



6. Auto-immunité

Principaux auto-anticorps associés aux maladies auto-immunes systémiques et spécifiques d'organes.



IBC'LAB

INSTITUT DE BIOLOGIE CLINIQUE
UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

INTRODUCTION

Maladies auto-immunes (MAI)

Les MAI touchent **5 à 7%** de la population et représentent la **3ème cause de morbidité** dans les pays industrialisés. Plus fréquentes chez les femmes que les hommes (75% > 25%), elles peuvent survenir à tout âge et regroupent plus d'une centaine de maladies souvent chroniques pouvant atteindre tous les organes. Elles nécessitent une surveillance longue et un traitement complexe.

Des facteurs génétiques, immunologiques, hormonaux, environnementaux (virus et bactéries) peuvent jouer un rôle dans leur déclenchement.

Leur diagnostic repose sur des éléments **cliniques et biologiques**, parfois complétés de données génétiques et d'imagerie.

L'apport essentiel du laboratoire consiste à détecter les nombreux auto-Ac pouvant être présents au cours des MAI.

Classification des maladies auto-immunes

■ MAI systémiques (atteintes simultanées de plusieurs organes = connectivites)

- **Lupus érythémateux disséminé (LED)** (certaines articulations, peau, rein, ...)
- **Syndrome de Gougerot-Sjögren** (glandes exocrines)
- **Polyarthrite rhumatoïde** (articulations)
- **Sclérodémie, sclérose progressive systémique** (peau)
- **Myosite et dermatopolymyosite** (muscles)
- **Vascularites** (vaisseaux)

■ MAI spécifiques d'organe

- **Foie** *Cholangite biliaire primitive (CBP), Hépatite Autoimmune (HA)*
- **Estomac** *Anémie de Biermer, Gastrite autoimmune*
- **Pancréas** *Diabète insulino-dépendant (type 1)*
- **Intestin** *Maladie coeliaque, Crohn, Rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)*
- **Thyroïde** *Maladie de Basedow, Thyroïdite d'Hashimoto*
- **Rein - Poumons** *Vascularite à GBM (Goodpasture), Granulomatose avec polyangéite (Wegener)*
- **Peau** *Pemphigus vulgaire, Pemphigoïde bulleux, Epidermolyse bulleuse,...*
- **Jonction neuromusculaire** *Myasthénie*

■ Syndrome de chevauchement

Principales familles d'auto-anticorps

Principales familles d'autoanticorps

■ Anticorps anti-(antigènes) nucléaires (ANA = FAN)

Principal intérêt diagnostique. Quand les rechercher ?

Diagnostic des MAI non spécifiques d'organes (connectivites, Sjögren, LED, sclérodermies, myosites,...) **et des MAI spécifiques d'organes** (CBP, thyroïdites auto-immunes...)

■ Anticorps anti-cytoplasmes de polynucléaires neutrophiles (ANCA)

■ Evaluation du pronostic d'une glomérulonéphrite rapidement progressive

■ Bilan diagnostique de manifestations cliniques évoquant une vascularite nécrosante primitive

Altération inexplicée de l'état général, purpura vasculaire, nécrose cutanée, gangrène ou ulcère digital, asthme sévère ou tardif, arthralgies inexplicées de type inflammatoire, myalgies, mono- ou polyneuropathie, manifestations rénales, sinusiennes ou pulmonaires, syndrome inflammatoire d'origine inexplicée.

Principales familles d'autoanticorps

▪ Anticorps anti-cytoplasmes de polynucléaires neutrophiles (ANCA) *(suite)*

▪ Anticorps dirigés contre les phospholipides (anti-phospholipides) et leurs cofacteurs protéiques

▪ Anticorps anti-CCP (anti-peptides cycliques citrullinés) et Anticorps dirigés contre le fragment constant (Fc) des IgG humaines et/ou animales = facteur rhumatoïde

▪ Anticorps anti-tissus ou anti-cellules

Principal intérêt diagnostique. Quand les rechercher ?

▪ **Diagnostic*des MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)**

La RCUH s'associe à la présence de p-ANCA atypiques et à l'absence d'ASCA (Ac anti-*Saccharomyces cerevisiae*). La maladie de Crohn s'associe à la présence d'ASCA le plus souvent en l'absence de p-ANCA atypiques.

** La prescription des ANCA dans le cadre des MICI ne s'inscrit qu'en seconde intention quand les données histologiques ne permettent pas de trancher entre Crohn et RCUH*

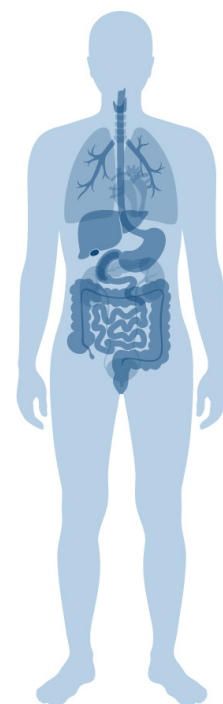
Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes, thromboses de siège inhabituel (veine cave, sus-hépatique, autre), thrombose artérielle < 45 ans, thrombose veineuse < 45 ans, avortements spontanés précoces (≥3), mort foetale (> 10 semaines d'aménorrhée), prééclampsie ou éclampsie inférieure à 34 semaines d'aménorrhée, thrombopénie inexplicée, TPHA négatif-VDRL positif, lupus érythémateux systémique.

Marqueurs de la **polyarthrite rhumatoïde**

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Messages généraux importants

- La présence d'auto-AC ne signifie pas systématiquement l'existence d'une MAI. Ils sont retrouvés chez des sujets sains mais le plus souvent à des taux modérés. En cas de screening positif (FAN), le choix de l'immunodot par le biologiste est fonction de l'image mais aussi de la clinique. **Il est donc impératif de toujours notifier les renseignements cliniques lors d'une demande de recherche d'autoanticorps.**
- En cas de screening positif, l'identification et le titrage des FAN et des ANCA sont réalisés **automatiquement** par notre laboratoire ([lecture des protocoles](#))
Délais de réponse : Screening : 2-3 jours - Identification et titrage : 5 jours
- **Des FAN à bas titre ($\leq 1/80$) peuvent être présents chez des adultes en bonne santé.** La présence de ces auto-AC en l'absence de toute manifestation clinique n'a le plus souvent pas de signification surtout en cas de titre faible.
- Plus le titre des FAN est élevé, plus la valeur prédictive positive en faveur d'une connectivité est élevée.
- Le dosage des FAN et des ANCA est **à éviter en l'absence de clinique évocatrice** d'une connectivité ou d'une maladie inflammatoire; **ils ne doivent pas faire partie d'un bilan de santé systématique**



Nomenclature

La nomenclature INAMI autorise la réalisation de tests complémentaires devant la positivité de certains dépistages

Règle de cumul pour les auto-Ac :

- Le titrage des anticorps anti-tissulaires n'est possible que si la recherche est positive.
- Le titrage des anticorps anti-nucléaires ou anti-cytoplasmiques n'est possible qu'en cas de recherche positive.
- L'identification des anticorps anti-nucléaires ou anti-cytoplasmiques par les techniques immunoblot ou immunodot n'est possible qu'en cas de recherche positive.

Selon les règles de l'INAMI, il est important de savoir que le nombre d'anticorps anti-tissus à caractériser est de maximum 4.

Le tableau ci-après reprend les **principaux auto-Ac associés aux MAI systémiques et spécifiques d'organes**. Ces Ac sont réalisés au laboratoire IBC à l'exception de ceux précédés par un astérisque (*) qui font l'objet d'une sous-traitance

Les AC avec grande valeur diagnostique sont indiqués en rouge



▼ Pathologie	▼ Anticorps	▼ Commentaires
MALADIES DE SYSTEME		
<p>Lupus érythémateux disséminé (LED)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-dsDNA¹ ▪ Ac anti-nucléosomes ▪ Ac anti-Sm, RNP, SSA 	<ul style="list-style-type: none"> • Les Ac anti dsDNA sont positifs dans 50 à 70 % des cas de lupus mais sont retrouvés aussi dans certains cas de polyarthrite rhumatoïde, de lupus discoïde, connectivites, maladies auto-immunes (anémies, thyroïdites), dans les hépatites virales, les hépatites chroniques actives ainsi que chez certains sujets normaux (sujets âgés surtout) • Les Ac anti-Sm sont rarement mis en évidence (Europe < USA) mais sont spécifiques du lupus • Les AC anti-nucléosomes sont utiles pour le diagnostic d'un lupus précoce (présents chez 10 à 30 % des lupiques n'ayant pas encore développé d'anticorps anti dsDNA)
<p>Lupus médicamenteux</p> <p><i>(pex. procainamide, hydralazine, chlorpromazine ou quinidine).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-histones 	<ul style="list-style-type: none"> • Les AC anti-histones sont recherchés quand le FAN est positif avec Ac anti-ds-DNA et nucléosomes négatifs • Habituellement pas d'autres auto-Ac dans le lupus médicamenteux
<p>Syndrome de Gougerot Sjögren</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-SSA ▪ Ac anti-SSB 	<p>Les Ac anti SSA/SSB sont positifs ds</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70 à 95% des cas de Sjögren primaire • 10 à 30 % des cas de lupus. • 30 % des cas de lupus discoïde. • 10 à 15 % des Sjögren consécutifs à la polyarthrite rhumatoïde. • plus rarement dans les cas de sclérodémie et polymyosite. <p>• Les grossesses des patientes présentant des Ac anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB peuvent se compliquer d'un lupus néonatal.</p>
<p>Connectivite mixte (MCTD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-RNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Les Ac anti-RNP sont positifs dans 95 à 100 % des cas de connectivite mixte (marqueur de spécificité) et dans 30 % des cas de lupus. • Dans le LED, la présence d'Ac anti-RNP est associée à une myosite et un Raynaud avec atteinte lupique moins sévère
<p>Polymyosites, dermatomyosites</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-Jo1 ▪ Ac anti-SRP ▪ Ac anti-PL7, PL12 	<p>Les Ac anti-Jo1 sont positifs dans 25 à 35 % des polymyosites et dermatomyosites.</p>
<p>Sclérodémie systémique diffuse</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-Scl 70 = antitopoisomérase ▪ Ac anti-fibrillarine ▪ Ac anti-ARN polymérase III (anti RNAP3) 	<p>Les Ac anti-Scl 70 se rencontrent ds</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 à 30 % des cas de sclérodémie (marqueur de spécificité). • plus rarement dans le syndrome de CREST. • dans certains cas de syndrome de Raynaud, syndrome de Sjögren, lupus, polyarthrite rhumatoïde, connectivité mixte.

¹ dsDNA : double-stranded DNA



MALADIES DE SYSTEME

CREST syndrome <i>Calcinose-Raynaud-Dysmotilité oesophagienne - Sclérodactylie - Télangiectasie</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-centromères (A/B) 	
Syndrome des antiphospholipides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-β2 glycoprotéine 1 IgG/IgM ▪ Ac anti-cardiolipine IgG/IgM ▪ (*) Anticoagulant lupique 	
Polyarthrite rhumatoïde	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-peptides citrullinés (anti-CCP) ▪ Facteurs rhumatoïdes 	<p>Les anticorps anti-CCP sont plus précoces que le Facteur Rhumatoïde dans un tiers des cas. Durant la phase pré-polyarthrite rhumatoïde la sensibilité du CCP est de 34% et la spécificité de 98%.</p> <p>La valeur prédictive positive (VPP) des deux anticorps associés pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est de 91-100%.</p>



FOIE

Cirrhose biliaire primitive (CBP) <i>Femme (40-60 ans) dans 90 % des cas. Prurit, fatigue, douleur hychondre doit. Ictère après quelques temps. Biol : élévation IgM polyclonale sérique</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-mitochondries de type M2 = PDH ▪ Ac anti-gp210 et anti-Sp100 	<p>Les Ac anti mito M2 sont les plus sensibles et les plus spécifiques. Se retrouvent dans pratiquement tous les cas de CBP (97%) y compris les formes asymptomatiques (marqueur précoce et prédictible de la pathologie). Pas de corrélation entre le titre et l'activité de la maladie</p> <p>Les Ac anti-gp210 et anti-Sp100 sont trouvés chez 40% des patients et chez > 60% des patients CBP sans Ac anti M2</p>
Hépatite auto-immune *(HAI) de type I <i>Tout âge, sévérité variable</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-muscle lisse type F-actine ▪ Ac anti-Soluble Liver Antigen = SLA/LP 	<p>Les Ac anti-muscles lisses de type actine se rencontrent dans 50-80% des HAI-1. A titre faible, ils se retrouvent dans d'autres affections telles que : hépatites virales et médicamenteuses, dans la MNI, dans les cholangites biliaires primitives. Occasionnellement ils se retrouvent chez l'individu sain.</p> <p>Les Ac anti SLA/LP sont très spécifiques et de mauvais pronostic (récidives, sévérité).</p>

10 - 15 % des CBP développent une HAI secondaire (overlap) avec AC SLA/LP positifs -> **il est intéressant de tester les Ac SLA/LP 1X/an en cas de CBP** pour exclure le développement d'une HAI

Hépatite auto-immune* (HAI) de type II <i>Surtout enfants et jeunes adultes, souvent sévère</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac anti-réticulum endoplasmique = anti-microsomes du foie et du rein = anti-LKM 1 ▪ Ac anti-cytosol = anti-LC1 	<p>Les AC anti-LKM1 sont présents dans 85% des HAI-2, dans 6-10% des HCV ou HBV et dans les hépatites médicamenteuses</p> <p>Les Ac anti-LC1 ont un titre corrélé à l'activité clinique.</p>
---	---	--

! ATTENTION : Un titre élevé d'anti-LKM1 peut masquer les Anti-LC1

* Il est essentiel de savoir différencier l'HAI des autres hépatites chroniques, car un traitement immunosuppresseur est souvent efficace. En l'absence de traitement, elle a un pronostic relativement sombre avec une survie qui ne dépasse guère les 10% à dix ans.



ESTOMAC

Gastrite autoimmune

(destruction des cellules pariétales par les lymphocytes TH1 auto-ré-actifs, augmentation du risque d'adénocarcinome de l'estomac)

Anémie de Biermer

- Ac anti-cellules pariétales
- (*) Ac anti-facteur intrinsèque

Ac anti-cellules pariétales sont retrouvés dans 90% des anémies de Biermer (complication fréquente de la gastrite auto-immune) et dans 50-70% des gastrites autoimmunes

- titre non corrélé avec la sévérité de la maladie
- peu spécifiques : retrouvés aussi dans d'autres maladies endocrines auto-immunes (Hashimoto, Addison, Basedow,...)
- détectables dans 25-47% des gastrites chroniques à *Helicobacter Pylori*
- peuvent apparaître après traitement de l'HCV par l'interféron α
- présents chez les individus sains (5-10%) et la prévalence augmente avec l'âge

Ac anti-facteur intrinsèque (FI)

Contribue à la mise au point d'une carence en B12. Plus de la moitié des patients avec anémie pernicieuse possède des AC anti-FI



PANCREAS

Diabète insulino-dépendant

- (*) Ac anti-ilôts de Langerhans
- (*) Ac anti-glutamate-décarboxylase =GAD65
- (*) Ac anti-tyrosine-phosphatase = IA2

Ac anti-ilôts de Langerhans

- Dépistage précoce de pré-diabète (stade préclinique) LADA
- Facteur prédictif de l'évolution vers l'insulinodépendance
- VPP élevée surtout si risque familial apparentés du 1er degré
- Risque d'autant plus élevé que le nombre d'Ac détecté est élevé
- Peu d'intérêt pour le suivi car ils disparaissent.



INTESTINS

Maladie cœliaque intolérance au gluten

- Ac IgA anti-transglutaminase (tTg IgA)
- Ac IgG anti-gliadine (GDP IgG)

IgA transglutaminases et IgG gliadine
Marqueurs de la maladie cœliaque (intolérance au gluten)

- Détection précoce de l'intolérance au gluten
- Après 6-12 mois de régime sans gluten, les Ac sont indétectables mais ça ne signifie pas que la muqueuse soit redevenue normale
- Les gliadine IgG sont le meilleur reflet d'une atrophie villositaire persistante.
- Après 3 mois de régime sans gluten, diminution prioritaire des transglutaminases IgA.
- Petits écarts de régime non détectés

IgA transglutaminases

- Faux positifs dans atteintes hépatiques et giardiase
- Spécificité 93-100 %; sensibilité 91-97%
- *!! Doser les IgA totales car déficit en IgA non rare.*

Maladie de Crohn

- (*) Ac anti-saccharomyces cerevisiae IgA/IgG = ASCA
- (*) Ac anti-pancréas exocrine

ASCA : utilité modérée dans le dépistage des MICI de part leur manque de spécificité : s'observe dans 30-50% des maladies cœliaques, dans les Behçet, la CBP et la spondylarthrite ankylosante. Titre non corrélé à l'activité de la maladie

Rectocolite hémorragique

- ANCA de type p-ANCA atypiques



THYROÏDE

Maladie de Basedow

Présence d'Ac anti-récepteurs à la TSH avec hyperstimulation de la thyroïde

■ Ac anti-récepteur de la TSH = TSI

Ac anti-récepteur de la TSH = TSI

- Les TSI sont présents dans 85% des cas de maladie de Basedow. Le dosage permet le diagnostic différentiel entre la maladie de Basedow et les autres causes d'hyperthyroïdie.
- Le taux d'anticorps est corrélé à l'activité de la maladie, il permet un suivi thérapeutique (notamment de l'atteinte ophtalmique)
- S'ils sont présents chez la femme enceinte pendant le troisième trimestre de la grossesse, ils peuvent induire une hyperthyroïdie transitoire chez le nouveau-né (traversée de la membrane placentaire).

- On décrit, dans de rares cas d'hypothyroïdie, la présence d'anticorps anti-récepteurs à la TSH qui bloquent le fonctionnement de la thyroïde.

Thyroïdite d'Hashimoto, Myxœdème primitif

Production d'Ac bloquants avec induction d'apoptose et destruction glandulaire (atrophie et hypothyroïdie)

- Ac anti-thyroxydase = anti-TPO
- Ac anti-thyroglobuline

Ac anti-TPO et Ac anti-thyroglobuline

Un nombre non négligeable de pathologies auto-immunitaires se caractérise par la positivité d'un seul des deux anticorps anti-thyroglobuline ou anti-TPO. **Il semble donc important de réaliser simultanément les deux dosages.**

Hypothyroïdie: La thyroïdite chronique de Hashimoto ne présente pas de caractéristique clinique nette. De plus, les tests endocriniens ne sont généralement que modérément perturbés. Dans ce contexte l'existence d'auto-anticorps anti-thyroglobuline et/ou TPO révèle toute son importance.

Hyperthyroïdie: La présence d'auto-anticorps anti-thyroglobuline et TPO simultanés dans le contexte d'une hyperthyroïdie, oriente vers la maladie de Basedow.

Euthyroïdie: La mise en évidence des anticorps anti-thyroglobuline et/ou TPO au cours de dépistages peut conduire au diagnostic d'une pathologie thyroïdienne infraclinique.



REIN - POUMONS

Vascularite à GBM (Goodpasture)

Glomérulonéphrite rapidement progressive avec hémorragie pulmonaire

- (*) Ac anti-membrane basale glomérulaire
- ANCA

Ac anti-membrane basale glomérulaire
Les titres sont corrélés à l'activité de la maladie et sont utilisés pour monitorer la progression de la maladie

Granulomatose avec polyangéite (Wegener)

- Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (c-ANCA)
- ou (*) ANCA de type anti-protéinase 3 = PR3

Polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex.Churg et Strauss), glomérulonéphrites extracapillaire...

- Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- ou (*) ANCA de type anti-myéloperoxydase = MPO (p-ANCA)



PEAU : dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI)

Pemphigus vulgaire

50-60 ans, mortalité importante sans traitement

- Débute par des érosions douloureuses de la muqueuse orale puis apparition de bulles -> érosions génitales, conjonctivales, nasales -> lésions suintantes croûteuses cuir chevelu, ombilic, région des plis (axillaire, coude, genou) et péri-unguéal
- Bulles fragiles, non tendues, avec signe de Nikolski présent (cicatrisation lente)

- Ac anti-desmosomes
- (*) Ac anti-desmoglérine 1 et 3

Intérêt pronostique

- Titre d'Ac corrélé avec la sévérité de l'affection.
- Disparition des anticorps = guérison (suivi du titre)

Pemphigoïde bulleuse

70% des bullozes sous-épidermiques

- âge moyen 80 ans
- au début prurit
- perte de la cohésion dermoépidermique -> décollement
- bulle tendue
- guérison sans cicatrices

- Ac anti-membrane basale épidermique
- (*) Ac anti-BP 180
- (*) Ac anti-BP 230

Epidermolyse bulleuse

- Ac anti-membrane basale dermique
- (*) Ac anti-collagène VII



JONCTION NEURO-MUSCULAIRE

Myasthénie

- (*) Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine
- (Ac anti-muscles striés)

La recherche des AC anti-récepteurs de l'acétylcholine s'inscrit en 1ère intention si suspicion de myasthénie.

Le diagnostic de myasthénie par les Ac anti-muscles striés n'est actuellement plus recommandé.

Rédaction : Dr N.GILOT

Références

L. Dierge, "Les jeudis de Fleurus", La recherche des anticorps antitissus et spécifiques d'organes, 8 décembre 2016.

Autoantibodies, Y. Shoenfeld, Third Editin, Elsevier.

Petitpierre S. et al, Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne, Rev Med Suisse 2009; 5 : 823-31

Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases, Karsten Conrad, Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity, volume 8-2011

The General Practice Guide to Autoimmune Diseases, EASI, Y. Shoenfeld

C. Le Goff et al, How I explore... Review of principals antibodies. Revue Médicale de Liège (2008), vol. 63, iss. 1, pp. 43-49.

► Nous contacter

Référente auto-immunité

Ph B. Sylvie Goletti

Tél. +32 2 543 00 07