Caduceus Express
Publication de l'Institut Central des Hôpitaux à l'intention du corps médical
Publikation des Zentralinstituts der Spitäler für medizinisches Fachpersonal
Avril 2025, Vol. 26; N° 4

Hôpital du Valais
Spital Wallis
Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Pourquoi le dosage d'autoanticorps n'est pas aussi précis que le dosage de protéines en chimie clinique

L. Arlettaz, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

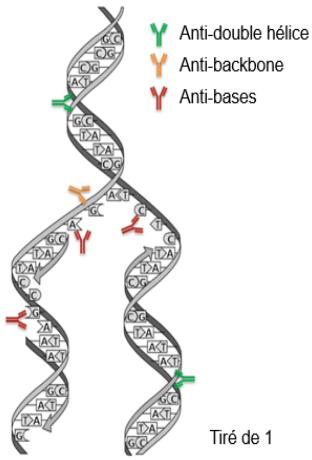
Introduction

Tester la présence d'un auto-anticorps et *a fortiori* en déterminer la quantité, diffère notablement du dosage de protéines sériques en chimie clinique. Plusieurs facteurs contribuent à ces différences et impliquent qu'en général, la spécificité, la sensibilité et la précision du dosage en autoimmunité sont moins bonnes qu'en chimie clinique.

Dans ce Caduceus, nous tentons d'en expliquer les raisons, en prenant pour exemple le dosage des anti-DNA natifs et des anticorps spécifiques des myosites et de la sclérodermie.

Exemple des anticorps anti-DNA natifs [1]

Le dosage des anticorps anti-DNA natifs (dsDNA) est très utile en immunologie, car ces anticorps sont des marqueurs spécifiques du lupus érythémateux systémique (SLE). Il existe de nombreux tests commercialisés par différents fabricants, utilisés tous les jours dans les laboratoires d'analyses médicales. On constate toutefois une variabilité inter-méthode importante, si bien que pour un patient donné, il n'est pas rare d'obtenir un résultat négatif avec un test alors qu'il revient tout à fait positif avec un autre. Pour autant, les tests utilisés ne sont pas « mauvais » et ces différences de résultats ne devraient pas être considérés comme « faux -positifs » ou « faux -négatifs ».



Tiré de 1

Comment l'expliquer ?

La réponse humorale dirigée contre l'ADN natif est polyclonale, ce qui signifie qu'il y a en même temps, dans le sérum de chaque patient, différents « clones » d'anticorps, reconnaissant diverses structures de l'ADN. Ces anticorps peuvent varier en terme de classe (IgG, IgM), et en terme d'affinité pour leurs cibles. Ils n'ont pas les mêmes significations cliniques. Finalement, avec le temps, la classe, l'affinité et la quantité des différents anticorps évoluent (affinity maturation).

Les différents tests disponibles sur le marché pour doser les anticorps anti-DNA natifs ne sont pas facilement interchangeables. Un patient peut être positif dans un laboratoire et négatif dans un autre.

L'ADN, cible de cette réponse immunitaire, est aussi une structure très complexe. Ainsi, des anticorps peuvent être dirigés contre les bases elles-mêmes (GCTA) : ces anticorps ne semblent pas spécifiques du SLE. D'autres groupes d'anticorps reconnaissent plutôt l'ossature désoxyribose-phosphate de l'ADN, et semblent plus spécifiques du lupus. Finalement, les anticorps dirigés contre l'hélice elle-même sont spécifiques. Cependant, l'hélice ADN est un épitope « conformationel », cela signifie que la *forme* de l'hélice est reconnue en tant que telle. Ces épitopes peuvent facilement être perdus lors de la fabrication des tests, en raison d'une certaine dénaturation de l'ADN.

De leur côté, les fabricants désirent tous mettre sur le marché le meilleur test possible. Ils utilisent leurs propres « recettes », mais ils doivent tous réussir à fixer l'ADN sur un support, sans le dénaturer. Ainsi, chaque test aura ses « spécificités » et sera capable d'identifier des auto-anticorps de haute — ou de basse— affinité, de classe IgG (parfois IgM), dirigés contre des épitopes différents.

Compte tenu de toutes ces variables, il n'a pas été possible de mettre en place un standard international pour l'anti-ADN natif (Wo/80). Même accordées à ce standard (valeur arbitraire d'anti-dsDNA identique pour tous les fabricants), les valeurs du dosage des anti-dsDNA de patients diffèrent grandement entre les firmes.

Les tests anti-dsDNA ne sont donc pas *interchangeables*. Ils mesurent des autoanticorps différents. Les recommandations actuelles proposent d'utiliser au moins deux tests pour chaque dosage, de manière à augmenter la sensibilité diagnostique. A l'ICH, nous utilisons en parallèle un ELISA (anti-nucléosome) et un anti-dsDNA par CLIA.

Une autre recommandation générale en autoimmunité (cf ci-dessous) est de « toujours » associer deux types de méthodes. Ainsi une immunofluorescence sur Hep2 (FAN) est réalisée et l'aspect doit être corrélé au type d'anticorps. Pour l'ADN natif, le FAN doit être homogène, avec importante fluorescence de l'ADN dans les cellules en mitose.

Les panels d'anticorps (line-dot), avantages et inconvénients [2]

Depuis le début des années 2000-2010, il est très facile de rechercher une dizaine d'autoanticorps spécifiques ou associés aux myosites et à la sclérodermie (TIF1-y, Mi2, NXP2, Ku / CENP, RNA pol III, etc). Auparavant, ces analyses étaient réservées à des laboratoires de recherche (immunoprécipitations), quand l'anticorps était connu.

Les « line-DOT » permettent en une seule incubation, de tester tous ces anticorps en même temps. En conséquence, les cliniciens sont maintenant habitués à demander des « panels » entiers d'anticorps en cas de suspicion clinique, même faible, de myosite ou de sclérodermie.

Ces tests sont utiles car ils aident au diagnostic de ces pathologies rares. Cependant, leur fabrication n'est pas aisée. Les antigènes fixés sur le support sont des structures complexes, parfois composées de plusieurs peptides ou de structures de type ribonucléoprotéines. Du fait de leur rareté, les sensibilités et les spécificités des différents anticorps recherchés par line-DOT sont mal connues et les méthodes sont validées de manière restreinte par les fabricants… Ainsi, on constate à l'usage que plusieurs de ces tests sont peu spécifiques et parfois peu sensibles. Avec la méthode utilisée dans notre laboratoire, on retrouve fréquemment des anti-PM-ScL75 et des anti-Mi2b positifs, sans corrélation clinique. On sait aussi que la sensibilité pour les anti-TIF1y est insuffisante… sans pouvoir l'estimer pour l'instant.

Ainsi, pour valider au mieux la positivité des line-DOT, on associe toujours un FAN, dont l'aspect doit correspondre à l'anticorps retrouvé (cf fiche de corrélation disponible à l'ICH). Il ne faut réaliser ces tests qu'en cas de probabilité pré-test « raisonnable » pour une myosite ou une sclérodermie. L'équipe du laboratoire est toujours à disposition pour discuter de résultats incertains.

Littérature

[1] Mummert E, et al. The clinical utility of anti-double-stranded DNA antibodies and the challenges of their determination. Journal of Immunological Methods 2018;459:11-19

[2] Tansley SL et al. The reliability of immunoassays to detect autoantibodies in patients with myositis is dependent on autoantibody specificity. Rheumatology 2020;59:2019

Personne de contact

Dr Lionel Arlettaz lionel.arlettaz@hopitalvs.ch

Avant de prescrire un panel d'anticorps (myosite, sclérodermie, …), il faut bien évaluer la probabilité pré-test de la maladie. En effet, le risque de se retrouver avec des (faux)-positifs est grand !