

GEAI 2016



Daniela Lakomy
Laboratoire d'Immunologie
CHU DIJON

Joelle Goetz
Laboratoire d'Immunologie
CHU Strasbourg

COMMENT INTERPRETER UN RESULTAT D'AUTOANTICORPS ?

Interprétation des résultats d'autoanticorps

COHERENCE

Résultats
d'IFI

Résultats
des techniques
d'identification

Résultats
d'autoanticorps

Contexte
clinique

Maîtrise des pièges techniques. Dialogue clinicien-biologiste indispensable.

Interprétation des résultats d'autoanticorps

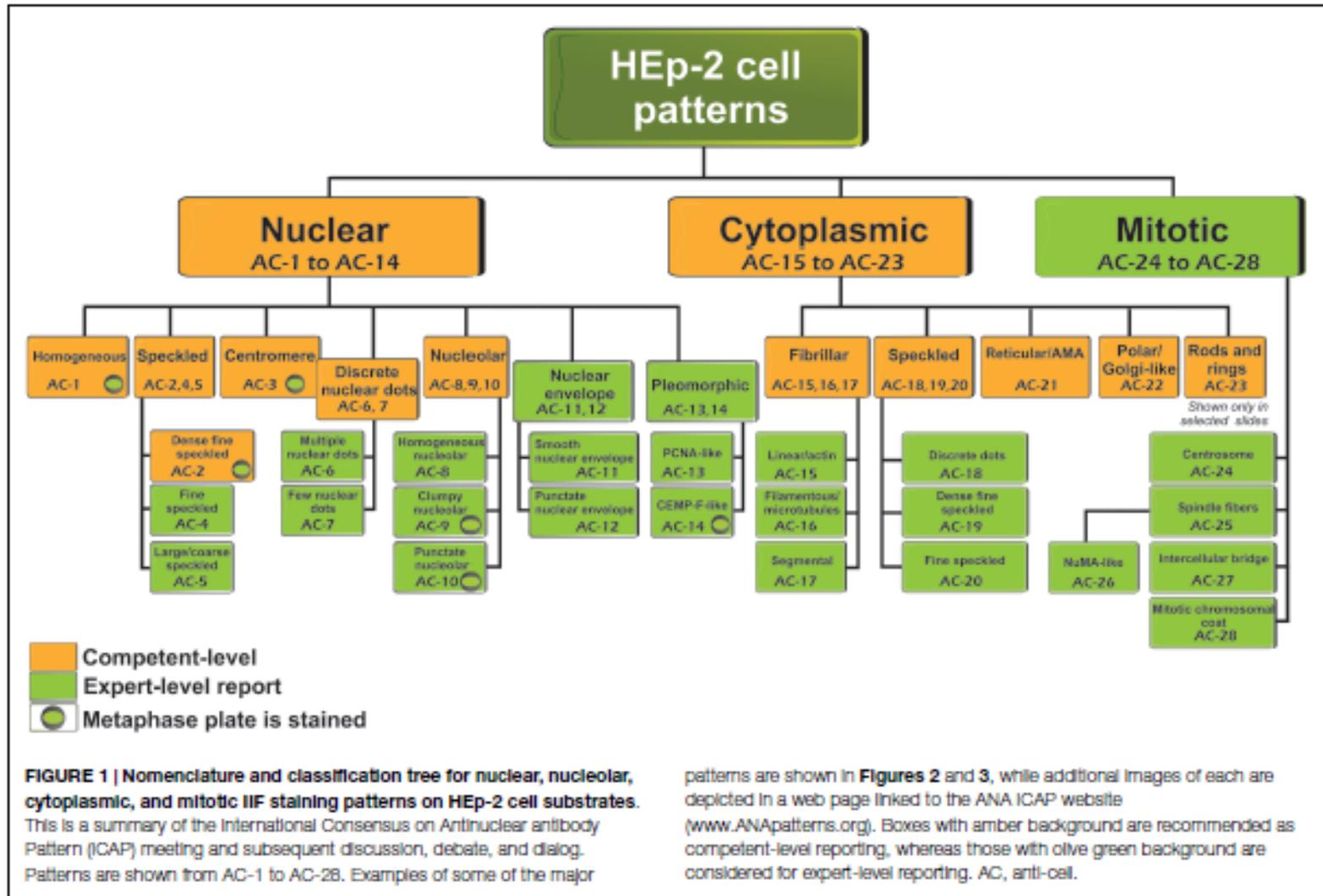
Résultats
d'IFI

Cohérence

Résultats
des techniques
d'identification

Résultats cohérents IFI-TK d'identification

Le clinicien doit être informé de la signification des termes utilisés par le laboratoire pour désigner les aspects de fluorescence.



Résultats cohérents IFI-TK d'identification

Patiente, 72 ans
Sd sec (sensation de bouche sèche)

ANA : moucheté fin >1280

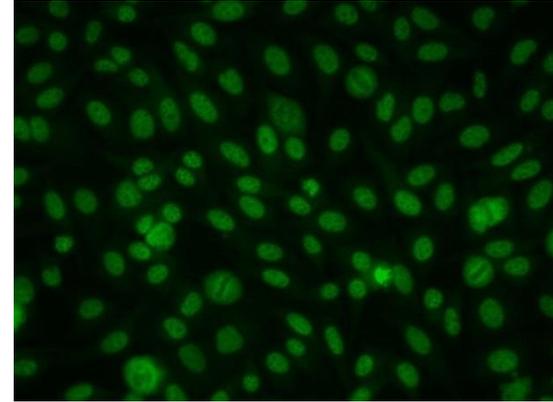
Ac anti-SS-A 60 < 0,2 U/mL
(N<1)

Ac anti-SS-A fortement positifs
dans un autre laboratoire

Ac anti-TRIM 21 (SS-A 52) > 8
U/mL (N<1)

BGSA : négative

Sd sec en lien avec un
ttt psychotrope



Aspect moucheté fin sur HEp-2

- Différences structurales entre les protéines Ro/SS-A60 et TRIM21
- Ac anti-Ro/SS-A 60 : critère dg SGS primaire (30-70%), LES (20-30%), lupus cutané subaigu (70%)
- Ac anti-TRIM21 : décrits dans des situations diverses, valeur diagnostique faible pour une MAI
- Bien préciser l'absence ou la présence d'Ac anti-Ro/SS-A 60.

Ben Chetrit et al. JEM 1988 ; 167 : 1560.

Reymond et al. EMBO J 2001 ; 20 : 2140.

Lakomy D et al. RFL 2008 ; 404 bis : 39.

Hervier et al. Rheum 2009 ; 48 : 964.

Goetz J. RFL 2012 ; 444 bis : 7.

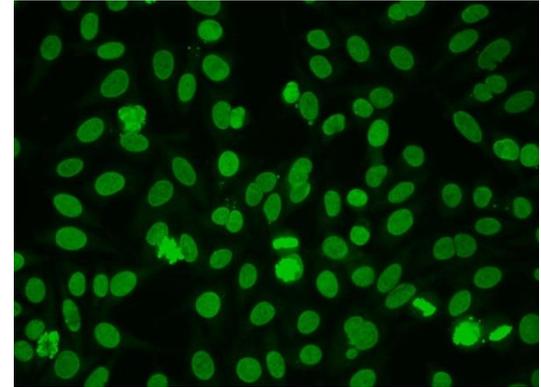
Résultats cohérents IFI-TK d'identification

Patiente, 39 ans, LES
Éruption cutanée persistante, douleurs
articulaires
Prurie 8g/24h, microhématurie

ANA : homogène >1280
Ac anti-ADNdb = 700 UI/mL
Ac anti-ADNdb = 122 UI/mL

CS+Plaquenil+Is po+IEC

Suivi à 2 mois
ANA : homogène >1280
Ac anti-ADNdb = 128 UI/mL
CH50 toujours bas, Prurie toujours élevée
Inefficacité du traitement par inobservance



Aspect homogène sur HEp-2

Ne pas comparer les résultats chiffrés des techniques différentes.

Interprétation des résultats d'autoanticorps

Résultats
d'IFI

Discordance

Résultats
des techniques
d'identification

Résultats discordants IFI-TK d'identification

Patiente, 87 ans
Service de Neurologie
Troubles visuels
Confusion
Désorientation temporo-spatiale

Sd inflammatoire
ANA : moucheté 320

Ac anti-SRP
Ac anti-PM-Scl
Ac anti-Sm/RNP
Ac anti-PCNA

Dg : infarctus occipital



ROUGE : positif ; NOIR : Négatif

N°	Nom	Valeur
1	Jo-1	0 UA
2	PL-7	0 UA
3	PL-12	0 UA
4	EJ	0 UA
5	SRP-54	13 UA
6	Mi-2	0 UA
7	MDA-5	0 UA
8	TIF1-gamma	0 UA
9	Ku	0 UA
10	PM-Scl 100	17 UA
11	Sci-70	0 UA
12	SSA/Ro 52kD	0 UA



ROUGE : positif ; NOIR : Négatif

N°	Nom	Valeur
1	Sm	0 UA
2	Sm/RNP	9 UA
3	SSA/Ro 60kD	0 UA
4	SSB	0 UA
5	Jo-1	0 UA
6	Sci-70	0 UA
7	PM-Scl 100	0 UA
8	Ku	0 UA
9	CENP-A/B	0 UA
10	PCNA	21 UA

Interprétation immunodot : vérification visuelle des bandelettes, interprétation corroborée avec l'IFI et le contexte clinique.

Résultats discordants IFI-TK d'identification

Patient, 64 ans

Myalgies, fatigabilité à la marche

Déficit moteur proximale des Mb inférieurs

CPK = 7000 UI/L (N=26-192)

EMG : atteinte myogène

IFI : aspect compatible avec la présence des Ac anti-SRP sur HEp-2 et triple substrat

Immunodot SRP : négatif

(marquage à la limite du seuil de positivité)

Résultat contrôlé avec une autre trousse de réactifs : Ac anti-SRP positifs

Biopsie : myosite nécrosante auto-immune

Patiente, 56 ans

Polyarthrite rhumatoïde

Carcinome bronchique épidermoïde

Douleurs musculaires diffuses

IFI

ANA moucheté fin 320

Absence d'Ac anti-ADN ou anti-ENA

Triple substrat : négatif

Immunodot SRP : positif

(résultat faiblement positif)

Absence d'image évocatrice en IFI

Réaction non spécifique

Résultats discordants IFI-TK d'identification

Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study

Cécile Picard¹ · Thierry Vincent^{2,3} · Jean-Christophe Lega⁴ · Sophie Hue^{2,5} ·
Françoise Fortenfant^{2,6} · Daniela Lakomy^{2,7} · René-Louis Humbel^{2,8} ·
Joelle Goetz^{2,9} · Nicolas Molinari¹⁰ · Nathalie Bardin^{2,11} · Daniel Bertin¹² ·
Catherine Johanet^{2,13} · Pascale Chretien^{2,14} · Sylvain Dubucquoi^{2,15} ·
Nathalie Streichenberger¹⁶ · Sophie Desplat-Jégo^{2,12} · Xavier Bossuyt^{2,17,18} ·
Jean Sibilia^{2,19} · Isabelle Abreu^{2,20} · Alain Chevailler^{2,21} · Nicole Fabien^{1,2}

Immunol Res 2016 ; 64 (3) : 677-686.

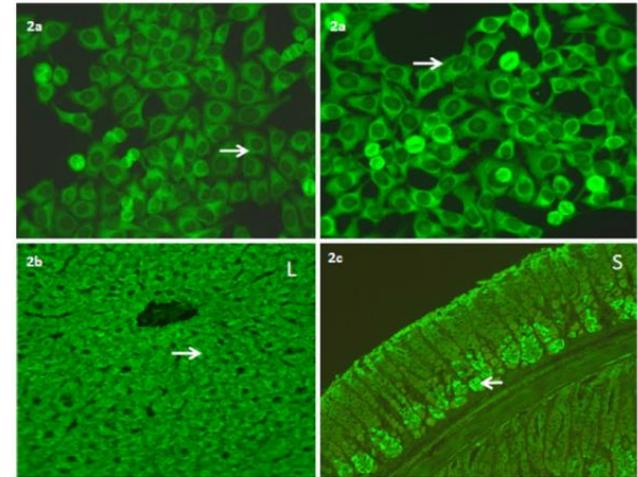


Fig. 2 Screening of anti-SRP antibodies by indirect immunofluorescence technique On HEp2 cells: typical anti-SRP pattern with a very fine granular staining of the cytoplasm (arrow) with a similar pattern (a). On liver (L) (b), kidney and stomach (S) (c) sections: typical anti-SRP pattern with a staining of the cytoplasm of the hepatocytes and gastric chief cells (arrows)

60 patients Ac anti-SRP positifs
par immunodot

36 myosite
inflammatoire
60%

60 patients Ac anti-SRP positifs
par immunodot

33 dot + IFI +

30/33
myosite
91%

27 dot + IFI -

6/27
myosite
22%

Interprétation des résultats d'autoanticorps

Résultats
d'autoanticorps
positifs

MAI ?

ANA positifs – maladie auto-immune ?

Patiente, 29 ans
Asthénie, sueurs
Polyadénopathies,
Anémie hémolytique
Hypergammaglobulinémie polyclonale
ATCD : enfant mort né à 5 mois

*Anémie hémolytique auto-immune
primitive ?*

LES ?

Lymphome ?

Infection ?

ANA >1280

Ac anti-ADNdb +

Ac anti-SS-A 60 + ; Ac anti-SS-B +

Ac anti-phospholipides +

Dg LES

Patiente, 24 ans
Asthénie, sueurs, douleurs gorge, 39°C
Polyadénopathies,
Anémie hémolytique, Coombs positif
Hypergammaglobulinémie polyclonale

*Anémie hémolytique auto-immune
primitive ?*

LES ?

Lymphome ?

Infection ?

ANA >1280

Aucune spécificité autoAc

Sérologie EBV positive

Contrôle ANA à 1 an : négatifs

Les ANA positifs ne sont pas synonymes de maladie auto-immune.

ANA positifs – maladie auto-immune ?

<p>Infections</p> <p>Autoimmunity 2005;38(7):473 Meyer O. BMD ed 1999; 45</p>	<p>Virales : Epstein-Barr, VIH, VHC, parvovirus B19, coxsackie, rougeole, varicelle</p> <p>Bactériennes : infections à streptocoques, tuberculose, endocardites, maladie de Lyme</p> <p>Parasitaires : leishmaniose</p>
<p>Prises médicamenteuses</p> <p>Arch Pathol Lab Med 2000;124(1):71 Shoenfeld Y. Humana Press 2008:59</p>	<p>B-bloquants, IFN α, isoniazide, minocycline, anti-TNFα, chlorpromazine, PTU, statines, phénytoïne, carbamazépine</p>
<p>Terrain auto-immun en dehors des connectivites</p> <p>RFL 2012;444bis:7</p>	<p>PR, thyroïdites auto-immunes, PTI, SEP, arthrite juvénile idiopathique</p>
<p>Prédictifs d'une MAI pas encore parlante cliniquement</p> <p>NEJM 2003;349(16):1526 Arthritis Res Ther 2011;13(1):1</p>	
<p>Aspects sans association clinique spécifique prouvée</p> <p>RFL 2006;384bis:5</p>	<p>Aspect « vimentine », « centrioles », « -somes »...</p>
<p>Sujets apparemment sains</p> <p>Arthritis Rheum 1997;40(9):1601</p>	<p>10-15% des sujets : ANA + titre 80 5% des sujets : ANA + titre 160</p>

ANA positifs – maladie auto-immune ?

Patiente, 33 ans
Découverte d'une thrombopénie
au décours d'une probable inf virale
(asthénie, adénopathies, odynophagie)

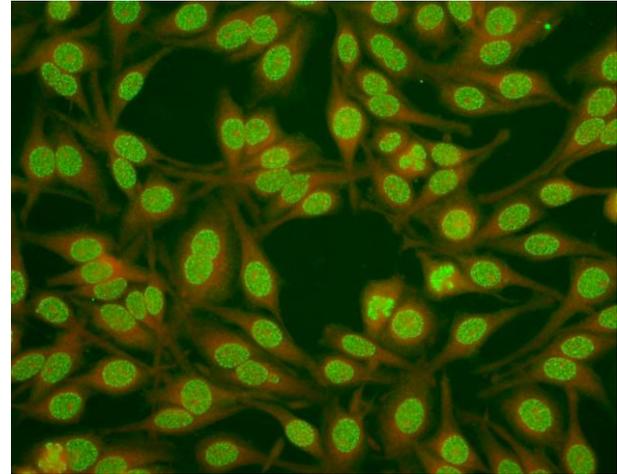
Excellent état général
Aucun point d'appel clinique
Bilan hépatique, rénal normal
Bilan de coagulation normal
Bilan du complément normal

ANA positifs >1280
Aspect moucheté dense fin
Absence d'Ac anti-ADNdb et anti-ENA

*Anomalies immunologiques secondaires
à l'infection ?*

Maladie auto-immune débutante ?

Contrôle à 1 an : pas de changement



Aspect moucheté dense fin sur HEp-2

- Ac anti-DFS 70 (Ag cible LEDGF : *lens epithelium-derived growth factor*)
- Décrits dans des conditions cliniques variées
- Prévalence plus importante chez des sujets sains que des sujets souffrant de MAI
- Élément d'interprétation des résultats ANA positifs

Ganapathy V et al. Arthritis Rheum 2004 ; 50(3) : 684.

Dellavance A et al. J Rheumatol 2005 ; 32(11) : 2144

Makoto et al. Clin Dev Immunol 2013 ; 1.

Seelig CA et al. Clin Lab 2016 ; 62(4) : 499.

ANA positifs – maladie auto-immune ?

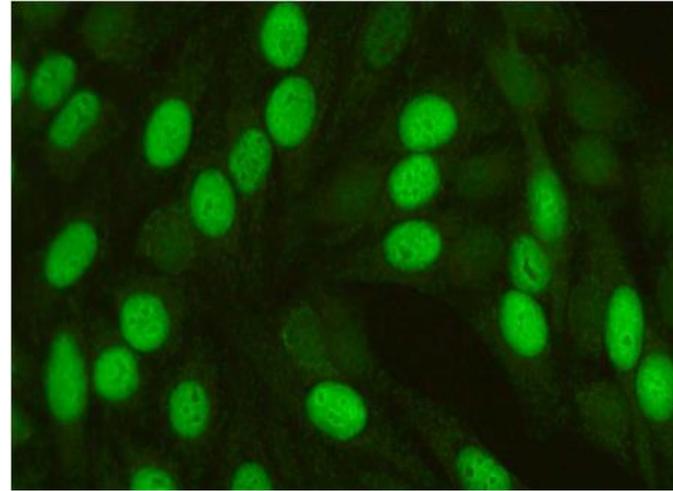
Monsieur, 72 ans, tabagique
chronique
AEG et fièvre (40°C)
Polyarthrite bilatérale symétrique
distale
Rx : déminéralisation osseuse diffuse
Sd inflammatoire et hyperleucocytose

ANA : pseudo-PCNA type 1 >1280
FR et Ac anti-CCP positifs

Dg = PR
Persistance de l'AEG et des arthralgies
Scanner : masse pulmonaire
Cancer épidermoïde pulmonaire

Régression de la polyarthrite après ttt
chirurgical du cancer.

Cas clinique Strasbourg



Aspect pseudo-PCNA 1 (*proliferating cell nuclear antigen*)

- Prévalence 0,75% parmi les patients ANA +
- Ag cible : striatine 3 (pas de test en routine)
- Aucune association avec le LES
- Association avec un cancer dans 26,2%
- Exploration MAI et cancer

Guffroy A et al. Joint Bone Spine 2016 ; 83(3) : 330-334.
Humbel RL. RFL 2010 ; 424 : 27-31.

ANA positifs – maladie auto-immune ?

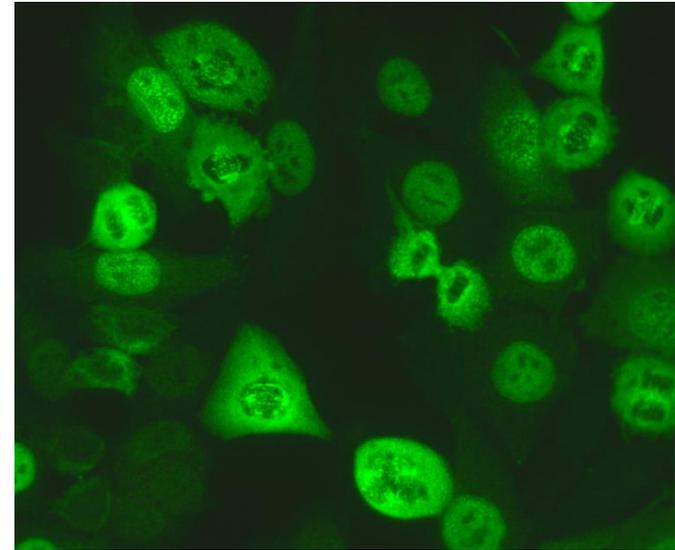
Madame, 55 ans
Céphalées, visage érythrosique et bouffi, HTA
Hypokaliémie
Cortisol 1302 µg/mL (100-200)
ACTH 357 µg/L (10-55)
Sd de Cushing ACTH dépendant

ANA : aspect MSA3 >1280

Myélogramme : envahissement médullaire évoquant un cancer à petites cellules

Tumeur neuroendocrine pulmonaire

Cas Angers (RFL 2009 ; 410 : 73)



Aspect MSA3 (*mitotic spindle apparatus*) sur HEp-2

- CENP-F : « *chromosomal passenger protein* »
- Fréquence faible d'aspect MSA3 parmi les patients atteints de cancer (<10%)
- Fréquence élevée des cancers parmi les patients ayant ANA d'aspect MSA3 (50-70%)
- Pas de spécificité pour un type de cancer

Rattner JB et al. Mol Biol Rep 1998 ; 25 : 143-55

Humbel RL. RFL 2010 ; 424 : 27-31.

Fritzler MJ et al. Autoimmun Rev 2011 ; 10(4) : 194-200.

Vermeersch P et al. Autoimmunity Reviews 2013 ; 12 : 998-1003.

Interprétation des résultats d'autoanticorps

Autoanticorps ?

Contexte
MAI

Maladie auto-immune – autoanticorps ?

Patient, 51 ans

Signes cutanés dermatomyosite :
érythème lillaqué des paupières,
papules de Gottron, mégacapillaires,
signe de la manucure, ulcères digitaux
récidivants

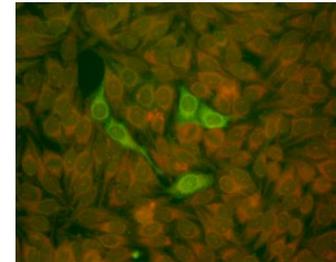
Absence des signes musculaires : pas
de déficit moteur, CPK, aldolase
normales

Atteinte pulmonaire dans l'évolution

Bilan auto-immun :

*«négativité déconcertante des
différents anticorps »*

Immunodot : Ac anti-MDA-5 positifs



IFI sur HEp2000

- Pas d'images suffisamment typiques par IFI
- Lésions cutanées de DM, ulcères cutanés, papules palmaires
- Peu (absence) de signes de myopathie inflammatoire
- Risque accrue de PID rapidement progressive

Sat S. Arthritis Rheum 2009 ; 60 : 2193

Nakashima R. Rheumatology 2010 ; 49 : 433

Hoshino K. Rheumatology 2010 ; 49 : 1726

Fiorentino D. J Am Acad Dermatol 2011

Maladie auto-immune – autoanticorps ?

Patiente, 26 ans
Bilan anémie 7 g/100 ml (N :11,5-16)
Epigastralgies et vomissements
Restriction alimentaire
Amaigrissement 10 kg
Asthénie
Nombreux aphtes
Dépression dans les suites d'une
fausse couche à 3 mois de grossesse

Vit. B12 <1 ng/mL (3-17)
Folates : 170 pg/mL (193-983)

Ac anti-CPG et anti-FI : **négatifs**

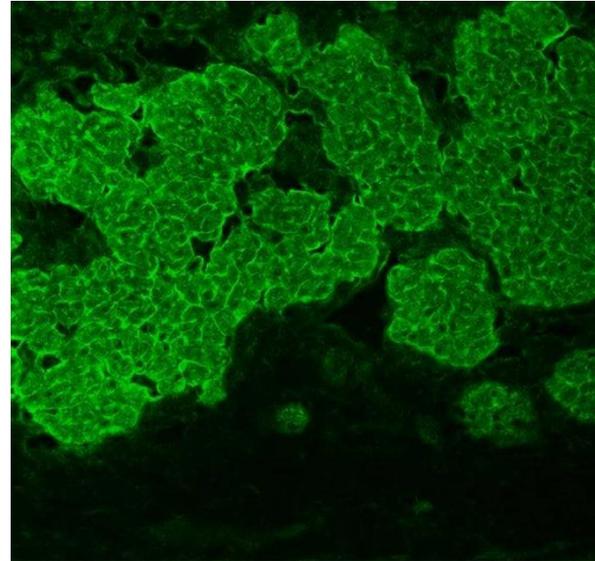
Ac anti-tTG IgA : **négatifs**

IgA < 0,06 g/L

Ac anti-endomysium IgG : positifs

Biopsie : atrophie villositaire

Dg maladie coeliaque



Ac anti-endomysium conjugué IgG

- Le dg peu être méconnu (souvent des signes cliniques non spécifiques).
- Le déficit en IgA est plus fréquent chez les patients atteints de maladie coeliaque (2-3 %) que dans la population générale (1/400-1/600).
- En cas de déficit, une recherche avec un conjugué IgG doit être réalisée.

GEAI 2016



MERCI DE VOTRE ATTENTION !