

Détection des anticorps rares des myosites et myopathies quel dot pour quel anticorps ? et aspect en IFI

Alicia Marquet et Nicole Fabien

J.C. Lega, S. Debarbieux, V. Cottin, A. Belot, A. Hot

GEAI 30 octobre 2015



PATIENTS ET METHODES

Population

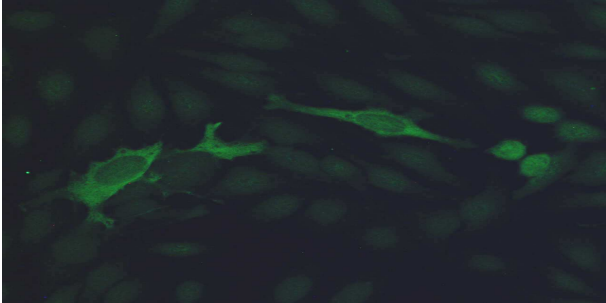
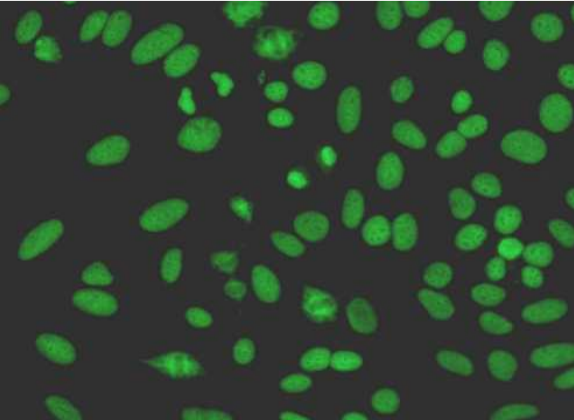
- Inclusion rétrospective
- à partir de la base de données du laboratoire d'immunologie des HCL
- Patients présentant un des ASM suivants :
anti-MDA5, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE
- Identifiés par Technique de dot depuis 2013
- Recueil des données clinico-biologiques

Classification de Troyanov 2005/2014

- DM classique/ PM classique / OM (*Overlap Myositis*) dont OMDM ou OMPM
- Myosites juvéniles
- Myosites associées aux cancers
- DM cliniquement amyopathiques (CADM)

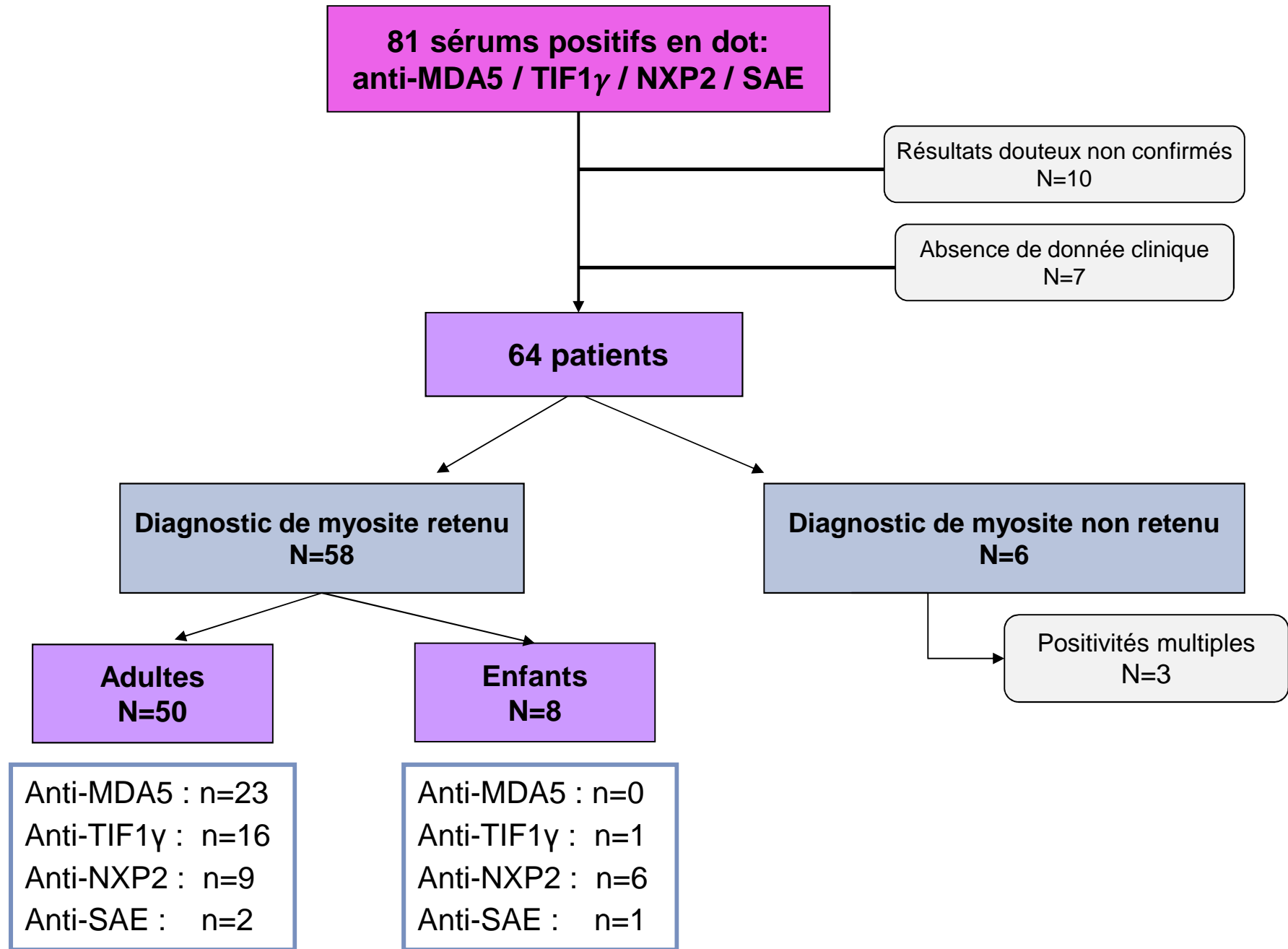
METHODES de DETECTION

- Immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEP-2 (Kallestad/Biorad)
- Identification par technique de dot : D-TEK et Euroimmun (EI)



	Positive Control	Mi-2	MDA-5	TIF1-gamma	HMGCR	SAE1	SAE2	NXP-2	Negative control
MYO7D 20	●			●					
MYO7D 21	●					●	●		
MYO7D	○	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	○

MYO 4 / 21-63	MYO 4 / 21-64	MYO 4 / 21-65	MYO 4 / 21-66	Controlle	OJ	EJ	PL-12	PL-7	SRP	Jo-1	PM-Scl75	PM-Scl100	Ku	SAE	NXP2	MDAS	Tif1γ	Mi-2B	Mi-2α	
+	+	+	+																	

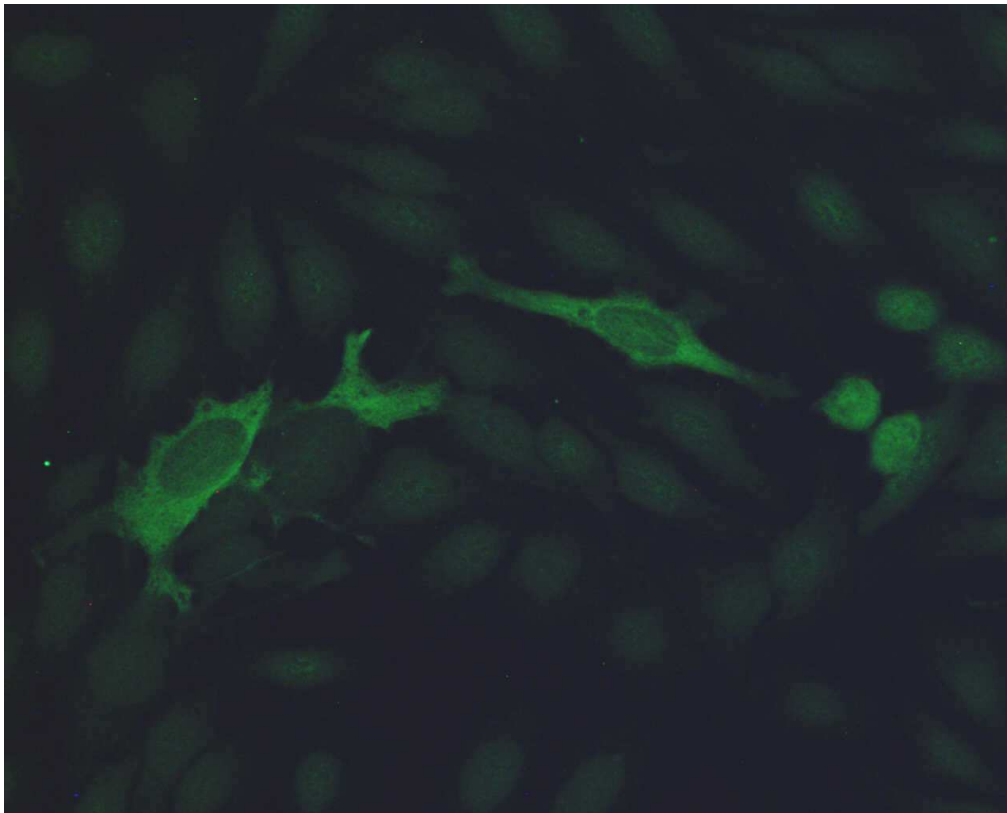


23 adultes anticorps anti-MDA5 +: IFI

ANA positifs: 14/23: 61%

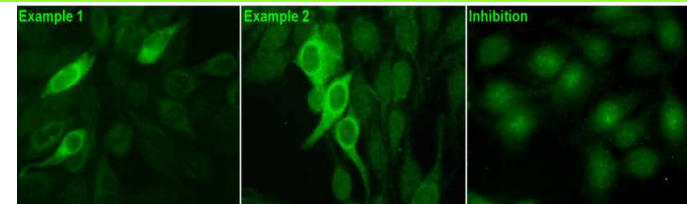
Fluorescence nucléaire mouchetée : 3 (21%)

Fluorescence cytoplasmique : 6 (43%)



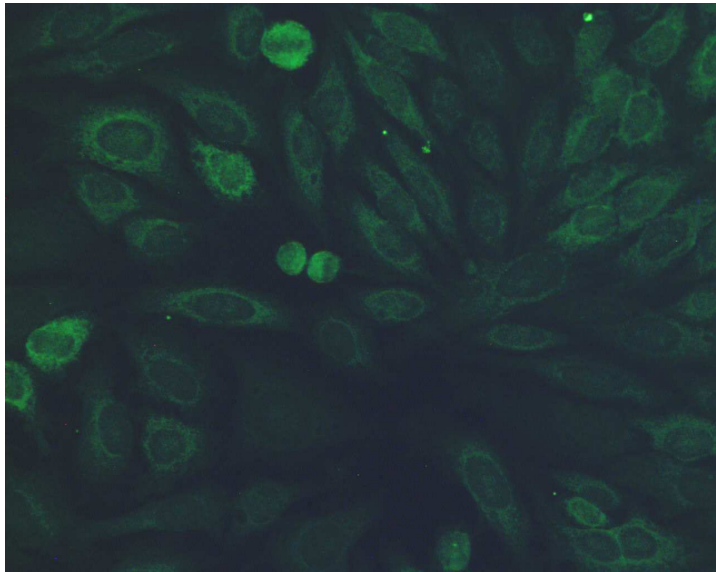
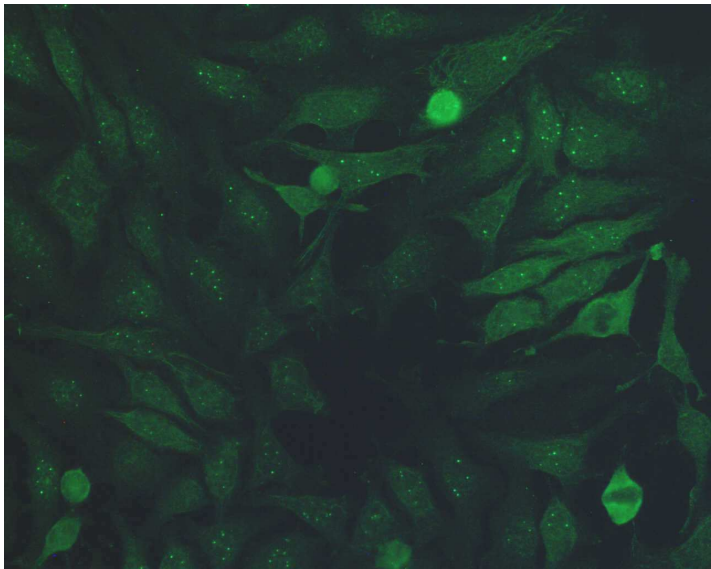
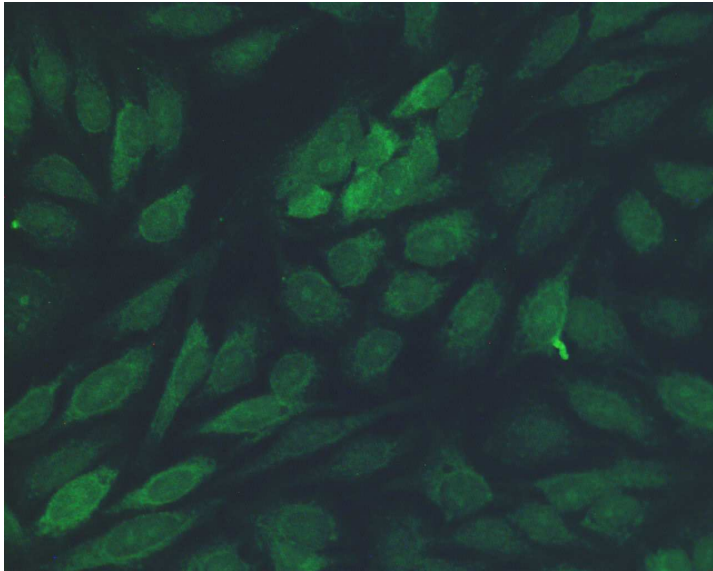
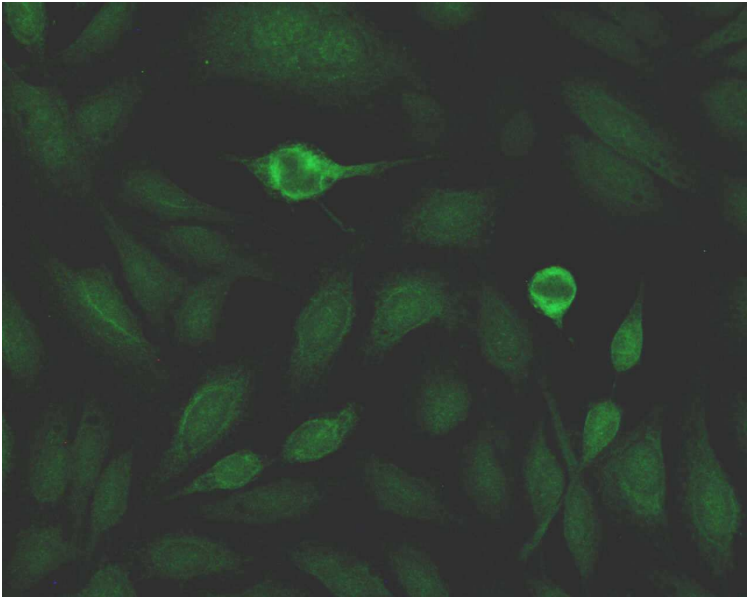
Blu

autoanticorps anti-HMG-CoAR
Aspect en IFI sur cellules HEp2 ? : cytoplasmique? :



Drouot L et al. Arthritis Res Ther 2014

Anticorps anti-hmgrc+

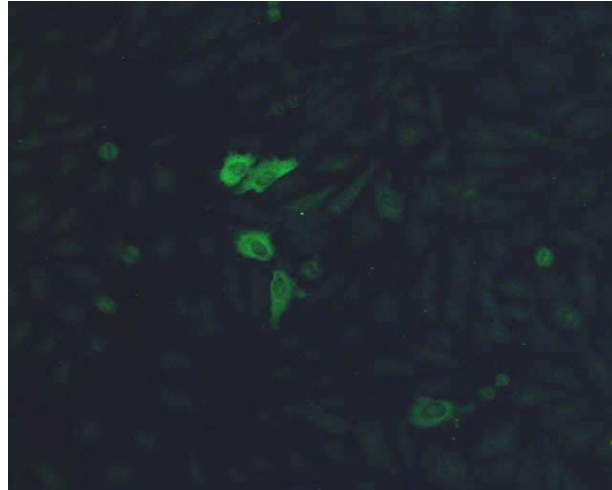


23 adultes anticorps anti-MDA5 +: IFI

ANA positifs: 14/23: 61%

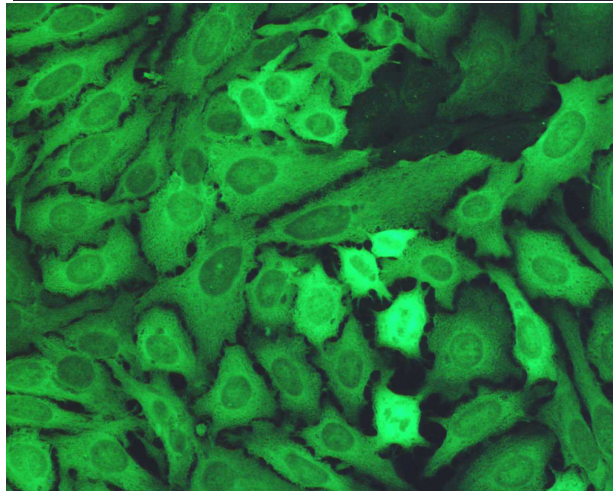
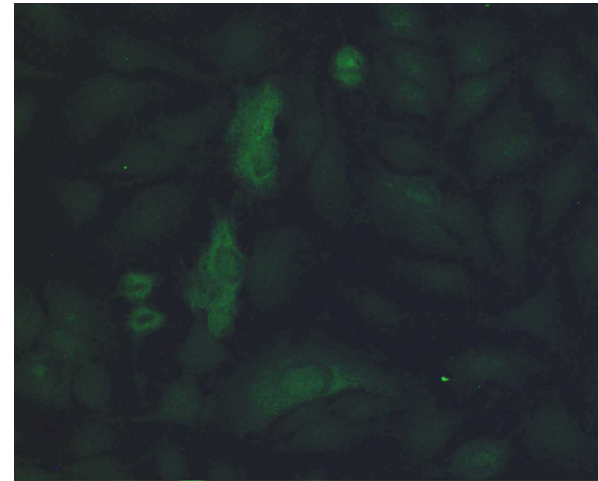
Fluorescence nucléaire mouchetée : 3 (21%)

Fluorescence cytoplasmique : 6 (43%)



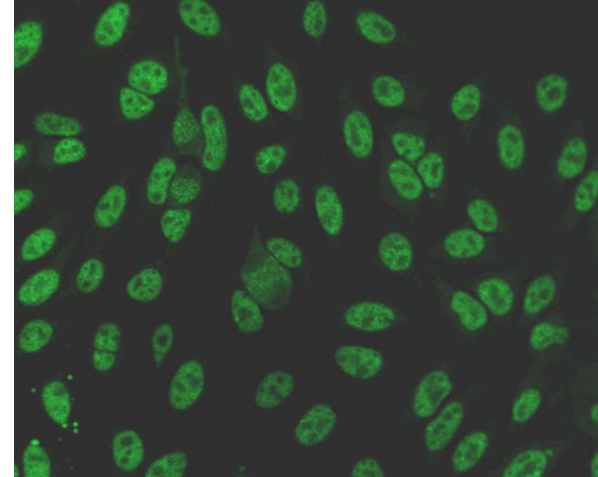
Leg

Kuc



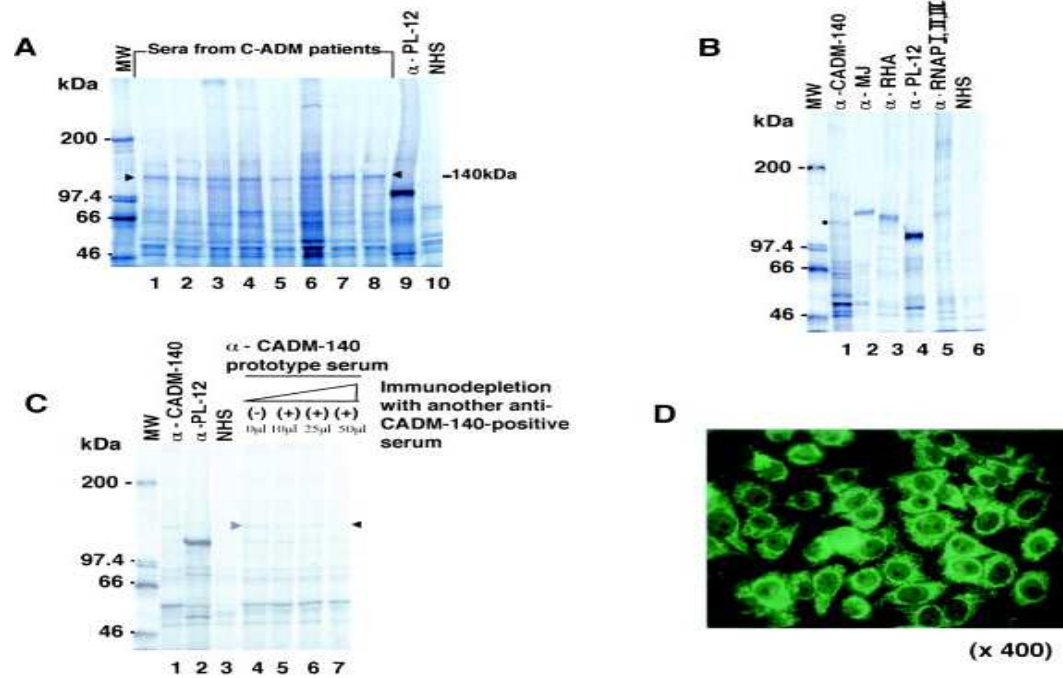
Ahm

Pon



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

* IFI sur cellules HEp2: cytoplasmique et finement granuleux? **Le plus souvent non typiques ou négatifs en routine**



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.

23 adultes anticorps anti-MDA5 +: DOT

100% D-TEK +

74% Euroimmun + n = 17

26% Euroimmun - n = 6 tableaux cliniques compatibles / myosite

23 adultes anticorps anti-MDA5 +: clinique

Littérature

Lésions cutanées nécrosantes

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) rapidement progressive et réfractaire 50% des cas
⇒ mauvais pronostic

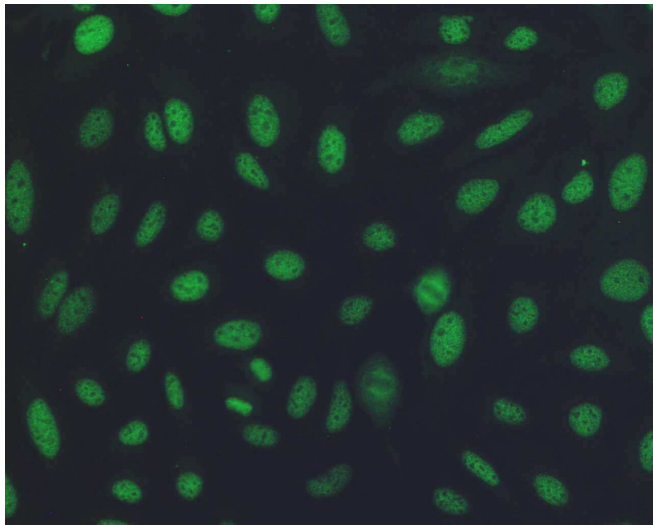
- **DM** : n=3/23 (13%)
- **OM** : n=20/23 (87%) dont 18/20 OM/DM
- **Ulcérations cutanées sévères** : n=12 (52%)
- **PID** : n=15 (65%), dont 7 atteintes sévères et rapidement évolutives
- **Arthralgies** : n= 14 (61%)
- Cancer pulmonaire associé : n=2 (8,7%)
- 2 décès (1 PID, 1 pneumopathie d'inhalation avec choc septique)

16 adultes anticorps anti-TIF1 γ +

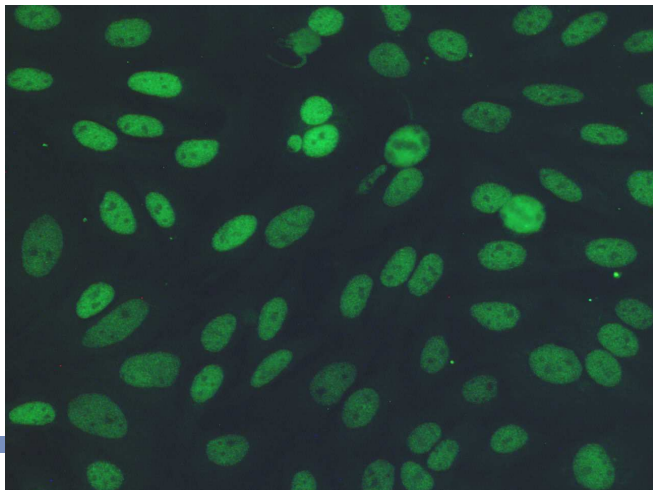
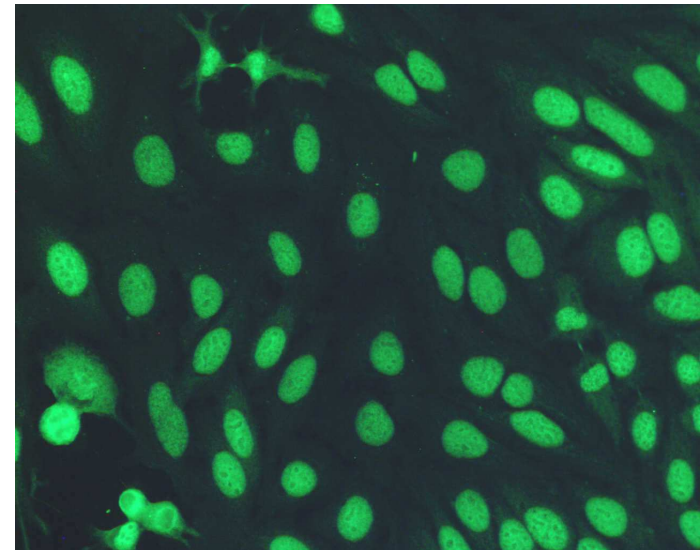
ANA positifs: 16/16: 100%

Fluorescence nucléaire mouchetée : 16 (100%)

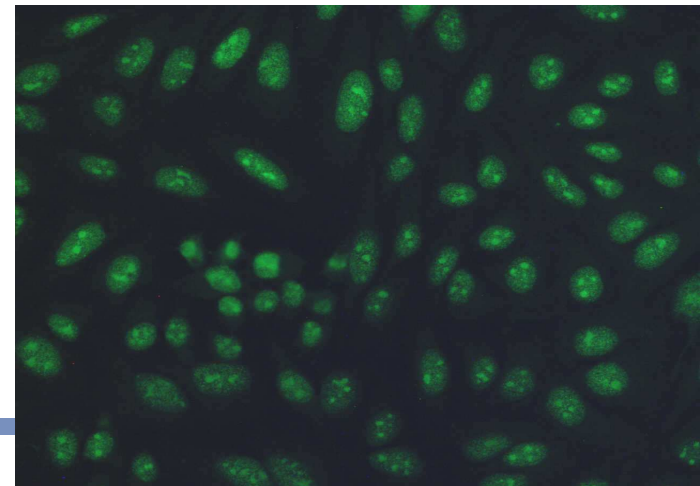
Fluorescence aspect « sablé »: 12 (75%)



Bai Nya



Did Bra

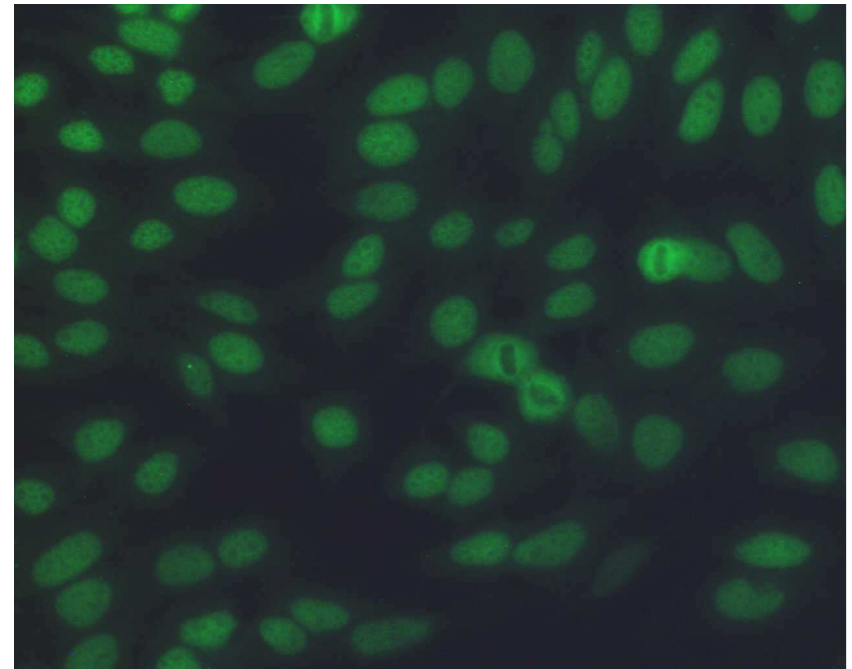
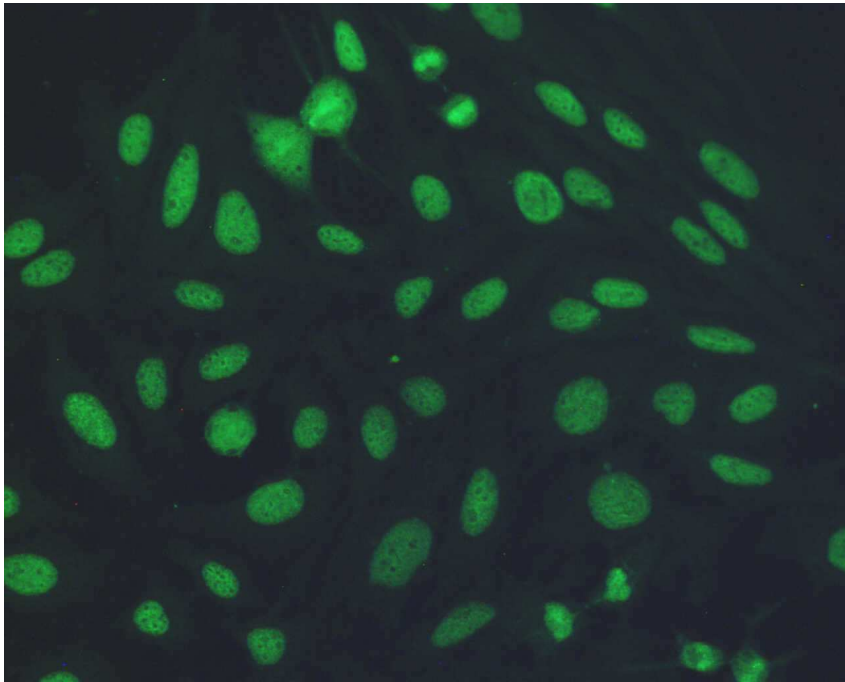


16 adultes anticorps anti-TIF1 γ +

ANA positifs: 16/16: 100%

Fluorescence nucléaire mouchetée : 16 (100%)

Fluorescence aspect « sablé »: 12 (75%)



Per Weis

16 adultes anticorps anti-TIF1 γ +: dot

100% Euroimmun +

56% DTEK + n = 9

44% DTEK – n = 7 : tableaux cliniques compatibles / myosite

16 adultes avec anticorps anti-TIF1 γ : clinique

Littérature

Lésions cutanées sévères

Anticorps associés aux cancers : 42 à 100%

- **DM classique** : 12/16 (75%)
- **OM/DM** : 4/16 (25%)
- **Ulcération cutanée : 4 (25%) Anomalies périunguérales: 13 (81%)**
- **Cancer associé : 14 (87,5%)**
 - Sein > ORL > poumon
 - Diagnostic concomitant : n=7
 - Diagnostic postérieur à la myosite : n=5, délai médian : 9,7 mois (1-34)
 - 3 décès (cancer)

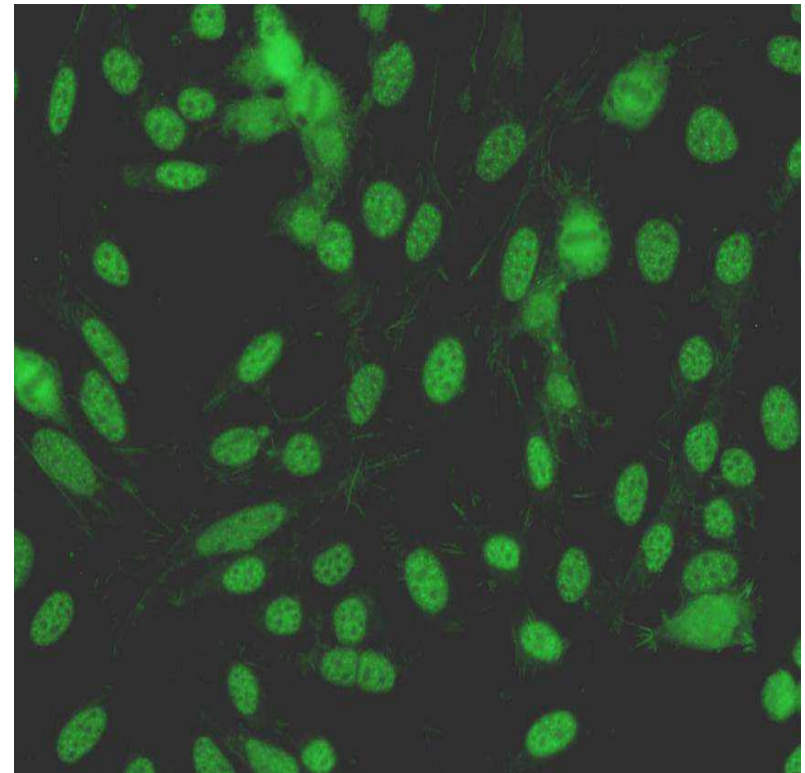
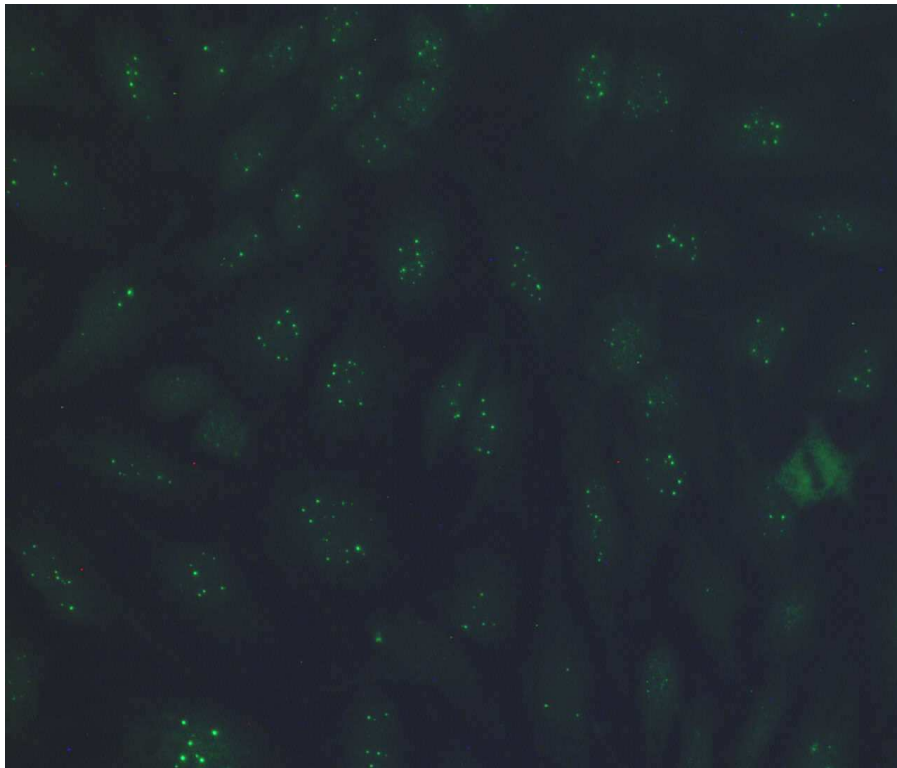
9 adultes avec anticorps anti-NXP2: IFI

localisée dans corps PML (promyelocytic leukemia nuclear bodies) associée à la matrice nucléaire

ANA positifs: 7/9: 80%

Fluorescence nucléaire mouchetée : 5 (56%)

Fluorescence de type **dots nucléaires : 3 (27%)**



Per Luc

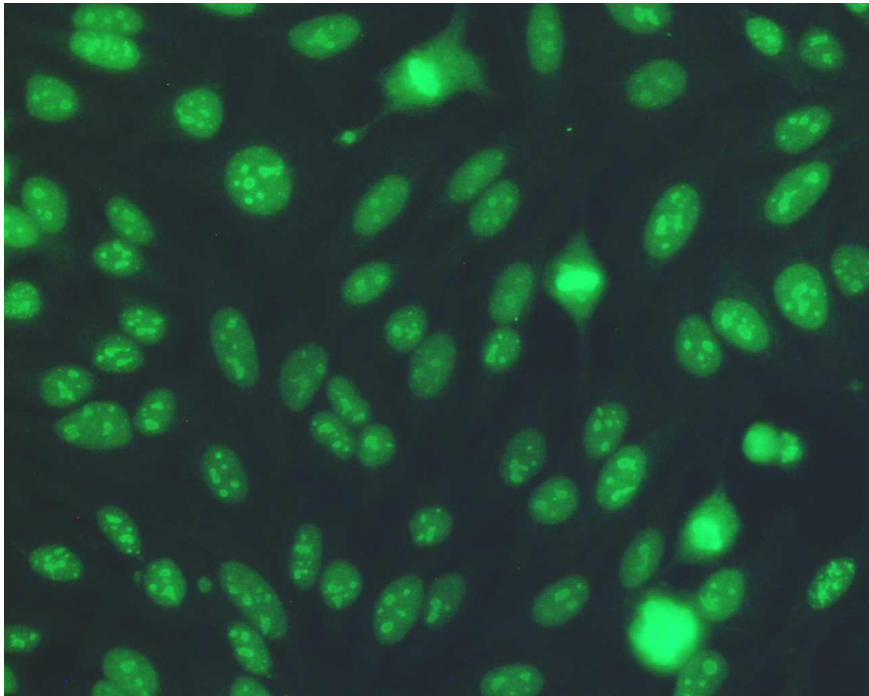
9 adultes avec anticorps anti-NXP2: IFI

localisée dans corps PML (promyelocytic leukemia nuclear bodies) associée à la matrice nucléaire

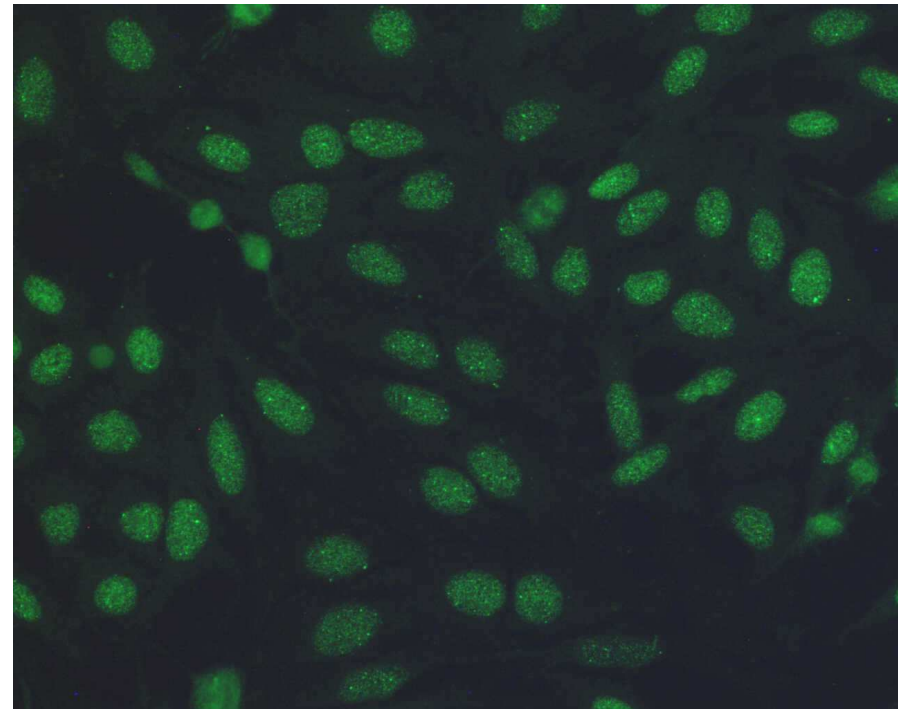
ANA positifs: 7/9: 80%

Fluorescence nucléaire mouchetée : 5 (56%)

Fluorescence de type **dots nucléaires : 3 (27%)**



Bel



Cham

9 adultes avec anticorps anti-NXP2: dot

100% D-TEK + (à réévaluer avec le blue dot/dot classique)

81% Euroimmun + n = 6

19% Euroimmun - n = 3: 2 compatibles et 1 non compatible / myosite

9 adultes avec anticorps anti-NXP2: clinique

Littérature

Atteintes musculaires plus sévères avec amyotrophie et contracture
calcinoses sous-cutanées
Risque plus élevé de cancer

- **DM** : n=6/9 (66,7%)
- **OM/DM** : n=3/9 (33,3%)
- **Calcinoses** : n=2 (22%)
- **2 cancers de poumon**, concomitants (22%)
- **2 décès** (1 cancer/1infection)

**2 patients de l'étude + 3 autres patients
avec anticorps anti-SAE 40kDa (SAE1) ou 90 kDa (SAE2)
protéines nucléaires**

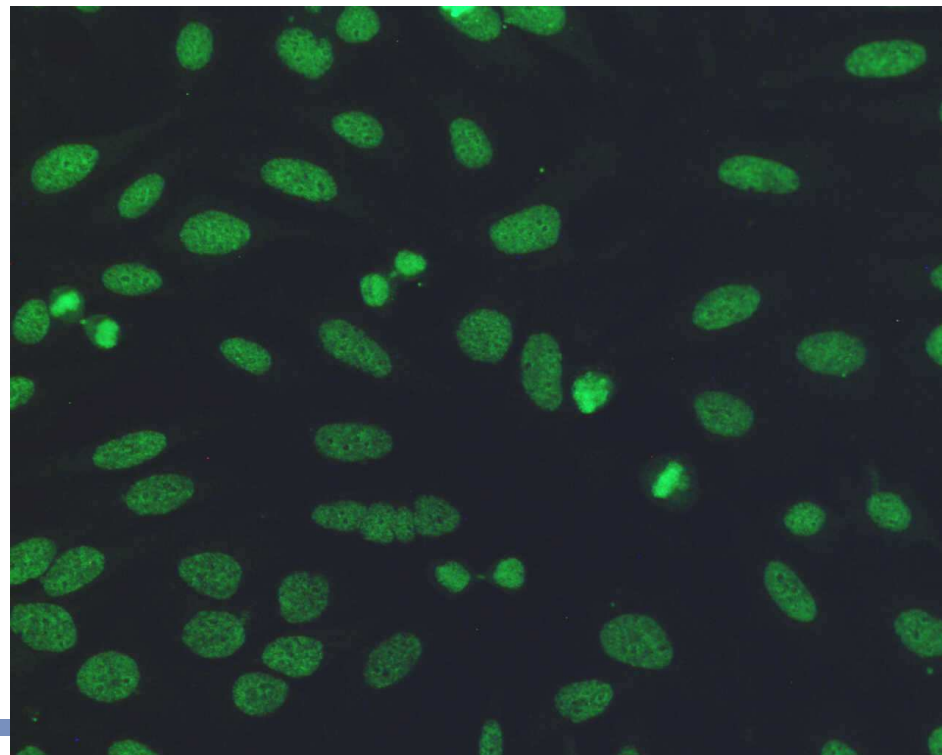
Littérature: nucléaire, moucheté à gros grains sans marquage nucléolaire (aspect décrit non publié)

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.

ANA positifs: 5/5: 100%

Fluorescence nucléaire mouchetée : 4 dont 1 MD (80%)

Fluorescence aspect « sablé »: 3 (60%)



Mem (SAE1)

**2 patients de l'étude + 3 autres patients
avec anticorps anti-SAE 40kDa (SAE1) (n=3) ou 90 kDa (SAE2) (n=2)
protéines nucléaires**

Littérature: nucléaire, moucheté à gros grains sans marquage nucléolaire (aspect décrit non publié)

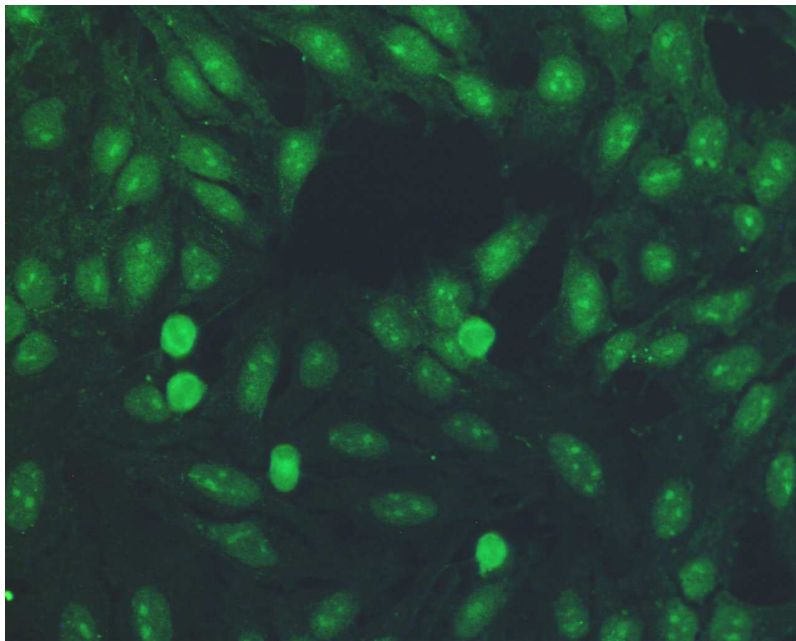
Betteridge Z et coll. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3132-7.

ANA positifs: 5/5: 100%

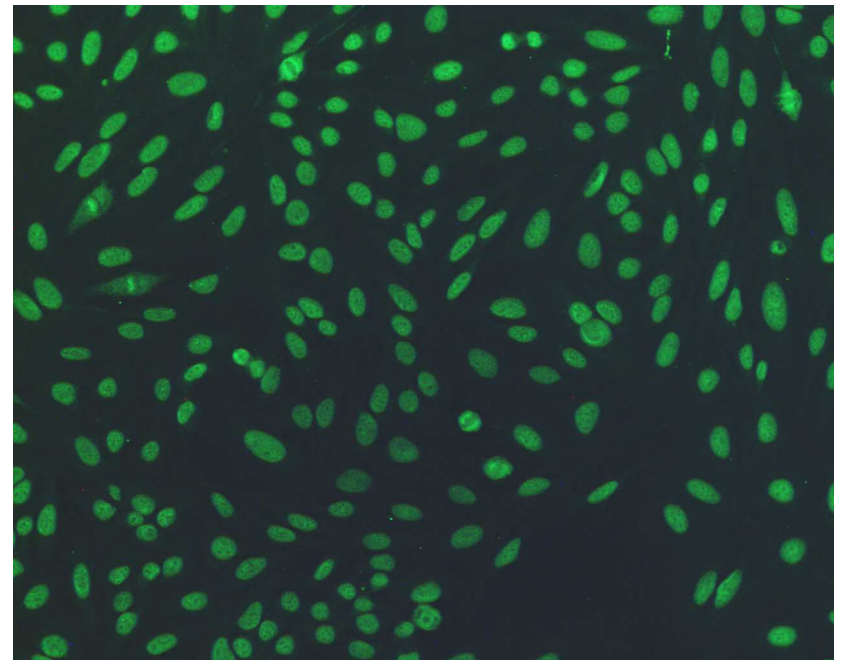
Fluorescence nucléaire mouchetée : 4 dont 1 MD (80%)

Fluorescence aspect « sablé »: 3 (60%)

Différence SAE1 et 2



Dec (SAE 2)



Lam (SAE1)

5 patients avec anticorps anti-SAE 40kDa (SAE1) ou 90 kDa (SAE2): dot

SAE2 (n=2) D-TEK +

non testés par Euroimmun SAE2 non disponible sur le dot

SAE1 (n=3)

- **Euroimmun :100%**
- **D-TEK +: 66% n=2**
- **D-TEK -: 33% n=1 non compatible / myosite**

2/5 patients avec anticorps anti-SAE 40kDa (SAE1) ou 90 kDa (SAE2): clinique

Littérature

Atteinte cutanée

avec évolution secondaire vers une atteinte musculaire +/- systémique

Peu de PID

- 2 OM/DM avec PID non sévères
- 1 cancer du poumon après 10 mois d'évolution
- 0 décès

DISCUSSION

Dépistage en IFI en routine

TIF/SAE

NXP2/MDA: ?

Discordances dot

- Discordances entre DTEK et Euroimmun dans 28% des cas
- 15/17 : clinique compatible avec myosite
- Séries plus larges nécessaires pour évaluer les performances diagnostiques de ces tests

Intérêt diagnostique et pronostique de ces anticorps :

Phénotypes cliniques et pronostics propres

Ac anti-MDA5 :Pronostic sévère, pulmonaire

Ac anti-TIF1 γ +/- NXP2 :Pronostic sévère des risque de cancer associé

Tableaux incomplets, amyopathiques, ou évolutifs

Diagnostic précoce : prise en charge plus adaptée