

LES AUTO-ANTICORPS

**Dr Modeste KOUMOUVI (Rhumatologie)
Dr Catherine PAULIN (Labo Biologie)
CHG Gayraud Carcassonne**

Maladie auto-immune : définition

Auto-agressivité du système immunitaire vis à vis de ses propres constituants

MAI sont dues à un défaut ou une exagération de la réponse immune normale.

Prévalence : 5-10%

3^e cause de morbidité après affections cardiovasculaires et cancers

AUTO-ANTICORPS : 2 grdes classes

A-ANTICORPS NON SPECIFIQUES D'ORGANE

(anticorps des maladies systémiques)

I- Anticorps des connectivites et apparentés:

- lupus : antiDNA, anti-Sm
- Sclérodemie : anti-Scl 70
- synd de Gougerot-Sjogren : anti-SSA, SSB
- synd antiphospholipides : anti-B2GP, ACL
- PR : FR, anti-CCP

II- Anticorps des vascularites:

- maladie de Wegener : cANCA
- polyangéite microscopique : pANCA

III-Anticorps des affections hépatobiliaires

- Hépatite chronique active : anti-LKM
- Cirrhose biliaire primitive : anti-mitoch
- maladie coeliaque : anti-Endomysium

AUTO-ANTICORPS : 2 grdes classes

B-ANTICORPS SPECIFIQUES D'ORGANE

- thyroïde : anti-TG, anti-TPO
- muscle : anti-récepteurs de l' ACH
- pancréas : anti-ilots de Langerhans
- estomac : anti-facteur intrinsèque

*maladies spécifiques
d'organes*

*maladies non spécifiques
d'organes*

Thyroïde
Thyroïdite
de Hashimoto
Myxoedème primitif
Maladie de Basedow

Estomac
Anémie de Biermer

Glandes surrénales
Maladie d'Addison

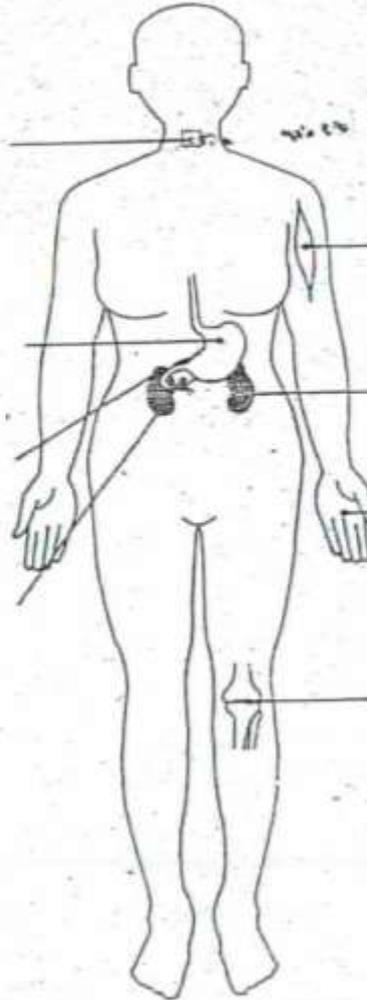
Pancréas
Diabète juvénile

Muscle
Dermatomyosite

Rein
LED

Peau
Sclérodermie

Articulations
Polyarthrite
rhumatoïde (PR)



Les maladies systémiques peuvent cependant avoir une affinité élective pour un organe particulier :ex : rein dans LES, articulations pour la PR

Éléments clefs du diagnostic

- La clinique**
- Le bilan biologique standard**
- Le bilan auto-immun**

Éléments clefs du diagnostic:

La clinique

- ATCD personnels et familiaux (MAI ?)
- Prises médicamenteuses , vaccins, voyages
- Signes infectieux récents
- Signes les plus fréquents : **AEG, arthralgies, éruption cutanée**
- **Signes associés +++** : signes cliniques **spécifiques**

Éléments clefs du diagnostic: Bilan biologique standard

1) Recherche d'un syndrome inflammatoire

- VS CRP Fibrinémie: Inflammation souvent marquée
cas particulier du lupus: VS augmentée sans augmentation de la CRP
- Electrophorèse des protéines
Hypergammaglobulinémie polyclonale
le plus souvent augmentation prépondérante des IgG

2) Autres éléments biologiques

- anémie d'étiologie variable
- déficit en complément fréquent
- parfois cryoglobuline le plus souvent polyclonale

Situations cliniques (biologiques) justifiant la rech. d'autoanticops

- arthrite inflammatoire
- lésions cutanées (vasculite)
- fièvre prolongée
- faiblesse musculaire
- syndrome sec oculo-buccal
- Raynaud
- avortements répétés
- leucopénie, thrombopénie
- protéinurie, hématurie microscopique

Situations cliniques ne justifiant pas à priori la rech. d'autoanticops

- polyalgie
- tendinopathie
- fibromyalgie
- Syndrome dépressif chronique
- dépistage
- bilan de santé

CAS CLINIQUE

Mme D. Martine 51 ans, début maladie 15/7/2011

Admise en rhumato 9/08/2011 :

-Polyarthrite migratrice : NAD 7 NAG 9

-Ulcération buccale (aphtose)

-Uvéite

***AEG = 0**

***fièvre = 0**

BIOLOGIE

-VS : 52 mm

-CRP : 78 mg/l

-EPP : hypergamma polyclonale

-Hb : 10.6 g/dl

-GB : 7500/mm³

-Plt : 388 000/mm³

-Creat : 83 umol/l

-Urée : 7 mmol/l

-Protéinurie (-)

Quel bilan immuno?

Clinique	Biologie
<p data-bbox="19 435 772 549">Mme D. Martine 51 ans, début maladie 15/7/2011</p> <p data-bbox="19 649 801 706">Admise en rhumato 9/08/2011 :</p> <ul data-bbox="19 806 821 1085" style="list-style-type: none">-Polyarthrite migratrice : NAD 7 NAG 9-Ulcération buccale (aphtose)-Uvéite <p data-bbox="396 1185 637 1235">*AEG = 0</p> <p data-bbox="396 1263 666 1313">*fièvre = 0</p>	<ul data-bbox="975 435 1806 1178" style="list-style-type: none">-VS : 52 mm-CRP : 78 mg/l-EPP : hypergamma polyclonale -Hb : 10.6 g/dl-GB : 7500:mm3-Plt : 388 000/mm3-Creat : 83 umol/l-Urée : 7 mmol/l-Protéinurie (-)

Quel bilan immuno?

- FR, anti-CCP
- AAN (+ADN), APL
- ANCA

Éléments clefs du diagnostic: Le bilan auto-immun

Les **auto-Ac** sont les principaux marqueurs des MAI

Leur intérêt :

- aide au diagnostic clinique
- suivi de l'évolution d'une MAI sous traitement (taux des anti-DNA dans le LES)
- valeur pronostique de certains auto Ac (SSA dans le lupus néonatal, antiJo1 dans la fibrose pulmonaire de la polymyosite)

Mais il existe une auto-immunité physiologique d'où l'importance de la notion de **seuil de positivité** (un taux bas n'est pas significatif).

DIFFERENTS AUTOANTICORPS

- **les anticorps antinucléaires** : marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe (connectivites)
- **les anticorps anti tissus ou anti cellules** : marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe
- **les anticorps antiphospholipides** : marqueurs du syndrome des anti-phospholipides qui peut être primitif ou secondaire
- **les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires (ANCA)** : sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles : marqueurs des vascularites
- **les anticorps anti-IgG** : les facteurs rhumatoïdes

BILAN AUTO IMMUN AU LABORATOIRE

- FR pour PR
- Ac anti-TG, anti-TPO pour thyroïdite d'Hashimoto
- Ac antinucléaires (ANA), anti-ENA, anti-DNA pour les connectivites
- Ac anti-tissus sur triple substrat pour affections hépatobiliaires

LES Ac ANTINUCLEAIRES

- **Auto-Ac antinoyaux** : IFI (Immunofluorescence indirecte)

test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les MAI systémiques

- **Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou ENA**

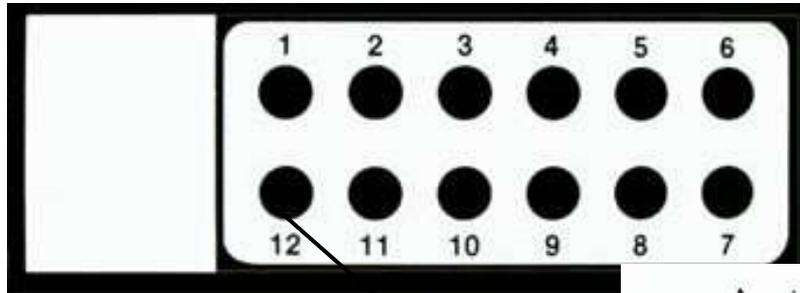
Méthode: Elisa, screening et si positif identification de la spécificité SSA (Ro), SSB, anti-Sm, RNP, Scl70 et Jo1

- **Ac anti-DNA natif**: Elisa

Donc 2 types de techniques: IFI et Elisa (méthode enzymatique quantitative)

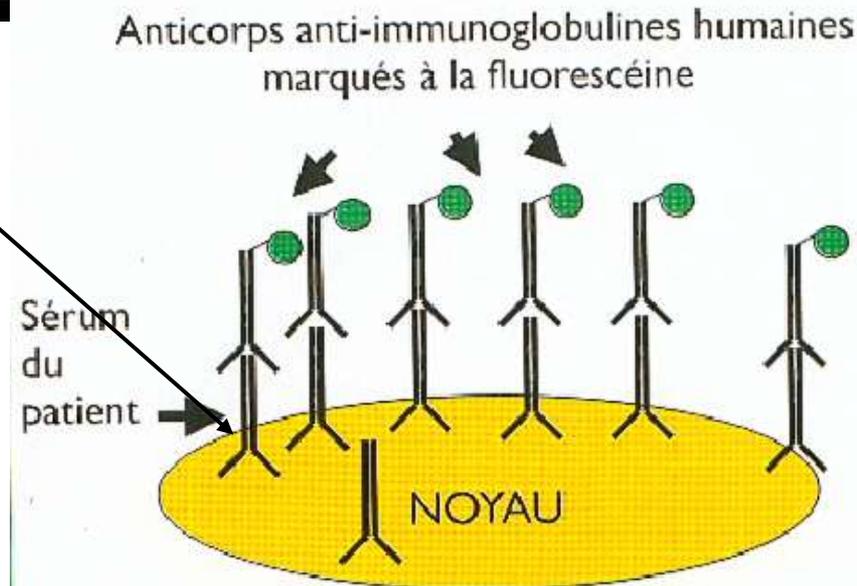
Ac antinucléaires: technique d'IFI

Lame 12 puits: 1 témoin positif, 1 témoin négatif sur chaque lame



Cellules Hep2 (gros noyaux, nombreuses mitoses)

Principe:



Lecture: au microscope à fluorescence (double lecture)

Anticorps antinucléaires: technique d'IFI

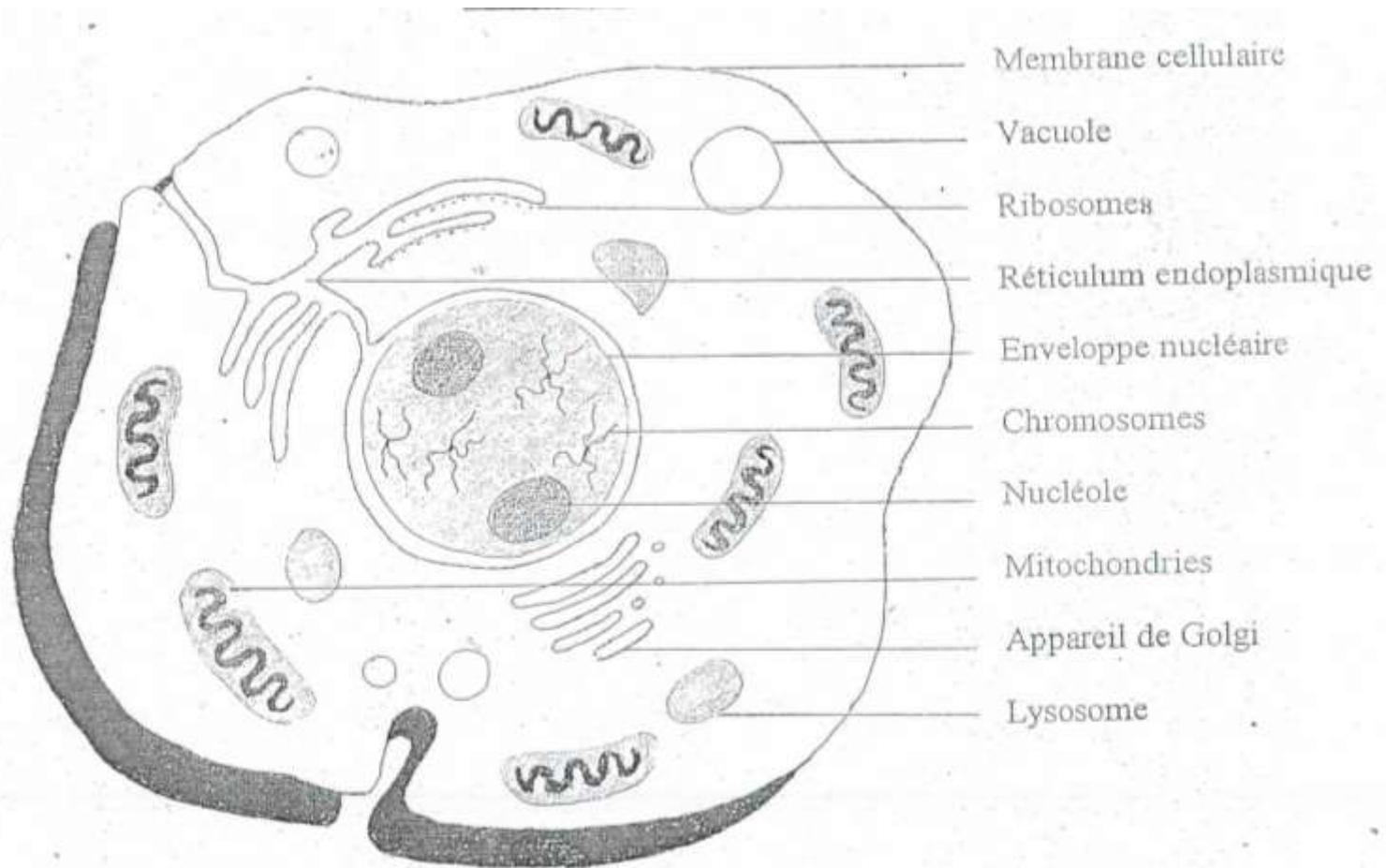
Dilution de dépistage au 1/80

Résultat positif à partir de: 1/160 chez l'adulte,
1/80 chez l'enfant

Aspect de la fluorescence:

- du noyau
- du cytoplasme
- des nucléoles
- des cellules en mitose

MORPHOLOGIE DE LA CELLULE



ASPECT DE LA FLUORESCENCE

Fluorescence du noyau:

- homogène: Ac anti ADN, anti histones ou anti nucléosome
- mouchetée: Ac anti antigènes nucléaires solubles (ENA)

Fluorescence du cytoplasme:

- mouchetée: Ac anti mitochondries, Ac antiJo1, Ac anti ribosomes
- filamenteuse: Ac anti actine, Ac anti vimentine

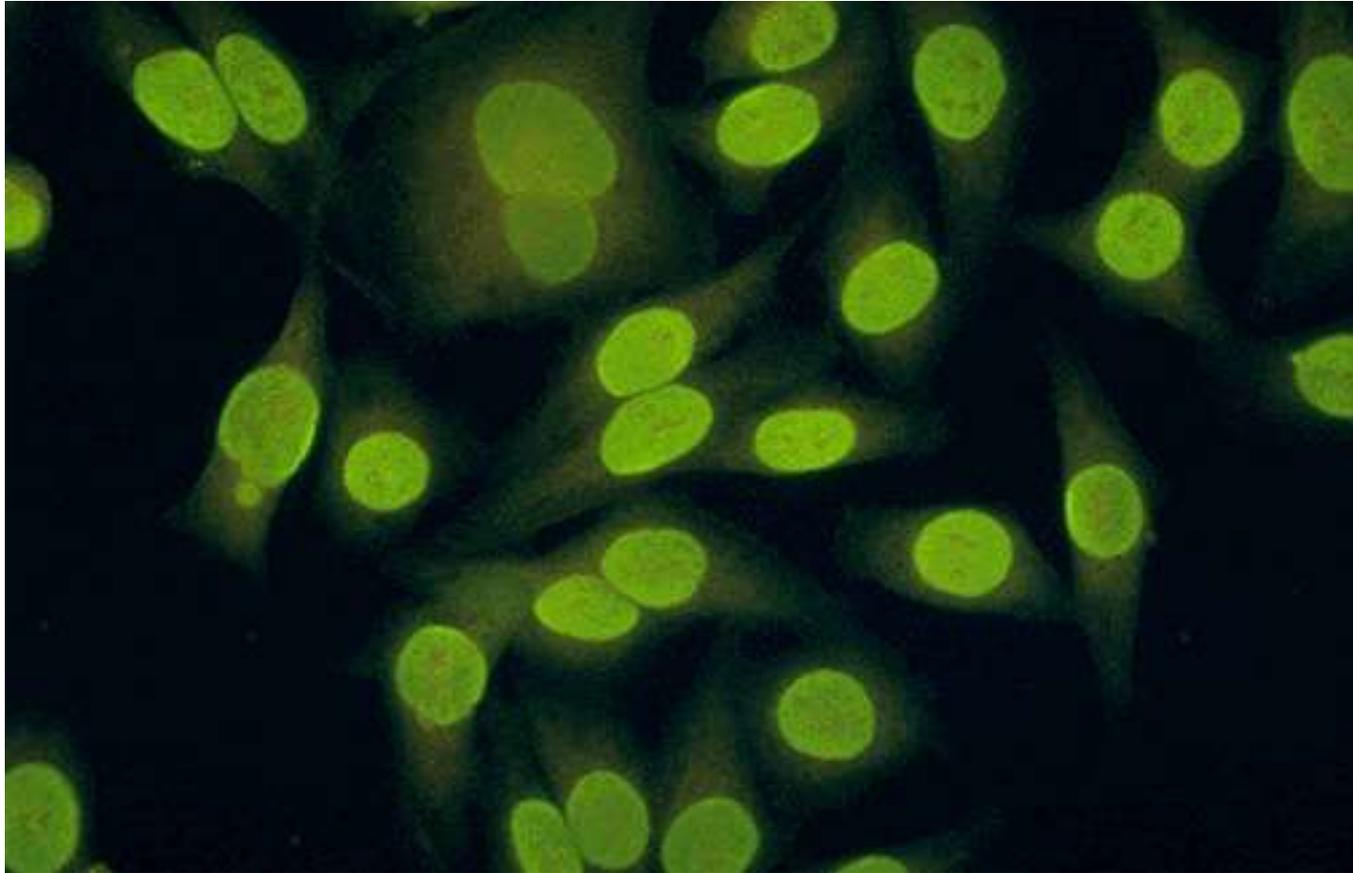
Fluorescence nucléolaire: évoque Ac antiScl70

Fluorescence des cellules en mitose:

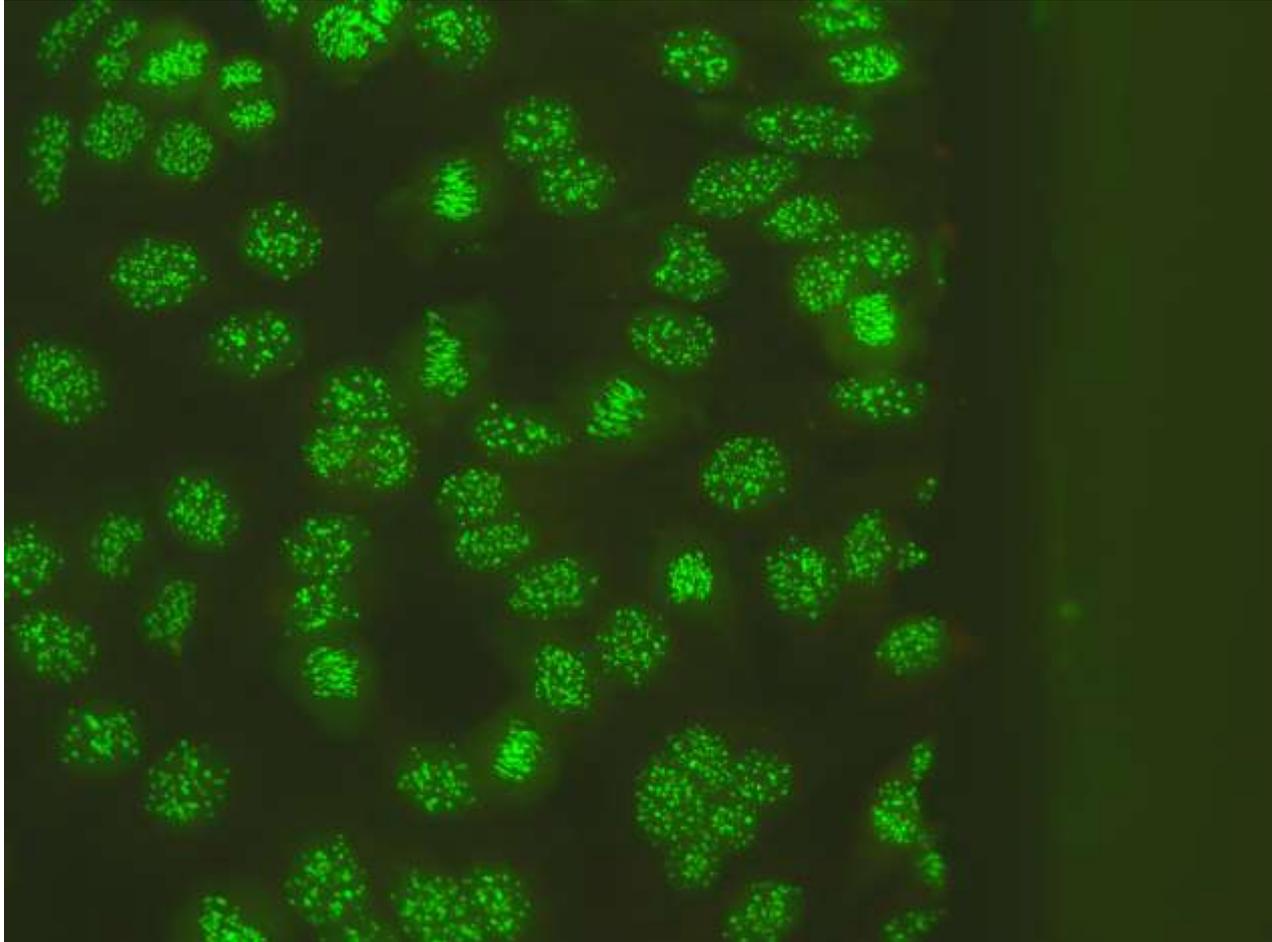
- chromatine positive: associée à aspect homogène du noyau
- chromatine négative: associée à la présence d'ENA

Possibilité d'aspect mixte

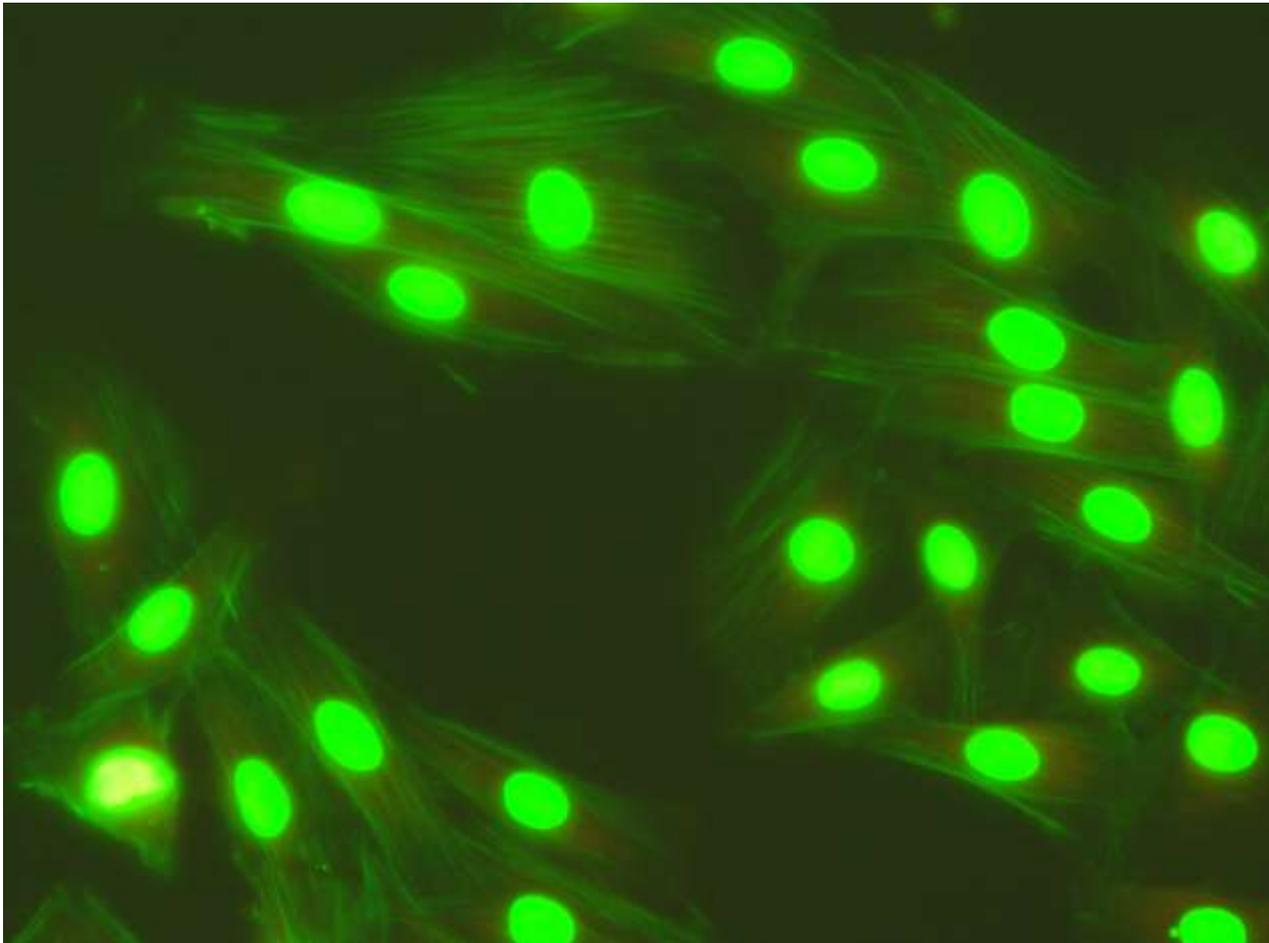
Fluorescence du noyau: aspect homogène



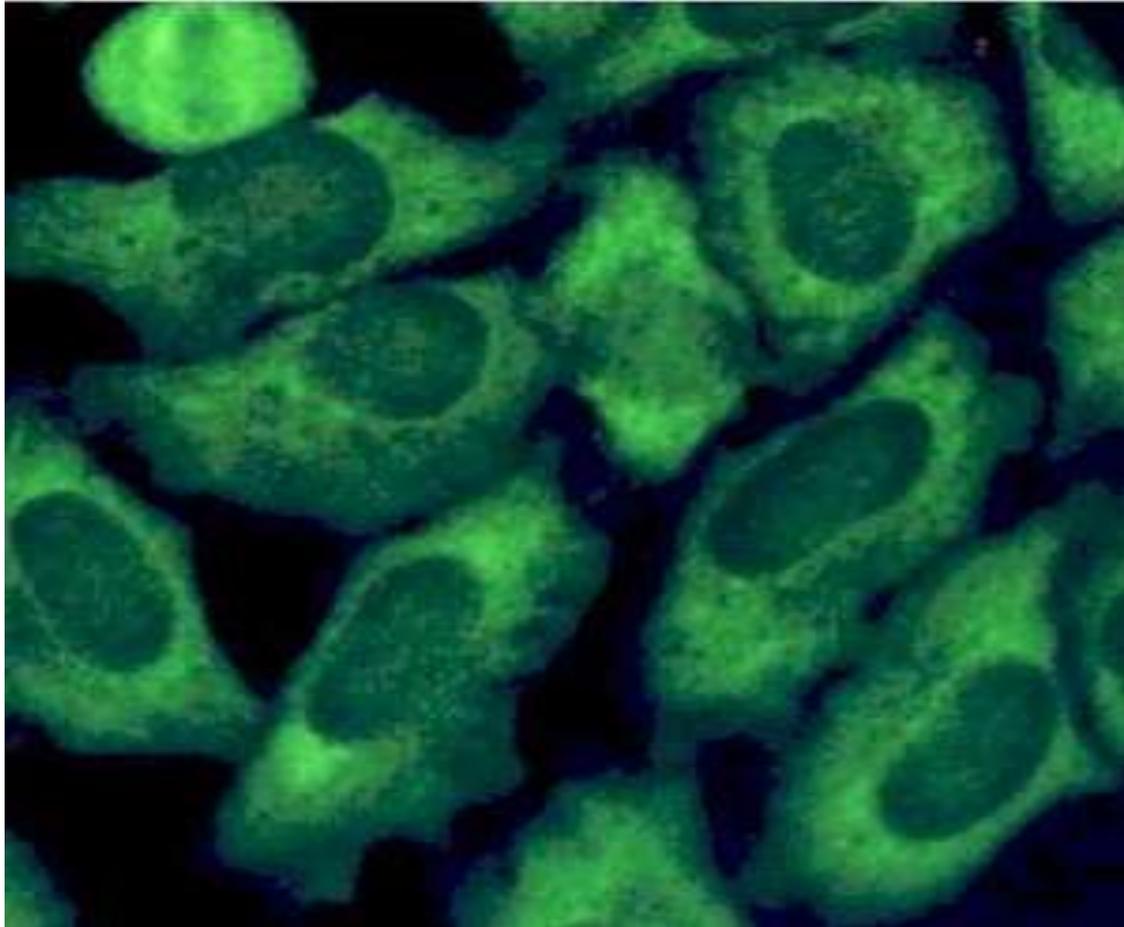
Fluorescence du noyau: aspect moucheté



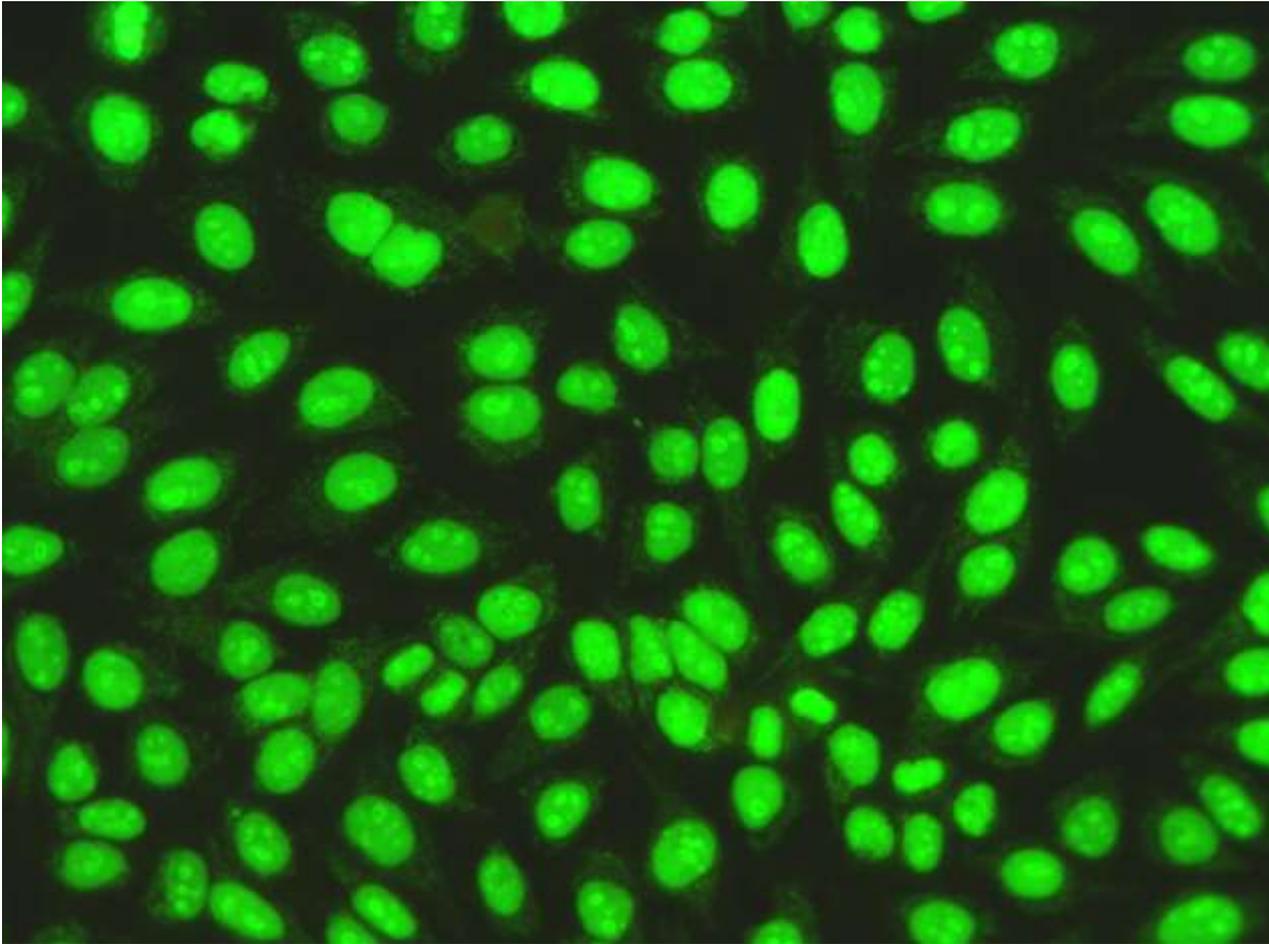
Fluorescence filamenteuse du cytoplasme: type actine



Fluorescence du cytoplasme:
Ac anti-ribosomes



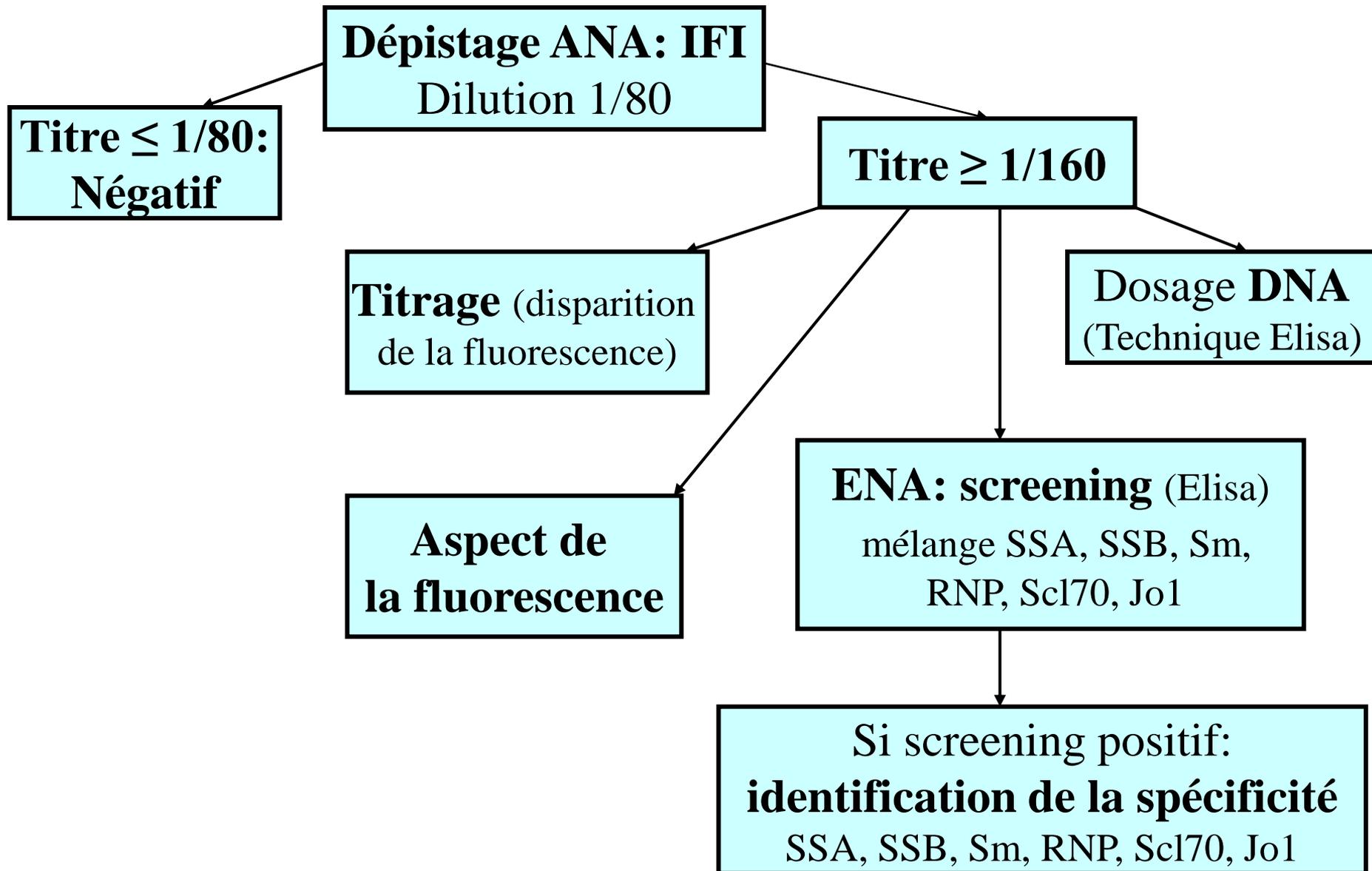
Aspect nucléolaire: Ac anti Sc170



Principaux ENA et maladies associées

Auto-anticorps	Maladies associées
anti-SS-A (Ro)	Gougerot-Sjögren LES
anti-SS-B (La)	Gougerot-Sjögren LES
anti-Sm	LES
Anti-RNP	Connectivite mixte LES Sclérodermie
anti-Scl70	Sclérodermie
anti-Jo1	Polymyosite

Stratégie de dépistage des ANA



Ac ANTI-TISSUS

Détectés par IFI sur triple substrat: lames sur lesquelles sont fixées des coupes de foie, de rein et d'estomac de rat

Dilution de dépistage: 1/40

Mise en évidence de différents auto-anticorps:

- **anti-cellules pariétales** au niveau de l'estomac
- **anti-muscles lisses**: musculature fluorescente (estomac)
- **anti mitochondries**: positivité des cellules pariétales, tubules fluorescents dans le rein, foie plus ou moins marqué (aspect cytoplasmique sur Hep2)
- **anti LKM1**: foie très fluorescent

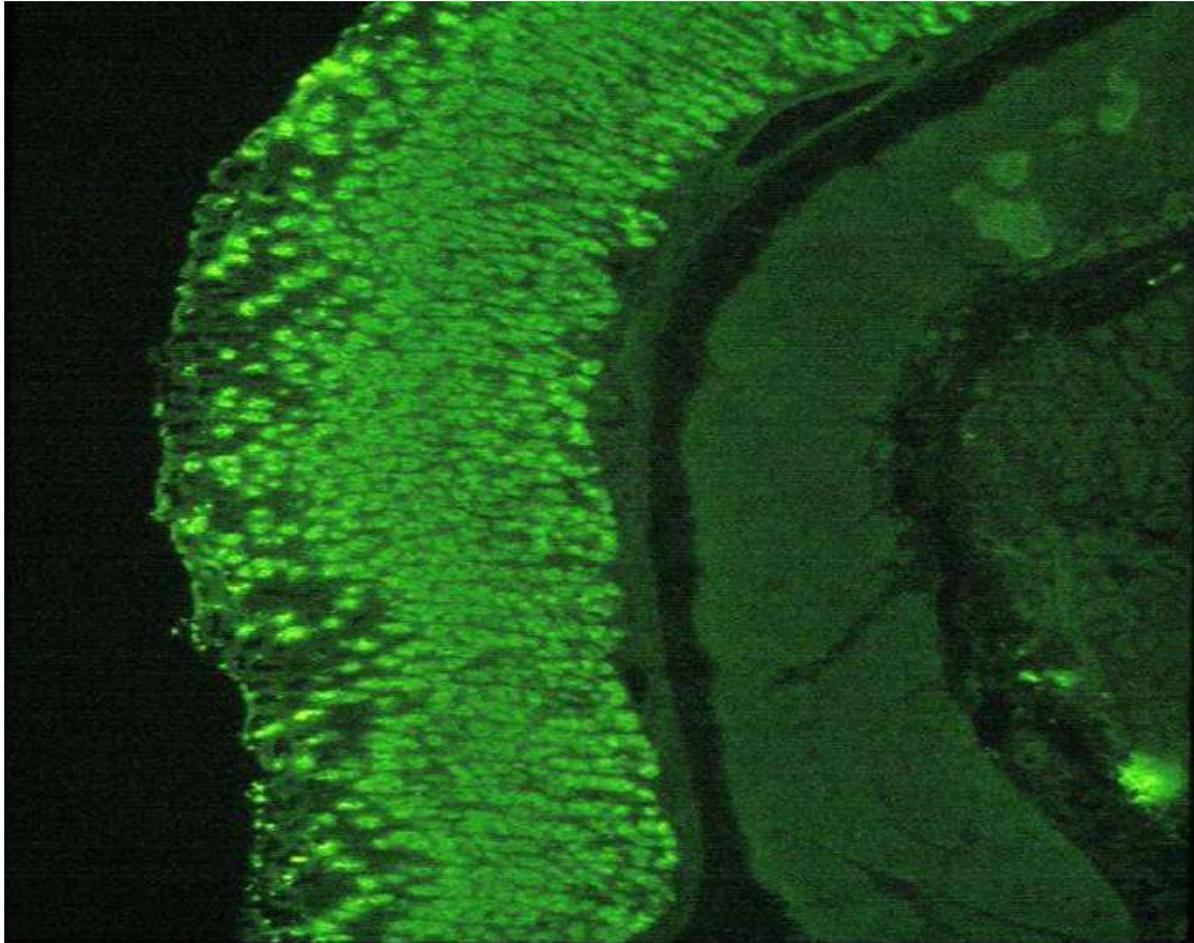
Identification de la spécificité peut être utile (non fait au laboratoire)

Ex: - pour les mitochondries plusieurs types de M1 à M10

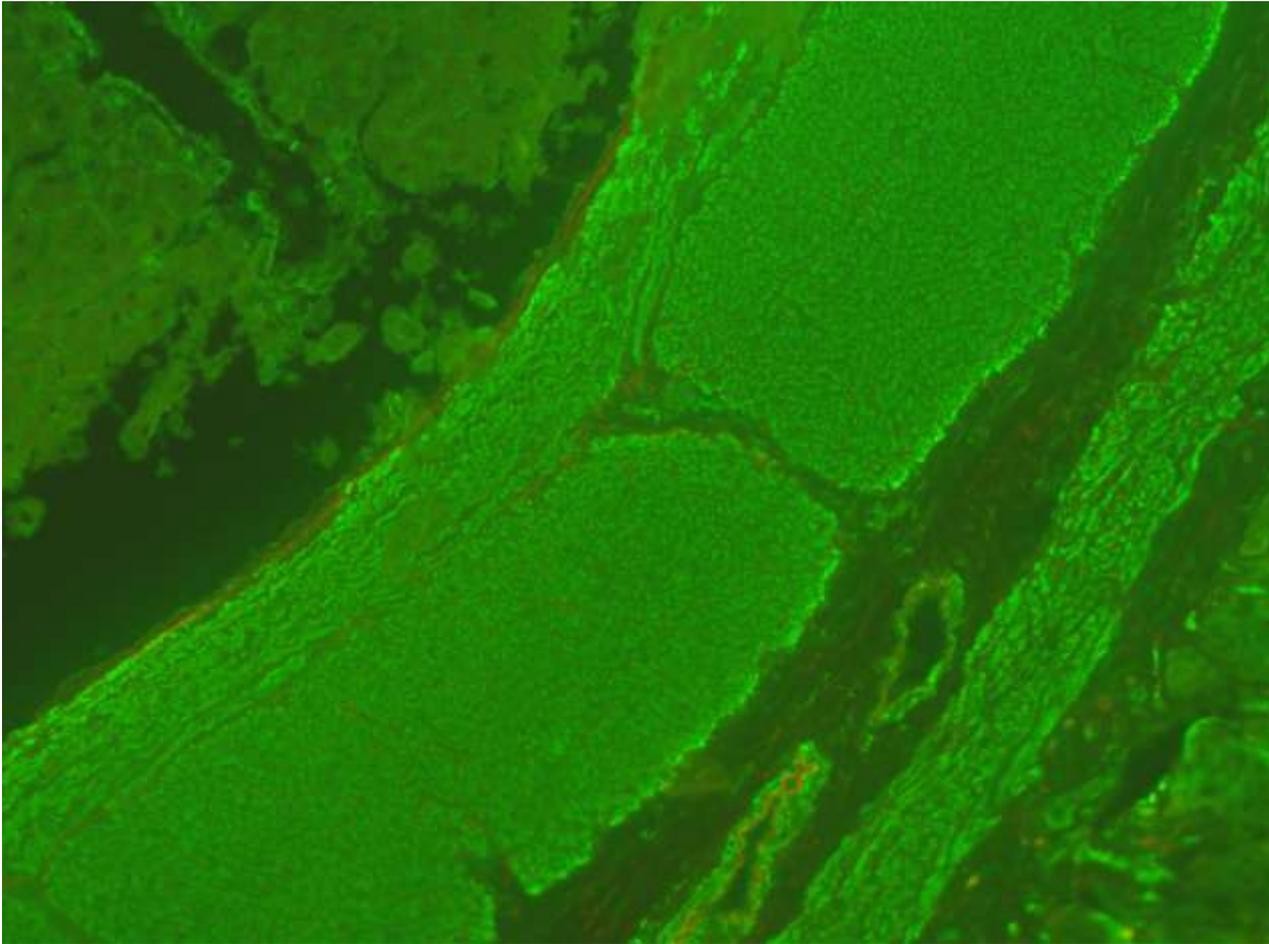
M2 spécifiques de la CBP

- Ac anti SLA pour l'hépatite auto immune

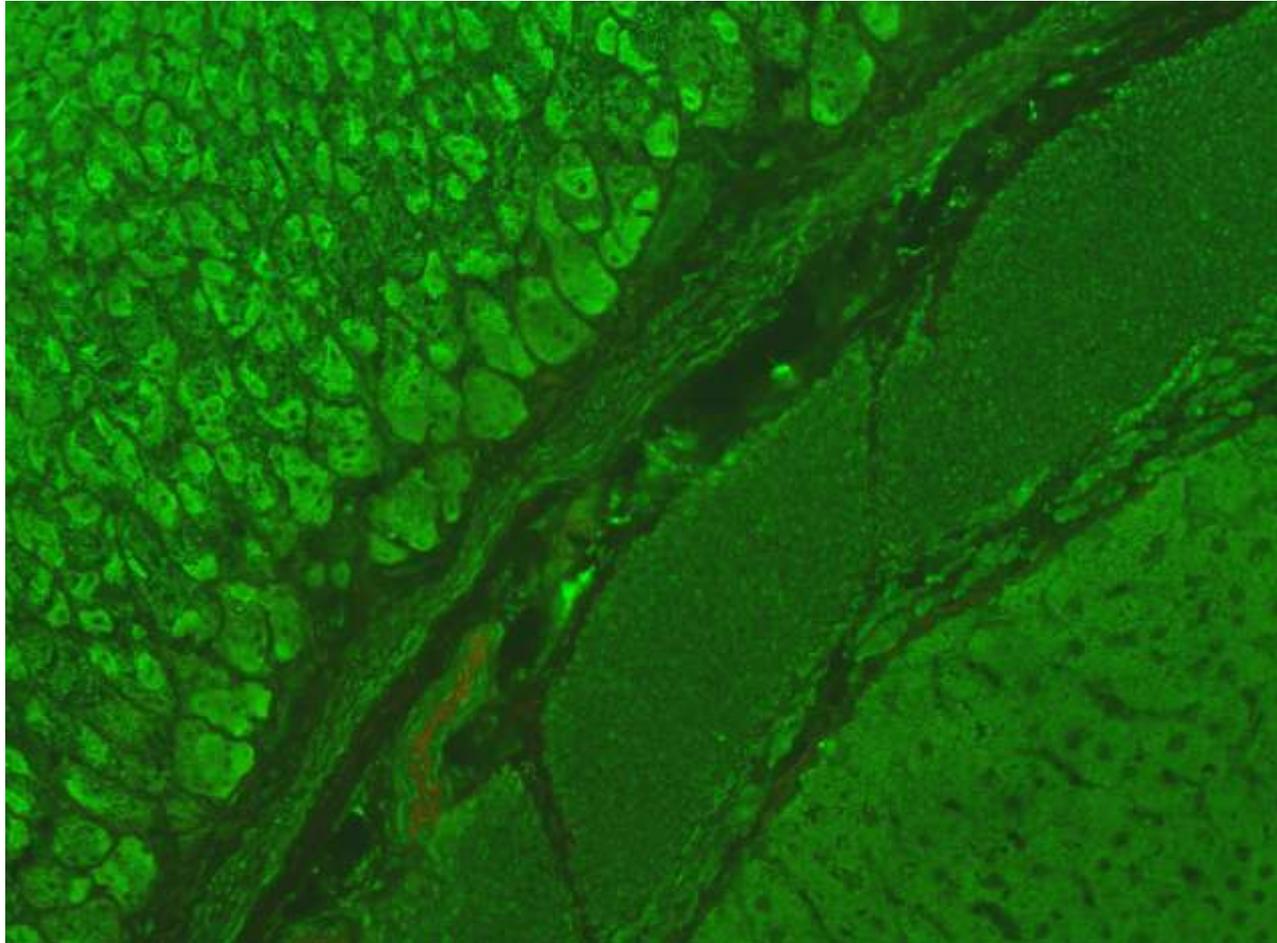
Fluorescence des cellules pariétales



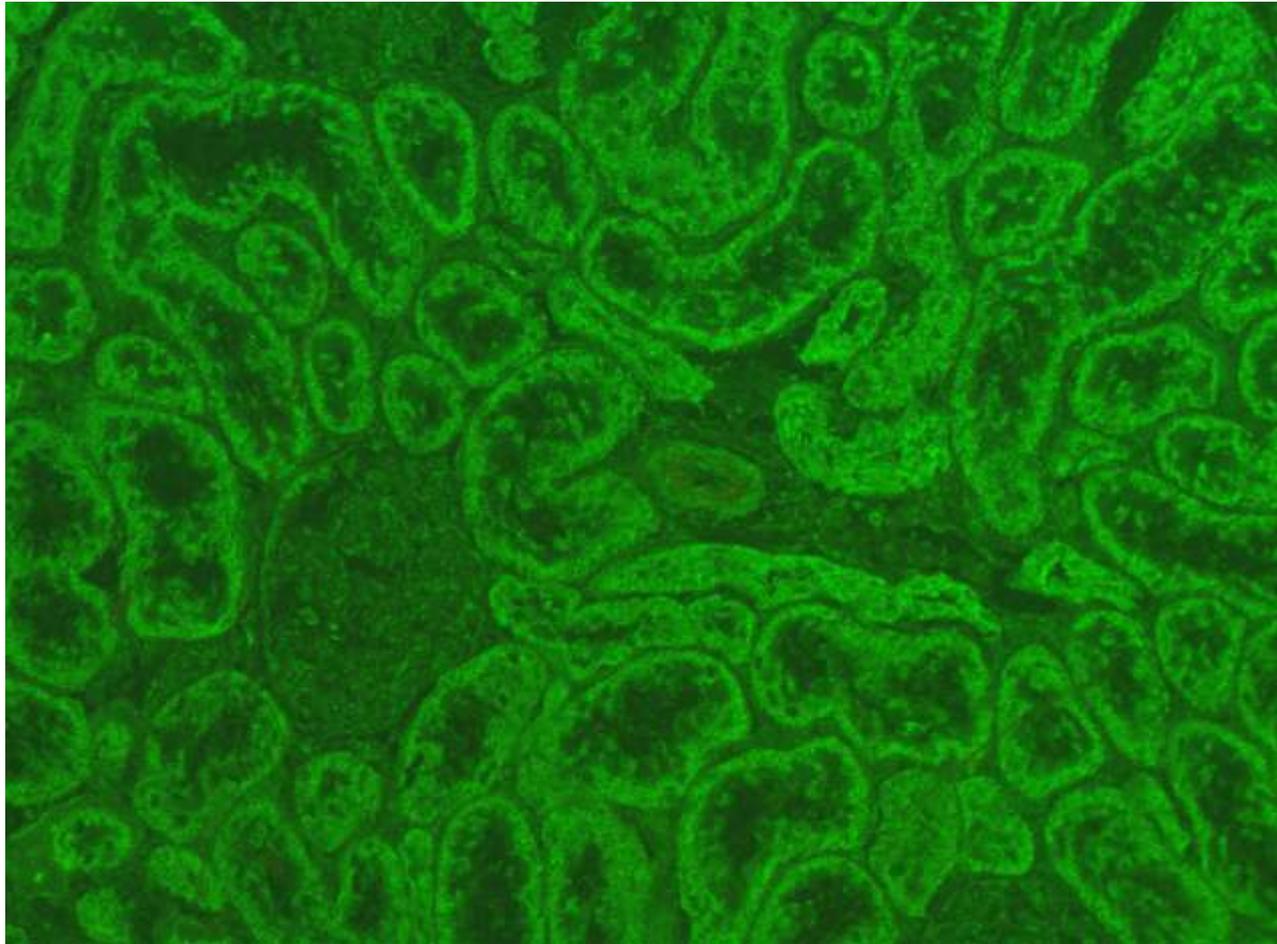
Aspect muscle lisse



Aspect mitochondries



Tubules positifs, glomérules negatifs



Ac anti-tissus et MAI

- Anti-mitochondries: type M2 dans la cirrhose biliaire primitive (CBP)
- Anti-muscles lisses, de spécificité actine: hépatite auto-immune (HAI) type I
- Ac anti-microsomes type LKM1 dans l'HAI type II
- Ac anti-cellules pariétales dans la gastrite atrophique ou l'anémie de Biermer

SPÉCIFICITÉ DES AUTO-ANTICORPS

La présence d'auto-Ac ne prouve pas leur pathogénicité

Bonne spécificité diagnostic pour certains:

- «critères de diagnostic» **Ac anti-DNA natifs** dans le **LES**
- FR et anti-peptides citrullinés dans la PR

Peuvent être retrouvés:

- chez des patients sains
- leur fréquence augmente avec l'âge
- au cours d'infections virales, bactériennes ou néoplasies

Toujours tenir compte du taux et de la clinique

QU'EN EST - IL DE NOTRE PATIENTE?

9/8/2011 : Carcassonne

-VS : 52 mm

-CRP : 78 mg/l

-Creat : 83 umol/l

-Urée : 7 mmol/l

-Protéinurie (-)

12/8/2011 : Montpellier

-VS : 65 mm

-CRP : 105 mg/l

-Creat : 169 umol/l

-Urée : 12 mmol/l

-protéinurie : 0.59g /24h

BILAN IMMUNITAIRE

FR : (-) Anti-CCP : (-)  Pas de PR
AAN : + 1/80 ADN : (-)  Pas de lupus

ANCA : + 1/400^e anti-PR3  Wegener (+)

Biopsie rénale : Glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune nécrose fibrinoïde du foculus (7 glomérules)

Conclusion : Vascularite ANCA (+) type Wegener