

■ Revues générales

Quand rechercher des auto-anticorps en pédiatrie ?

RÉSUMÉ : Les auto-anticorps sont des marqueurs biologiques utiles au diagnostic et/ou au pronostic de maladies auto-immunes en pédiatrie. Présents dans d'autres contextes ou même chez des sujets sains, ils ne doivent être recherchés qu'en cas de suspicion clinique d'atteinte auto-immune.

Devant un tableau de maladie systémique, le contexte clinique fera rechercher les anticorps anti-nucléaires, les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, les anticorps spécifiques des myosites ou les anticorps anti-phospholipides. Dans le cadre d'une maladie auto-immune spécifique d'organe, des auto-anticorps spécifiques peuvent également être recherchés.



D. GONCALVES¹, A. BELOT²

¹ Service d'immunologie biologique, Hôpital Lyon Sud, PIERRE-BÉNITE,

² Service de Néphrologie, Rhumatologie et Dermatologie pédiatriques, hôpital Femme-Mère-Enfant, BRON.

En pédiatrie comme chez l'adulte, les maladies auto-immunes résultent d'un déséquilibre de l'immunité adaptative conduisant à des atteintes systémiques (comme au cours du lupus systémique [LS]) ou à des atteintes spécifiques d'organes (diabète de type 1, thyroïdite...). Le diagnostic clinique peut se révéler difficile et nécessite des examens complémentaires tels que la recherche d'auto-anticorps sériques. Ces derniers sont des immunoglobulines (Ig) ciblant des antigènes du soi et sont utilisés comme marqueurs biologiques de maladie auto-immune. Différentes techniques et stratégies sont utilisées dans les laboratoires et doivent être guidées par la suspicion clinique initiale.

Quelles situations cliniques doivent faire rechercher les auto-anticorps ?

La recherche d'auto-anticorps ne doit être réalisée que dans un contexte clinique évocateur de maladie auto-immune spécifique d'organe ou systémique. En effet, des auto-anticorps sont mis en évidence dans d'autres contextes (infections virales, traitements médicamenteux...) ou même chez des sujets sains. Hilario *et al.* ont ainsi montré que 8 % des sujets

sains présentaient des anticorps anti-nucléaires positifs à un titre supérieur ou égal à 1/160 dans une population pédiatrique âgée de 6 mois à 20 ans [1].

1. Maladies auto-immunes systémiques

Les maladies auto-immunes systémiques sont des pathologies rares dans la population pédiatrique mais elles entraînent des atteintes plus sévères que chez les adultes. Devant des signes évocateurs de maladies systémiques (LS, dermatomyosite juvénile, vascularites, arthrite juvénile idiopathique [AJI]...), il convient de réaliser une recherche d'auto-anticorps sériques dans le but d'étayer le diagnostic.

>>> Les anticorps anti-nucléaires

La recherche d'anticorps anti-nucléaires (ANA, AAN ou ACAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) est une des analyses à prescrire en 1^{re} intention dans le contexte d'une suspicion de LS ou d'AJI, en particulier pour les formes oligoarticulaires chez la jeune fille. D'un point de vue technique, le sérum du patient est dilué puis incubé sur une lame où sont fixées des cellules HEp-2. La présence d'ANA est révélée par l'ajout d'un anticorps secondaire couplé à la fluorescéine, suivi d'une

Revue générale

lecture au microscope à fluorescence. La réalisation de dilution au demi en cascade (1/160, 1/320, 1/640, etc.) permet une estimation semi-quantitative des ANA et le titre rendu correspond à l'inverse de la dernière dilution donnant une fluorescence positive. L'étude de l'aspect de fluorescence (homogène, moucheté, nucléolaire, centromérique) est également indispensable afin d'orienter les recherches d'auto-anticorps complémentaires (**fig. 1**). En effet, en cas de positivité des ANA, il convient d'identifier la cible de l'auto-anticorps en se basant sur l'aspect en IFI et sur le contexte clinique. Il faudra ainsi réaliser une recherche d'anticorps anti-ENA (*extractable nuclear agent*), un dot myosite ou autres. Certains auto-anticorps sont associés à des aspects typiques en fluorescence et à des contextes cliniques particuliers (**tableau I**).

Bien que cet examen n'ait aucune utilité diagnostique pour l'AJI, la présence d'ANA est associée à un risque plus important d'uvéïte chez les patients atteints de forme oligo- ou polyarticulaire et il peut être intéressant de les rechercher [2].

Le titre et l'aspect des ANA varie peu et il ne semble pas intéressant de les suivre tout au long de la maladie [3]. Au cours du LS, le taux d'anticorps anti-ADN double brin par technique de Farr entre dans le calcul du SLEDAI (*systemic lupus erythematosus disease activity index*) [4] et est utile au suivi de l'activité de la maladie. Les auto-anticorps anti-C1q peuvent également être suivis au cours du LS et sont un bon marqueur de poussées rénales notamment [5].

>>> Facteurs rhumatoïdes

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des anticorps (de classe IgM généralement) dirigés contre la partie constante (fragment Fc) des IgG. La présence de ces auto-anticorps n'est cependant pas spécifique d'une pathologie donnée et ils peuvent être mis en évidence au cours du

LS, d'autres connectivites, d'infections ou même chez des sujets sains.

Chez les patients atteints d'AJI, la positivité des FR est rare (< 5 % des cas) mais leur présence est associée à un pronostic plus sévère, correspondant à la vraie forme pédiatrique de polyarthrite rhumatoïde (polyarthrite rhumatoïde juvénile). Il est fréquent de retrouver des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP) chez ces patients [2].

>>> Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des auto-anticorps ciblant des antigènes présents dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Le dépistage repose sur une technique d'immunofluorescence indirecte à l'aide de polynucléaires neutrophiles fixés sur lame. Selon l'aspect (cytoplasmique, périnu-

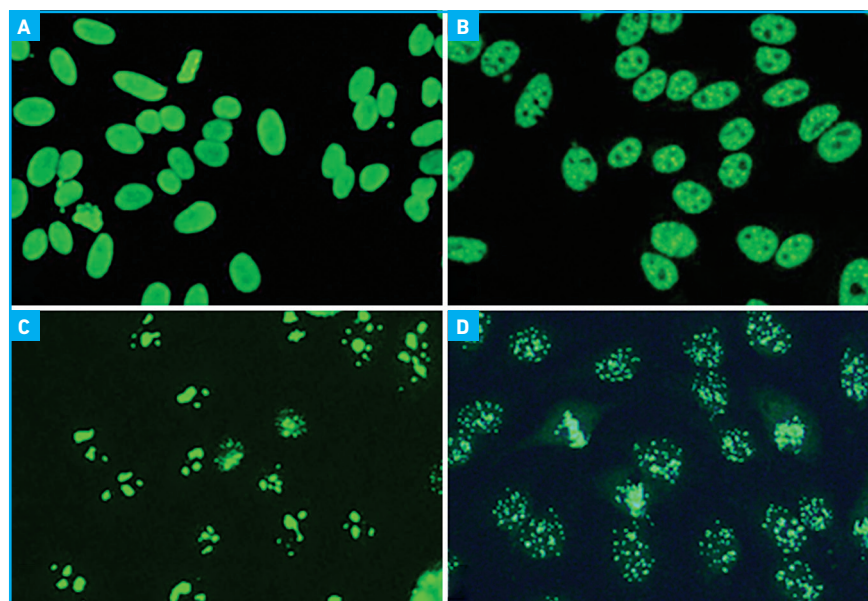


Fig. 1 : Principaux aspects de fluorescence sur HEp-2. **A :** homogène ; **B :** moucheté ; **C :** nucléolaire ; **D :** centromérique.

Aspect IFI sur HEp-2	Cible possible	Association clinique
Homogène	ADN double brin	LS
Moucheté	Sm	LS
Moucheté	RNP	LS, connectivite mixte
Moucheté	SSA, SSB	Syndrome de Gougerot-Sjögren LS
Moucheté	TIF1 γ	Dermatomyosite juvénile
Centromérique	Centromère-B	Sclérodémie (rare en pédiatrie)
Cytoplasmique	Ribosomes	LS
Homogène ou moucheté	Aucune cible identifiée	AJI

Tableau I : Exemples d'auto-anticorps, leur aspect en IFI sur HEp-2 et leurs associations cliniques. AJI : arthrite juvénile idiopathique ; LS : lupus systémique.

cléaire ou autre), l'identification de la cible telle que la myéloperoxydase (MPO, classiquement associée à une fluorescence périnucléaire) ou la protéinase-3 (PR3, fluorescence cytoplasmique) peut être effectuée à l'aide de techniques spécifiques (ELISA, Luminex...). Seuls ces deux auto-anticorps sont spécifiques des vascularites auto-immunes. Ils sont mis en évidence au cours de vascularites de petits vaisseaux: la granulomatose avec polyangéite (anti-PR3 majoritairement), la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anti-MPO majoritairement). Tout comme dans la population générale, ces maladies sont rares en pédiatrie [6]. Au cours des autres vascularites de l'enfant (purpura rhumatoïde, maladie de Kawasaki, maladie de Takayasu...), les ANCA sont négatifs.

Les ANCA peuvent également être retrouvés dans d'autres contextes : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ([MICI] pANCA atypiques généralement), infections (endocardites notamment), connectivites.

>>> Anticorps des myosites

Les myosites de l'enfant sont des pathologies rares et sont, dans la majorité des cas, des dermatomyosites (DMJ). D'autres types de myosites tels que les myosites nécrosantes auto-immunes (MNAI) ou le syndrome des anti-synthétases peuvent être diagnostiqués chez l'enfant mais sont plus rares.

Des anticorps spécifiques des myosites sont mis en évidence dans 60 à 70 % des cas et sont utiles au diagnostic et au pronostic de la maladie [7]. Ces auto-anticorps sont le plus souvent recherchés par une technique d'immunodot : les antigènes cibles sont fixés sur une bandelette et, après incubation avec le sérum du patient, les auto-anticorps sont révélés par une coloration à l'aide d'un anticorps secondaire. La fréquence des anticorps spécifiques des myosites dans la population pédiatrique est différente

POINTS FORTS

- Rechercher des auto-anticorps devant des signes évocateurs de maladie auto-immune mais jamais "à titre systématique".
- Les auto-anticorps peuvent être des marqueurs diagnostiques, prédictifs et/ou pronostiques selon le contexte.
- La positivité des anticorps ne fait pas la maladie mais peut avoir un caractère prédictif dans certains contextes.
- La négativité des anticorps n'exclut pas une maladie auto-immune.
- Un dialogue entre le clinicien et le biologiste est indispensable pour le choix des examens à réaliser (limites et avantages des différentes techniques...) et l'interprétation des résultats.

Anticorps	Fréquence	Associations cliniques
Anti-TIF1-γ	18-32 %	DMJ Atteinte cutanée sévère
Anti-NXP2	15-23 %	DMJ Atteinte musculaire sévère, calcinose Mauvais pronostic
Anti-MDA5	7-38 %	DMJ ou myosite amyopathique Pas ou peu d'atteinte musculaire Pneumopathie interstitielle rapidement progressive
Anti-Mi2	4-10 %	DMJ
Anti-SAE	1 %	DMJ
Anti-SRP Anti- HMGCR	3 %	MNAI
Anti-synthétases (Jo1, PL7, PL12, EJ, OJ...)	< 5 %	Syndrome des anti-synthétases

Tableau II : Fréquence et associations cliniques des anticorps spécifiques des myosites. DMJ : dermatomyosites juvéniles; MNAI : myosites nécrosantes auto-immunes.

de celle des adultes et les anticorps ne sont pas associés aux mêmes contextes cliniques (**tableau II**) [8].

D'autres auto-anticorps peuvent également être mis en évidence au cours des myosites tels que les anti-TRIM21 (Ro52)

Revue générale

ou les anti-U1RNP, mais ils sont moins spécifiques.

>>> Les anticorps anti-phospholipides

En cas de thrombose veineuse ou artérielle, des anticorps anti-phospholipides sont mis en évidence dans 25 à 30 % des cas et un diagnostic de syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est retenu dans environ 20 % des cas [9]. En l'absence de recommandations pour le diagnostic du SAPL chez l'enfant, les critères diagnostiques utilisés sont ceux de l'adulte et comprennent des éléments cliniques (thrombose et/ou morbidité obstétricale) et des éléments biologiques (positivité d'un anticorps anti-phospholipides à 2 reprises à plus de 12 semaines d'écart). Les anticorps anti-phospholipides sont recherchés de plusieurs façons :

- par des tests de coagulation pour la recherche d'anticoagulants circulants de type lupique. Un TCA (temps de céphaline avec activateur) allongé est d'ailleurs classiquement observé en présence de ce type d'anticorps ;
- par des tests spécifiques identifiant les principaux anticorps anti-phospholipides : anti-cardiolipine et anti-β2GPI.

En cas de positivité d'un ou plusieurs de ces tests, il est indispensable de contrôler la positivité à 12 semaines car des anti-phospholipides transitoires sont retrouvés dans la population pédiatrique à la suite d'infection, de vaccin ou chez des sujets sains.

2. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

De nombreuses maladies auto-immunes spécifiques d'organes peuvent être diagnostiquées dans la population pédiatrique et les auto-anticorps sont utilisés comme marqueurs diagnostiques, prédictifs et/ou pronostiques (**tableau III**). Au cours du diabète de type 1 par exemple, les auto-anticorps précèdent de plusieurs années l'apparition clinique de la maladie et peuvent

Pathologie	Anticorps	Utilité
Diabète de type 1 [10]	Anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZnT8	● Diagnostique ● Prédictive : identification des sujets à risque
Maladie d'Addison	Anti-21-hydroxylase	● Diagnostique
Thyroïdite, maladie de Basedow	Anti-TPO, anti-thyroglobuline Anti-récepteur de la TSH (Basedow +++)	● Diagnostique ● Prédictive de rechute (anti-récepteur de la TSH)
Maladie cœliaque [11]	Anti-transglutaminase et anti-endomysium (IgA ± IgG si déficit en IgA)	● Diagnostique ● Suivi du régime d'éviction du gluten
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH) [12]	Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA) Anti-pancréas exocrine (APE) Profil MC : ANCA-/ASCA+/APE+ Profil RCH : ANCA+/ASCA-/APE-	● Diagnostique ● Pronostic plus sévère en cas de positivité
Hépatopathies auto-immunes [13]	Anti-tissu sur lame de triple substrat (foie, rein et estomac) Anti-SLA (non détecté sur triple substrat) Identification par immunodot ou ELISA si triple substrat positif : anti-actine, anti-LKM1, anti-LC1	● Diagnostique

Tableau III : Maladies auto-immunes spécifiques d'organes et auto-anticorps associés.

être utilisés pour identifier les patients à risque de développer un diabète, au sein d'une fratrie notamment [10]. Bien que certains auto-anticorps soient très spécifiques d'une pathologie donnée (anti-21-hydroxylase et maladie d'Addison), d'autres manquent de spécificité et il est nécessaire de combiner les marqueurs entre eux pour obtenir des performances diagnostiques acceptables (pour les MICI notamment).

3. Auto-immunité néo-natale

Au cours de la grossesse, les immunoglobulines G traversent la barrière fœto-placentaire, conférant ainsi une

protection immunitaire au fœtus. En cas d'atteinte auto-immune chez la mère, des auto-anticorps sont transférés au fœtus et peuvent être responsables de manifestations cliniques. Ainsi, en cas de myasthénie auto-immune ou de maladie de Basedow chez la mère, il est nécessaire de surveiller la survenue de manifestations chez le fœtus/nouveau-né. Chez les mères lupiques, une positivité des auto-anticorps anti-SSA60, anti-TRIM21 (ou SSA52) et/ou SSB impose une surveillance du rythme cardiaque fœtal compte tenu du risque de développement d'un lupus néo-natal avec bloc auriculo-ventriculaire chez le fœtus [14].

■ Conclusion

Les auto-anticorps sont des marqueurs biologiques essentiels au diagnostic de nombreuses maladies auto-immunes en pédiatrie, mais leur recherche doit être guidée par la suspicion clinique initiale. De nombreuses techniques d'analyses sont disponibles, avec des avantages et des limites rendant indispensable le dialogue entre le clinicien et le biologiste afin d'orienter vers le meilleur test disponible pour une situation clinique donnée.

BIBLIOGRAPHIE

1. HILÁRIO MOE, LEN CA, ROJA SC *et al.* Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr*, 2004;43:637-642.
2. MAHMUD SA, BINSTADT BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol*, 2019;9:3168.
3. LEE AYS, HUDSPETH AR, ADELSTEIN S. The concordance of serial ANA tests in an Australian tertiary hospital pathology laboratory. *Pathology*, 2016;48:597-601.
4. GLADMAN DD, IBÁÑEZ D, UROWITZ MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 2002; 29:288-291.
5. PICARD C, LEGA J-C, RANCHIN B *et al.* Anti-C1q autoantibodies as markers of renal involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*, 2017;32:1537-1545.
6. FREYCHET C, PHAN A, BELOT A. Vascularites. *EMC-Pédiatrie-Mal Infect*, 2019;14:12.
7. VARNIER GC, PILKINGTON CA, WEDDERBURN LR. Juvenile dermatomyositis: novel treatment approaches and outcomes. *Curr Opin Rheumatol*, 2018;30:650-654.
8. LI D, TANSLEY SL. Juvenile dermatomyositis—Clinical phenotypes. *Curr Rheumatol Rep*, 2019;21:74.
9. SOYBILGIC A, AVCIN T. Pediatric APS: State of the art. *Curr Rheumatol Rep*, 2020;22:9.
10. BOUHOURS-NOUET N, COUTANT R. Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect*, 2011;6:1-20.
11. HAS (Haute Autorité de santé). Haute Autorité de santé - Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_maladie_coeliaque.pdf
12. JOHANET C, BALLOT E. Marqueurs sérologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Francoph Lab*, 2010;40:44-47.
13. LACHAUX A. Hépatites auto-immunes de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect*, 2014;9:1-7.
14. MOREL N, GEORGIN-LAVIALLE S, LEVESQUE K *et al.* "Lupus néonatal" : revue de la littérature. *Rev Med Int*, 2015;36:159-166.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.