

Valeur diagnostique des anticorps antinucléaires

Ouahiba Bhallil^{1,2,3}, Zineb Tlemçani^{1,2}, Mustapha Mahmoud^{1,2}

¹ Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, faculté de médecine et de pharmacie de Fès

² Laboratoire centrale d'analyses médicales, CHU Hassan II Fès

³ Laboratoire d'immunologie, CHU Hassan II Fès

<ouahiba.bhallil@usmba.ac.ma>

Résumé. Les anticorps antinucléaires (ANA) sont désormais de véritables marqueurs des maladies auto-immunes (MAI), revêtant tout à la fois une valeur diagnostique, voire prédictive (ils sont présents avant l'apparition des symptômes) et pronostic. La recherche et la quantification de certains ANA est partie prenante du suivi thérapeutique, et permettent une meilleure prise en charge des MAI.

Mots clés : anticorps antinucléaires, maladies auto-immunes, diagnostic, pronostic

Les situations cliniques pouvant conduire à la prescription d'une recherche d'anticorps antinucléaires (ANA) sont variées. Ils peuvent ainsi être recherchés en cas de suspicion de maladies auto-immunes (MAI) et/ou au cours du suivi thérapeutique de certaines de ces affections. Cependant, ces ANA ne sont pas spécifiques. Ils peuvent en effet être identifiés chez des sujets sains ou dans d'autres situations de dysrégulation du système immunitaire sans rapport avec une MAI. Il est donc indispensable que l'interprétation des résultats d'ANA soit réalisée en fonction du contexte clinique. Une recherche des ANA positive est complétée par leur identification. Plusieurs méthodes d'identification ont été développées, qui peuvent mettre en évidence la présence des anticorps (Ac) anti-ADNdb, anticentromères ou anti-antigènes nucléaires solubles (anti-SSA/SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70 et anti-Jo). Ces Ac sont identifiés comme étant des critères de diagnostic de MAI [1].

L'objectif de cette mise au point est d'évaluer la place des ANA dans le diagnostic, le suivi et le pronostic des MAI.

Les anticorps antinucléaires font partie des critères diagnostiques

La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliquant le système immunitaire, allié au développement de techniques de dépistage et d'identification plus sensibles, a permis d'affiner le diagnostic de certaines MAI en confirmant leur origine auto-immune et en recherchant l'origine étiologique [1]. Les critères de diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES) proposés par le Collège américain de rhumatologie (1997) sont au nombre de onze, dont deux sont de nature immunologique [2]. La présence de quatre d'entre eux est nécessaire pour poser un diagnostic. Les critères de classification du LES selon le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) ont, quant à eux, été révisés, les paramètres immunologiques étant désormais au nombre de six [3]. Selon le SLICC, le diagnostic de LES est posé en présence de quatre de ces critères (dont au moins un critère clinique et un critère biologique) ou d'une atteinte rénale prouvée par

mt

Tirés à part : O. Bhallil^{1,2},

doi : 10.1684/met.2019.0782

biopsie en faveur du lupus avec présence d'ANA ou d'Ac anti-ADN.

Plus de 95 % des patients atteints de LES présentent des ANA positifs [4]. Ces Ac peuvent même apparaître avant les symptômes cliniques (moyenne de 3,3 ans à 9,4 ans) [5].

Les anticorps antinucléaires donnent une orientation diagnostique

Selon le Collège américain de rhumatologie, l'immunofluorescence indirecte (IFI) est le *gold standard* de la recherche des ANA. Elle est effectuée sur des frottis de cellules Hep-2, qui sont des cellules de carcinome laryngé humain.

Une recherche positive conduit à une recherche de la spécificité de ces Ac. Ainsi, selon l'aspect de la fluorescence, l'immunologiste est orienté vers un certain nombre d'Ac et choisit le test à réaliser en seconde intention pour identifier les cibles antigéniques et poser le diagnostic étiologique [6].

L'aspect de fluorescence homogène du noyau peut orienter vers certaines cibles antigéniques. Cet aspect est en faveur des Ac anti-ADNdb et antinucléosomes, qui sont associés au lupus, et des Ac antihistones, qui n'ont pas d'intérêt en pathologie [7, 8].

Un aspect de fluorescence mouchetée du noyau est en faveur d'un anti-U1-ribonucléoprotéine (RNP), nécessaire au diagnostic de la connectivite mixte ou d'un anti-Sm, qui est spécifique de la maladie de Sclérose systémique (SS), qui est associée à un anti-Ro/SS-A ou à un anti-La/SS-B, qui sont en faveur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ou d'un lupus. Ces Ac constituent un facteur de risque de lupus néonatal [9].

L'Ac anti-PCNA (pour *proliferating cell nuclear antigen*) est rarement observé en dehors du lupus, et peut donner un aspect moucheté à l'IFI sur les cellules Hep2 [9].

Un marquage moucheté du noyau peut être en faveur d'un anti-Mi-2, qui est spécifique de la dermatomyosite auto-immune.

Un aspect nucléolaire évoque soit un anti-PM-Scl, qui est spécifique d'une scléromyosite, ou un anti-Scl-70, qui est associé à la sclérodémie systémique diffuse [9]. Il peut aussi être en faveur d'un anti-ARN polymérase III associé à la sclérodémie [10].

La fluorescence peut montrer un aspect centromérique. Cet aspect est en faveur d'un syndrome CREST¹ [9].

Dans certains cas, la recherche des ANA par IFI sur Hep2 est négative alors qu'une fluorescence cytoplas-

mique est positive. Elle correspond à la présence des Ac en faveur d'une pathologie auto-immune. De fines granulations cytoplasmiques associées aux Ac anti-Jo-1 évoquent une myosite. Les Ac antiribosomes, qui sont fréquemment associés aux ANA au cours du LES, apparaissent comme des granulations fluorescentes fines, très denses, serrées, réalisant presque un aspect homogène du cytoplasme des cellules Hep-2. La fluorescence cytoplasmique de type filamentogranulaire à renforcement périnucléaire évoque une cirrhose biliaire primitive et elle est associée aux Ac antimitochondrie. Un aspect en forme de câble d'actine (les Ac antiactine) évoque une hépatite auto-immune. Les Ac anti-SRP, donnant un aspect cytoplasmique finement granulaire sur les cellules Hep2, sont principalement décrits chez des patients atteints de myopathies nécrosantes auto-immunes [11].

Les anticorps antinucléaires peuvent constituer un marqueur pronostique

L'importance de la place des ANA est aussi démontrée par le fait qu'ils font partie des critères pronostiques des myopathies. Les ANA au cours des myopathies sont associés à des particularités cliniques. Ils permettent de classer les myopathies selon leurs pronostics.

Les Anti-Mi2 caractéristiques des dermatomyosites sont des marqueurs de bon pronostic [12, 13].

Quant aux anti-Jo-1 et anti-SRP (pour *signal recognition particle*), ils constituent un facteur de mauvais pronostic. Ils sont respectivement associés aux myopathies auto-immunes avec fibrose pulmonaire et aux myopathies nécrosantes [14-17].

Les anticorps antinucléaires peuvent être un marqueur du suivi thérapeutique

Une augmentation du titre des anticorps anti-ADNdb peuvent prédire des rechutes en cas de lupus – d'où l'intérêt d'un dosage quantitatif pour la surveillance de la pathologie [18-20].

Conclusion

Le laboratoire d'auto-immunité joue un rôle important dans le diagnostic, le suivi thérapeutique et même dans le pronostic de certaines pathologies. Les ANA ne sont pas spécifiques, d'où l'intérêt d'un dialogue entre le clinicien et l'immunologiste, dans tous les cas, permettant ainsi une meilleure interprétation des résultats.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

¹ Pour « calcinose, phénomène de Raynaud, trouble de la motilité oesophagienne, sclérodactylie et télangiectasie ».

Références

1. Lakomy D, Goetz J. Comment interpréter un résultat d'auto-anticorps ? Les pièges diagnostiques. *RFL* 2016 ; 484(S1):18-21.
2. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64(6):797-808.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64(8):2677-86.
4. Goulvestre C. Anticorps antinucléaires. *Presse Med* 2006 ; 35 : 287-95.
5. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 ; 349(16):1526-33.
6. Damoiseaux JG, Tervaert JW. From ANA to ENA: how to proceed? *Autoimmun Rev* 2006 ; 5(1):10-7.
7. Goetz J. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : 134-41.
8. Kavanaugh AF, Solomon DH, the American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. . Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002 ; 47(5): 546-55.
9. Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruart V. The use of antinuclear antibodies in clinical practice. *Réanimation* 2005 ; 14 : 651-6.
10. Goetz J, Nespola B, Sibilis J. Comment prescrire les auto-anticorps : des indications à la « juste prescription ». *RFL* 2016 ; 484(S1):8-10.
11. Goetz J. Conduite tenir devant une fluorescence cytoplasmique des cellules Hep-2. *RFL* 2006 ; 384 : 5-10.
12. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity* 2005 ; 38 : 79-83.
13. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006 ; 39 : 217-21.
14. Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, et al. Anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2005 ; 38 : 73-8.
15. Gomard-Mennesson E, Fabien N, Cordier JF, et al. Clinical significance of anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo1) autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007 ; 1109 : 414-20.
16. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 73 : 420-8.
17. Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord* 2006 ; 16 : 334-6.
18. Chrétien P, Dauvin M, Hélin P, et al. Comparaison de l'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae*, du test de Farr, et des méthodes immunoenzymatiques pour le dépistage des autoanticorps anti-ADN natif. *Ann Biol Clin* 1994 ; 52 : 645-50.
19. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000 ; 53 : 424-32.
20. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, et al. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39(3):370-8.