

Nicole FABIEN
CHU, LYON

**Les autoanticorps utiles au diagnostic
des sclérodermies
et myopathies inflammatoires autoimmunes**



Sclérodermies systémiques

Prévalence : 3 -25 pour 100.000 habitants

90% sexe féminin

Accumulation de collagène >> processus fibrosant = fibrose cutanée , viscérale

Épaississement peau, muscles, certains organes profonds

Lésions vasculaires des capillaires et des artérioles

Différentes formes cliniques: Critères de classification (Leroy et Medgser ;2001)

I. Sclérodermies cutanées circonscrites, localisées

II. Sclérodermies systémiques

1. Sclérodermie systémique limitée

2. Sclérodermie systémique diffuse

Sclérodermies systémiques

1. Sclérodermie systémique limitée

* **sclérodactylie**, +/- CREST (Calcinose Raynaud Oesophagite Sclérodactylie Télangiectasie)

* **acrosclérose** dos des mains, avant-bras, pieds, jambes, visage



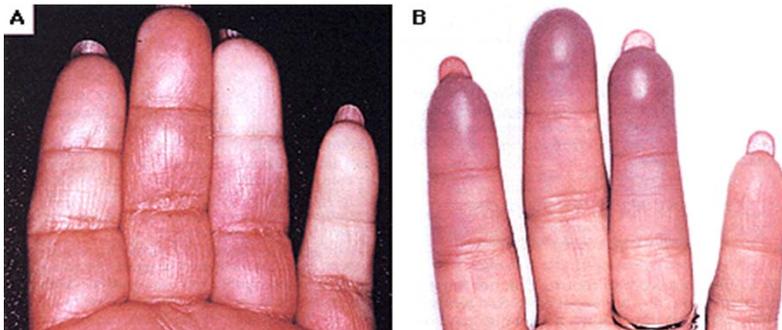
Calcinose sous-cutanée



Sclérodactylie



télangiectasies



Syndrôme de Raynaud



Sclérose cutanée

Ridules péribuccales



mégacapillaires

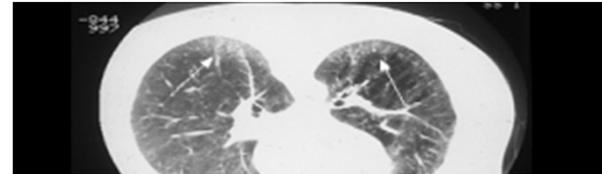
Sclérodermies systémiques

2. Sclérodermie systémique diffuse

sclérose cutanée tronc-thorax-abdomen et atteintes autres organes

Atteinte pulmonaire

Fibrose interstitielle diffuse
HTAP



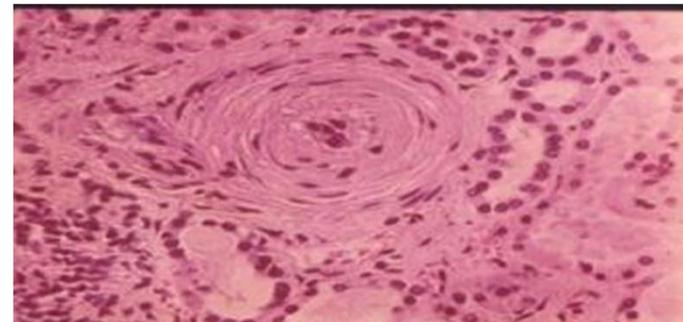
Atteinte digestive oesophage

Atteinte rhumatologique

Polyarthralgies
Polyarthrites (non érosives)
Myalgies

Atteinte rénale

Crise aiguë sclérodermique



Prolifération endothéliale en bulbe d'oignon

Suspicion clinique d'une sclérodermie



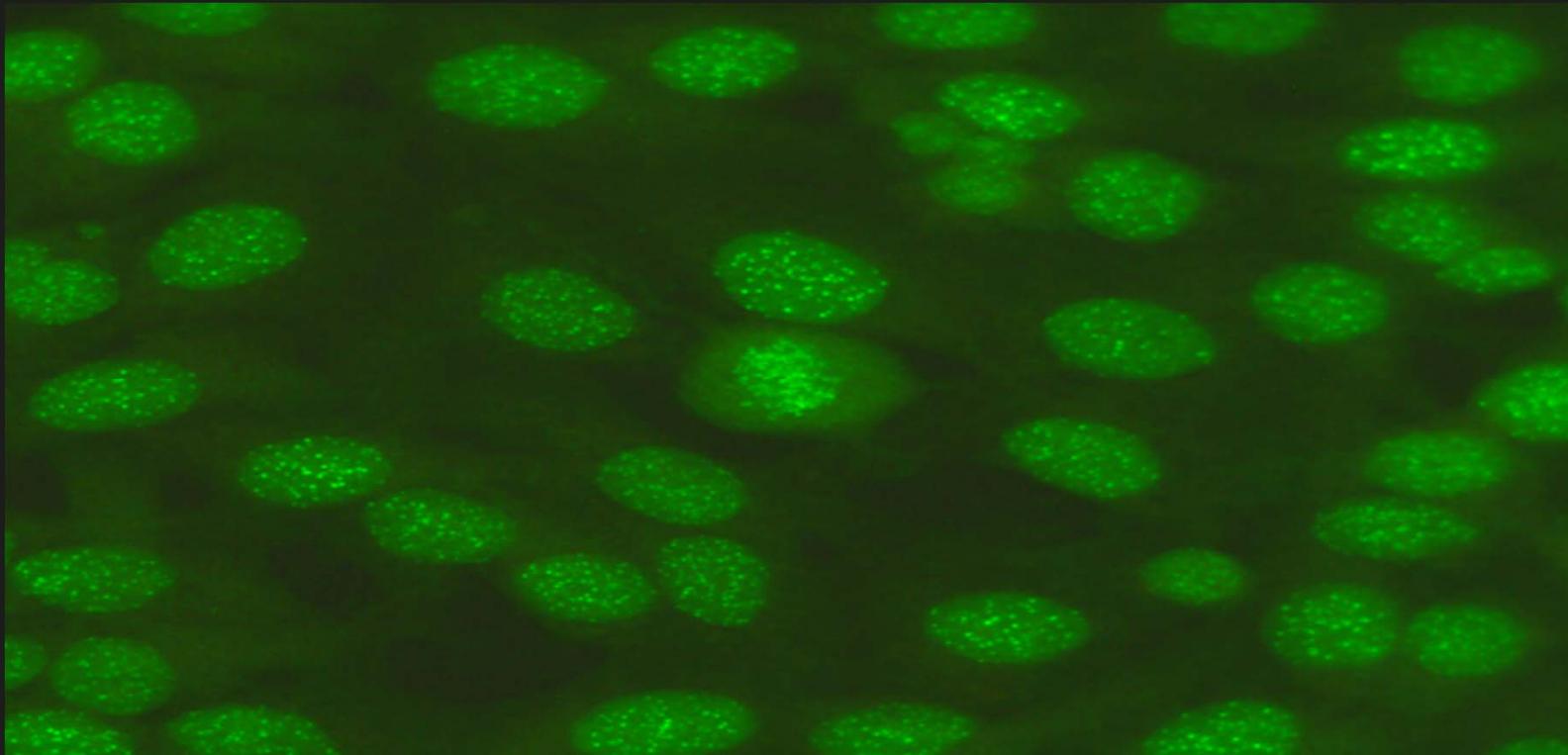
- Capillaroscopie
- Radiographie des mains à la recherche des calcifications
- Examens œsophagiens et pulmonaires
- Recherche des autoanticorps antinucléaires



- Autoanticorps anti-centromère
- Autoanticorps anti-ScI-70
- Autoanticorps anti-antigènes nucléolaires
 - anti-fibrillarine
 - anti-PM-ScI
- Autres autoanticorps: anti-ARN polymerase III

Autoanticorps anti-centromère

Centromères A, B, C: Protéines de 19 - 80 - 140 kDa /Attachement fuseau de mitose



Identification : Dot/ELISA/Luminex

Sclérodermie systémique limitée:	57-82%
Sclérodermie systémique diffuse:	8%
Syndrome de Raynaud I:	25 %
Meilleur pronostic	

Autoanticorps anti-centromère
Spécificité: 93-95% (PR, Gougerot-Sjögren, LES, Hépatites)

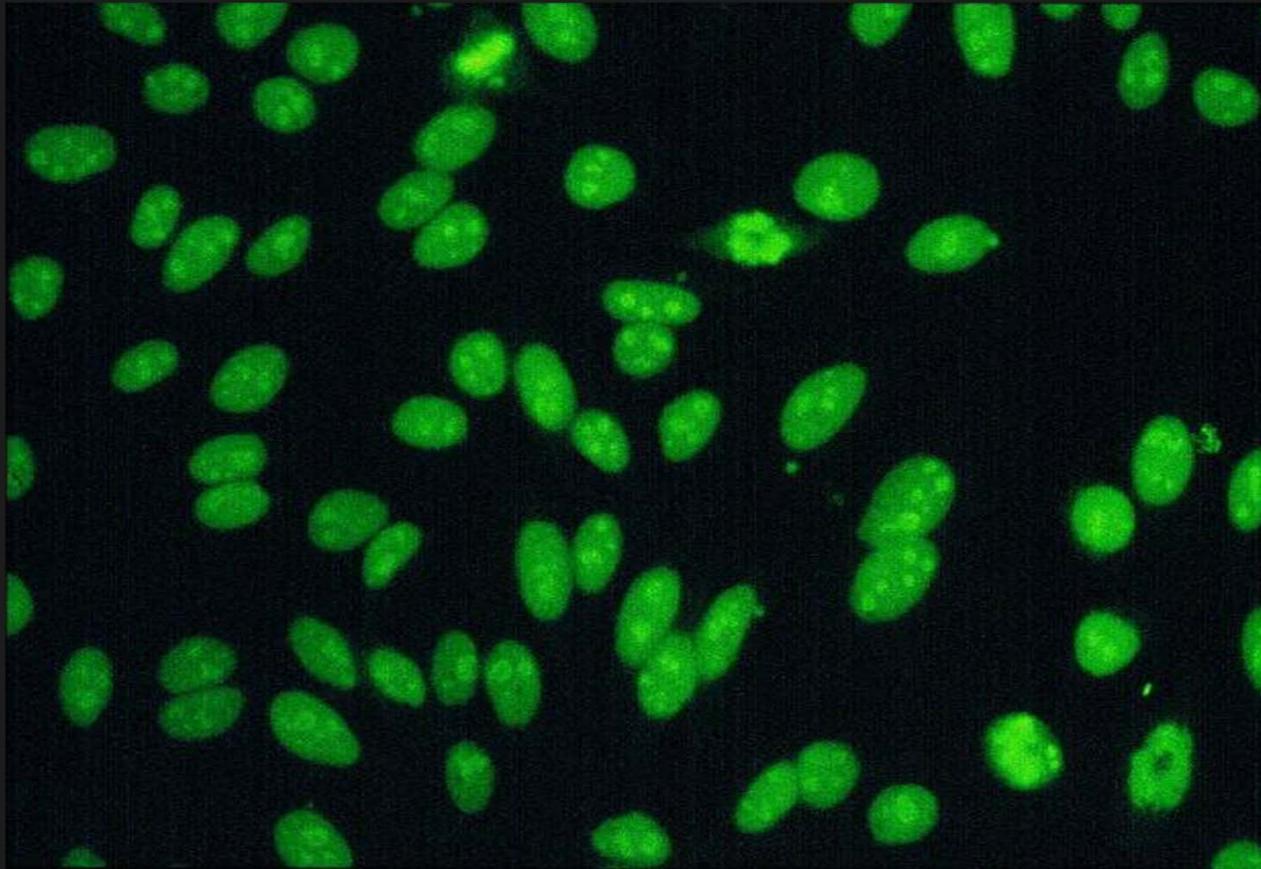
100 patients avec anticorps anti-centromères (IFI)
36 patients ne présentaient pas de sclérodermie

Polyarthrite Rhumatoïde	3
Lupus érythémateux systémique	9
Dermatomyosite	10
S. Gougerot Sjögren Primaire	2
Syndrome de Raynaud	2
Cirrhose Biliaire Primitive	1
Fibrose pulmonaire	1
Thyroidite autoimmune	1
Polynévrite	1
Hépatite C	1
PR + SS	1
LES + SS	1
PM + PR	1
DM + CBP	1
SS + CBP	1

SS : syndrome de Sjögren, SLE : Lupus érythémateux systématique, DM : dermatomyosite, PM : polymyosite, CBP : cirrhose biliaire primitive.

Autoanticorps anti-ScI-70

Topo-isomérase I, Protéine de 105 kDa: produit de dégradation de 70 kDa
Nucléoplasme + Centre fibrillaire du nucléole
Relaxation de l'ADN compact/Transcription de l'ADN ribosomal



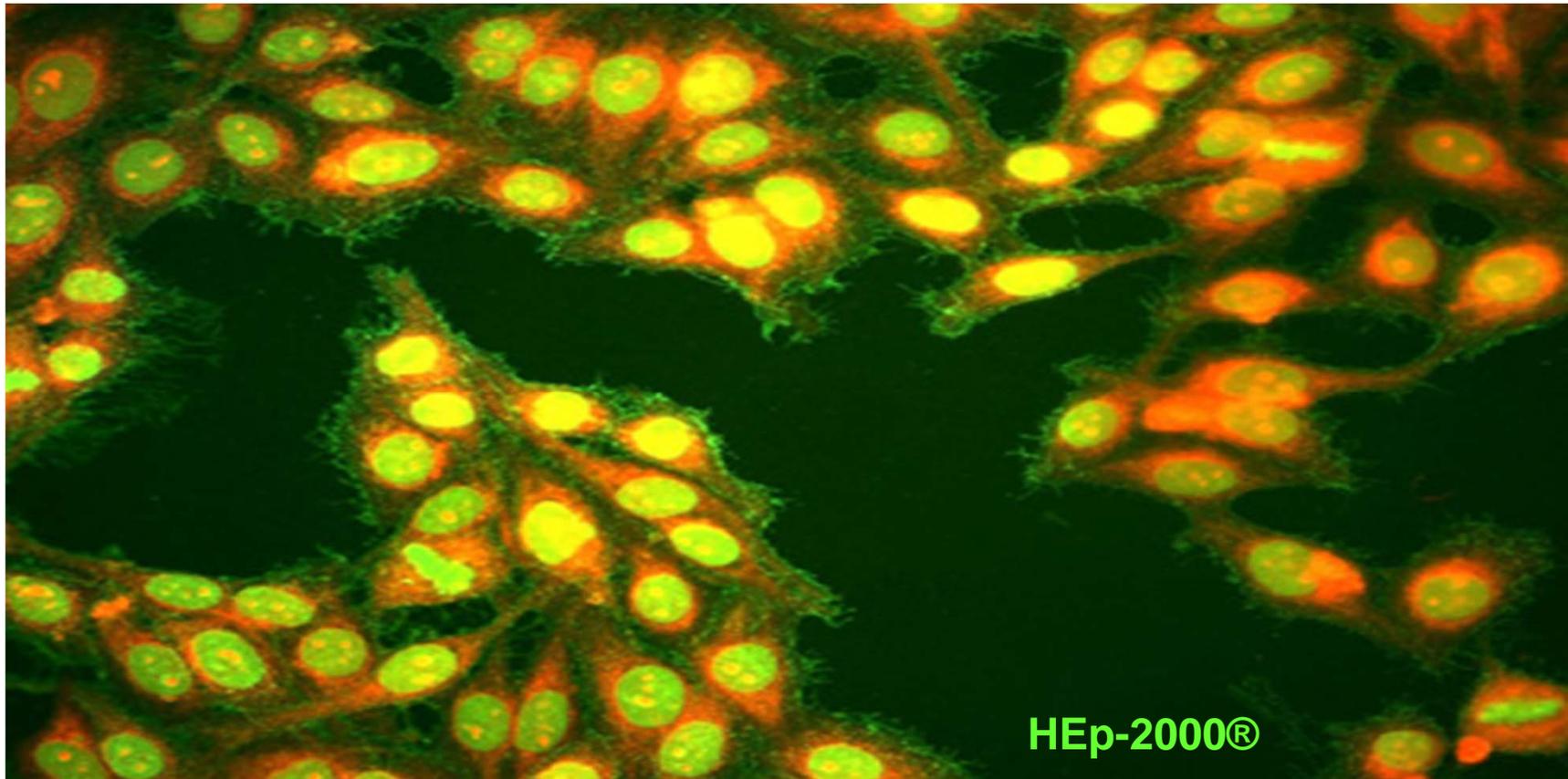
Identification indispensable: Dot/ELISA/Immunodiffusion/Luminex/Westernblot
Antigène purifié/recombinant humain: Faux négatifs / Faux positifs

Corrélation titre et sévérité

Variations des titres? Persistance des anticorps: pronostic plus sévère

Autoanticorps Anti-Sci-70

Aspect particulier en IFI sur certaines cellules HEp2: BMD,
Hemagen, Bion, Bio-Rad, INOVA, The Binding Site, IMMCO, « maison »
Nils-Olivier Olsson (Dijon)



Fluorescence extra-nucléaire : Marquage réticulé, finement filamenteux de la périphérie de la cellule
membrane plasmique? ou cytosquelette?

Antigène cible?: Réaction croisée entre la topo-isomérase nucléaire et la topo-isomérase mitochondriale ou
Autre Ac associé ?

Autoanticorps anti-Scl-70: prévalence et intérêt clinique

Sclérodémie systémique diffuse: 20-50-70 %

Sclérodémie systémique limitée: <10%

Association avec anti-centromère: rare

Polymyosite/sclérodémie: 12%

Spécificité: 90-98%

Pronostic sévère: Fibrose interstitielle diffuse, HTAP, cancers

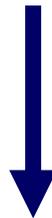
Autoanticorps antinucléolaires

~~Anti-nucléolaires - sclérodermies~~

Présence d'aAcs anti-ADN db, anti-SS-B , anti-ribosomes

Autres pathologies autoimmunes

Pathologies non autoimmunes:
anémies, maladies hépatiques, carcinomes

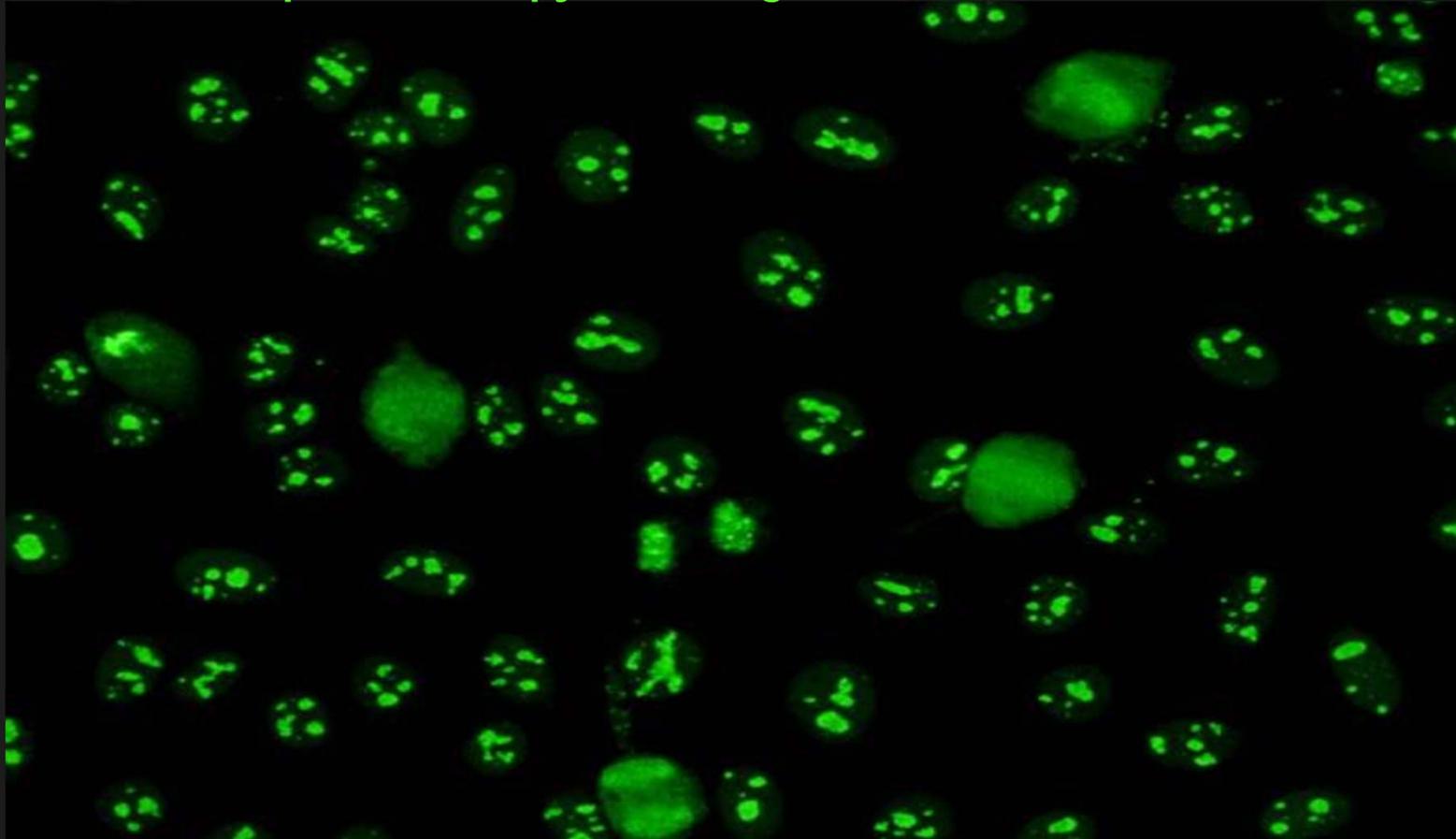


Identification de l'antigène cible indispensable
dot/ELISA/radioimmunoprécipitation

Autoanticorps anti-Fibrillarine

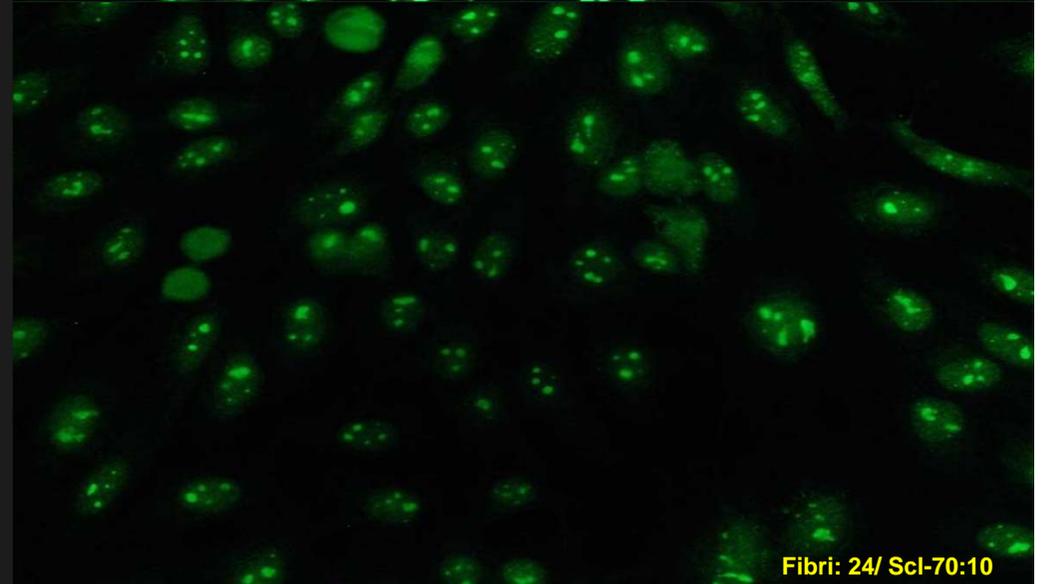
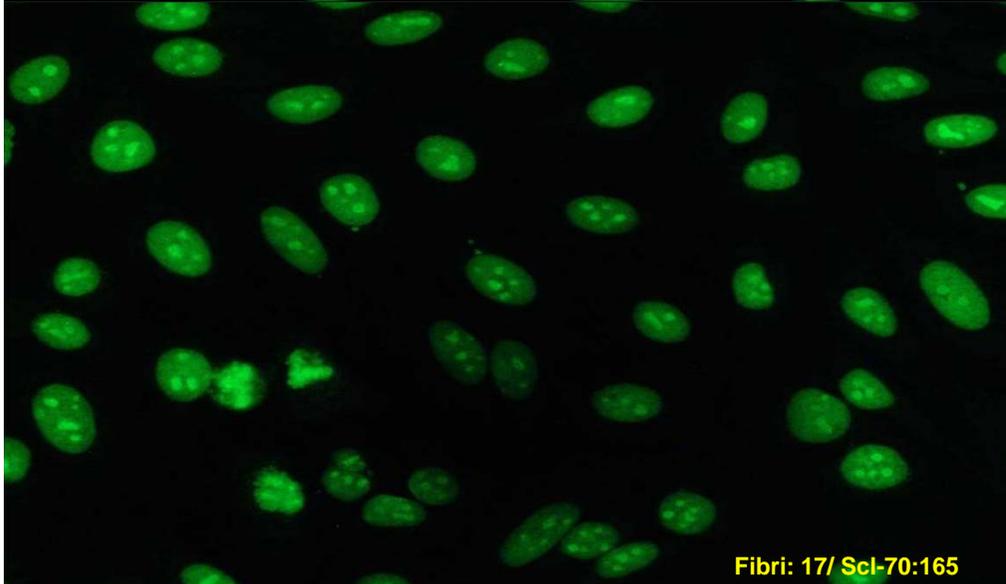
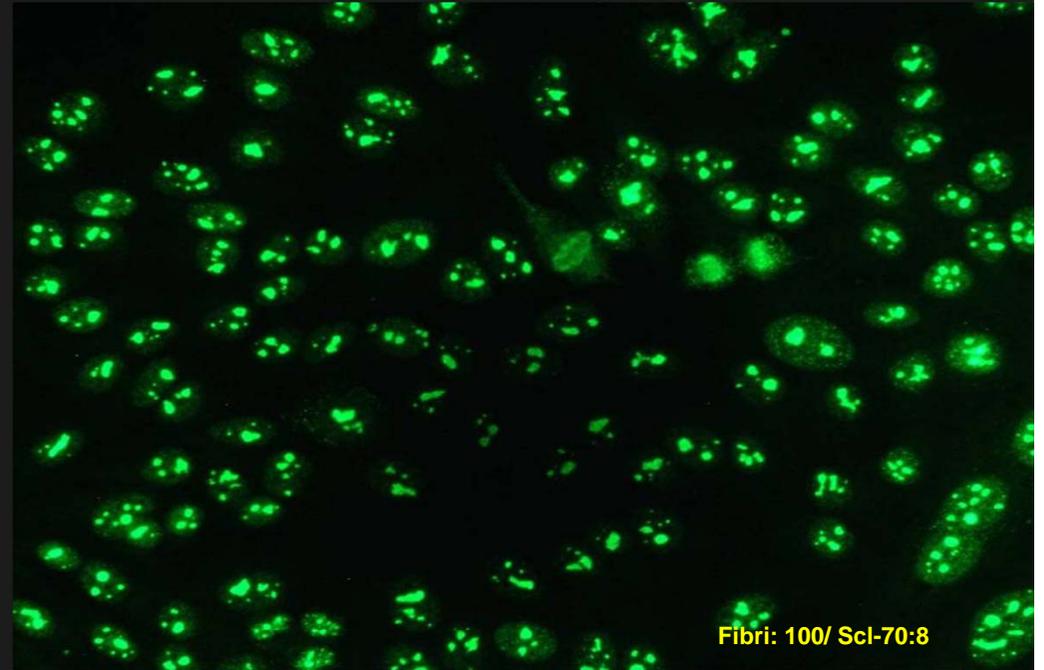
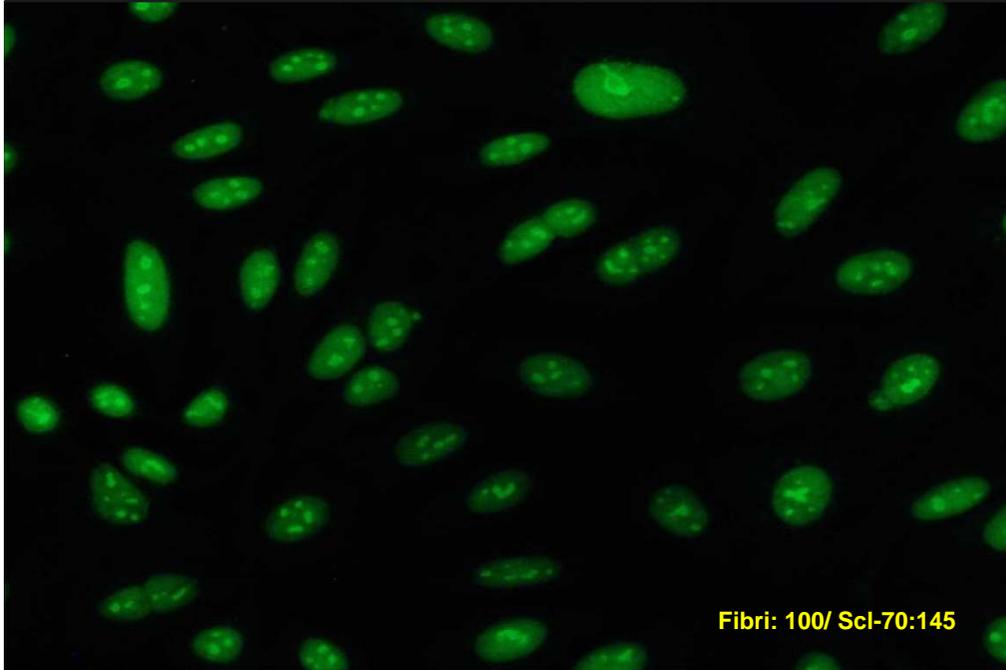
U3SmallnuclearRiboNucleoProtein: Protéine de 34 kDa, composant fibrillaire du nucléole
Maturation des précurseurs de l'ARNr+ assemblage des ribosomes/

Aspect « clumpy » : Gros grains nucléolaires



Identification : dot/ELISA/radioimmunoprécipitation
Antigène recombinant humain
Uniquement si marquage nucléolaire

30 sclérodermies avec ANA de type nucléolaire: 4 positifs: **13%**
Ac anti-Fibrillarine seuil 15 UA/mL Ac anti-ScI-70 seuil à 40 UA/mL



Autoanticorps anti-Fibrillarine: prévalence et intérêt clinique

Sclérodermie systémique limitée: 10%

Sclérodermie systémique diffuse: 5-18%

Spécificité: 95-97%

LES, PR, Sharp, S.Sjögren

Pronostic sévère

Atteinte pulmonaire, HTAP

Atteintes musculaire, rénale, cardiaque

télangiectasie, lésions cutanées diffuses

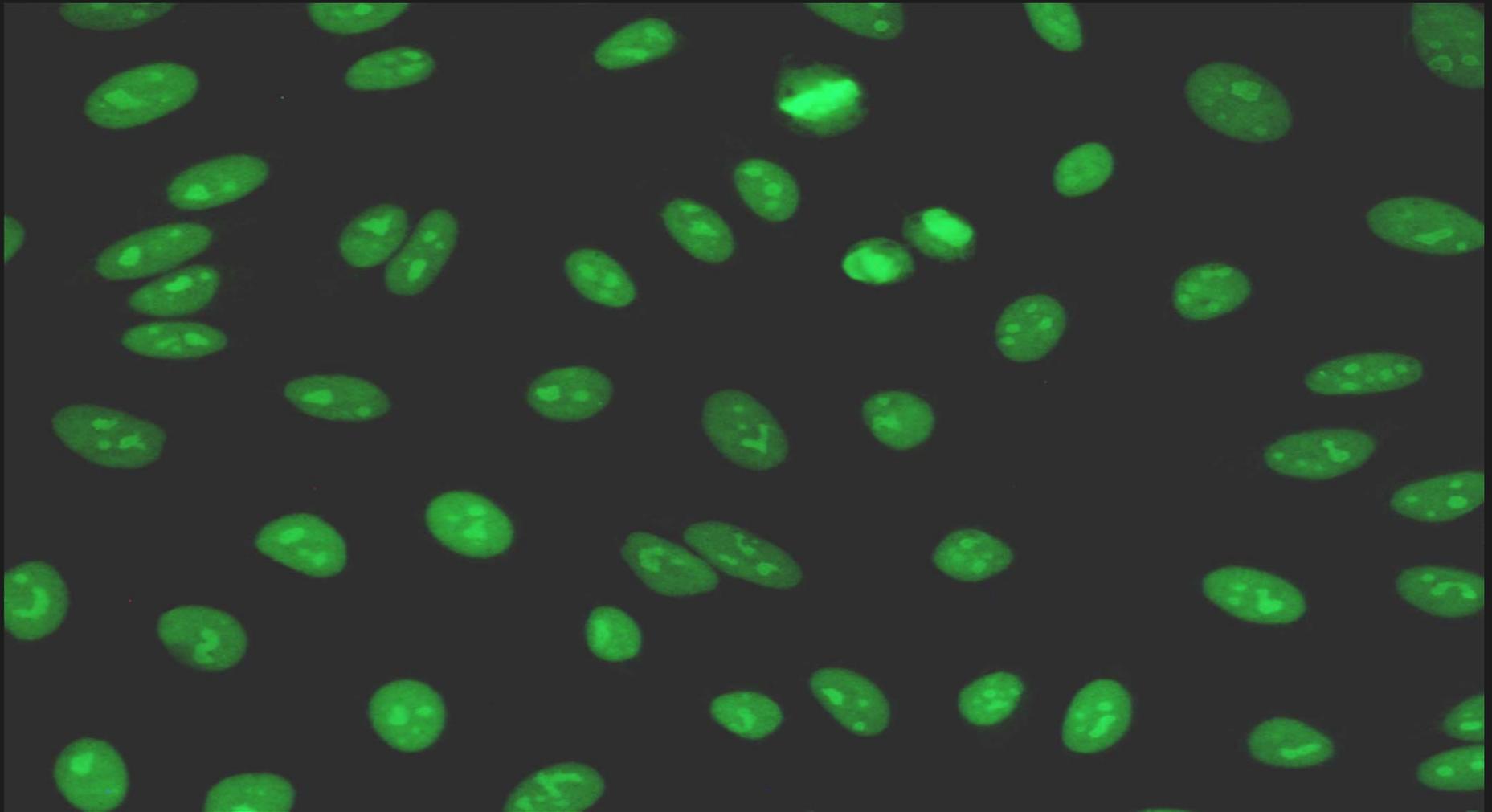
calcinose, myosite

Autoanticorps anti-PM/Scl

PM/Scl : complexe macromoléculaire nucléolaire: 11 Protéines de 20 à 110 kDa

Antigènes cibles 75 kDa et 100 kDa

Fonction exoribonucléase, dégradation de l'ARN dans le noyau



Identification : Dot/ELISA/Immunodiffusion

Uniquement si marquage nucléolaire

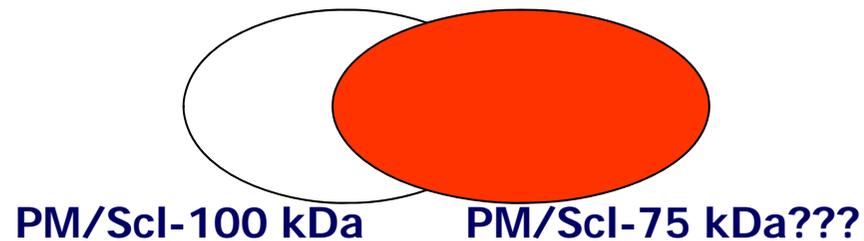
Association avec les anti-Scl-70 (9-35%)

Autoanticorps anti-PM/ScI

Identification: antigènes cibles 75 kDa et 100 kDa

Dot/ELISA/Immunodiffusion WHO ANA#11

- Antigène recombinant humain 100 kDa
- Peptide PM1-alpha (AA231-245)



Autoanticorps anti-PM/Scl: prévalence et intérêt clinique

Chevauchement Sclérodermie systémique/myosite: 5-55%

Sclérodermie systémique diffuse: 2-3%

Polymyosites isolées: 7-8%

Dermatomyosites isolées: 6-11%

Spécificité

90-98%

LES, S. Gougeröt-Sjögren

Marqueur de faible évolutivité

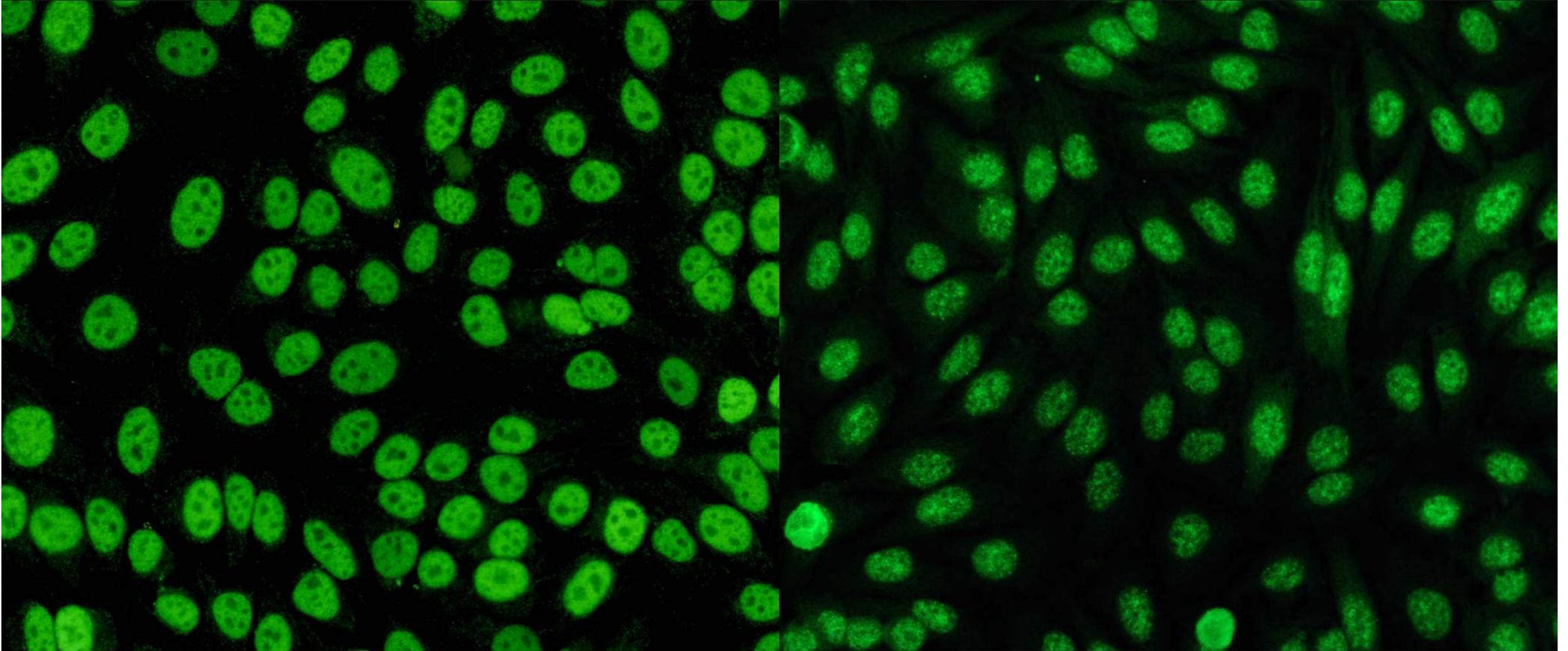
Autoanticorps anti-ARN polymérase I/Th/To et anti-NOR Images nucléolaires

Anticorps	Antigène cible	Formes limitées	Formes diffuses	Aspect nucléolaire
Th/To	Protéines nucléolaires et cytoplasmiques 40 kDa ARN 7-2 Th et 8-2 To RNA	8- 19%	1-11%	homogène
NOR-90	Protéines de 90 kDa associées à l'organisateur nucléolaire Upstream binding factor Nucleolar transcription factor I		2%	ponctué
ARN polymérase I	ARN polymérase I		4%	moucheté fin

**Identification: Radioimmunoprécipitation
non recherchés en pratique courante**

Autoanticorps anti-ARN Polymerase III

Protéines de 145 à 220 kDa et 138 à 155 kDa, nucléoplasme
Transcription ARNm, ARNt, 5S



Identification: ELISA, radioimmunoprécipitation
Antigène recombinant «immunodominant» de l'ARN polymerase III

Autoanticorps anti-ARN Polymerase III: prévalence et intérêt clinique

Sclérodermie systémique limitée:	2-6%
Sclérodermie systémique diffuse:	13-23%
Spécificité:	98% LES
Pronostic plus sévère/anti-Scl- 70	
Crise rénale sclérodermique?	

Cohorte: 125 patients atteints de sclérodermie systémique (30 limitées, 95 diffuses)

12 patients soit **9.6%**

ANA:Moucheté (8) homogène et nucléolaire (2) Centromère (2)

Anti-Scl70 et anti-PM/Scl négatifs

4 patients (148;171;172;172) 4 HTAP 1 décès

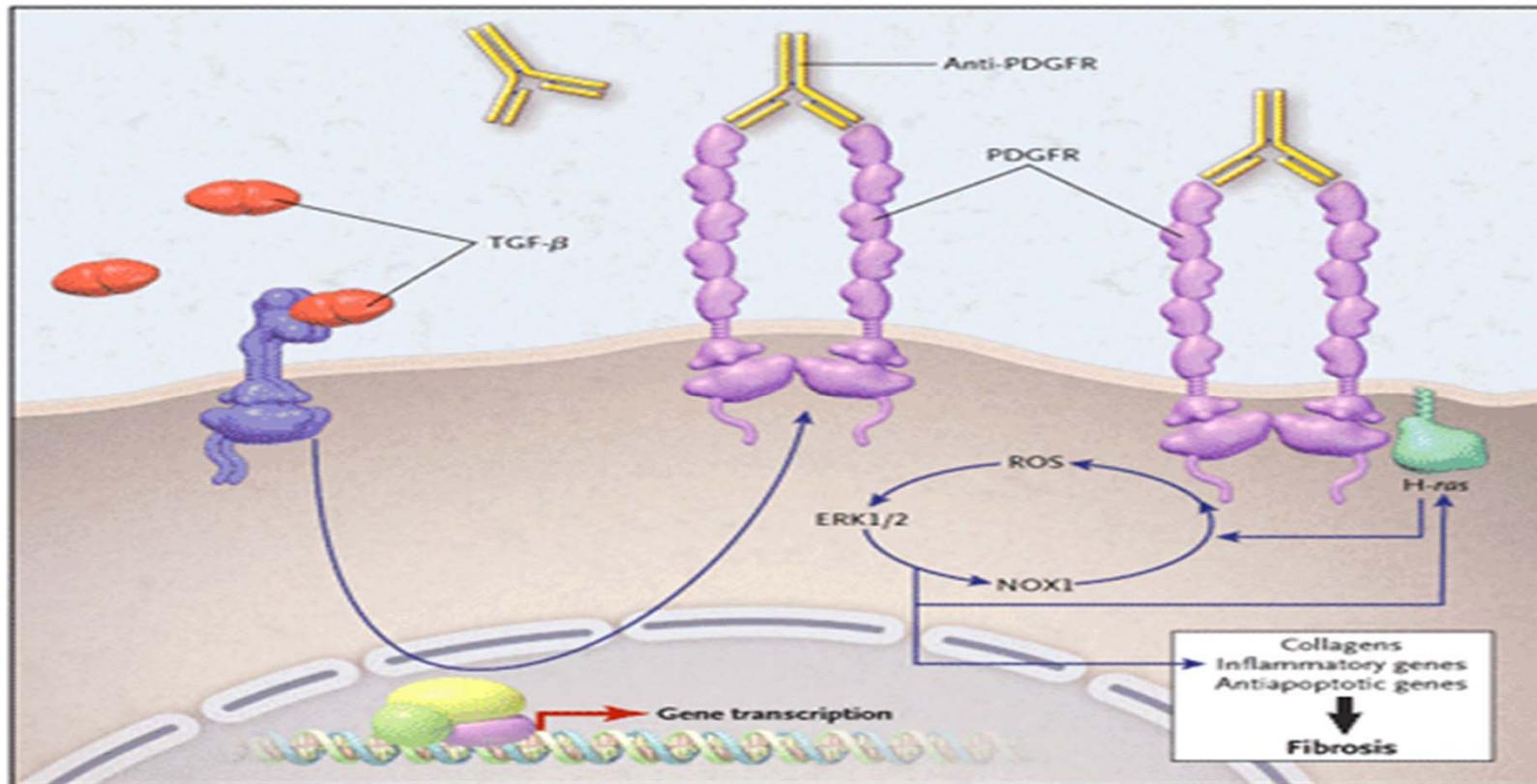
2 crise rénale sclérodermique

Autoanticorps décrits, non recherchés en pratique courante

Autoanticorps anti-	Formes limitées	Formes diffuses
Fibrilline 1	38-49%	37-62%
Nucléoline/C23		2%
Cellules endothéliales	14%	40%
HMG ½ et 17		30-40%
Fibroblastes	rare	rare
MMP1 et 3	rare	rare
Annexine V	rare	rare
Collagène I,III,IV,VI	rare	rare

Autoanticorps anti- récepteur du PDGF: forme native du PDGFR

Baroni SS, et al. N Engl J Med. 2006.354



Induisent tyrosine phosphorylation + accumulation de radicaux libres ROS
Stimulent l'expression du gène codant pour le collagène type I
Conversion des myofibroblastes en fibroblastes primaires

Autoanticorps stimulants: rôle causal dans la pathogénie?

Test fonctionnel de mesure de production des radicaux libres (ROS)

Anticorps caractérisés par immunoprecipitation, immunotransfert, et expériences d'absorption

Autoanticorps antinucléaires non spécifiques
20% des patients atteints de sclérodermie + autre MAI associée:
Connectivite mixte, S.Sjögren, LES

Anticorps anti-	Prévalence
U1 SnRNP	2-14% (HTAP/fibrose pulmonaire)
SS-A- 60	15-28%
Ku 80	1-14%

Autres anticorps: anti-mitochondries associés aux anti-centromères?

Myopathies inflammatoires autoimmunes

Maladies systémiques

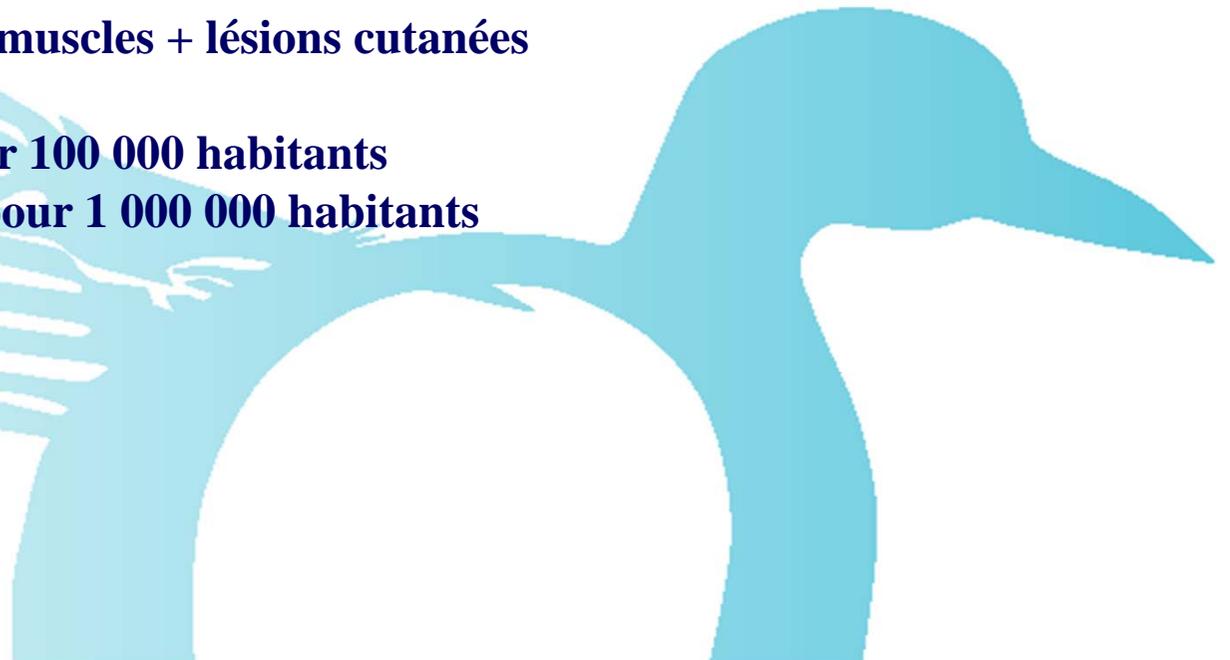
Lésions inflammatoires des différents muscles, peau, tissus
Hypersensibilité, douleur, diminution de la force musculaire

Polymyosite: inflammation des muscles

Dermatomyosite: inflammation des muscles + lésions cutanées

Prévalence faible: 6 à 7 cas pour 100 000 habitants

Incidence annuelle: 5 à 10 cas pour 1 000 000 habitants



Critères de Bohan et Peter 1975

Consensus d'experts, 119th European Neuromuscular Centre International Workshop 2004

4 critères + lésions dermatologiques

DERMATOMYOSITE

Clinique

Juvenile 5-15 ans

Adulte 45-65 ans 2 femmes/1homme

*Déficit musculaire symétrique proximal

*Atteinte cutanée



*Atteinte cardiaque (enfants)

*Chevauchement (LES, Sjögren, PR sclérodermie)

*Cancer (adultes) 20%

1ère cause de décès

homme: poumon, prostate, colon

Femme: sein, ovaire (RRx16), colon

Paraclinique

CK élevées

Sd inflammatoire

Autoanticorps

EMG

Histologie

4 critères

POLYMYOSITE

Clinique

Adulte 2 femmes/1homme

*Déficit musculaire symétrique proximal
douleur et arthralgies

*Atteinte cardiaque +/- et/ou pulmonaire

*Chevauchement (LES, Sjögren, PR sclérodermie)

*Cancer

Paraclinique

CK élevées

Sd inflammatoire

Autoanticorps

EMG

Histologie

TDM - IRM

Nouvelle classification des myopathies inflammatoires

- Dermatomyosites
- Polymyosites
- Myosites associées aux cancers
- Myosites de chevauchement définies par la présence d'autoanticorps
- Autres myopathies inflammatoires ou génétiques (myosites à inclusion, dystrophie musculaire des ceintures et myopathies génétiques)

- Le syndrome dit des anti-synthétases (ASS) reste discuté
 - myosite : polymyosite (PM) >> dermatomyosite (DM)
 - et/ou pneumopathie interstitielle diffuse (PID) (50 à 100 %),
 - et/ou polyarthralgies , polyarthrite généralement non érosive (90 %),
 - et/ou atteinte cutanée : « mains de travailleurs », et/ou Raynaud (60%)
 - **avec présence d'autoanticorps anti-synthétase**
 - autres maladies auto-immunes :
 - syndrome de Gougerot-Sjögren (27%) ou sclérodémie systémique (30%), PR, LES
 - absence d'association à des néoplasies
 - pronostic dépendant de l'atteinte pulmonaire

DERMATOMYOSITE

CPK élevées
Sd inflammatoire

EMG

Biopsie musculaire

Autoanticorps

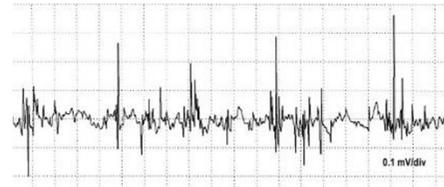
Élévation CPK+++
Transaminases (SGOT): point d'appel
Aldolase, LDH
Enzymes musculaires normales (10%)

Syndrome MYOGENE:

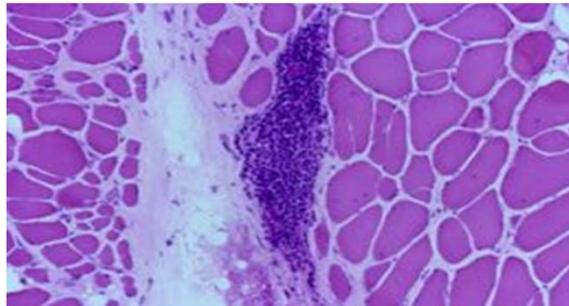
Amplitude diminuée

Potentiels polyphasiques

Activité spontanée de repos

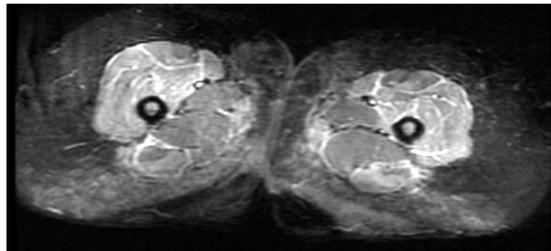


Infiltrats inflammatoires de cellules mononucléées, Zones de nécrose
Foyers de régénération



B et CD4 périvasculaires
dépôt de complément
vasculopathie d'origine
humorale

CD8
cytotoxicité à médiation
cellulaire



POLYMYOSITE

CPK élevées
Sd inflammatoire

EMG

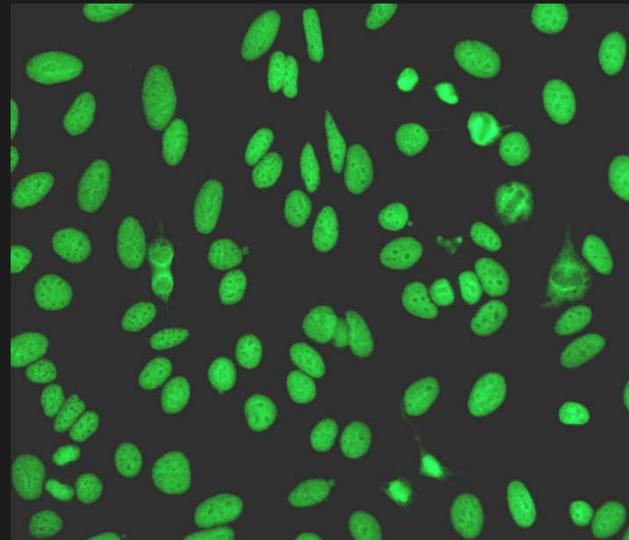
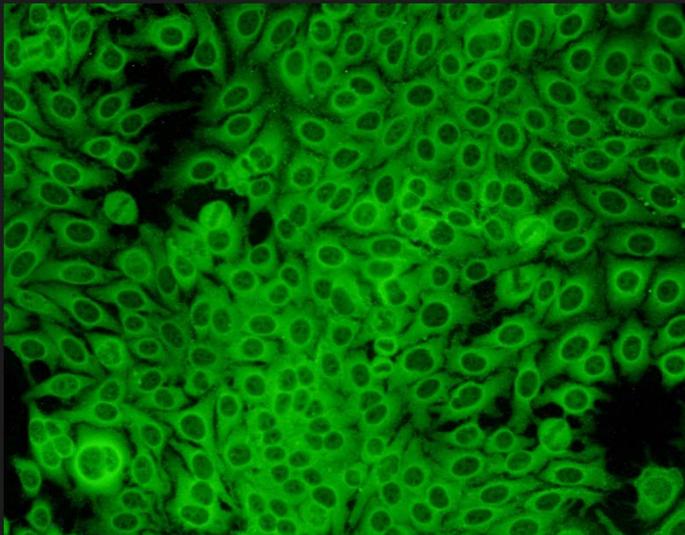
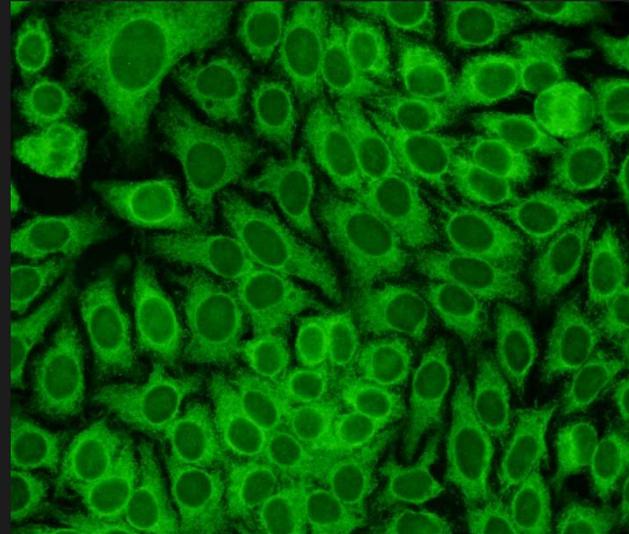
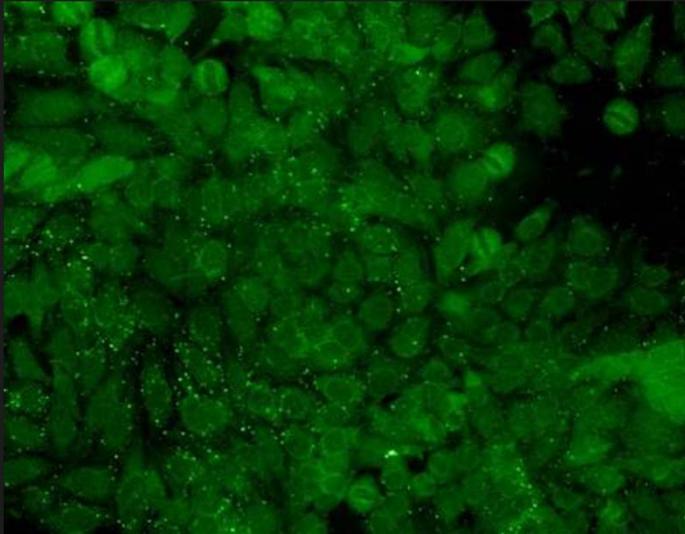
Biopsie musculaire

Scanner – IRM

Autoanticorps

I. Autoanticorps spécifiques

Anti-aminoacyl-ARNt-synthétases, anti-SRP, anti-Mi-2



II. Autoanticorps associés aux myosites

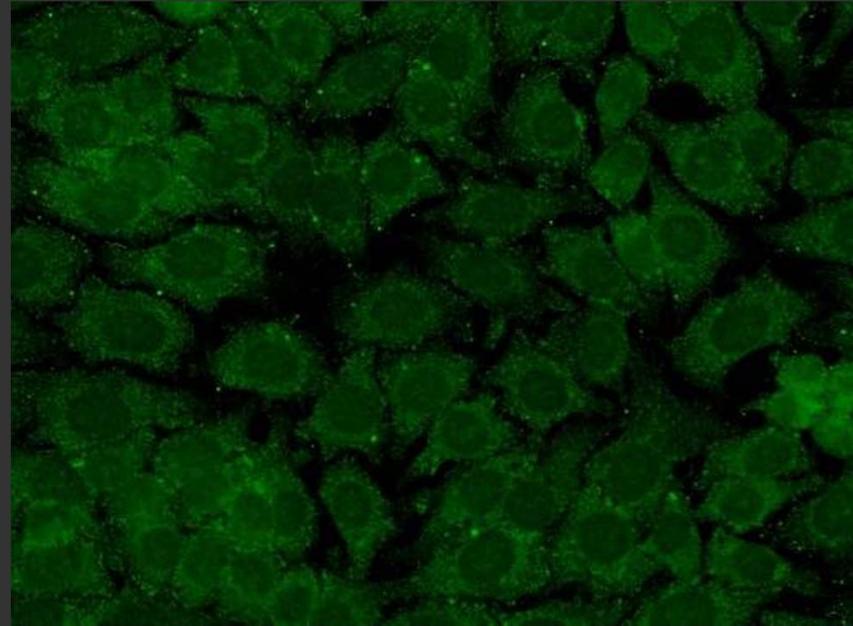
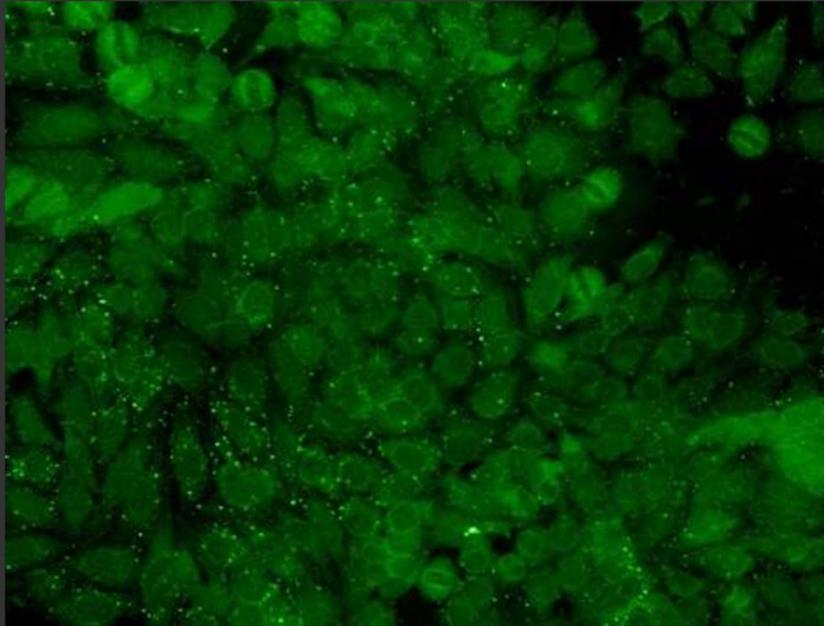
anti-PM-Scl, centromère, Scl-70, fibrillarine, Ku, U1, U2, U3, U5 RNP, SS-A

Autoanticorps anti-aminoacyl-ARNt-synthétase

Enzymes permettant la liaison de chaque acide aminé à son ARNt lors de la synthèse protidique

	prévalence /myosites
anti-Jo1 (anti-histidyl-ARNt-synthétase)	5-33%
anti-PL7 (thréonyl-ARNt-synthétase)	5-8%
anti-PL12 (alanyl-ARNt-synthétase)	5-8%
anti-OJ (Isoleucyl-ARNt-synthétase)	~ 3%
anti-EJ (Glycyl-ARNt-synthétase)	~ 3%
anti-KS (asparaginyln-ARNt-synthétase)	< 1 %
anti-JS (glutaminyln-ARNt-synthétase)	< 1 %
anti-Zo (phenylalanyl-ARNt-synthétase)	?
anti-Ha (tyrosyl-ARNt-synthétase)	?

Autoanticorps anti-Jo1 Aspect en IFI et titre



Recherche des anti-JO1 si aspect de fluorescence typique: risque de faux négatif !!!!
26 sérums de fort titre /patients atteints de polymyosites ou dermatomyosites: 18 cas typiques (69%)

Importance du titre pour le diagnostic = OUI

> 60 UA/mL: 100% polymyosites ou dermatomyosites

40-60 UA/ml: 80% de patients non atteints de myosites

* 70% maladies systémiques autoimmunes: LES, GS, vascularites

Faux positif ou valeur prédictive?: évolution vers une myosite?

* 30% autres pathologies non autoimmunes

Titre corrélé avec sévérité et activité maladie? = NON

Autoanticorps anti-Jo1: prévalence et intérêt clinique

Polymyosite **19-33 %**

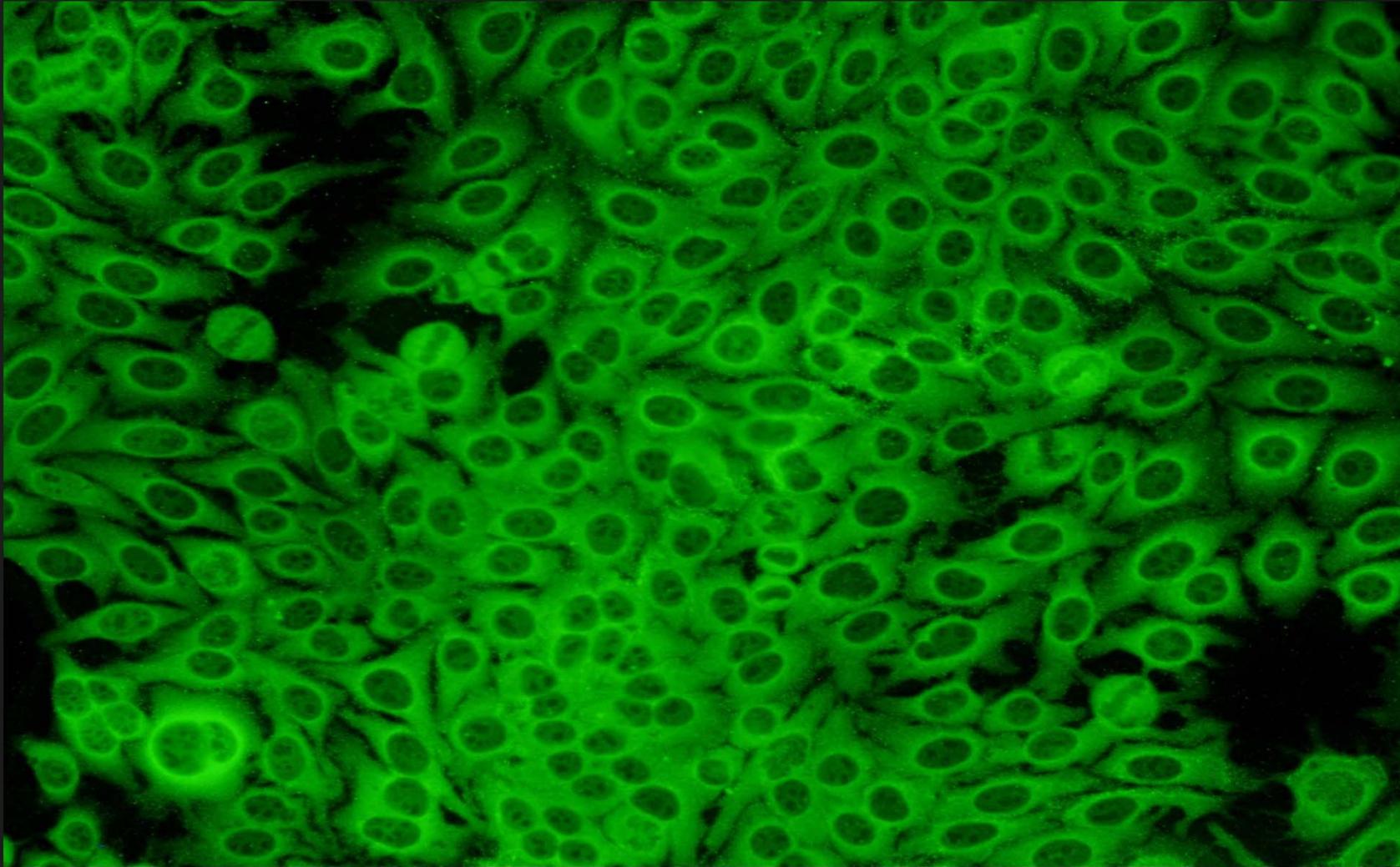
Dermatomyosite **5-16%**

Spécificité **95-99%**

Facteur de mauvais pronostic

Myopathies autoimmunes avec fibrose pulmonaire

Autres autoanticorps anti-aminoacyl-ARNt- synthétase
anti-PL7 : thréonyl-ARNt-synthétase
anti-PL12 : alanyl-ARNt-synthétase



Identification: Dot, Immunodiffusion, Radio-immunoprécipitation
Anti-PL7: 3-5% polymyosite > dermatomyosite, chevauchement sclérodémie/myosite
Anti-PL12: pneumopathie interstitielle diffuse sans signe de myosite

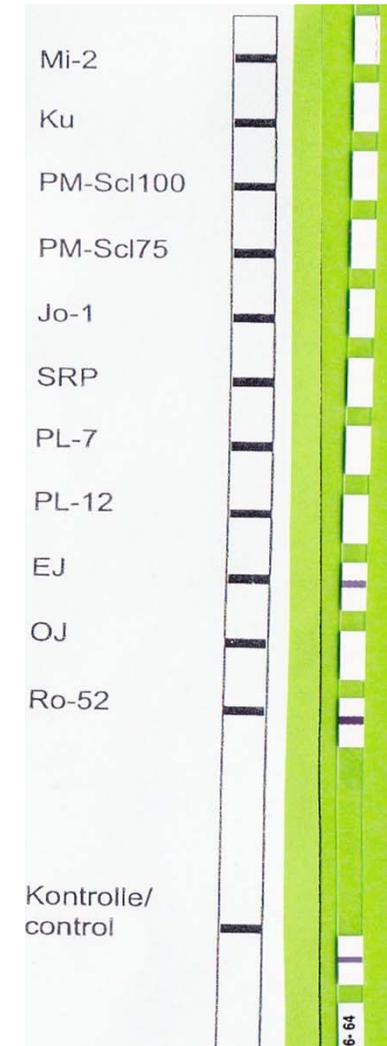
Autres autoanticorps anti-aminoacyl-ARNt-synthétase

anti-OJ (Isoleucyl-ARNt-synthétase) ~ 3%
Polymyosite
Pneumopathie interstitielle diffuse sans signe de myosite

anti-EJ (Glycyl-ARNt-synthétase) ~ 3%

Aspect IFI identique/PL7,PL12

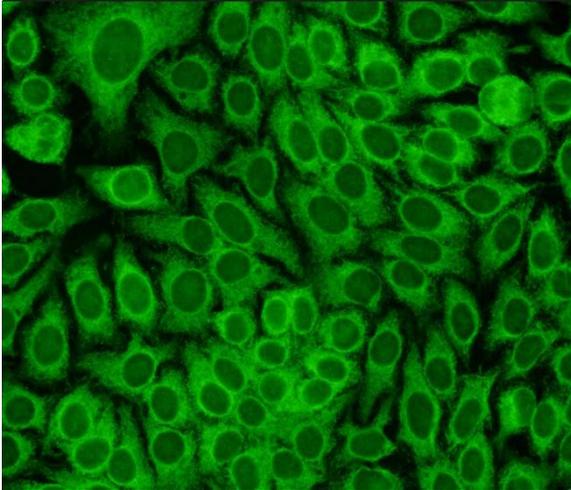
Identification Dot, Radio-immunoprécipitation



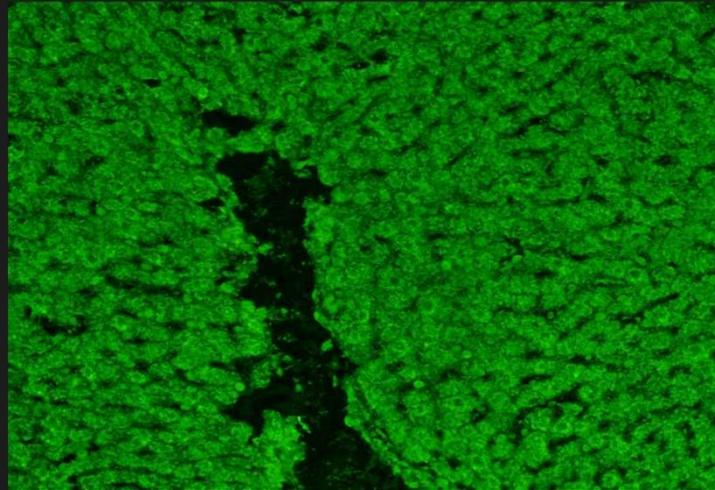
Autoanticorps anti-Signal Recognition Particle (SRP)

ARN7S+ 6 protéines (SRP9,14,19,54,68,72)

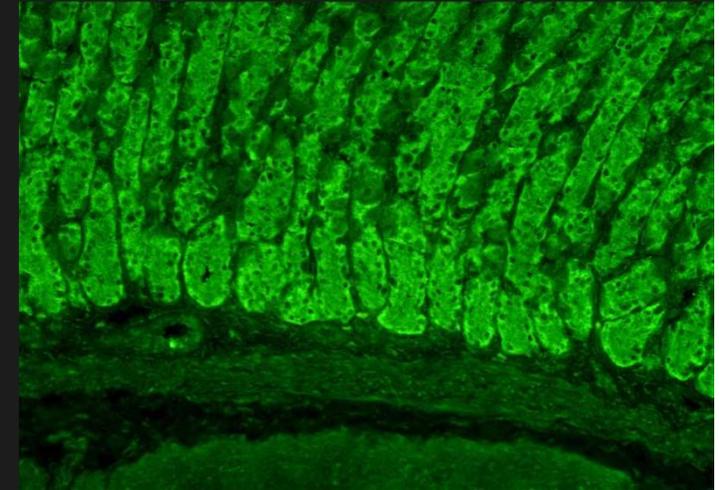
passage des protéines synthétisées par les ribosomes à travers la membrane du RE
épitopes localisés au niveau de l'extrémité N-terminale et du domaine central G de la sous-unité SRP54



HEp2
Fluorescence finement granulaire



Foie
cytoplasme des hépatocytes
grosses inclusions irrégulières



Estomac
fluorescence homogène
cytoplasme cellules principales

Dot : antigène humain recombinant ; Radio-immunoprécipitation

Polymyosites: 3-7%

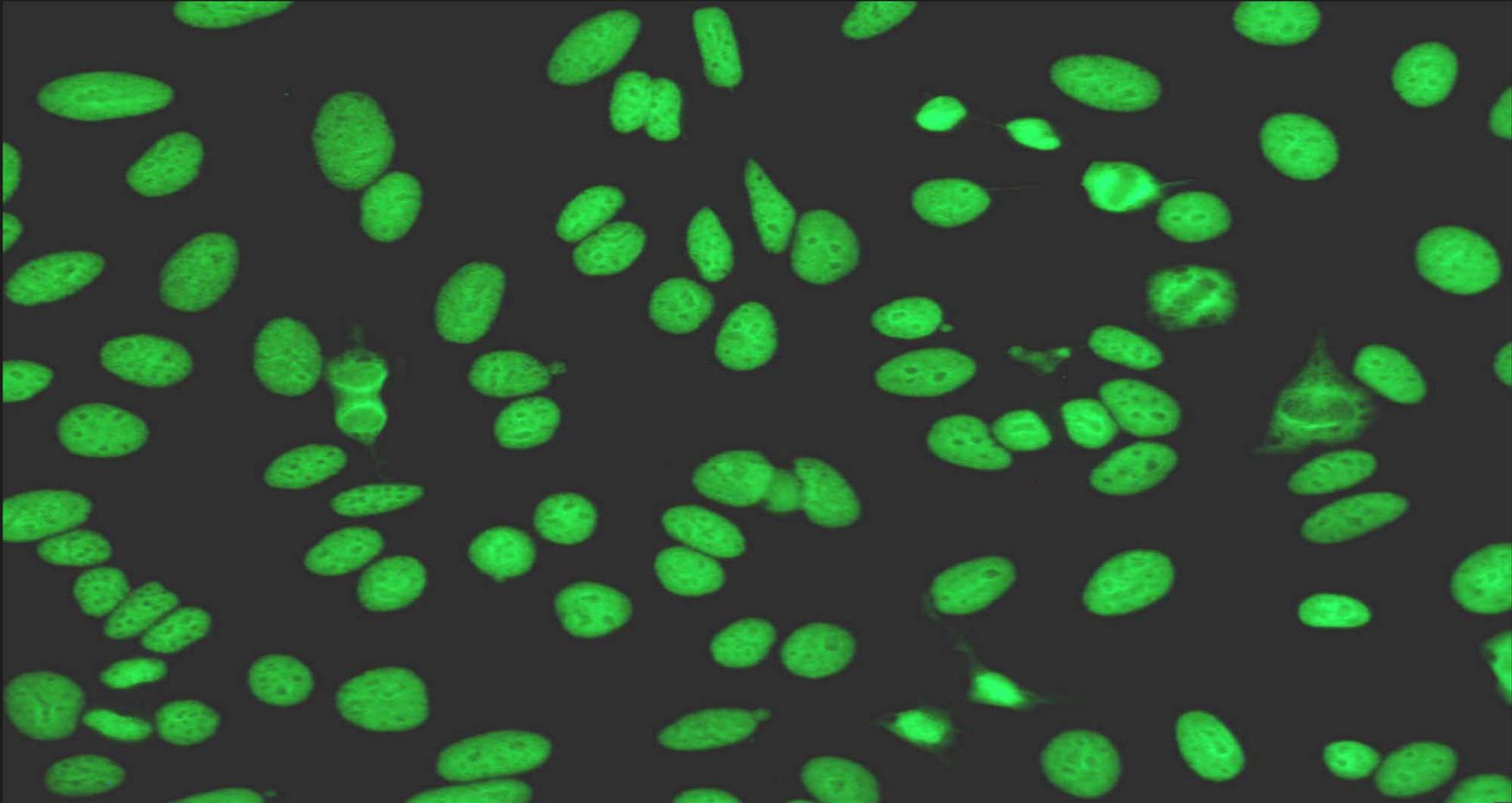
Dermatomyosites: 3%

Myopathie inflammatoire idiopathique: 5% « Myopathies à anticorps anti-SRP »

Atteinte musculaire sévère résistante à la corticothérapie, Rhabdomyolyse, atteinte cardiaque

Autoanticorps anti-Mi2

protéine CHD4 (chromodomain hélicase DNA binding protein) sous-unité Mi-2 β
hélicase impliquée dans l'activation de la transcription



Identification: Dot, ELISA, Immunodiffusion, Western blot
aAc anti-Mi1 non spécifiques

Dermatomyosite: 5 à 21%

Spécificité: 97%

bon pronostic, corrélation négative /néoplasies

Autres auto-anticorps non recherchés en pratique courante

1. Autoanticorps anti-CADM-140 (antigène CADM-140 (clinically amyopathic dermatomyositis))

Immunotransfert ou radio-immunoprécipitation

19 % dermatomyosites

53 % cancers associés aux dermatomyosites

2. Autoanticorps anti-p155 : protéine nucléaire de 155 kDa

Immunotransfert

11 % myosites

Existence d'un cancer associé aux myosites

3. Autoanticorps anti-KJ, Fer, Wa, Mas

1-3% Polymyosites/dermatomyosites

II. Autoanticorps associés aux myosites

- **anti-PM-Scl**
 - **anti-centromère**
 - **anti-Scl-70**
 - **anti-fibrillarine**
 - **anti-SS-A**
 - **anti-Ku**
 - **anti-U1-RNP**
 - **anti-U2,U5- RNP**
 - **FR**
-
- **Syndromes de chevauchement**
 - **Sclérodermie**
 - **Connectivite mixte ou « Sd de SHARP »**
 - **Lupus Erythémateux Systémique**
 - **Polyarthrite rhumatoïde**

En résumé....en 2010

Sclérodermie systémique

Autoanticorps

anti-ScI-70
anti-centromère
anti-Fibrillarine
anti-ARN polymérase III
anti-PM/ScI
anti-Th/To?

Myopathies inflammatoires autoimmunes

Autoanticorps

anti-Jo1, PL7, PL12, EJ?OJ?
anti-SRP
anti-Mi-2
anti-PM/ScI

Faible prévalence mais intérêt diagnostique ++
Marqueurs prédictifs ou pronostiques
Classification

Rapports de vraisemblance/probabilité post-test

Discordances entre immunofluorescence négative et/ou non typique
et identification positive par d'autres techniques?

Tableau 2 Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des rapports de vraisemblance positif et négatif.

Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif	Apport diagnostique
> 10	< 0,1	Très fort
5-10	0,1-0,2	Fort
2-5	0,2-0,5	Modéré
1-2	0,5-1	Faible
1	1	Nul