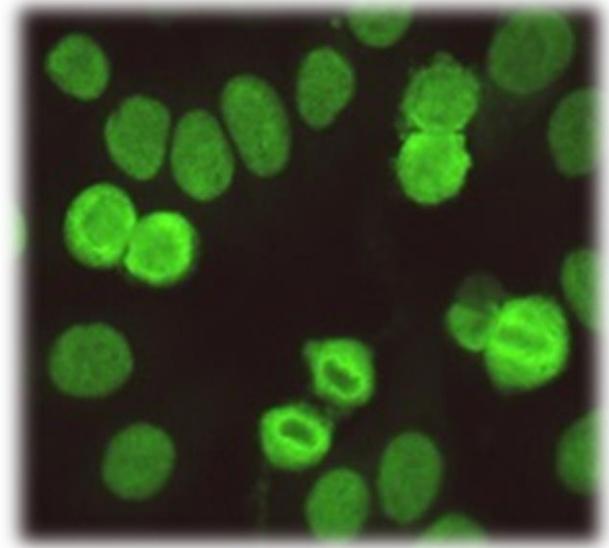


Anticorps anti-Ku et leurs associations cliniques

Benoit Nespola

Laboratoire d'immunologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

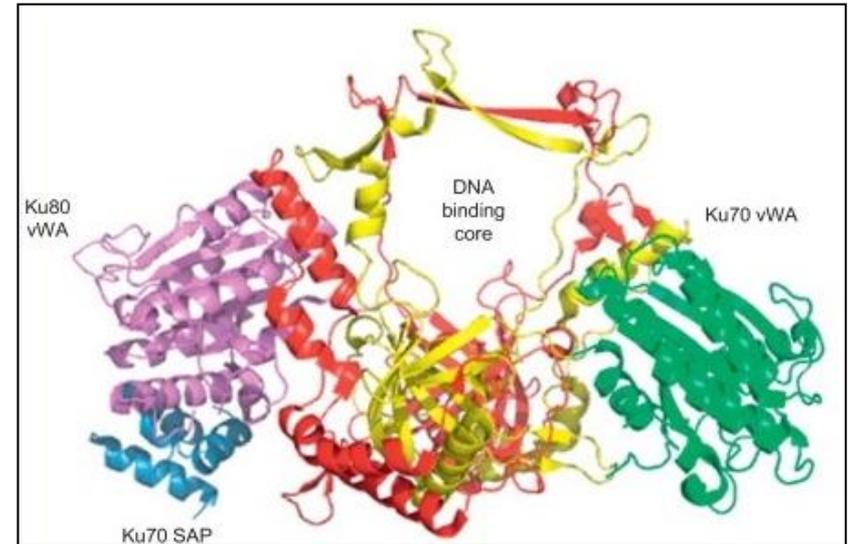


Historique

- ✓ Découverte en 1981
- ✓ Femme, deux premières lettres du nom sont **Ku**
- ✓ Présentation clinique
 - syndrome de chevauchement
 - myopathie inflammatoire
 - sclérodermie systémique

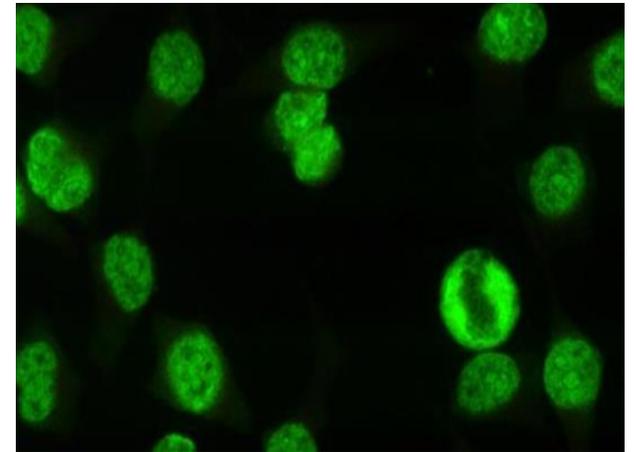
Antigène

- ✓ Hétérodimère de deux sous-unités de 70 et 80 kDa
- ✓ Liaison à l'ADN double brin avec une forte affinité
- ✓ Rôle
 - ✓ organisation de la structure chromatinienne
 - ✓ réparation de l'ADN
 - ✓ recombinaison VDJ
- ✓ Dissociation de l'ADN en métaphase → IFI spécifique

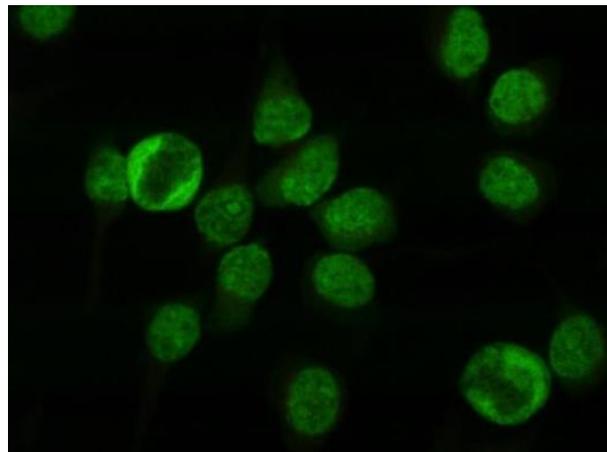


Méthodes de détection

- ✓ Immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2
 - Aspect Moucheté, finement granulaire
 - Marquage ou non de nucléoles
 - Fluorescence cytoplasmique / péri-chromatinienne des cellules en mitose
 - Aspect typique parfois aux dilutions élevées

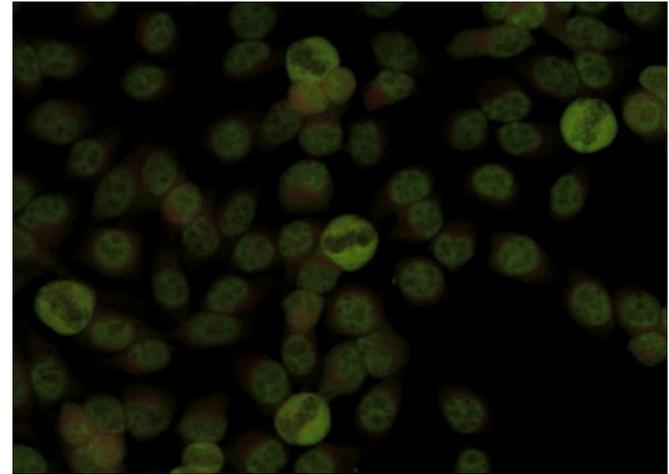
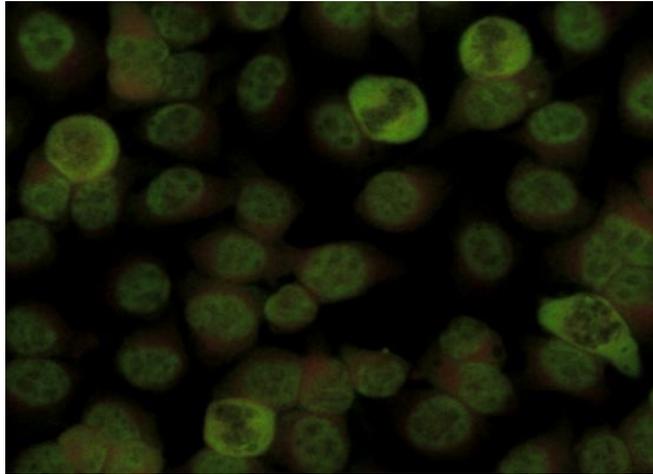


Lames ZEUS®

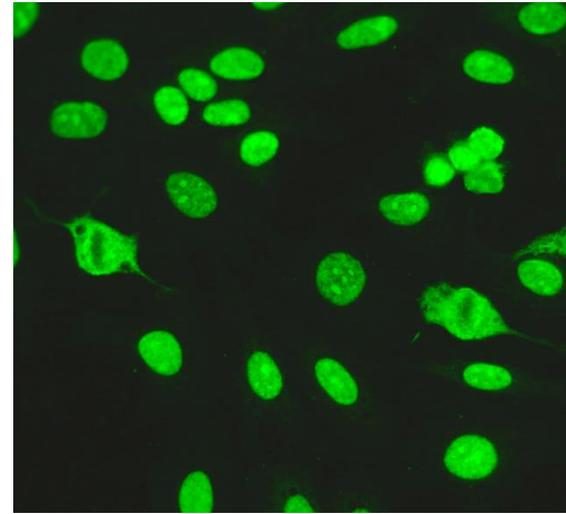
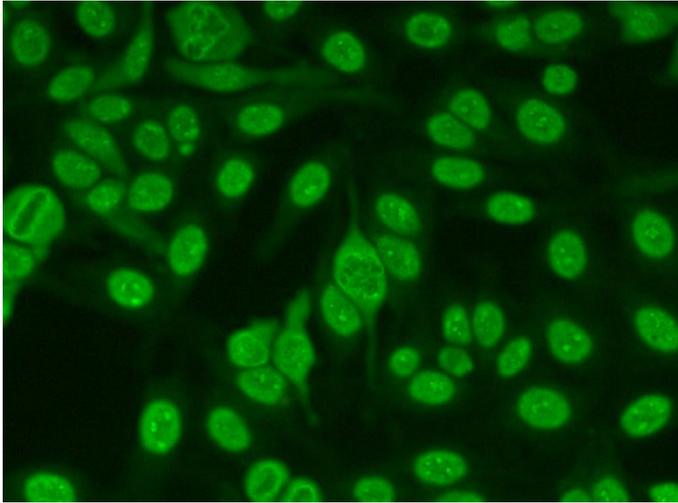


Méthodes de détection

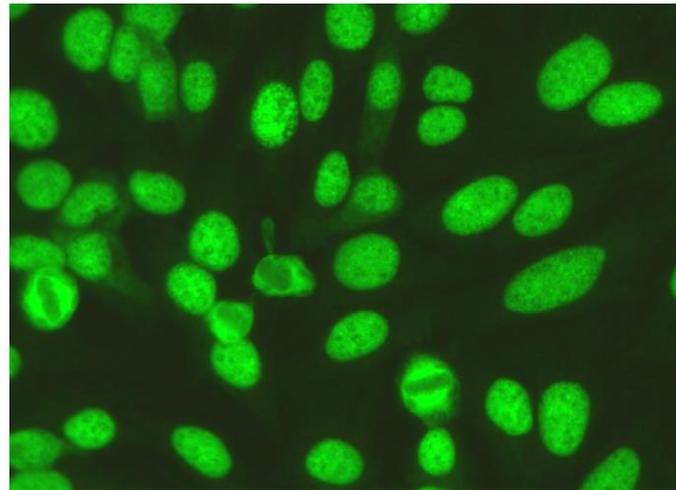
- ✓ Immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2

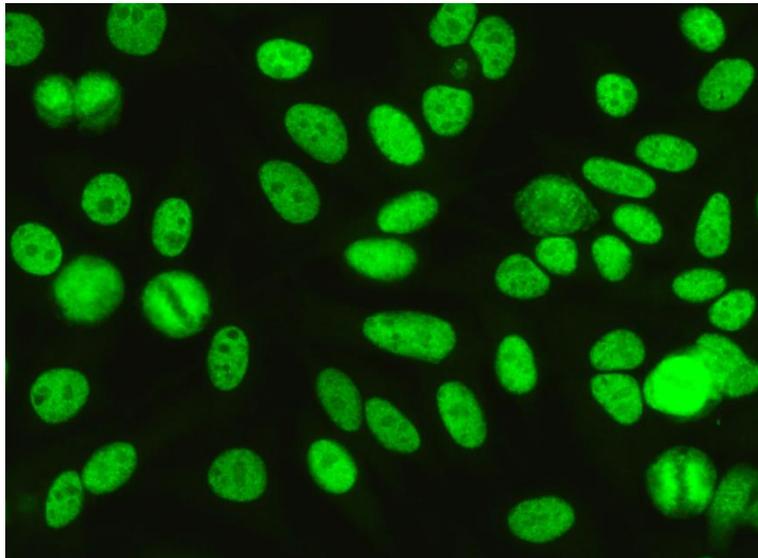
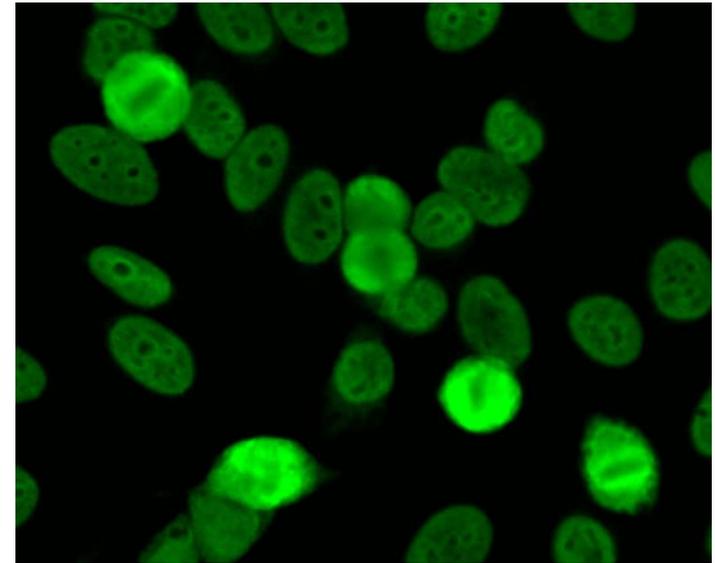
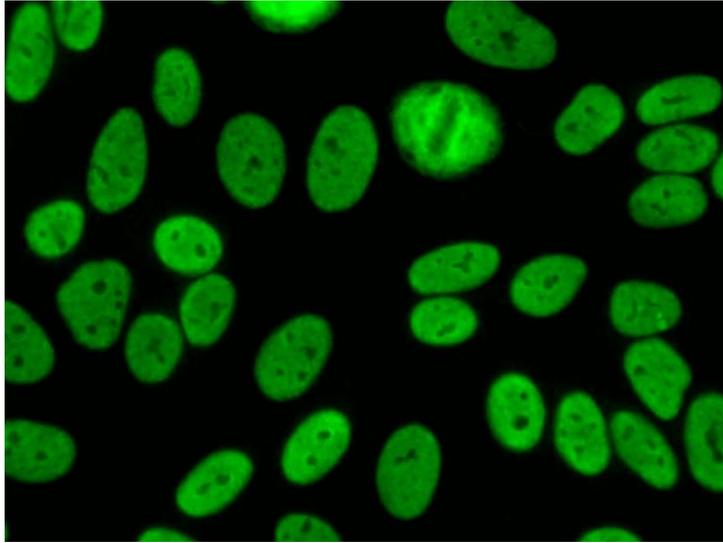


Lames ZEUS®



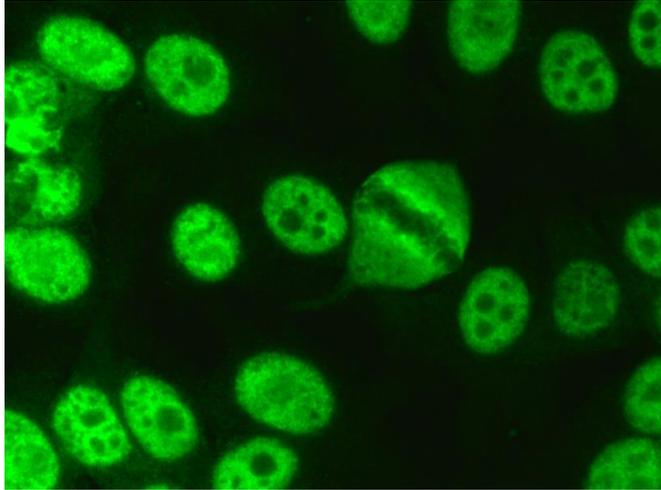
Lames BIO-RAD®





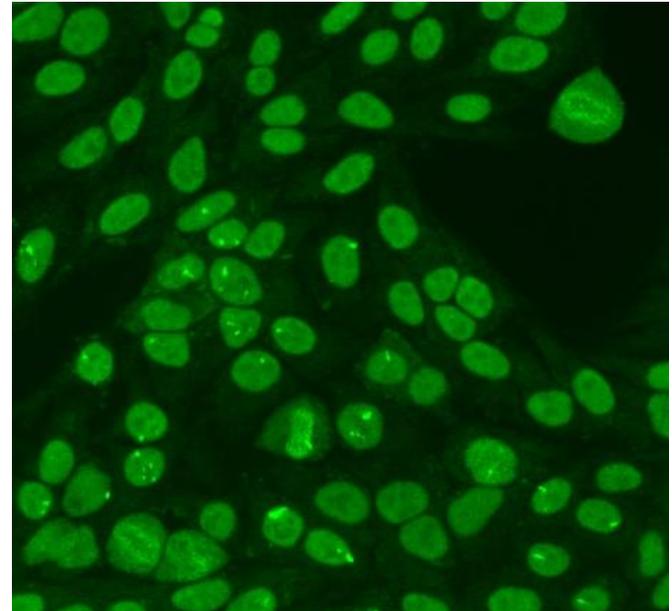
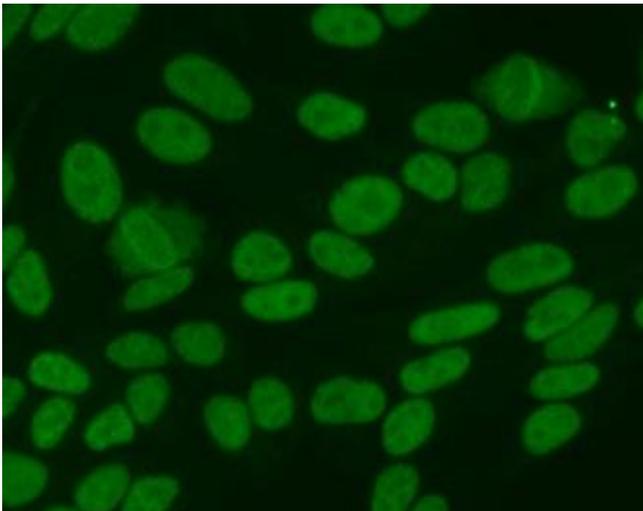
Lames WERFEN[®]

Photos P. Chrétien, R.L. Humbel



Lames IMMUNOCONCEPT®

Lames EUROIMMUN®



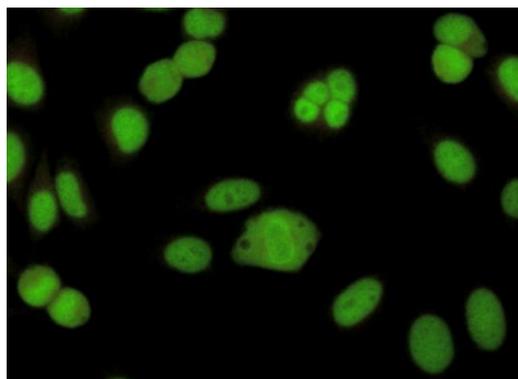
Méthodes de détection

- ✓ Immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2

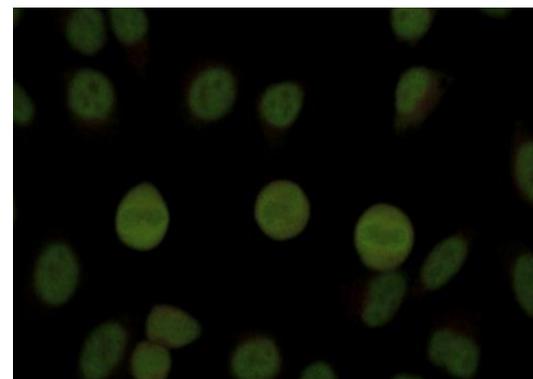
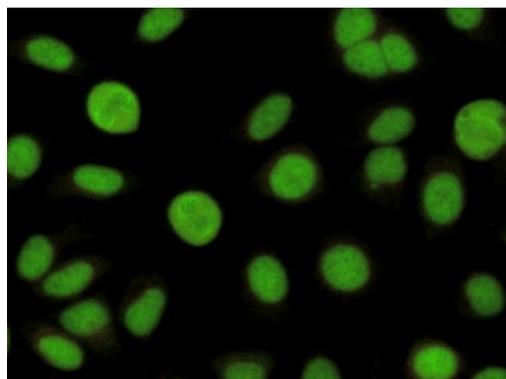
Oui mais... ne sont pas toujours isolés !

Cohorte strasbourgeoise (1995-2018) : 188 positifs

→ 82 % ont une fluo « Homogène »



1/160

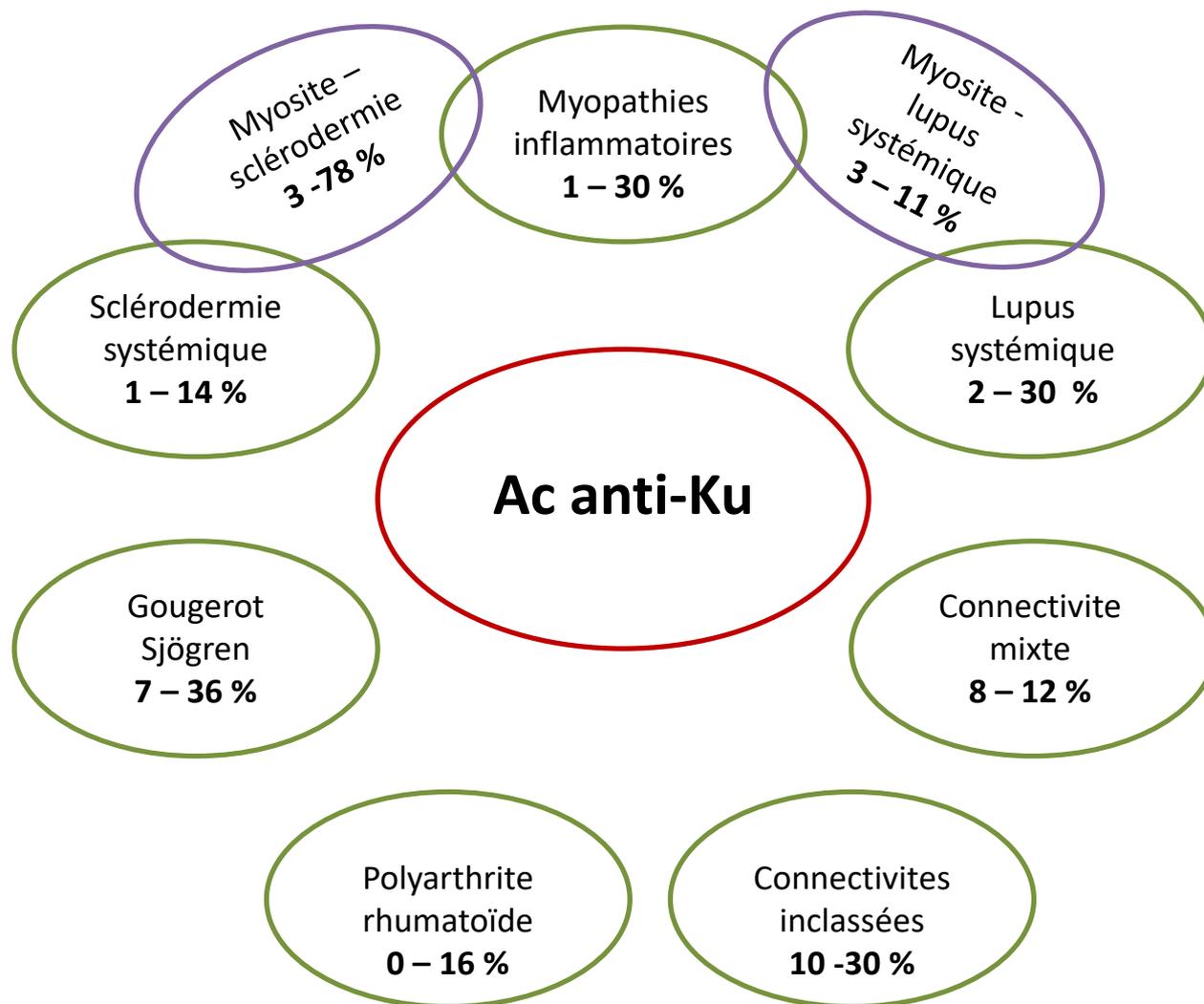


1/640

Méthodes de détection

- ✓ Littérature : Ac anti-Ku = 0,45 à 2 % des ANA positifs sur cellules HEp-2
- ✓ Confirmation de la spécificité anti-Ku
 - Immunodot
 - Chimiluminescence
 - Immunodiffusion double (Ouchterlony)
- A réaliser uniquement si les ANA sont évocateurs ou si l'Ac anti-Ku est potentiellement masqué ?...

Associations cliniques



Myopathies inflammatoires

Manifestations cliniques associées

- ✓ Myalgies, faiblesse musculaire proximale
- ✓ Dysphagie
- ✓ Augmentation des CPK
- Semblent plus sensibles aux corticoïdes

- ✓ Pneumopathie interstitielle diffuse
- Résistance aux corticoïdes

- ✓ Pas d'association avec la survenue de cancer

Myopathies inflammatoires

- ✓ Rares associations Ac anti-Ku – Ac associés aux myosites
 - Quelques cas décrits avec des Ac anti-MDA-5, anti-TIF-1 gamma, anti-PM-Scl, anti-tRNA synthétases...
- ✓ Etude récente : 21 patients anti-Ku + / 1214 myosites
 - Identification immunodot + ELISA + IFI
 - 10/21 ont des Ac anti-Ku + un ou des Ac spécifiques des myopathies inflammatoires

Yang H *et al*, Ann Rheum Dis, 2020



Spécificité dot ? Ac anti-Ku faussement positifs décrits par cette technique

Tansley S *et al*, Rheumatology, 2020

Sclérodermie systémique

- ✓ Soit Ac anti-Ku isolés sans autres anti-ENA spécifiques
- ✓ Soit Ac anti-ENA spécifiques associés

	Technique	ScI-70	ACA	ARN pol III	PM-ScI
Hoà <i>et al</i> , 2016 (n = 2140)	Immunodot	3/24	5/24	2/24	1/24
Rozman <i>et al</i> , 2007 (n = 625)	Immunodot	1/14	-	-	-
Mierau <i>et al</i> , 2011 (n = 863)	Immuno- diffusion	4/10	-	-	1/10
Graf <i>et al</i> , 2012 (n = 129)	Immunodot	-	3/6	1/6	-

Sclérodermie systémique

Manifestations cliniques associées

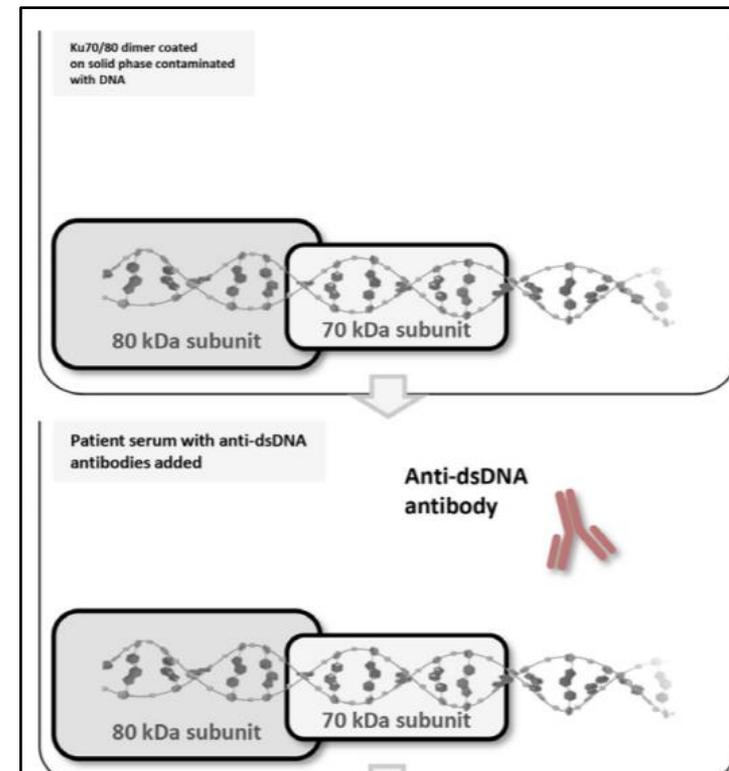
- ✓ Hypertension artérielle pulmonaire
- ⊕ ✓ Atteinte musculaire avec augmentation des CPK
- ✓ Arthrites
- ⊖ ✓ Ulcérations digitales, télangiectasies
- ✓ Cancer : pas de différence / autres anticorps spécifiques
- ✓ Crise rénale sclérodermique : pas étudiée

Lupus systémique

- ✓ 2 grandes cohortes (251 et 540 lupiques)
 - Anticorps anti-Ku toujours associés à des Ac anti-ENA et /
ou à des Ac anti-ADNdb
- ✓ Prévalence plus élevée chez afro-américains
- ✓ Risque plus élevé de glomérulonéphrite lupique, mais
données contradictoires
- ✓ + de cytopénies
 - Pronostic ?

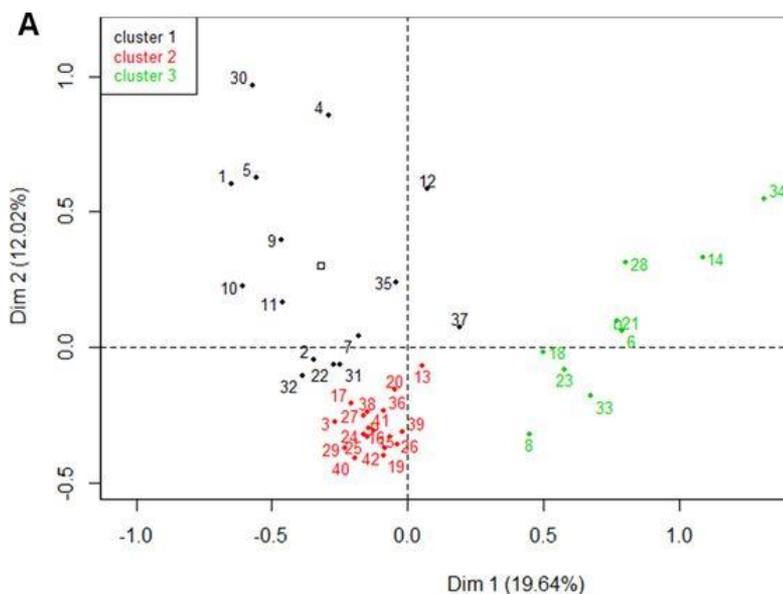
Lupus systémique

- ✓ Associations aux Ac anti-RNP,
Ac anti-Sm, Ac anti-phospholipides
- ✓ Également avec Ac anti-Ro +++
et anti-La
- ✓ Association avec les Ac anti-ADNdb
Spécificité ?



Etude strasbourgeoise

- ✓ 42 patients (1995-2018)
- ✓ IFI + Immunodot + immunodiffusion
- ✓ Analyse des correspondances multiples portant sur 28 paramètres cliniques et biologiques



Etude strasbourgeoise

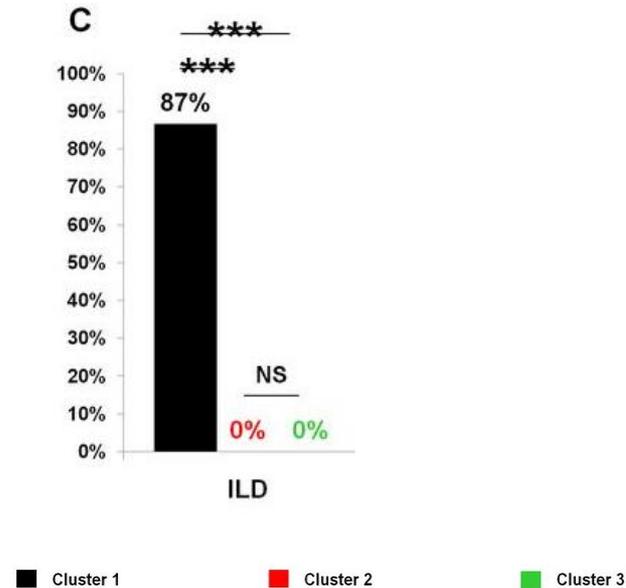
	(n=42)	C1 (n=15)	C2 (n=18)	C3 (n=9)	P value
Demographic data					
Age, years (range)	39.1 (11.3–74.6)	60.5 (22.6–74.3)	39.1 (17.5–74.6)	17.9 (11.3–64.2)	0.29
Sex (F/M)	35/7	13/2	14/4	8/1	1.0
Geographical origin (Caucasia/Africa)	31/11	11/4	14/4	6/3	1.0
Organ involvements (ever)					
Arthralgia	35 (83)	11 (73)	15 (83)	9 (100)	1.0
Raynaud's phenomenon	18 (43)	9 (60)	6 (33)	3 (33)	1.0
Increased CK	15 (35)	14 (93)	1 (6)	0	<0.001
Muscle weakness	8 (19)	8 (53)	0	0	0.0039
Dysphagia	6 (14)	6 (40)	0	0	0.056
ILD*	13 (31)	13 (87)	0	0	<0.001
Renal involvement†	10 (24)	2 (13)	1 (6)	7 (78)	0.0036
Cytopenia	13 (31)	3 (20)	1 (6)	9 (100)	<0.001
Serositis	8 (19)	3 (20)	1 (6)	4 (44)	1.0
Lupus rash	9 (21)	1 (7)	0	8 (89)	<0.001
Telangiectasia	2 (5)	2 (13)	0	0	1.0
Sclerodactyly	2 (5)	2 (13)	0	0	1.0
Skin thickening proximal to the MCP	1 (2)	1 (7)	0	0	1.0
Mechanic's hand	3 (7)	3 (20)	0	0	1.0
Thrombosis	9 (21)	5 (33)	2 (11)	2 (22)	1.0
Neuropathy	4 (9)	1 (7)	0	3 (33)	0.66
Myocarditis	1 (2)	1 (7)	0	0	1.0
Autoantibodies (ever)					
Anti-dsDNA‡	10 (24)	2 (13)	0	8 (89)	<0.001
Anti-SSA/Ro60	13 (31)	5 (33)	3 (17)	5 (56)	1.0
Anti-SSB/La	3 (7)	0	1 (6)	2 (22)	1.0
Anti-Sm	2 (5)	0	0	2 (22)	0.81
Anti-RNP	5 (12)	0	0	5 (56)	<0.001
Rheumatoid factor	13 (31)	4 (27)	9 (50)	0	1.0
ACPA	5 (12)	1 (7)	3 (17)	1 (11)	1.0
Antiphospholipid biology§	7 (17)	1 (7)	1 (6)	5 (56)	0.064

Etude strasbourgeoise

	(n=42)	C1 (n=15)	C2 (n=18)	C3 (n=9)	P value
Demographic data					
Age, years (range)	39.1 (11.3–74.6)	60.5 (22.6–74.3)	39.1 (17.5–74.6)	17.9 (11.3–64.2)	0.29
Sex (F/M)	35/7	13/2	14/4	8/1	1.0
Geographical origin (Caucasia/Africa)	31/11	11/4	14/4	6/3	1.0
Organ involvements (ever)					
Arthralgia	35 (83)	11 (73)	15 (83)	9 (100)	1.0
Raynaud's phenomenon	18 (43)	9 (60)	6 (33)	3 (33)	1.0
Increased CK	15 (35)	14 (93)	1 (6)	0	<0.001
Muscle weakness	8 (19)	8 (53)	0	0	0.0039
Dysphagia	6 (14)	6 (40)	0	0	0.056
ILD*	13 (31)	13 (87)	0	0	<0.001
Renal involvement†	10 (24)	2 (13)	1 (6)	7 (78)	0.0036
Cytopenia	13 (31)	3 (20)	1 (6)	9 (100)	<0.001
Serositis	8 (19)	3 (20)	1 (6)	4 (44)	1.0
Lupus rash	9 (21)	1 (7)	0	8 (89)	<0.001
Telangiectasia	2 (5)	2 (13)	0	0	1.0
Sclerodactyly	2 (5)	2 (13)	0	0	1.0
Skin thickening proximal to the MCP	1 (2)	1 (7)	0	0	1.0
Mechanic's hand	3 (7)	3 (20)	0	0	1.0
Thrombosis	9 (21)	5 (33)	2 (11)	2 (22)	1.0
Neuropathy	4 (9)	1 (7)	0	3 (33)	0.66
Myocarditis	1 (2)	1 (7)	0	0	1.0
Autoantibodies (ever)					
Anti-dsDNA‡	10 (24)	2 (13)	0	8 (89)	<0.001
Anti-SSA/Ro60	13 (31)	5 (33)	3 (17)	5 (56)	1.0
Anti-SSB/La	3 (7)	0	1 (6)	2 (22)	1.0
Anti-Sm	2 (5)	0	0	2 (22)	0.81
Anti-RNP	5 (12)	0	0	5 (56)	<0.001
Rheumatoid factor	13 (31)	4 (27)	9 (50)	0	1.0
ACPA	5 (12)	1 (7)	3 (17)	1 (11)	1.0
Antiphospholipid biology§	7 (17)	1 (7)	1 (6)	5 (56)	0.064

Etude strasbourgeoise

Intérêt pronostique des Ac anti-Ku ?



- ✓ Augmentation des CPK et Ac anti-Ku (myopathie inflammatoire)
→ Risque **22 fois plus élevé** de pneumopathie interstitielle diffuse
- ✓ Ac anti-ADN et Ac anti-Ku (Lupus systémique)
→ Risque **13 fois plus élevé** de glomérulonéphrite

Syndromes de chevauchement

- ✓ Syndrome de chevauchement polymyosite - sclérodermie est le plus fréquent
- ✓ Chevauchement avec le lupus systémique
- ✓ Chevauchement avec syndrome de Gougerot-Sjögren
- ✓ Prévalence des anticorps anti-Ku difficile à évaluer en l'absence d'études standardisées pour ces syndromes de chevauchement

Autres connectivites

Prévalence des Ac anti-Ku nettement moins étudiée

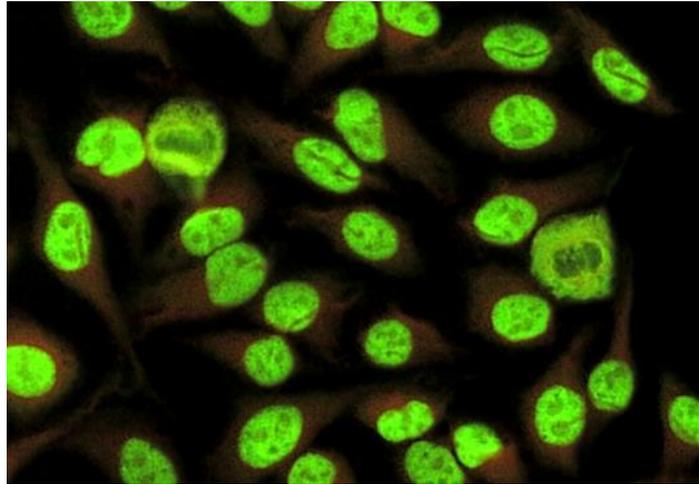
- ✓ 7 à 36% au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren
Ac anti-Ro/SS-A est le plus fréquemment associé dans la littérature
- ✓ 12 à 21% au cours de la connectivite mixte
- ✓ 0 à 10% au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Pas d'association clinico-biologique étudiée

Conclusion

- ✓ Les anticorps anti-Ku sont
 - rares
 - mais probablement sous diagnostiqués
 - pas spécifiques d'une connectivite en particuliers
 - intérêt pronostique au cours du lupus systémique et des myopathies inflammatoires ?

Anticorps anti-Ku ?



- ✓ Technique de confirmation négative...
- ✓ Attention aux Ac anti-Mi-2 !

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

