

## Les autoanticorps dans les myopathies autoimmunes



**COLLOQUE 2012**

Nicole FABIEN  
Service d'Immunologie, UF Autoimmunité  
CHLS, HCL, CHU LYON

# Nouvelle classification des myopathies

Consensus d'experts 119th European Neuromuscular Centre International Workshop 2004, Hoogendijk 2004, Troyanov Y 2005



Place importante des autoanticorps dans le diagnostic

## \*Dermatomyosites

## \*Polymyosites

## \*Myosites de chevauchement définies par la présence d'autoanticorps

## \*Myopathie nécrosante médiée par le système immunitaire

## \*Myosites associées aux cancers

## \*Syndrome « des anti-synthétases »

- myosite : polymyosite >> dermatomyosite
- et/ou pneumopathie interstitielle diffuse (50 à 100 %)
- et/ou polyarthralgies (90 %)
- et/ou atteinte cutanée : « mains de travailleurs », et/ou Raynaud (60%)
- avec présence d'autoanticorps anti-synthétase
- autres maladies auto-immunes : Gougerot-Sjögren (27%), sclérodémie systémique (30%), PR, LES

## \*Autres myopathies inflammatoires ou génétiques

### myosites à inclusion

dystrophie musculaire des ceintures

myopathies génétiques

**Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostique et nosologique = entité clinique**

**Marqueur de bon pronostic**

**Marqueur de Sévérité**

**Cancers associés**

**Atteinte pulmonaire**

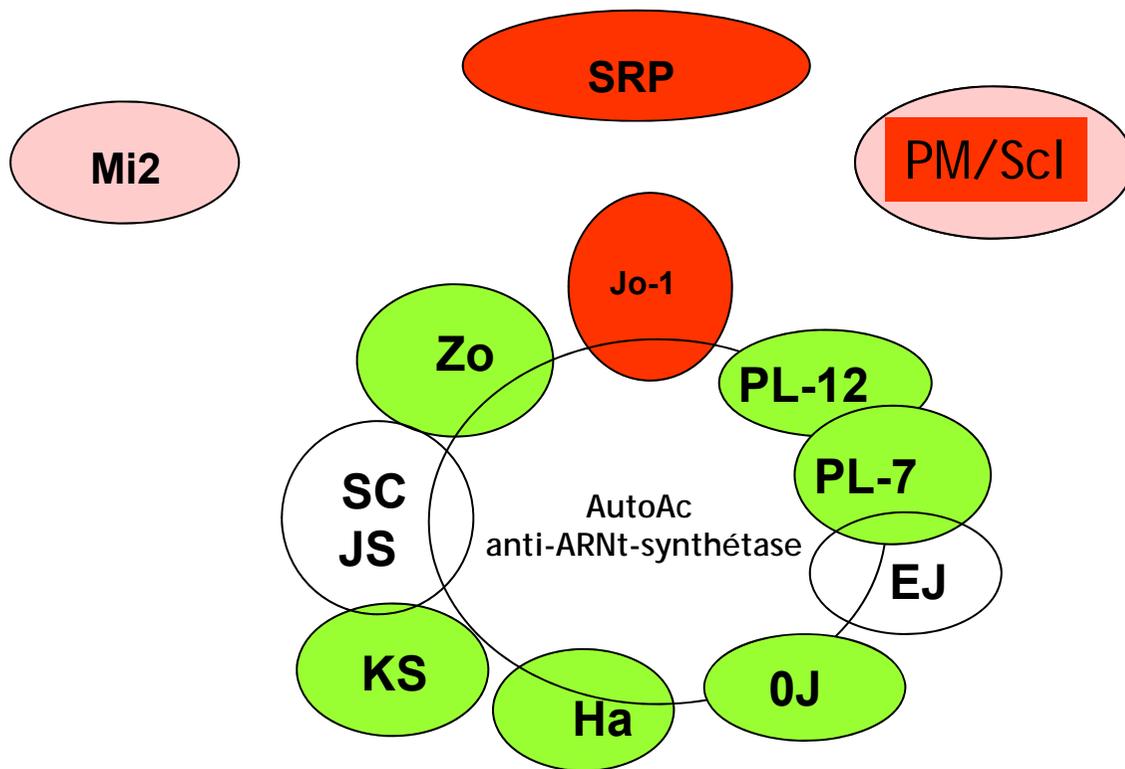
# Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostique et nosologique = entité clinique

Marqueur de bon pronostic

Marqueur de Sévérité

Cancers associés

Atteinte pulmonaire



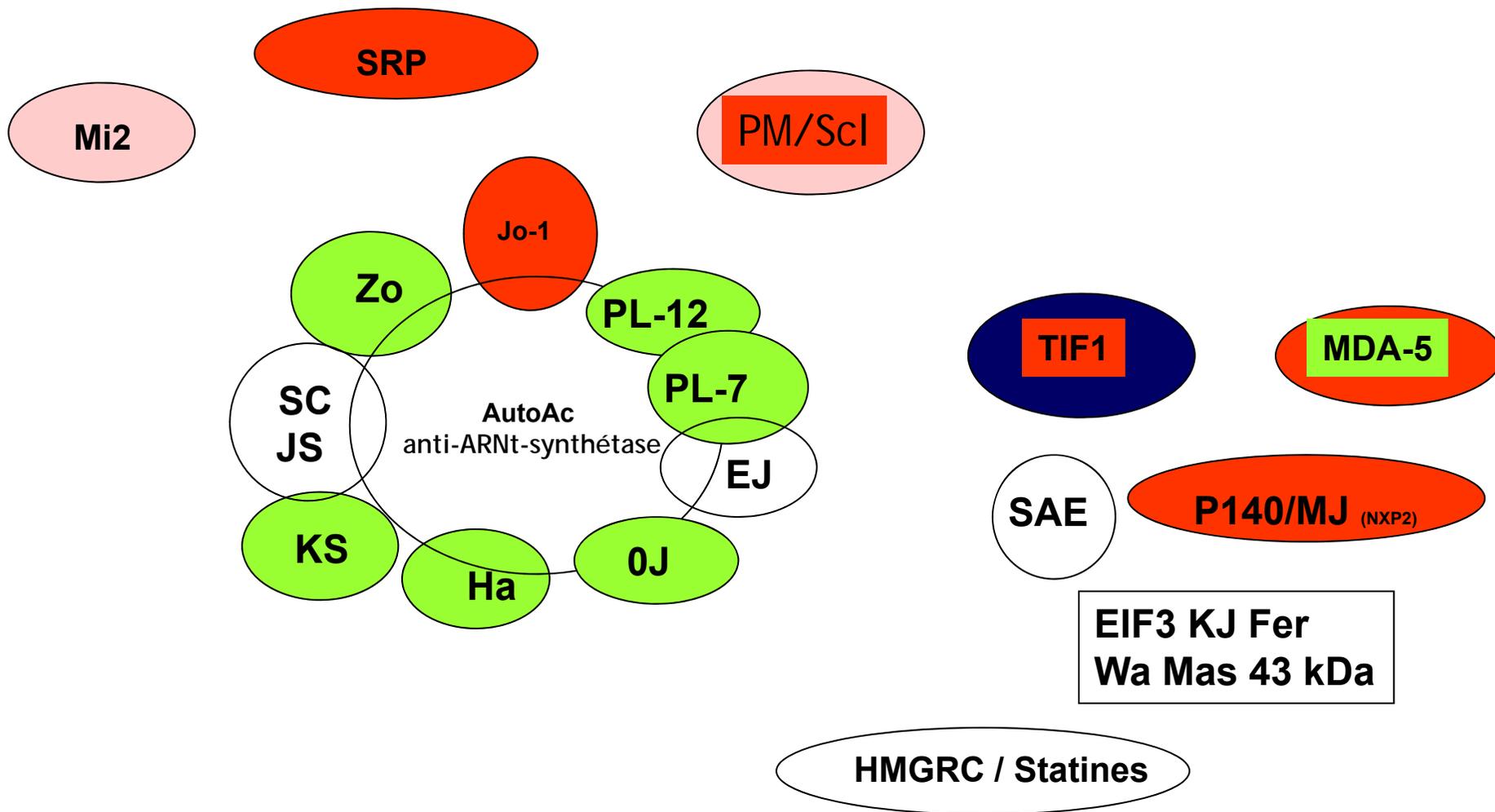
# Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostique et nosologique = entité clinique

Marqueur de bon pronostic

Marqueur de Sévérité

Cancers associés

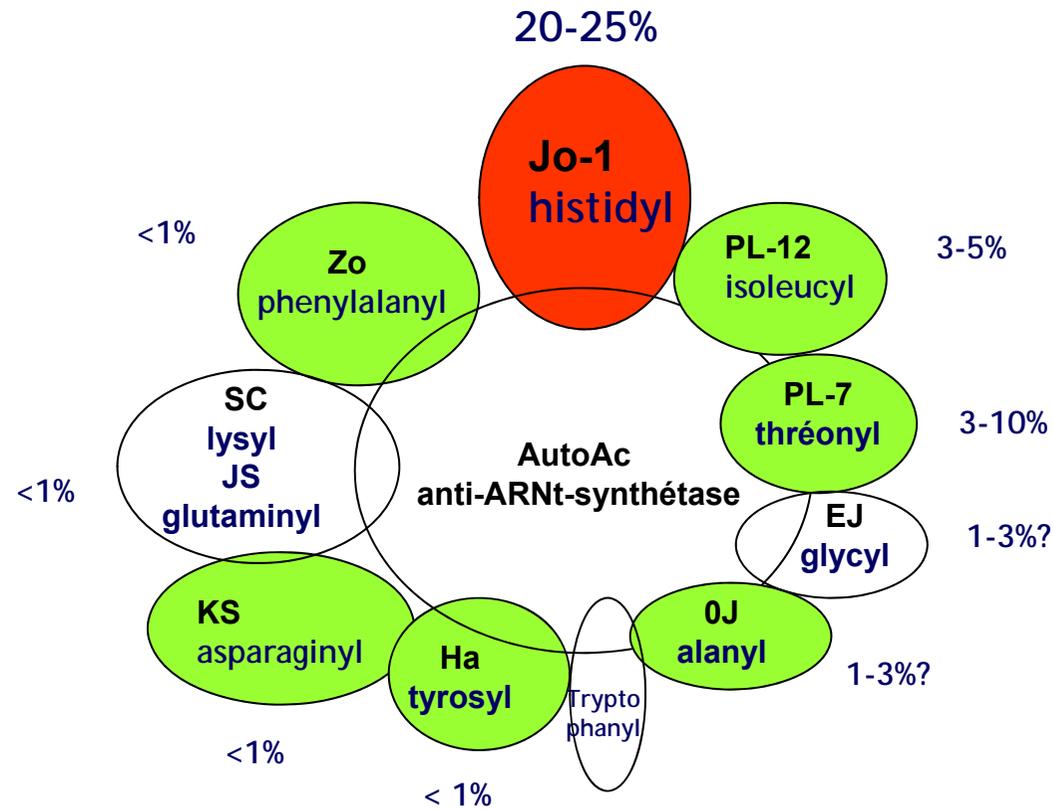
Atteinte pulmonaire



# Autoanticorps anti-aminoacyl-ARNt-synthétase

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

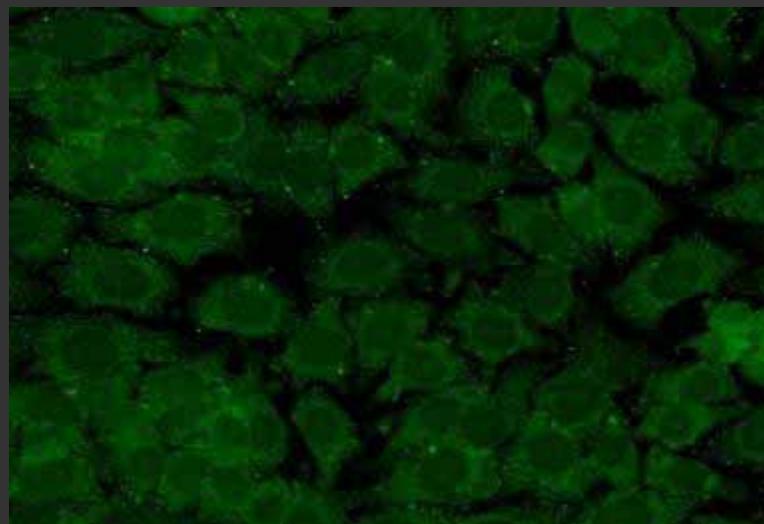
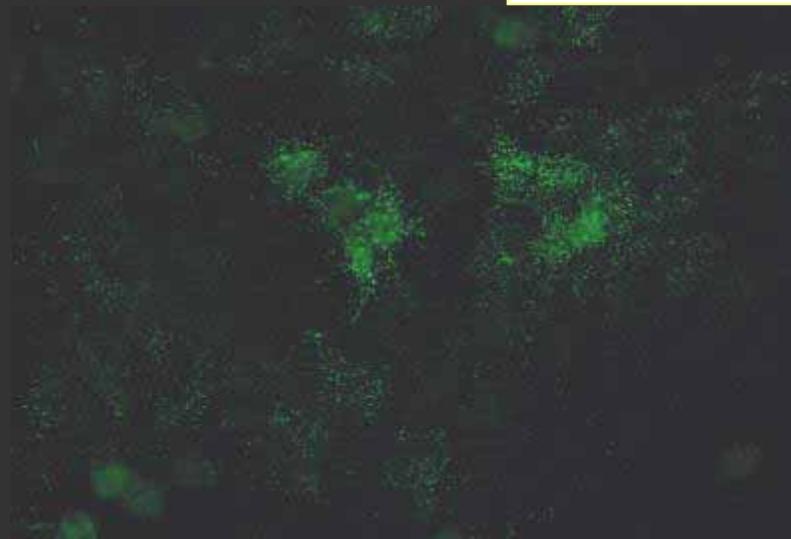
## Prévalence/myopathies autoimmunes



Atteinte pulmonaire

Marqueur de Sévérité

## Autoanticorps anti-Jo-1



Recherche des Ac anti-JO1 uniquement si fluorescence typique: risque de faux négatif !!!!

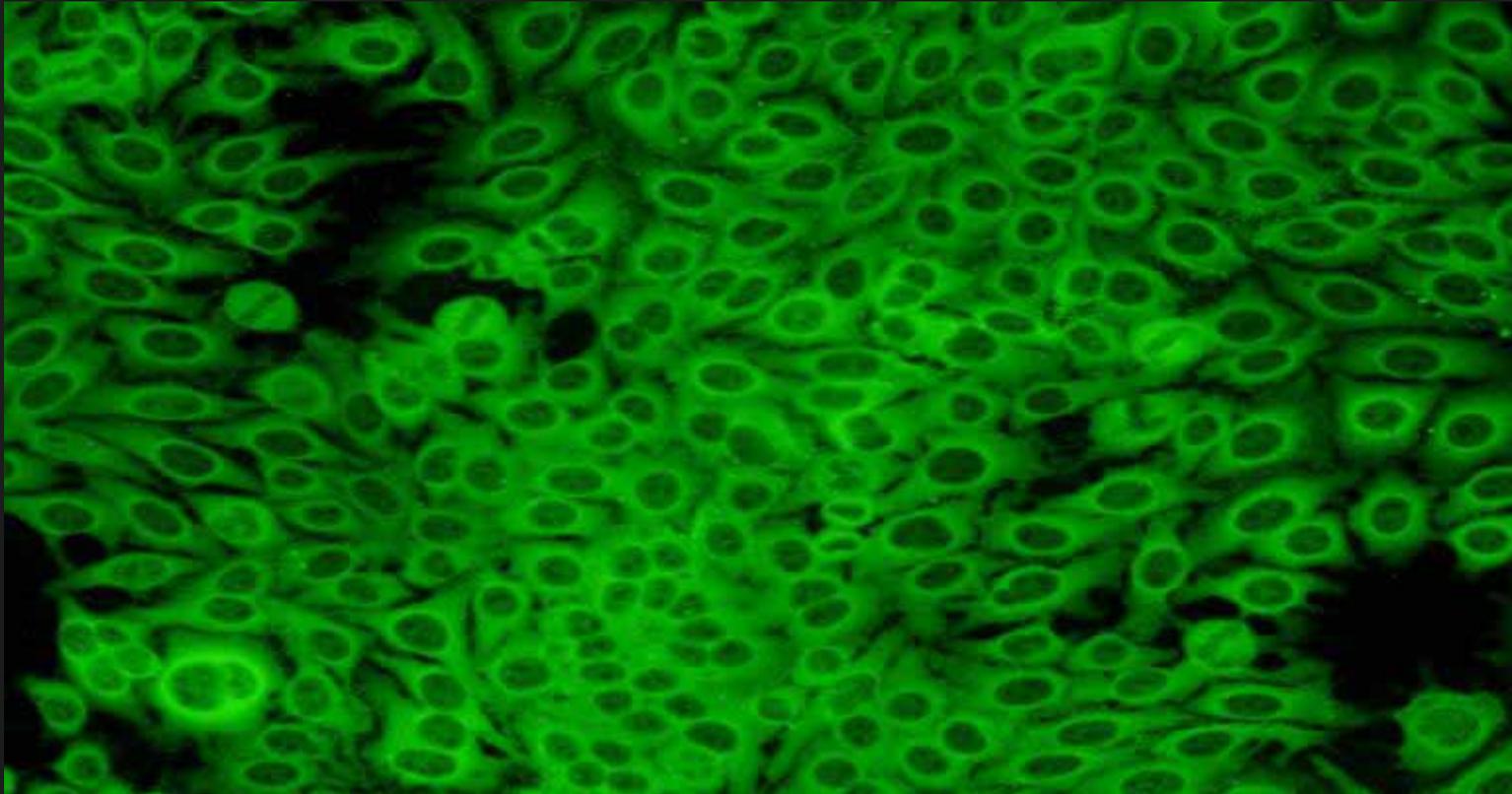
<b>Polymyosite</b>	<b>19-33 %</b>
<b>Dermatomyosite</b>	<b>5-16%</b>

<b>Spécificité</b>	<b>95-99%</b> (Importance du taux)
--------------------	------------------------------------

**Facteur de mauvais pronostic**

Myopathies autoimmunes avec fibrose pulmonaire  
Association à des cancers?

**Autres autoanticorps anti-aminoacyl-ARNt-synthétase**  
**anti-PL-7 : thréonyl-ARNt-synthétase**  
**anti-PL-12 : alanyl-ARNt-synthétase**



**Identification: Dot, Immunodiffusion, Radio-immunoprécipitation, (ELISA)**

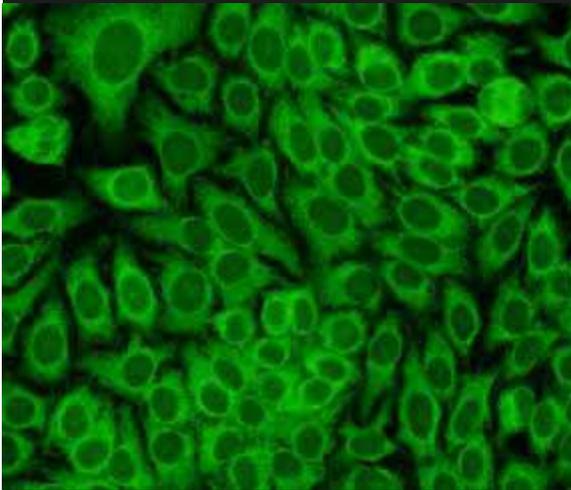
**Anti-PL-7: 3-5% polymyosite > dermatomyosite, chevauchement sclérodémie/myosite**

**Anti-PL-12: pneumopathie interstitielle diffuse sans signe de myopathie/PM>DM**

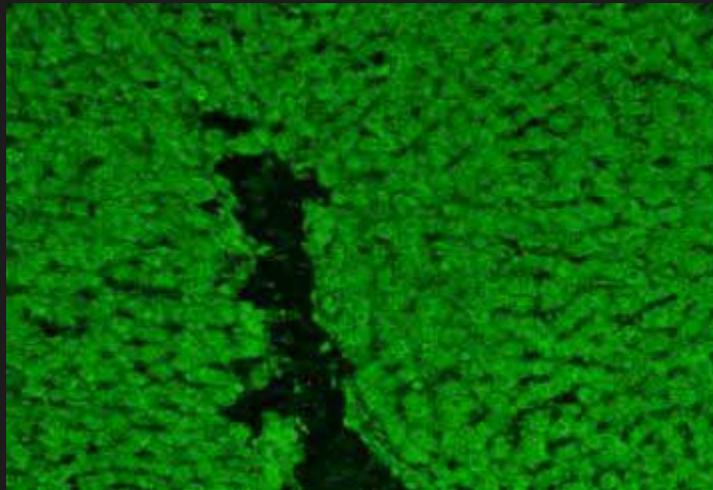
# Autoanticorps anti-Signal Recognition Particle (SRP)

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

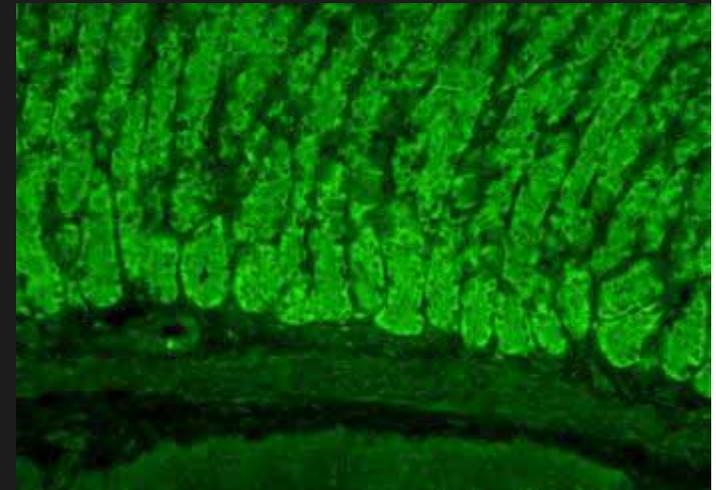
passage des protéines synthétisées par les ribosomes à travers la membrane du RE  
épitopes localisés au niveau de l'extrémité N-terminale et du domaine central G de la sous-unité SRP54



HEp2  
Fluorescence finement granulaire



Foie  
cytoplasme des hépatocytes  
grosses inclusions irrégulières



Estomac  
fluorescence homogène  
cytoplasme cellules principales

Dot : antigène humain recombinant ; Radio-immunoprécipitation

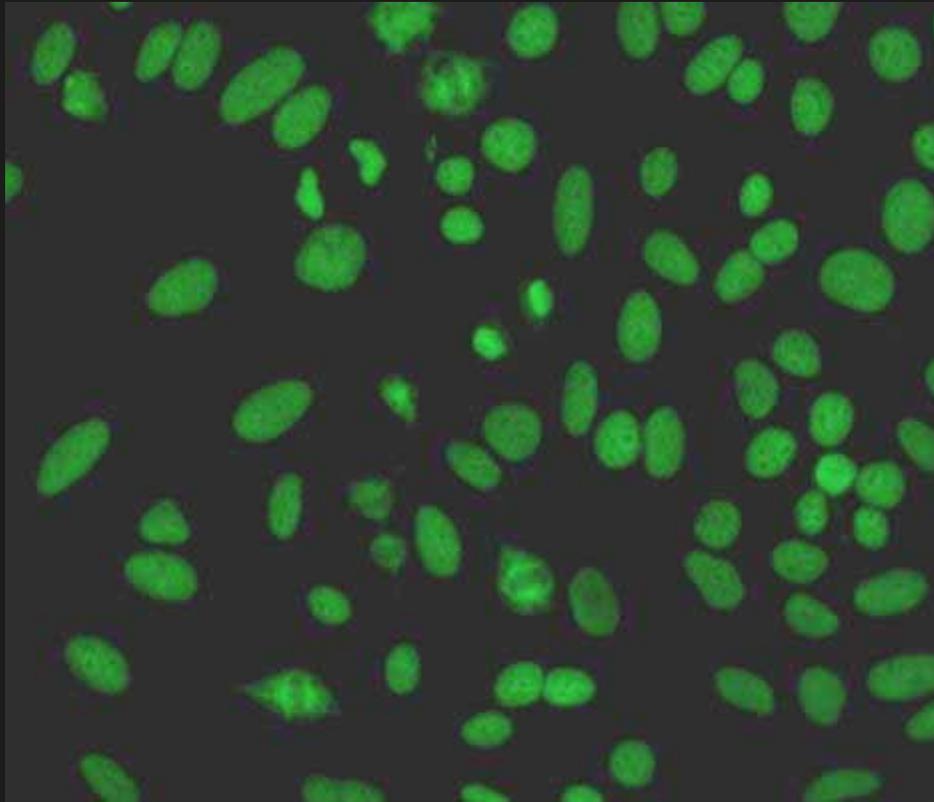
Polymyosites: 3-7%

Dermatomyosites: 3%

**Myopathie adulte : 5% « Myopathie nécrosante à anticorps anti-SRP »** mutuellement exclusif \*  
Atteinte musculaire sévère résistante à la corticothérapie, Rhabdomyolyse,  
Atteinte cardiaque saisonnière, pas d'atteinte cutanée, atteinte pulmonaire rare,

## Autoanticorps anti-Mi2

protéine CHD4 (chromodomain hélicase DNA binding protein)  
complexe de 7 peptides 2 sous-unité Mi2  $\alpha$  et Mi-2 $\beta$   
hélicase impliquée dans l'activation de la transcription



**HEp2**  
**aspect moucheté fin**  
**liseré**

Identification: Dot, ELISA,  
Immunodiffusion, Western blot

aAc anti-Mi1 non spécifiques

**Dermatomyosite: adulte 5-21 % et enfant 4-16 %**

**Spécificité: 97% (lupus en phase active)**

corrélacion négative /néoplasies, parfois atteinte pulmonaire

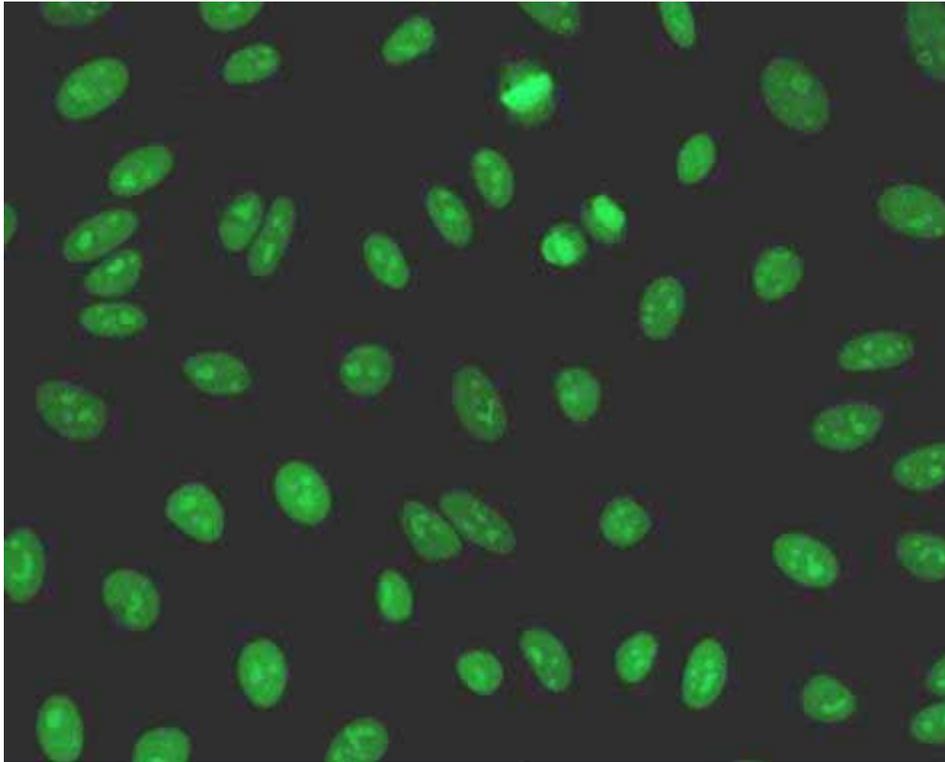
bon pronostic

## Autoanticorps anti-PM/ScI

complexe macromoléculaire nucléolaire: 11 Protéines de 20 à 110 kDa

Principaux antigènes cibles de 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 Ac anti-SCI-70 (9-35%)

### 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 ?

Marqueur de pronostic sévère ?

(manifestations pulmonaires sévères / cancers)

# Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostique et nosologique = entité clinique

Marqueur de bon pronostic

Marqueur de Sévérité

Cancers associés

Atteinte pulmonaire

MDA-5  
CADM-140

TIF1

P140/MJ (NXP2)

SAE

EIF3 KJ Fer  
Wa Mas 43 kDa

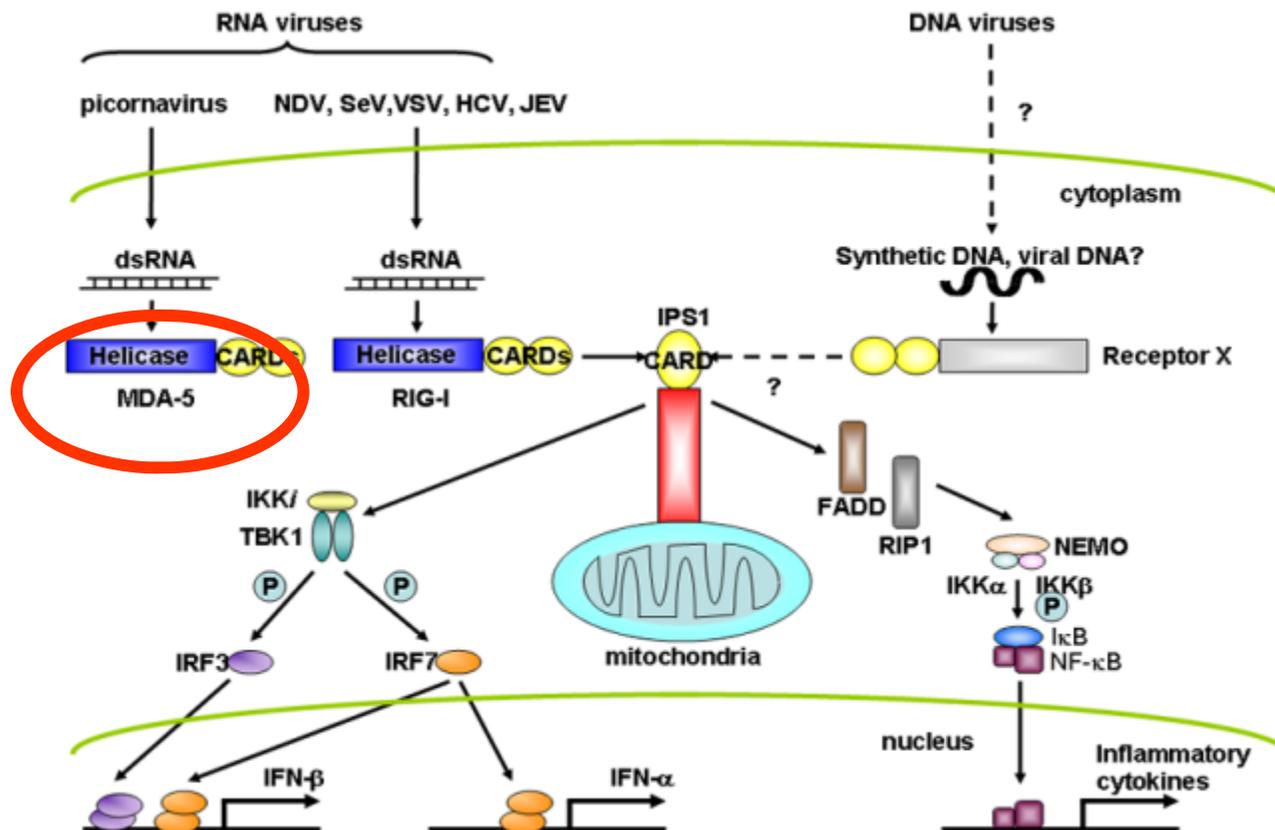
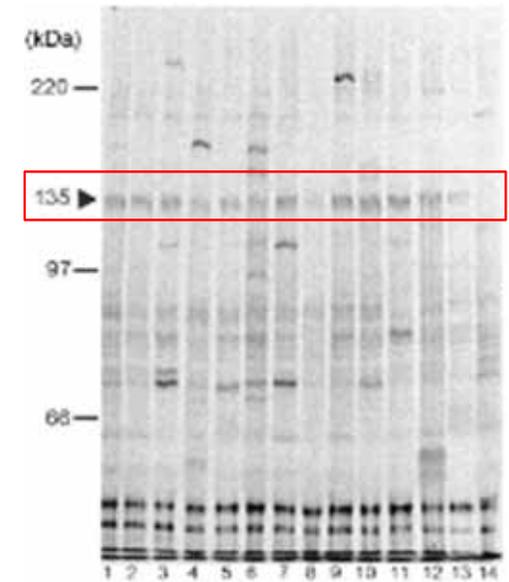
HMGRC / Statines

**The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA-5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody**

R. Nakashima et al, Rheumatology, 2010

**Réactivité des sérums avec une protéine de 135 kDa**

C-ADM: clinically amyopathic dermatomyositis/ dermatomyosites amyopathiques  
 MDA-5 = melanoma differentiation-associated protein 5 /gène associé à la différenciation du mélanome  
 IFIH1 = IFN induced with helicase C domain 1 (gène)  
 hélicase cytoplasmique/ famille des RIG-I like receptor (RLR)  
 -> rôle dans la reconnaissance des ARN viraux / réponse immunitaire innée



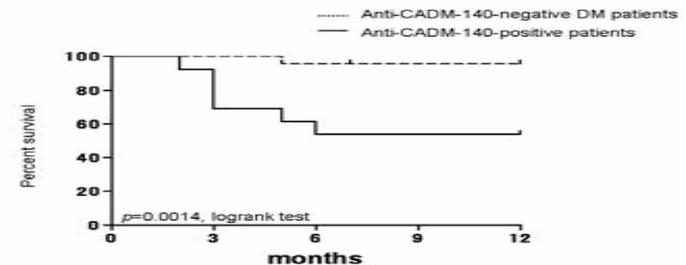
## Autoanticorps anti-CADM-140 / MDA- 5 : Intérêt clinique

- **Dermatomyosite amyopathique: 50-73%**
- **Dermatomyosite :3-35%**
- **Dermatomyosite juvénile** associée à une pneumopathie interstitielle diffuse : **38%**
- **Risque accru de développer une pneumopathie interstitielle diffuse rapidement progressive**  
(95 vs 32% ;  $P < 0.001$  et 50% vs 6% ;  $P = 0.008$ )  
**= marqueurs de pronostic sévère**

### 13 patients

- 2/37 DM typique
- 11/15 DM amyopathique
- autres autoAc négatifs (MSA ou MAA)
- 12 (92%) pneumopathie interstitielle diffuse
- 6 décès défaillance respiratoire

Supplementary figure 2



The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody R. Nakashima et al, Rheumatology, 2010

### \*Association cancer?

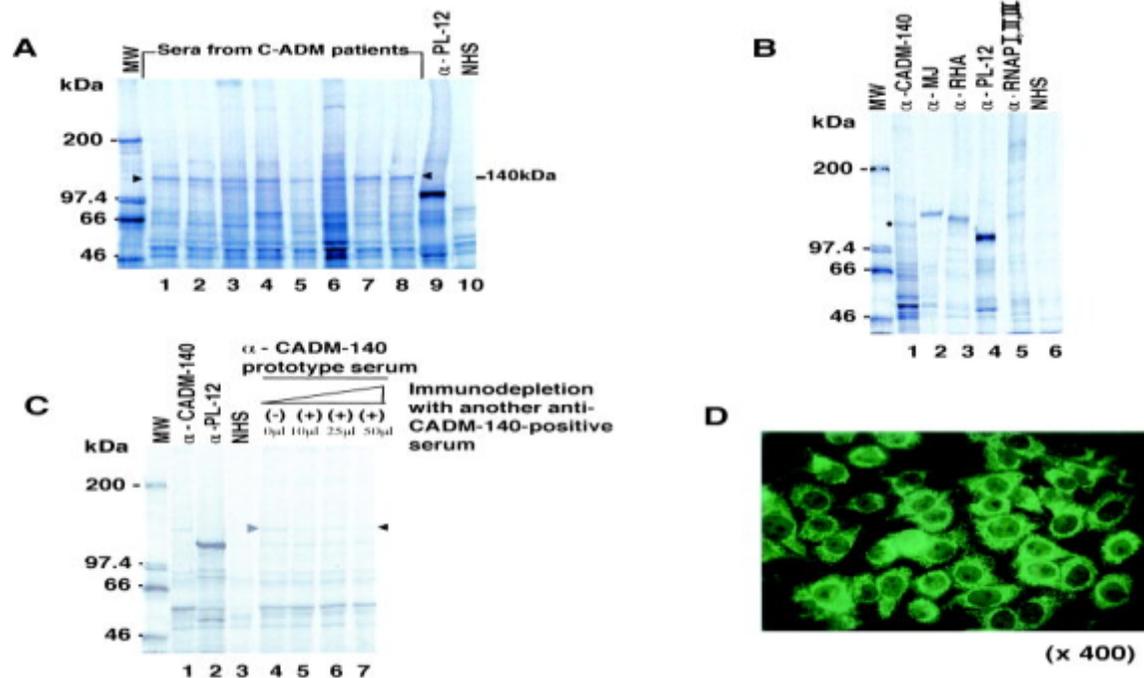
1 cas de cancer anti-C-ADM + (8%) / 4 cas anti-C-ADM – (16%)

## Autoanticorps anti-CADM-140 / MDA-5 : méthodes de détection

\*Test de radioimmunoprécipitation disponible aux Etats-Unis

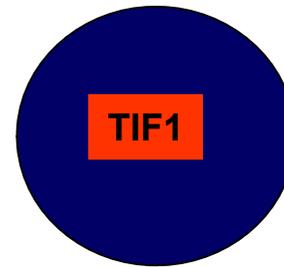
- Mise au point d'un test en cours dans 3 laboratoires hospitaliers en France
- Dot commercial disponible en 2012

\* IFI sur cellules HEp2: cytoplasmique et finement granuleux



Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Sato S et coll. Arthritis Rheum 2005;52:1571-6.

Nouvelle entité: syndrome des anticorps anti-TIF1



**A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis.**

Targoff IN et coll. Arthritis Rheum 2006;54:3682-9.

**Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy.**

Kaji K et coll. Rheumatology 2007;46:25-8.

**Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins**

Fujimoto M et coll. Arthritis Rheum 2012;64:513-22.

**TIF1 = Transcriptional Intermediary Factor 1**

**155 kDa = TIF1- $\gamma$  = TRIM 33**

**140 kDa = TIF1- $\alpha$  = TRIM 24**

**100 kDa = TIF1- $\beta$  = TRIM 28**

**protéines nucléaires impliquées dans**

**\*régulation de la transcription et de la prolifération cellulaire**

**\*maintien de l'homéostasie tissulaire**

**\*apoptose et carcinogénèse**

## Autoanticorps anti-TIF1 : Intérêt clinique

78/456 patients atteints de dermatomyosite: **17%- 21%**

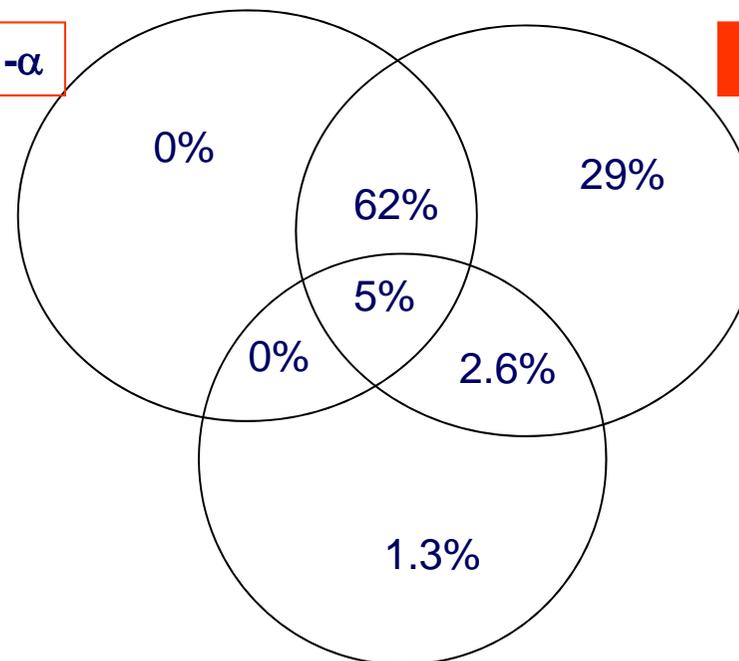
**68% dermatomyosite**

**32% dermatomyosite amyopathique**

Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. Fujimoto et coll. Arthritis Rheum; 2012; 64:513-22

140 kDa = TIF1- $\alpha$

155 kDa = TIF1- $\gamma$



Contrôles négatifs :  
polymyosites, lupus, sclérodermies

100 kDa = TIF1- $\beta$

**Dermatomyosites juvéniles: 17-29% (Japon > Royaume-Uni et Irlande > USA)**  
**Phénotype particulier avec des manifestations cutanées plus sévères**

# Présence d'aAc anti-p155/p140

Atteinte pulmonaire exceptionnelle

## Recherche approfondie d'un cancer associé

carcinomes pulmonaires > digestifs > ovariens ou mammaires  
58 à 71 % aAc + vs 9 à 11% aAc - ( $P < 0.001$ )

Sensibilité : 78% Spécificité : 89%

LR+ : 6.79 LR- : 0.25

Valeur prédictive positive : 58%

Valeur prédictive négative : 95%

### \*Association plus fréquente

aAc anti-TIF1- $\alpha$  (140 kDa) + anti-TIF1- $\gamma$  (155 kDa) / anti-TIF1- $\gamma$  isolés  
73% vs 50% ( $P < 0.05$ )

### \*Prévalence augmente avec l'âge

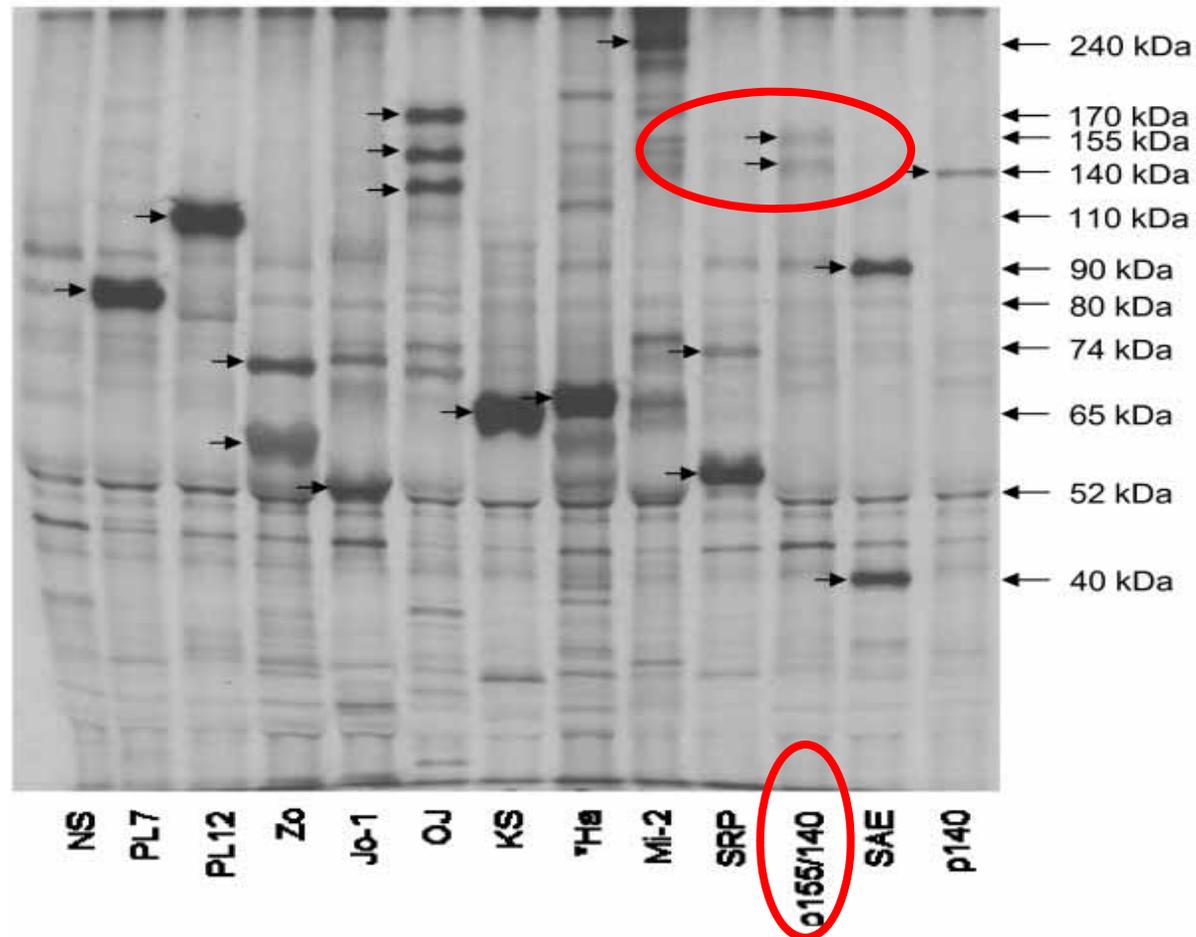
72% des patients > 40 ans vs 86% des patients > 60 ans

\*Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. Trallero-Araguas E, et coll. *Medicine*. 2010;89:47-52.

\*Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. Fujimoto et coll. *Arthritis Rheum*; 2012; 64:513-22

\*Métaanalyse Trallero-Araguas E, et coll. *Arthritis and rheumatism* 2012 64,523-532

## Autoanticorps anti-p155/p140 : méthodes de détection



disponible aux Etats-Unis (<http://www.rdlinc.com/test-catalog/new-tests/>) et au Royaume-Uni

- test immunoenzymatique de type ELISA
- technique commercialisée disponible fin 2012

\* IFI sur cellules HEp2 ? : aspect finement moucheté et nucléoles négatifs , faible titre (J.Dunphy/Birdbath)

# Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostique et nosologique = entité clinique

Marqueur de bon pronostic

Marqueur de Sévérité

Atteinte pulmonaire

Cancers associés

MDA-5  
CADM-140

TIF1  
140/155

P140/MJ (NXP2)

SAE

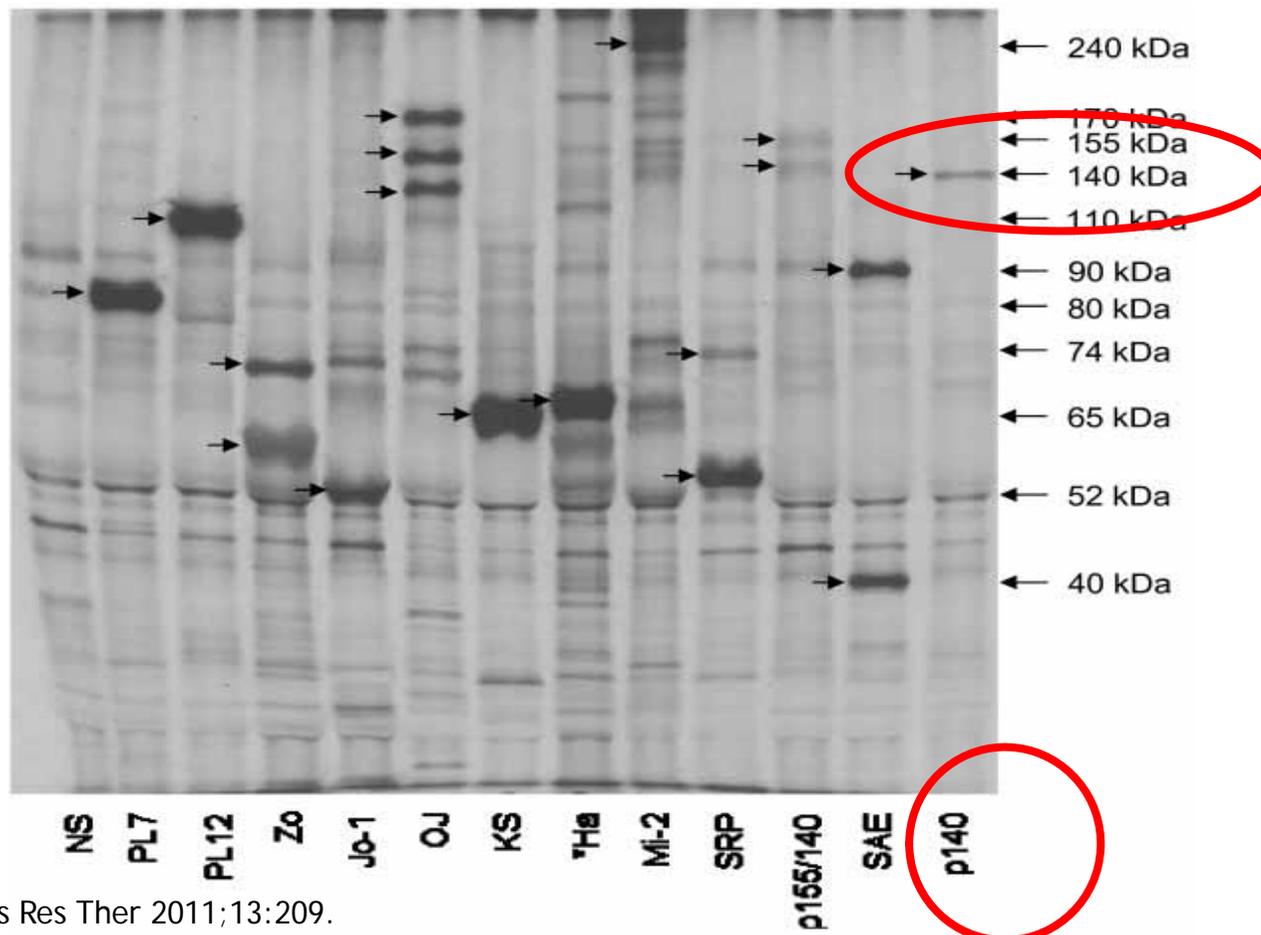
EIF3 KJ Fer  
Wa Mas 43 kDa

HMGRC / Statines

## Autoanticorps anti-p140/MJ (NXP2)

protéine de 140 kDa différente des protéines CADM-140 et Tif1- $\alpha$  !!  
= NXP2 (Nuclear matrix protein 2) associée à la matrice nucléaire

régulation de la transcription (activité de répression), métabolisme des ARN, maintien structure nucléaire  
substrat des enzymes de la famille des protéines SUMO (small ubiquitin-like modifier) « sumoylations »  
= liaison des protéines SUMO à une lysine présente dans diverses cibles qui ont un rôle dans la régulation de la transcription



## Autoanticorps anti-p140/MJ (NXP2): intérêt clinique

**\*Dermatomyosite juvénile: 18% à 28%**

**phénotype clinique distinct**

**prévalence plus élevée de calcinose (54% vs 15% pour les patients sans aAc)**

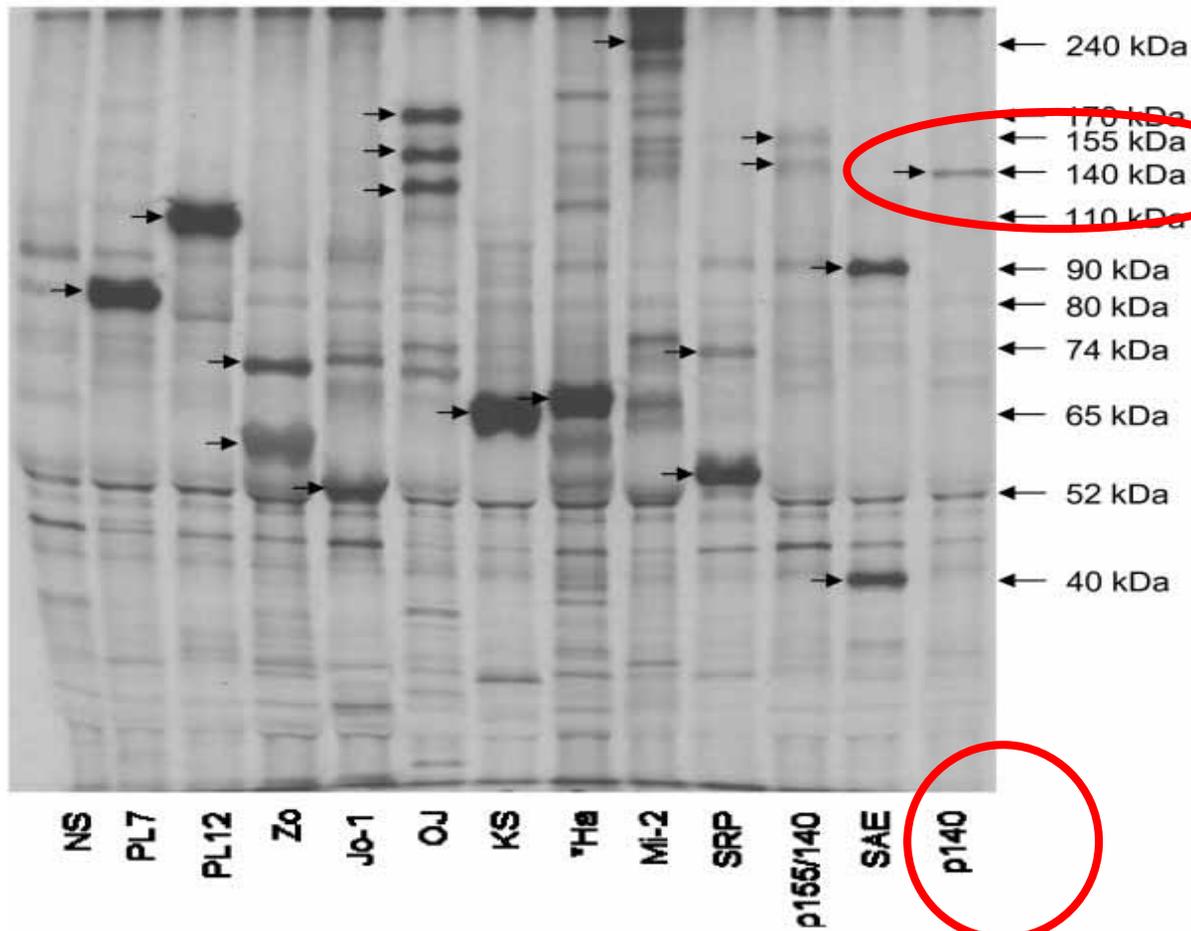
**contractures et atrophie musculaire importante**

**= marqueur de sévérité**

**\*Polymyosite juvénile**

**\*Dermatomyosites de l'adulte : 5%**

## Autoanticorps anti-p140/MJ (NXP2): technique de détection



D'après Betteridge *et al.* Arthritis Res Ther 2011;13:209.

technique commerciale ?  
Aspect en IFI sur cellules HEp2 ?

## **Autoanticorps anti-SAE**

**Antigènes cibles 40 et 90 kDa  
2 hétérodimères SAE1 et SAE2 des enzymes/mécanismes de sumoylations  
« SUMO-activating enzymes » (SAE)**

**\*Dermatomyosites amyopathiques: 8.4%**

Evolution vers une dermatomyosite avec déficit musculaire et atteintes systémiques avec ou sans atteinte pulmonaire

**\*Aucune association : polymyosites, syndromes de chevauchement, cancers**

**\*Dermatomyosites juvéniles : 0.6%.**

**Technique de radioimmunoprécipitation, immunotransfert (Pr Seelig fin 2012?)**

**Aspect en IFI sur cellules HEp2 : nucléaire, moucheté à gros grains sans marquage nucléolaire (aspect non publié)**

Betteridge Z et coll. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. Arthritis Rheum 2007;56:3132-7.

# Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostique et nosologique = entité clinique

Marqueur de bon pronostic

Marqueur de Sévérité

Atteinte pulmonaire

Cancers associés

MDA5  
CADM 140

TIF 1

P140/MJ (NXP2)

SAE

EIF3 KJ Fer  
Wa Mas 43 kDa

**HMGRC / Statines**

# Effets indésirables des hypocholestérolémiants/ Statines

Vidal 2011

- **Symptômes musculaires**  
myalgies et crampes (9-20%) rhabdomyolyse (0.4/10 000)
- limités avec guérison complète dans les semaines ou mois suivant l'arrêt du traitement



- Anémie (Rare)
- Céphalée (Rare)
- Paresthésie (Rare)
- Vertige (Rare)
- Neuropathie périphérique (Rare)
- Constipation (Rare)
- Douleur abdominale (Rare)
- Flatulence (Rare)
- Dyspepsie (Rare)
- Diarrhée (Rare)
- Nausée (Rare)
- Vomissement (Rare)
- Pancréatite (Rare)
- Hépatite (Rare)
- Ictère (Rare)
- Eruption cutanée (Rare)
- Prurit (Rare)
- Alopécie (Rare)
- Myopathie (Rare)
- Rhabdomyolyse (Rare)
- Douleur musculaire (Rare)
- Crampe (Rare)
- Asthénie (Rare)
- Syndrome d'hypersensibilité (Rare)
- Transaminases (augmentation) (Rare)
- Phosphatases alcalines (augmentation) (Rare)
- CPK (augmentation) (Rare)

**Myopathie « autoimmune ? » persistante après arrêt des statines**

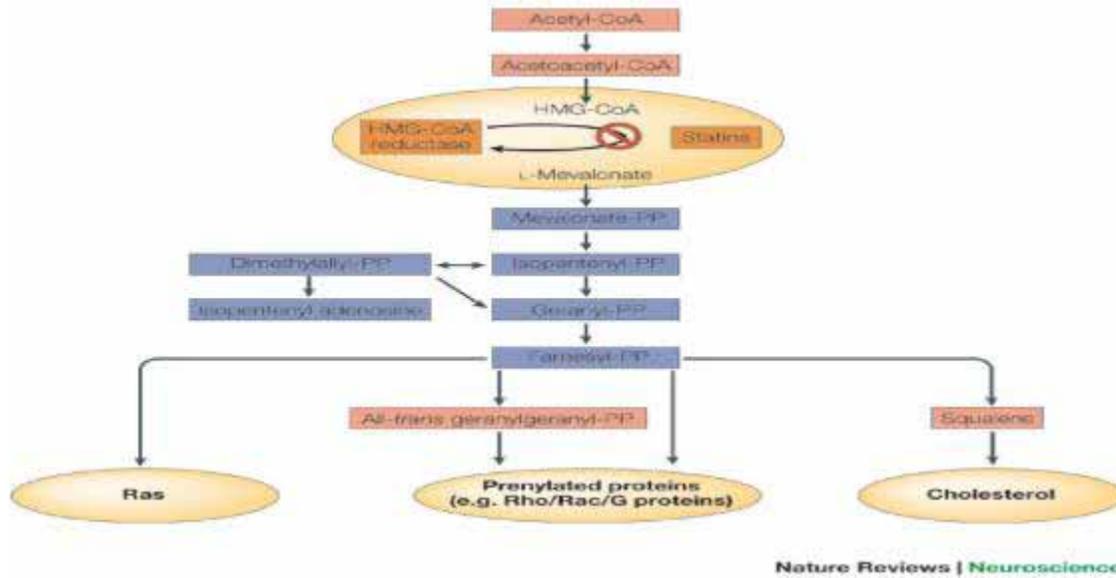
**Polymyositis induced or associated with lipid-lowering drugs: five cases Fauchais et coll Rev.med. Interne 2004**

**Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake. Vasconcelos et coll. Muscle nerve 2004**

**Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy Needham M et coll. Neuromuscul Disord. 2007**

**Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. Grable-esposito et coll. Muscle nerve 2010**

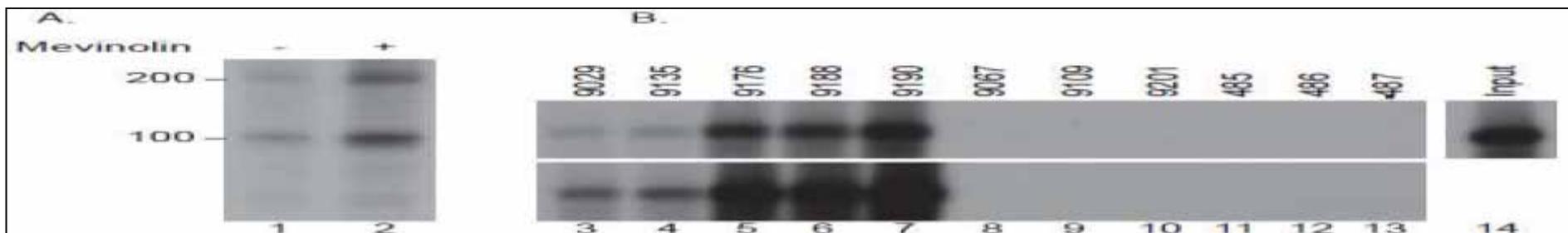
A novel autoantibody recognizing 200-kD and 100-kD proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. Christopher–Stine et coll. [Arthritis Rheum. 2010](#)



\*Statines: Inhibiteurs compétitifs de l'enzyme: 3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl-Coenzyme A réductase (HMG-CoA Réductase) enzyme clef de la synthèse du cholestérol



Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Mammen A.L et coll [Arthritis Rheum. 2011](#)



## Prévalence et spécificité des autoanticorps anti-HMGCR

*Mammen A.L et col. Arthritis Rheum 2011*

**Prévalence:** 750 patients présentant une myopathie

**6%**

**67%** statine

**33%** sans statine

33 DM, 31 myosites à inclusion: 0 %

*Mammen AL, et col. Arthritis Care Res 2012*

**Spécificité:** 1966 patients

**99.3%**

**Technique immunoenzymatique de type ELISA / C-terminal HMGCR  
en cours de commercialisation (2012) (communication Dr. A.L Mammen)**

**Autres autoanticorps non recherchés en pratique courante**

**EIF3**  
**KJ Fer Wa Mas**  
**43/44 kDa**

**\*aAc anti-1 eukaryotic translation initiation factor 3 (EIF3)**

4 patients atteints de polymyosite , marqueurs de bon pronostic

**\*aAc anti-KJ, anti-Fer, anti-Wa et anti-Mas dirigés / antigènes cytoplasmiques**

patients atteints de myopathies autoimmunes proches du syndrome des anti-synthétases

**\*aAc dirigés contre des enzymes de réparation de l'ADN (PMS1, PMS2,MLH1)  
ou contre des protéines kinase ADN dépendante (DNA PKCS)**

1 à 8% des patients atteints de myosites

Sibilia J, Chatelus E, Meyer A, Gottenberg JE, Sordet C, Goetz J. Comment faire le diagnostic et mieux comprendre les myopathies inflammatoires ? L'utilité des auto-anticorps. Presse Med 2010;39:1010-25.

**\*aAc anti-antigène du muscle squelettique de 43-44 kDa (Mup 44) :**  
**52-65% des myosites à inclusion, < 20% dermatomyosites, polymyosites**

Technique en cours de commercialisation

Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. PLoS One 2011  
Pluk H, Van Engelen, Pruijn the first inclusion body myositis specific antibody: Mup 44, Dresden [10th Dresden Symposium on Autoantibodies](#) 2011

## Autoanticorps dans les myopathies autoimmunes: En résumé....en 2012

### Autoanticorps

anti-Jo-1, PL-7, PL-12, EJ,OJ, autres?  
anti-SRP  
anti-Mi-2  
anti-PM/ScI

### Autoanticorps récemment décrits

anti-CADM-140/MDA-5  
anti-p155/140/ TIF1  
anti-p140/MJ (NXP2)  
anti-SAE, EIF3, KJ, Fer, Wa, Mas, 43/44 kDa

Techniques disponibles et validées:  
Intérêt en clinique à confirmer/ cohortes

Autres cibles antigéniques  
myopathies autoimmunes négatives / aAc connus

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

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

