

Auto-anticorps : quand les demander ?

Leur recherche doit être motivée par un contexte clinico-biologique évocateur.

Ce sont des anticorps synthétisés par l'organisme et dirigés contre les auto-antigènes (antigènes du soi), principalement des acides nucléiques et des protéines (encadré 1). Ces auto-antigènes peuvent être spécifiques ou non spécifiques d'organes, dirigés contre un antigène présent dans de nombreux tissus.

Quand les demander ?

Devant un tableau clinico-biologique d'emblée évocateur d'une maladie auto-immune particulière (p. ex., une femme jeune ayant des arthralgies inflammatoires et un vespertilio, faisant suspecter un lupus érythémateux) pour conforter le diagnostic.

Devant des manifestations systémiques, dont l'ensemble n'oriente pas vers une maladie auto-immune spécifique (arthralgies et myalgies diffuses associées à une altération de l'état général et un syndrome inflammatoire chez un homme d'âge moyen).

Systématiquement dans certains bilans étiologiques : hypothyroïdie de la femme jeune, où les anticorps antithyroïdiens orientent vers une thyroïdite auto-immune ; anomalies des tests hépatiques inexplicables où les anticorps antimitochondries font évoquer une cirrhose biliaire primitive ; thromboses récidivantes chez un sujet jeune où des anticorps antiphospholipides sont en faveur d'un syndrome des antiphospholipides.

Leur absence n'exclut pas le diagnostic de la maladie auto-immune suspectée, notamment au début de l'affection. En outre, ils ne sont pas constants dans toutes les maladies auto-immunes ; leur détection dépend de la technique utilisée et du seuil de chaque

Deux types d'auto-anticorps

- **Les auto-anticorps spécifiques d'organes** (tableau 2) retrouvés dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes, comme les anticorps antithyroïdiens dans les thyroïdites auto-immunes ou les anticorps antifacteur intrinsèque dans la maladie de Biermer (tableau 1).
- **Les auto-anticorps non spécifiques d'organes**, comme les anticorps antinucléaires ou les anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA), présents dans les maladies systémiques, comme le lupus érythémateux systémique ou les vascularites. Les plus utilisés sont les anticorps antinucléaires, les anticorps antiphospholipides et les ANCA.

laboratoire ; enfin, un déficit immunitaire constitutionnel ou acquis (comme l'infection par le VIH ou un traitement par corticoïdes) peut les masquer.

Leur présence ne signe pas une maladie auto-immune, on peut les retrouver dans certaines inflammations non spécifiques, comme une infection virale par le VIH ou le parvovirus B19, au cours des néoplasies et des hémopathies. Ils peuvent être induits par certains médicaments et sont plus fréquents après 60 ans (tableau 1).

En l'absence de manifestations cliniques caractéristiques, ils sont parfois détectés plusieurs mois ou années avant une véritable maladie auto-immune. Ainsi, des anticorps

antithyroïdiens chez un patient sans signe de dysthyroïdie peuvent précéder l'apparition d'une hypothyroïdie, il en est de même pour les anticorps antinucléaires anticipant un lupus ou les anticorps anti-CCP vis-à-vis de la polyarthrite rhumatoïde. Dans ce cas, on propose une surveillance clinique régulière et des contrôles biologiques répétés.

Anticorps antinucléaires

Deux méthodes sont habituellement utilisées pour les rechercher : l'immunofluorescence indirecte (IFI), et l'*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

TABLEAU 1 PATHOLOGIES POUVANT ÊTRE ASSOCIÉES À DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

Infektions virales	VIH ; VHC ; parvovirus B19 ; mononucléose infectieuse
Cancers	- Lymphomes ; LLC ; Waldenström - Leucémies aiguës - Cancers ; syndrome myéloprolifératif
Médicaments	β-bloquants, isoniazide, procainamide, interféron, anti-TNFα, minocycline
Sujets sains	Âge > 60 ans
Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes	Connectivite mixte (SHARP) ; syndrome de Gougerot-Sjögren ; myosites inflammatoires ; sclérodermie ; LES ; vascularites systémiques
Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Thyroïdites auto-immunes ; myasthénie ; cirrhose biliaire primitive ; hépatites auto-immunes ; sclérose en plaques

* Service de médecine interne, hôpital Jean-Verdier, université Paris 13, 93140 Bondy.
arsene.mekinian@jvr.aphp.fr

L'ESSENTIEL

- **La détection d'un auto-anticorps** est importante pour le diagnostic d'une maladie auto-immune, mais, négative, elle ne l'exclut pas.
- **Par ailleurs, leur présence n'est pas synonyme** de maladie auto-immune.
- **On en distingue 2 types** : les auto-anticorps spécifiques d'organes et les non spécifiques d'organes comme les anticorps antinucléaires ou les anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA), présents dans les maladies systémiques, comme le lupus érythémateux systémique ou les vascularites.

L'IFI, méthode très sensible, mais peu spécifique, est utilisée comme test de dépistage. La fluorescence observée en IFI peut avoir différents aspects (homogène, moucheté ou nucléolaire) qui correspondent à diverses spécificités (cibles) des anticorps. Par exemple, la fluorescence homogène est typiquement associée aux anticorps anti-DNA (évocateur d'un lupus érythémateux systémique), alors que, mouchetée, elle correspond à des auto-anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ECT) qu'on trouve dans plusieurs maladies auto-immunes (tableau 3). Le seuil de positivité pour les anticorps antinucléaires habituellement retenu est supérieur à 1/160, et la caractérisation de l'anticorps sera alors complétée pour déterminer le type précis, le plus souvent à l'aide d'ELISA. Contrairement à l'IFI, les résultats obtenus avec ELISA sont quantitatifs.

ANCA

Ils sont dirigés contre des antigènes localisés dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Leur recherche est habituellement motivée par un contexte clinico-biologique (encadré 2) et fait appel le plus souvent à l'IFI et ELISA. L'IFI, plus sensible mais moins spécifique qu'ELISA, est utilisée pour dépister. L'aspect en fluorescence est de deux types : cytoplasmique (c-ANCA) et péri-nucléaire (p-ANCA). Les c-ANCA correspondent habituellement en ELISA à des anticorps antiprotéinase 3 (anti-PR3), et les p-ANCA à des anticorps antimyélopéroxydase (anti-MPO).

Les ANCA sont utiles au diagnostic et au suivi des vascularites systémiques ANCA-positives, parmi lesquelles la polyangéite avec granulomatose (anciennement granulomatose de Wegener), la polyangéite microscopique, la glomérulonéphrite paucimmune isolée, le syndrome de Churg-Strauss.

Les c-ANCA anti-PR3 sont présents chez plus de 90 % des patients ayant une polyangéite

TABLEAU 2 PRINCIPAUX AUTO-ANTICORPS SPÉCIFIQUES D'ORGANES (LISTE NON EXHAUSTIVE)	
Affections spécifiques d'organes	Auto-anticorps spécifiques d'organes
Maladies digestives et hépatobiliaires	
Maladie de Biermer	Anticellules pariétales gastriques
	Antifacteur intrinsèque
Maladie cœliaque	Antitransglutaminase
	Antigliadine
Cirrhose biliaire primitive	Antimitochondries M2
Hépatite auto-immune	Anti-LKM1
	Anti-actine
Cytopénies auto-immunes	
Purpura thrombopénique immunologique	Antiplaquettes (MAIPA/Dixon)
Anémie hémolytique auto-immune	Antiglobules rouges (Coombs)
Pemphigoïde bulleux	Antimembrane basale cutanée
Maladies endocriniennes	
Maladie d'Addison	Antisurrénaux
Diabète insulinodépendant	Anti-ilots de Langerhans
	Anti-GAD II
Thyroïdite de Hashimoto	Antithyroglobuline/antithyroperoxydase
Thyroïdite de Basedow	Antirécepteur de la TSH
Maladies neurologiques	
Myasthénie	Antirécepteur de l'acétylcholine
Polyradiculonévrite aiguë	Antiganglioside (MI GD1a GM2)
Polyneuropathie chronique	Antiganglioside (GD1b GD2 GD3 GT1b)
	Antimyéline (MAG)
Encéphalite limbique	Anti-Hu

TABLEAU 3 ASPECT DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES SUR CELLULES HEP-2*		
Aspect (IFI)	Auto-anticorps (après caractérisation)	Maladie auto-immune associée
Homogène	Anti-DNA natif	Lupus
	Antihistones	Lupus induit
	Antinucléosomes	Lupus
Moucheté	Anti-Sm	Lupus
	Anti-RNP	Syndrome de Sharp/lupus
	Anti-SSA/SSB	Syndrome de Sjögren/lupus
	Anti-Scl70	Sclérodémie diffuse
Nucléolaire	Anti-Pmscl	Scléromyosite
	Anti-ARNpolymérase I	Sclérodémie diffuse
Centromérique	Anticentromères	Sclérodémie limitée (CREST)

* L'aspect nucléaire à l'IFI permet de s'orienter vers la spécificité de l'anticorps et la maladie associée

avec granulomatose, les p-ANCA anti-MPO chez 60-75 % des malades avec une polyangéite microscopique et 40 % des patients

avec un syndrome de Churg-Strauss. Les ANCA sont en revanche habituellement absents dans la périartérite noueuse.

2. Circonstances où la recherche des ANCA est indiquée

- Altération inexpliquée de l'état général
- Purpura vasculaire (infiltré)
- Nécrose cutanée
- Gangrène ou ulcère digital
- Asthme sévère et/ou tardif
- Arthralgies inexpliquées d'horaires inflammatoires
- Myalgies
- Mono- ou polyneuropathie
- Syndrome pneumo-rénal
- Hématurie et/ou protéinurie
- Syndrome inflammatoire inexpliqué

3 Circonstances où la recherche des anticorps antiphospholipides est indiquée

- Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes
- Thromboses de siège inhabituel (veine cave, sus-hépatique, autre)
- Thrombose artérielle avant 45 ans
- Thrombose veineuse avant 45 ans
- Avortements spontanés précoces (≥ 3)
- Mort fœtale (> 10 semaines d'aménorrhée)
- Prééclampsie ou éclampsie inférieure à 34 semaines d'aménorrhée
- *Livedo racemosa*
- Thrombopénie inexpliquée
- TPHA négatif-VDRL positif
- Lupus érythémateux systémique

Anticorps antiphospholipides

Il faut les rechercher dans les situations évocatrices d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL primaire ou associé, encadré 3). Plusieurs techniques :

- sérologie syphilitique : TPHA-VDRL, avec un VDRL positif et un TPHA négatif (fausse sérologie syphilitique positive) ;
- test fonctionnel à la recherche d'un anticoagulant circulant lupique (temps de céphaline activée allongé et pas de correction de cet allon-

gement par l'adjonction de plasma témoin) ;

- anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL, ou > 99^e percentile, ELISA) ;
- anticorps anti-bêta2GP1 (IgG et/ou IgM) présents à un titre > au 99^e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle (ELISA).

Du fait de l'hétérogénéité des antigènes au cours du SAPL, ces différents tests sont complémentaires et doivent être associés. Des anticorps antiphospholipides isolés en l'absence de manifestations cliniques ne

suffisent pas pour poser le diagnostic de SAPL. Cela peut être considéré comme un portage asymptomatique. ●

RÉFÉRENCES

1. Arnaud L, Amoura Z. Conduite à tenir devant une recherche positive d'anticorps antinucléaires. In: Rousset H, Vital Durand D, Dupont JL, Pavic M, eds. *Diagnosics difficiles en médecine interne*, 3^e éd. Paris: Maloine; 2008.
2. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.