arbitraires (UA) ne sont pas comparables lorsqu'ils sont obtenus avec des réactifs différents.

Les anticorps anti-PR3 sont très évocateurs de la maladie de Wegener. Les anticorps anti-MPO sont surtout observés dans la maladie de Churg et Strauss, la polyangéite microscopique et les glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes.

## 2. Suivi biologique

Le taux des anticorps anti-PR3 et des anticorps anti-MPO diminue généralement sous traitement et remonte souvent en cas de rechute. Leur mesure répétée a donc un intérêt, à condition d'être réalisée avec la même technique et le même réactif.

## D. Syndrome de Gougerot-Sjögren

Les anticorps antinucléaires sont fréquemment observés. Ce sont principalement des anticorps anti-SS-A/Ro (60 %), souvent associés à des anticorps anti-SS-B/La (40 %). Les anticorps anti-SS-A/Ro doivent être prescrits nommément pour que le laboratoire réalise d'emblée une technique d'identification. Le taux de ces anticorps ne semble pas varier au cours de l'évolution clinique. Il n'est donc pas nécessaire de répéter leur dosage.

Les facteurs rhumatoïdes sont habituellement présents à titre élevé.

## E. Sclérodémie et syndrome CREST (Calcinose, syndrome de Raynaud, Sclérodactylie, atteinte œsophagienne, Télangiectasies)

Certains anticorps antinucléaires sont importants pour le diagnostic :

### **Anticorps anti-centromère**

Ils sont présents dans 80 à 90 % des CREST et sont très évocateurs de cette forme de sclérodémie ;

### **Anticorps anti-Scl-70 et anti-topo-isomérase I**

Ils sont présents dans 20 à 70 % des cas de sclérodémie systémique, et sont très évocateurs de cette maladie ;

## **Anticorps anti-nucléolaires**

Ils sont observés dans les formes systémiques de sclérodermie.

Le taux de ces anticorps ne semble pas varier au cours de l'évolution clinique. Il n'est donc pas nécessaire de répéter leur dosage.

## **F. Maladies musculaires inflammatoires : polymyosites, dermatomyosites**

Différents anticorps anti-ARNt-synthétases peuvent être détectés dans ces pathologies, mais leur fréquence est faible : < 30 % pour les anticorps anti-Jo-1 (anti-histidyl-ARNt synthétase), et < 5 % pour les autres anticorps anti-ARNt-synthétases (PL-7, PL-12) ou les autres spécificités (Mi-2, PM/Scl).

Il est recommandé de les prescrire nommément pour que le laboratoire réalise d'emblée une technique d'identification.

Le taux de ces anticorps ne semble pas varier au cours de l'évolution clinique. Il n'est donc pas nécessaire de répéter leur dosage.

## **G. Polyarthrite rhumatoïde**

Il est recommandé de rechercher les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-peptides citrullinés en parallèle.

### **1. Facteurs rhumatoïdes**

Leur sensibilité diagnostique pour la polyarthrite rhumatoïde est d'environ 80 % mais ils sont aussi présents dans d'autres pathologies, rhumatismales ou infectieuses.

Les appellations "*test au latex*" ou "*test de Waaler-Rose*" ne doivent plus être utilisées dans la prescription. Le clinicien doit seulement mentionner : recherche de "*facteurs rhumatoïdes*".

### **2. Anticorps anti-protéines ou peptides citrullinés**

En fonction des avancées dans la caractérisation de l'antigène cible, ces anticorps ont reçu successivement plusieurs appellations : anticorps anti-périnucléaires, anti-"kératine", anti-*stratum corneum*, anti-filagrine, anti-peptides citrullinés et anti-protéines citrullinées. Il est souhaitable de privilégier la recherche des anticorps anti-peptides citrullinés, nommés anticorps anti-CCP. Leur spécificité pour la polyarthrite rhumatoïde est supérieure à 90 %, et leur sensibilité de l'ordre de 80 %.

Les anticorps anti-protéines ou peptides citrullinés sont des marqueurs précoces de la polyarthrite rhumatoïde. Ils ont également une bonne valeur pronostique car les taux élevés sont associés aux formes érosives.

### **3. Suivi biologique**

Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt de répéter leurs dosages.

## Principaux autoanticorps à rechercher dans les maladies auto-immunes systémiques

	ANA	ADNn
Lupus érythémateux systémique	■	■
Connectivite mixte	■	
Syndrome des "anti-phospholipides"	■	■
Granulomatose de Wegener et autres vascularites auto-immunes		
Syndrome de Gougerot-Sjögren	■	
Sclérodermie, Syndrome CREST	■ ■ Centromère	
Polymyosite et dermatomyosite	■	
Polyarthrite rhumatoïde	■	

### Légende :

ANA : anticorps anti-nucléaires, ADNn : ADN natif, ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, aCL : anti-cardiolipides, β2-GP1 : bêta2-glycoprotéine 1,

ENA	aCL β2-GP1 LA	ANCA (dépistage) et MPO/PR3	FR CCP
■ Sm; U1 RNP SS-A/Ro; SS-B/La	■		
■ U1 RNP			
	■		
		■	
■ SS-A/Ro SS-B/La			
■ Scl-70			
■ Jo-1			
			■

LA : lupus anticoagulant, ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, MPO : myéloperoxydase, PR3 : protéinase 3, FR : facteurs rhumatoïdes, CCP : peptides cycliques citrullinés

## **European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI), groupe France :**

*Nadia BELMATOUG, Georges CHYDERIOTIS,  
Emmanuel CLAUDEL, Nicole FABIEN, Capucine LUCAS,  
Lucile MUSSET, Nils-Olivier OLSSON, Bach-Nga PHAM*

Ce document de travail a été conçu comme une aide à la prescription et à l'interprétation des examens en auto-immunité. Son but est d'améliorer la qualité et la pertinence des résultats biologiques inclus dans les arbres de décision diagnostiques et thérapeutiques dans le cadre des maladies auto-immunes systémiques.