



Dépistage d'une vasculite ou d'une collagénose : tentative de simplification



Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 2467-71

P. Kaeser
R. Schneider

Drs Pierre Kaeser et Romain Schneider
Département de médecine
Hôpital Pourtalès
Maladière 45, 2000 Neuchâtel
pierre.kaeser@ne.ch
romain.schneider@ne.ch

Could the screening of autoimmune diseases be simplified?

Autoimmune diseases (AD) represent usually a big challenge for the general physician (GP) and are often under diagnosed because of their rarity and their complex clinical symptoms. Even though AD are rapidly suspected, the GP is often exposed to the difficulty of screening and the complexity of the various biological tests at his disposal. This article propose the way to simplify the primary diagnostic approach of AD which often need a further specialized counseling necessary to determine the therapy.

Les vasculites et les collagénoses font souvent figure d'épouvantail pour le médecin praticien. Maladies rares, aux manifestations cliniques complexes, elles sont souvent sous-diagnostiquées. Même lorsqu'il les suspecte rapidement, le médecin traitant est confronté aux difficultés du dépistage et à la complexité des différents tests biologiques à sa disposition. Cet article se propose de simplifier au maximum l'approche de ce type de maladie pour lui permettre de débrouiller le cas dans l'attente d'une éventuelle consultation spécialisée, souvent nécessaire pour mettre en place un traitement de ces affections qui menacent le pronostic vital du patient.

INTRODUCTION

Vasculites et collagénoses sont des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, caractérisées par la présence d'anticorps circulants hétérogènes dirigés contre des protéines du soi (constituants du noyau ou du cytoplasme cellulaire). Ces marqueurs doivent être utilisés en connaissance de cause et

surtout en lien avec la clinique. En effet, la mise en évidence d'un de ces auto-anticorps n'est pas synonyme de maladie auto-immune et son absence n'élimine pas ce diagnostic.¹ Le praticien peut toutefois, à l'aide d'une anamnèse ciblée et de quelques dosages soigneusement sélectionnés, faire progresser une hypothèse diagnostique chez un patient précis sans recourir immédiatement à l'immunologue ou au rhumatologue. Dans un premier temps, après une anamnèse fouillée, il utilisera un test de dépistage pour confirmer son hypothèse, la deuxième phase consistant à affiner le diagnostic à l'aide d'un test de confirmation. Le but de cet article est de détailler cette approche simple pour permettre au praticien d'effectuer cette démarche avec logique et économie.

Rappelons en préambule qu'un test de dépistage doit avoir une bonne sensibilité et donc produire peu de faux négatifs à l'inverse d'un test de confirmation qui doit avoir une bonne spécificité : le taux de faux positifs doit être réduit au minimum. Il faut également mentionner que la valeur prédictive positive (VPP) d'un test dépend directement de la prévalence de la maladie : ainsi la VPP d'une glycémie élevée ou d'une TSH anormale est beaucoup plus élevée que la VPP d'anticorps antinucléaires positifs par exemple.

ÉLÉMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES ÉVOCATEURS

Le dosage des anticorps antinucléaires (AAN) est caractérisé par une excellente sensibilité (peu de faux négatifs) mais par une mauvaise spécificité (trop de faux positifs).² Pour améliorer la spécificité du dosage, il faut avant tout poser les bonnes indications au dépistage : les éléments cliniques et biologiques résumés dans le tableau 1, surtout s'ils restent inexplicables, devraient en principe amener le médecin à pratiquer un bilan auto-immun.

Il faut rechercher également quelques éléments anamnestiques et cliniques qui évoquent une « ambiance auto-immune », et qui précèdent souvent largement les éléments cliniques plus spécifiques de la maladie : ainsi la présence d'arthro-



Tableau 1. Indications au dépistage d'une maladie auto-immune

- Pleuro-péricardite
- Purpura palpable
- Cytopénie auto-immune : anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique immunologique, leucopénie
- Manifestations neurologiques périphériques/centrales ou psychiatriques inexpliquées
- Pneumopathie interstitielle, hypertension pulmonaire
- Néphropathie glomérulaire
- Microangiopathie thrombotique
- Myosite d'allure inflammatoire
- Hémorragie alvéolaire

myalgies d'allure inflammatoire, d'une photosensibilité (fatigue, érythème du visage ou des zones photo-exposées après exposition au soleil), d'une fièvre prolongée inexpliquée, l'apparition d'un phénomène de Raynaud, d'une aphtose buccale persistante et multiple, d'un syndrome sec obligeant le patient à boire de l'eau pour déglutir la viande et le pain, d'une alopecie, d'une pseudo-conjonctivite traduisant en fait une uvéite ou une kératite récidivante, enfin d'antécédents d'avortements itératifs ou de thromboses dans des localisations inhabituelles sont autant d'éléments qui permettent de suspecter la présence d'une maladie auto-immune. Cette anamnèse prend encore plus de valeur chez la femme jeune qui constitue la cible favorite de ces affections. Enfin, l'association de quelques symptômes et signes cliniques mentionnés au tableau 2 permettra également au praticien d'évoquer une pathologie auto-immune plus spécifique et d'affiner peut-être le dépistage.

Il existe par contre des indications discutables, voire des contre-indications à la réalisation d'un bilan auto-immun,

Tableau 2. Eléments cliniques évoquant une collagénose ou une vasculite

Syndrome de Sjögren	Syndrome sec, arthromyalgies (fibrose pulmonaire, neuropathie périphérique...)
Sclérodermie systémique	Phénomène de Raynaud, sclérodactylie, œsophagite
Lupus érythémateux disséminé	Erythème en vespertilio, photosensibilité, alopecie, oligo-arthrites
Dermato-polymyosite	Faiblesse musculaire proximale, érythème lilacé des paupières et des doigts
Périartérite noueuse	Hypertension artérielle, insuffisance rénale, purpura
Granulomatose de Wegener	Nodule pulmonaire, insuffisance rénale, atteinte ORL
Syndrome de Churg-Strauss	Asthme bronchique, hyperéosinophilie, purpura
Maladie de Horton	Céphalées fébriles, claudication de la mâchoire, hyperesthésie du cuir chevelu

telles que des douleurs musculo-squelettiques diffuses et non spécifiques, des tendinopathies multiples, une fatigue chronique isolée, un état anxio-dépressif, particulièrement chez le sujet âgé ou déprimé. Les AAN ne doivent bien évidemment jamais être utilisés en dépistage de routine ! En d'autres termes, une patiente de 70 ans fatiguée présentant un anticorps antinucléaire (AAN) positif à 1/160 reste... une patiente fatiguée !

DÉPISTAGE BIOLOGIQUE : PAR OÙ COMMENCER ?

Le bilan initial devrait comporter la recherche d'un syndrome inflammatoire : élévation de la VS et/ou de la CRP, anémie à fer bas avec augmentation de la ferritine, augmentation de l'haptoglobine, du fibrinogène et du C3, thrombocytose et leucocytose, diminution de la transferrine et de l'albumine, anomalies de l'électrophorèse. Des anomalies de l'hémogramme (essentiellement une ou plusieurs cytopénies), des signes d'activité au niveau du sédiment urinaire (hématurie, protéinurie, cylindres), une élévation de la créatinine et une diminution du C4 sont également des éléments qui renforcent la suspicion diagnostique.

Notons toutefois que les vasculites et les collagénoses ne s'accompagnent pas systématiquement d'un syndrome inflammatoire. Ainsi les marqueurs inflammatoires sont normaux (syndrome inflammatoire manquant) dans 8% des *polymyalgia rheumatica* et des maladies de Horton, 10% des périartérites noueuses, 5% des polyarthrites rhumatoïdes, 5-15% des lupus érythémateux disséminés (LED), voire beaucoup plus si la CRP seule est dosée, 40% des dermato-polymyosites et la majorité des maladies de Wegener localisées et des sclérodermies. Le LED est quant à lui caractérisé par une altération dissociée du couple VS/CRP. En effet, une poussée lupique classique ne s'accompagne généralement pas d'une élévation de la CRP (sauf en cas de sérosité marquée ou de problème infectieux concomitant) mais seulement d'une augmentation de la VS.

ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES POSITIFS

Le dosage des AAN constitue le test de dépistage idéal d'une éventuelle collagénose. Nous l'avons déjà mentionné, le problème essentiel de ce dosage est sa faible spécificité. Un sujet normal, d'autant plus s'il est âgé, peut présenter une élévation non spécifique du taux des AAN.³ D'autres pathologies, en particulier tumorales et infectieuses, peuvent aboutir au même résultat (tableau 3).

On sait par ailleurs que les autoanticorps précèdent probablement la maladie auto-immune de plusieurs mois

Tableau 3. Pathologies pouvant induire des anticorps antinucléaires en dehors de toute pathologie auto-immune

<ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs solides • Hémopathies malignes • Mononucléose infectieuse • Infections chroniques (VIH, hépatites...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Sujet âgé • Sujet sain
--	--



ou années et ceci parfois à des taux élevés. Une étude importante dans le lupus érythémateux a montré que les auto-anticorps augmentent progressivement jusqu'à l'émergence de la maladie clinique.⁴ Une autre étude a démontré la présence d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et de pANCA chez des individus asymptomatiques qui vont développer quelques années après une maladie de Crohn, respectivement une rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCUH).⁵ Les maladies auto-immunes seraient ainsi caractérisées par une vraie «période d'incubation». La transformation en maladie symptomatique peut mettre des années à se produire, voire ne pas se produire du tout, ceci étant probablement lié à des facteurs propres au patient.

Les autoanticorps peuvent aussi prédire l'apparition de certaines manifestations cliniques. Dans le LED, la présence de certains anticorps est liée à un risque accru de néphrite, les anticorps anti-SSA à la présence d'un lupus néonatal, les anticorps antiphospholipides signent un risque accru d'AVC et les anticorps anti-ribosomes P un risque augmenté de cérébrite, de psychose ou de dépression. Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la présence d'anticorps anti-CCP signe une forme érosive de la maladie. Finalement, les autoanticorps permettent aussi dans certaines maladies auto-immunes, d'évaluer la sévérité de la maladie et/ou sa vitesse de progression.

L'aspect de la fluorescence nucléaire a une valeur d'orientation diagnostique en ce qui concerne la spécificité antigénique des AAN (tableau 4 et figure 1). Le praticien peut ainsi dans le cadre du bilan initial faire doser uniquement les AAN. En cas de positivité, il peut rappeler le laboratoire pour obtenir un dosage complémentaire des anticorps anti-ADNs ou antinucléosome si la fluorescence est homogène et pour faire doser les anticorps antinucléoprotéines en cas de fluorescence mouchetée. Si la réponse est fluorescente de type anticentromère, aucun dosage complémentaire n'est nécessaire et le diagnostic de CREST syndrome devient probable si les éléments cliniques classiques sont présents.

Le titre des AAN a également une valeur indicative en ce qui concerne la spécificité du test (tableau 5). Les faux positifs le sont rarement à des taux très élevés. Il faut aussi se rappeler que les autoanticorps, parfois à des taux élevés, peuvent précéder de plusieurs années l'émergence de la maladie auto-immune. En cas de suspicion clinique, même faible, un suivi clinique et biologique rigoureux s'impose.

Les AAN constituent en résumé un excellent test de dépistage (excellente sensibilité) d'une collagénose si leur

Tableau 4. Spécificité des auto-anticorps en fonction de la fluorescence des anticorps antinucléaires (AAN)

Fluorescence	Anticorps
Homogène	• Anti-ADNs • Antinucléosome • Antihistones
Moucheté	• Antinucléoprotéines (SSA, SSB, Sm, U1-RNP, Scl70, Jo1)
Centromérique	• Anticentromères
Nucléolaire	• Anti-Pm-Scl, Anti-U3-RNP

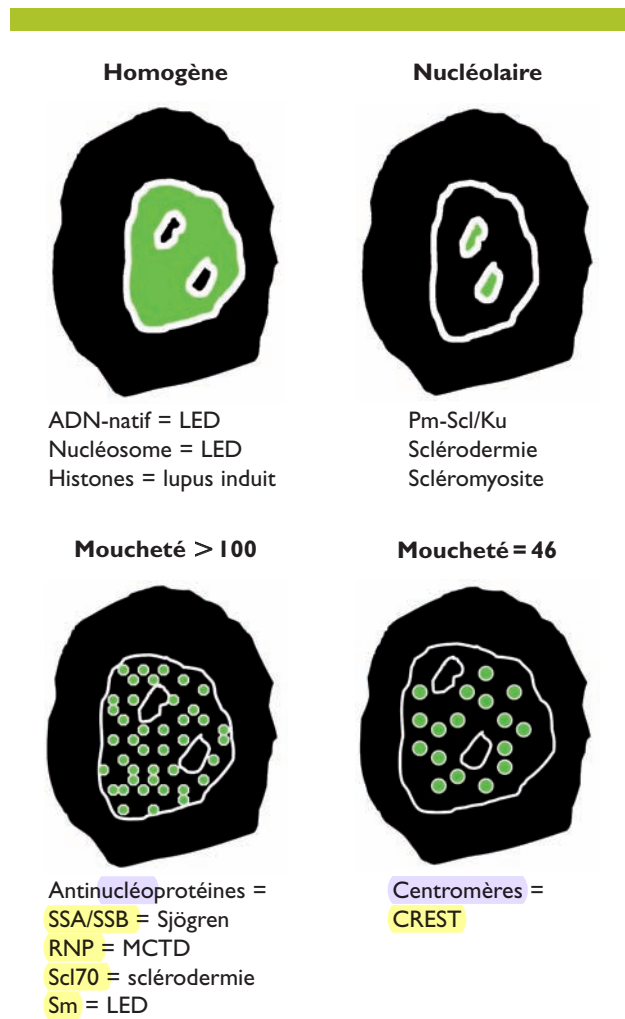


Figure 1. Analyse de la fluorescence

LED : lupus érythémateux disséminé.

dosage est couplé à une évaluation anamnestique et clinique approfondie. La spécificité du test, relativement médiocre, peut être améliorée par une évaluation du titre des AAN. Les tests de confirmation doivent être orientés

Tableau 5. Probabilité d'une maladie en fonction du titre des anticorps antinucléaires (AAN)

Titre	Probabilité	Affection
I: 2560		• Lupus érythémateux disséminé (LED)
I: 640		• Connectivite mixte
I: 160		• Lupus médicamenteux
I: 80		• Polyarthrite rhumatoïde extra-articulaire
		• Sclérodermie
		• Hépatite auto-immune
		• Syndrome de Sjögren
		• Polydermatomyosite
		• Cancers, surtout lymphomes
		• VIH, endocardite bactérienne
		• Sujet âgé
		• Lupus chronique ou cutané
		• Femme normale



essentiellement par le type de fluorescence et les éléments cliniques. Ils sont souvent hautement spécifiques mais moins sensibles.

ANTICORPS ANTICYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles constituent le test de dépistage de choix de plusieurs types de **vasculite**. Ils sont par exemple présents dans plus de **80% des formes diffuses** et dans environ **50% des formes localisées de la maladie de Wegener**. Les **ANCA** réapparaissent ou augmentent souvent **avant la survenue d'une rechute** et leur persistance chez un patient traité de manière adéquate serait un **facteur prédictif de la survenue d'une rechute**. Plusieurs auteurs ont suggéré que le titre pouvait être utilisé pour le suivi thérapeutique. On les trouve aussi dans le syndrome de **Churg-Strauss** (30-50% des cas) et la **polyangéite microscopique** (50-75% des cas).

Il existe deux types d'ANCA, les **c-ANCA**, qui mettent en évidence une fluorescence de type **cytoplasmique diffus**, dont l'antigène est la protéinase 3 (PR3), et les **p-ANCA**, dont la fluorescence est essentiellement **périnucléaire**, avec une spécificité pour la myéloperoxydase (MPO). Un dosage d'ANCA positif doit donc **systématiquement s'accompagner d'une recherche de spécificité anti-MPO ou anti-PR3** par ELISA.

Généralement, les anti-MPO et les anti-PR3 ne coexistent pas chez un même patient. Le **tableau 6** résume le pourcentage de positivité de ces anticorps dans les différentes pathologies évoquées plus haut. Les ANCA de type anti-MPO (p-ANCA) sont aussi présents chez **8% des patients souffrant d'un LED**. Ce pourcentage augmente à **50% en cas de lupus médicamenteux**. Ils sont aussi mis en évidence dans la **rectocolite ulcéro-hémorragique**, la **cholangite sclérosante** et certaines **polyarthrites rhumatoïdes**. Le dosage des ANCA constitue donc un **excellent test de dépistage de certaines vasculites**. Rappelons toutefois que la **VPP de ce dosage dans une population non ciblée est inférieure à 5%** alors qu'elle peut augmenter à plus de **90%** dans un contexte clinique évocateur. Le recours à une biopsie ciblée ou à l'imagerie radiologique est souvent nécessaire comme test de confirmation dans une majorité des vasculites.

LE PRATICIEN PEUT-IL AFFINER ENCORE LE DIAGNOSTIC ?

S'il suspecte sur la base des éléments anamnestiques et/ou cliniques un diagnostic précis, le praticien doit évi-

Tableau 6. Maladies associées aux ANCA de type anti-PR3 et anti-MPO (en %)

Maladie	Anti-PR3 (c-ANCA)	Anti-MPO (p-ANCA)
Granulomatose de Wegener	66	24
Polyangéite microscopique	26	58
Syndrome de Churg-Strauss	< 5	50

demment effectuer le bilan de dépistage classique d'une maladie auto-immune mais il peut y ajouter d'emblée un test plus spécifique de l'affection suspectée. Les auto-anticorps spécifiques des vasculites et collagénoses sont résumés dans le **tableau 7**. Une démarche synthétique du dépistage est proposée dans la **figure 2**.

CONCLUSIONS

Lorsqu'il suspecte une collagénose ou une vasculite sur la base de l'anamnèse et/ou de la clinique, le médecin praticien peut pratiquer un bilan de dépistage comprenant la recherche d'un syndrome inflammatoire, un hémogramme, un dosage de la créatinine et une analyse du sédiment urinaire, voire un dosage du C4. Les tests de dépistage de choix sont les AAN pour les collagénoses et les ANCA pour une partie des vasculites. Leur spécificité est malheureusement faible et pour avoir une VPP significative, ces tests doivent être intégrés à la clinique. S'il suspecte un diag-

Tableau 7. Quel autoanticorps doser en fonction de la pathologie suspectée ?

AAN : anticorps antinucléaire ; LED : lupus érythémateux disséminé.

Maladie	Autoanticorps
Sclérodémie systémique	Anti-Scl 70
CREST syndrome	AAN (anticentromères)
LED	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-ADNds • Antinucléosome • Anti-Sm
Syndrome de Sjögren	Anti-SSA et anti-SSB
Connectivite mixte	Anti-RNP
Maladie de Wegener	c-ANCA
Syndrome de Churg-Strauss	p-ANCA
Polyangéite microscopique	p-ANCA

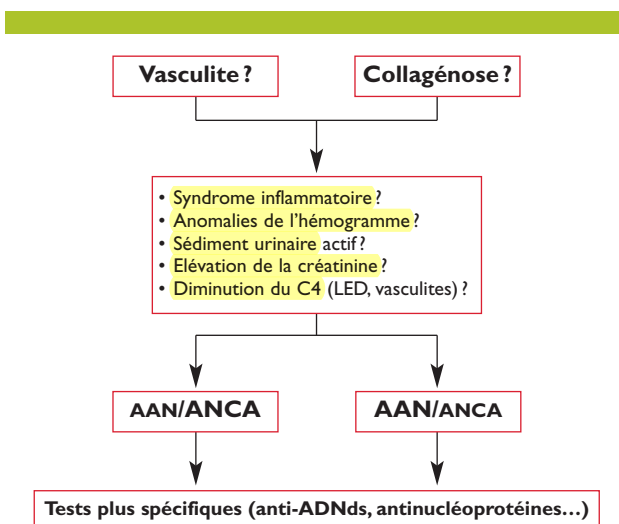


Figure 2. Vasculites et collagénoses : démarche diagnostique

AAN : anticorps antinucléaire ; LED : lupus érythémateux disséminé.



nostic précis, le médecin traitant dispose également d'une série de tests de confirmation dont la spécificité est élevée. Il peut orienter ses demandes en fonction des résultats des tests de dépistage avant de recourir au spécialiste pour affiner l'approche thérapeutique de ces maladies rares pour une grande majorité d'entre elles. ■

Implications pratiques

- > Les vasculites et les collagénoses sont des maladies complexes, sous-diagnostiquées et potentiellement létales
- > Le praticien peut effectuer un dépistage efficace, basé sur l'anamnèse et la clinique et quelques dosages simples (syndrome inflammatoire, hémogramme, fonction rénale et sédiment urinaire)
- > Les anticorps antinucléaires (AAN) et les ANCA sont les tests de dépistage les plus sensibles mais ils manquent de spécificité
- > Le praticien qui a un intérêt pour ces pathologies peut aller plus loin dans les investigations et recourir à des tests plus spécifiques

Bibliographie

- 1 ** Shoenfeld Y, Gerschwin ME, Meroni PL. Auto-antibodies. 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier, 2007.
- 2 * Goulvestre C. Anticorps antinucléaires. Presse Med 2006;35:287-95.
- 3 Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in «healthy» individuals. Arthritis Rheum 1997;40:1601-11.
- 4 Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:1526-33.
- 5 Israeli E, Grotto I, Giburd B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel diseases. Gut 2005; 54:1232-6.

* à lire

** à lire absolument