

Anticorps anti-cytokines et anti-NALP5 : valeur diagnostique au cours des endocrinopathies auto-immunes

SFE ANGERS 2015- Vendredi 9 octobre-

Session CO 12 - Os et calcium

Emmanuelle Proust-Lemoine (1,3), Helen Kemp (2), Sylvain Dubucquoi (3), Nicole Fabien (4),
Amélie Ryndak (1), Laura Vanhove (1), Pascale Saugier-Véber(5), Jean-Louis Wémeau (1)

1. Endocrinologie, CHRU de Lille
2. Department of Human Metabolism, The Medical School, University of Sheffield, UK
3. Institut d'Immunologie, CHRU de Lille
4. Service d'Immunologie, CH Lyon Sud
5. Laboratoire de génétique et unité Inserm U1079, Faculté de Rouen



PEA-1
Ou
Syndrome
APECED

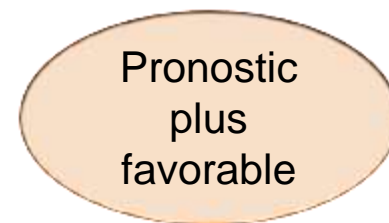
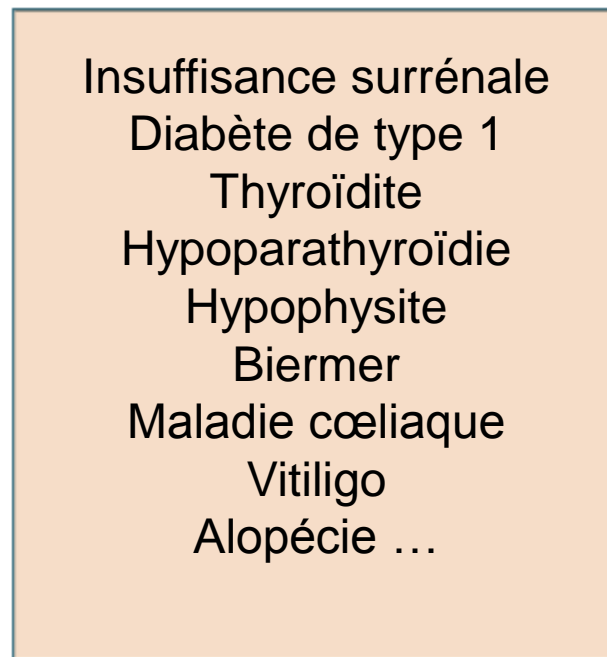
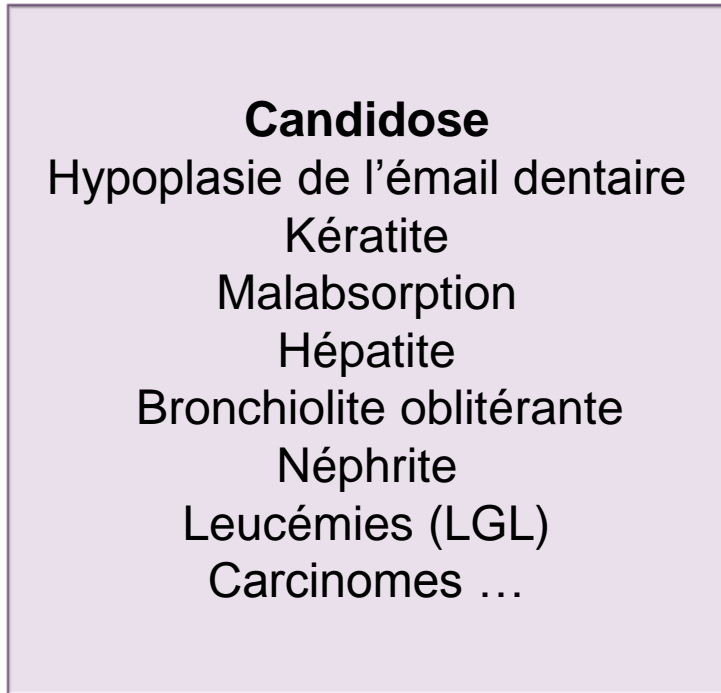
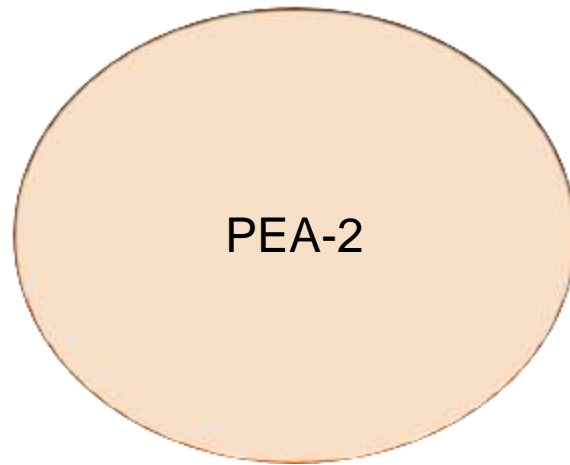
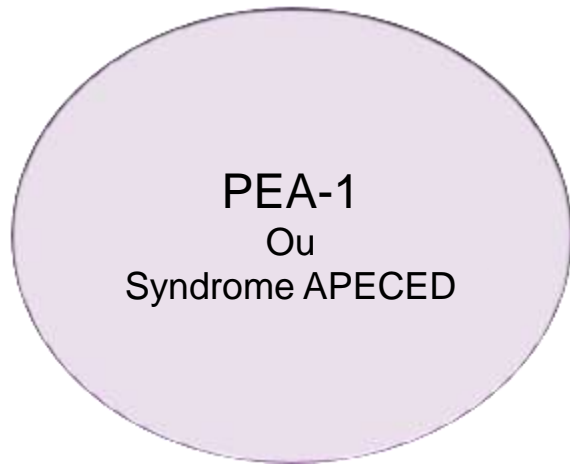
PEA-2

MONOGENIQUE
Autosomique
récessive
AIRE

POLYGENIQUE
*HLA, CTLA-4,
PTPN22, ...*

1/100 000
par an

1 à 2/10 000
par an



PROBLEMATIQUE



LES DISTINGUER AU PLUS TOT POUR PROPOSER UNE SURVEILLANCE ADAPTEE

Parfois facile si forme classique

Parfois plus difficile pour les formes débutantes, ou pauci-symptomatiques

Diagnostic de PEA-1 : séquençage du gène *AIRE* : LONG et CHER

INTERET DE NOUVEAUX OUTILS DIAGNOSTIQUES

Ac anti-NALP5

Ac anti-interféron de type 1

Ac anti-cytokines de type Th17

(Meager, Blood, 2006; Alimomahadi, NEJM, 2008 ;

Kisand, J Exp Med, 2010; Puel, J Exp Med, 2010)

OBJECTIF : évaluer la valeur diagnostique de ces anticorps dans le groupe PEA-1, indépendamment du type d'atteinte clinique, par rapport à un groupe témoin (PEA-2)

POPULATION TESTEE



	PEA-1 n = 22	AUTRES ENDOCRINOPATHIES (PEA-2) n = 23
Recrutement	Etude inter-région+ PHRC national	Lillois
Âge moyen (min-max)	24,2 ans (5-53)	50,2 ans (23-76)
Mutations de <i>AIRE</i>	100% (Hm ou Hz composites)	nd
Ratio H/F	1,5	0,6
Hypoparathyroïdie	79%	14%
Addison	84%	45%
Thyroïdite	10%	50%
Diabète de type 1	10%	27%
Insuffisance ovarienne (F)	37,5%	7%
Alopécie	26%	4%
Vitiligo	16%	4%
Kératite	36%	0%
Gastrite/Biermer	21%	14%
Malabsorption	26%	9%
Candidose	94%	0%

METHODES



- **ELISA**
 - Ac anti-IL17A, IL 17F, IL22
 - Ac anti- $\text{INF}\omega$, anti- $\text{INF}\lambda 1$, anti $\text{INF}\alpha 2\text{A}$

- **RADIOLIGAND BINDING ASSAY**
 - Ac anti NALP5

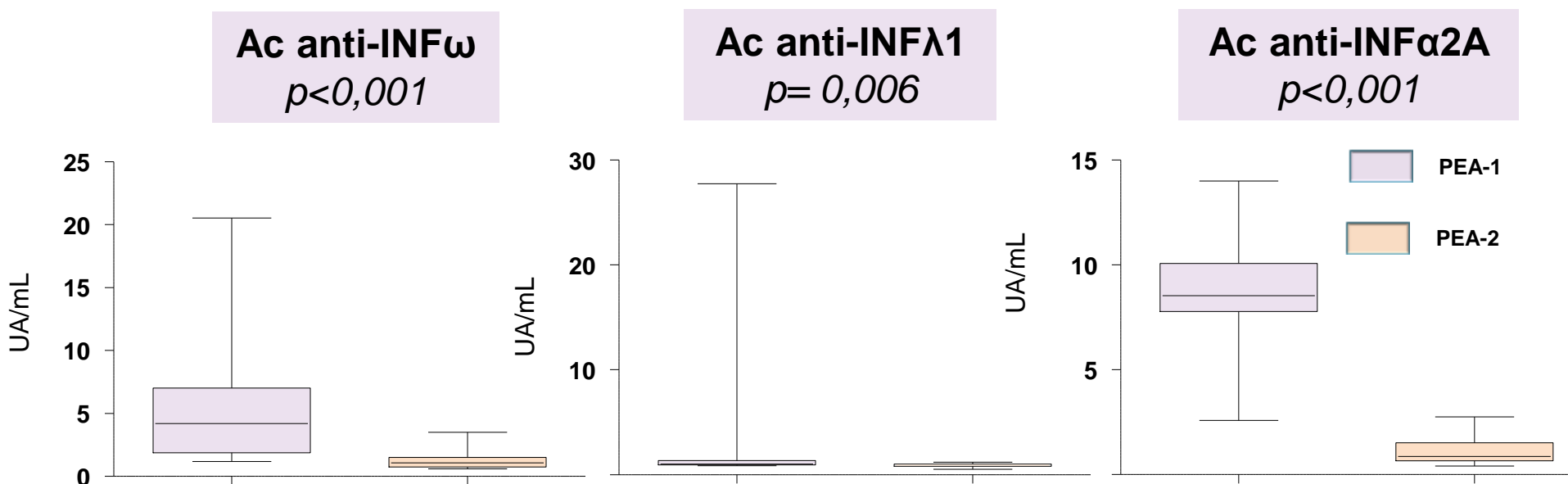
Prevalence and Clinical Associations of Calcium-Sensing Receptor and NALP5 Autoantibodies in Finnish APECED Patients

E. Helen Kemp, Mahmoud Habibullah, Nicolas Kluger, Annamari Ranki, Harpreet K. Sandhu, Kai J. E. Krohn, and Anthony P. Weetman

Department of Human Metabolism (E.H.K., M.H., H.K.S., A.P.W.), The Medical School, University of Sheffield, Sheffield S10 2RX, United Kingdom; Department of Dermatology, Allergology, and Venereology (N.K., A.R.), Institute of Clinical Medicine, University of Helsinki and Helsinki University Central Hospital, 00290 Helsinki, Finland; and Clinical Research Institute (K.I.E.K.), HUCH Ltd, 00029 HUS Helsinki, Finland



Ac anti-IFN de type 1



	PEA-1	PEA-2	<i>Chi-2</i> <i>p</i>
Ac anti-IFN ω	13/22 (59,1%)	1/23 (4,3%)	$p < 0,001$
Ac anti-IFN $\lambda 1$	5/22 (22,7%)	0/23 (0%)	$p = 0,022$
Ac anti-IFN $\alpha 2A$	22/22 (100%)	5/23 (21,7%)	$p < 0,001$



Ac anti-cytokines de type Th17

Ac anti-IL22

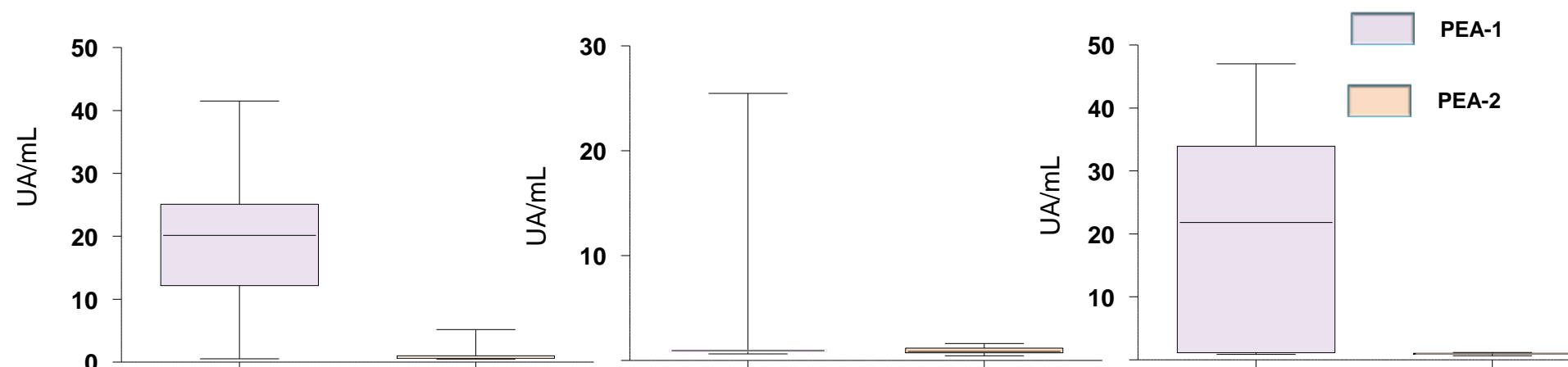
p<0,001

Ac anti-IL17A

NS

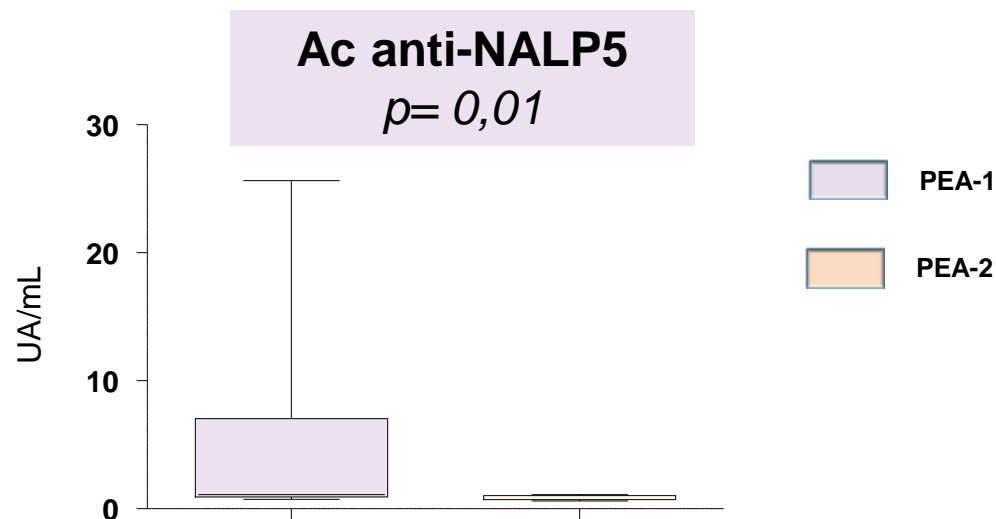
Ac anti-IL17F

p<0,001



	PEA-1	PEA-2	<i>Chi-2</i> <i>p</i>
Ac anti-IL22	18/22 (81,8%)	2/23 (8,7%)	<0,001
Ac anti-IL17A	2/22 (9%)	2/23 (8,7%)	NS
Ac anti-IL17F	16/22 (72,7%)	0/23 (0%)	<0,001

Ac anti-NALP5



	PEA-1	PEA-2	<i>Chi-2</i> <i>p</i>
Ac anti-NALP5	38,8%	0	0,012



PEA-1 : les Ac sont-ils spécifiques d'une atteinte clinique ?

PEA-1	« Avec » Candidose 94%	« Sans » Candidose 6%	Chi-2 p
Ac anti-IL22 +	89%	0	0,15 (NS)
Ac anti-IL17A +	12%	0	0,89 (NS)
Ac anti-IL17F +	78%	0	0,26 (NS)

PEA-1	« Avec » Hypoparathyroïdie 79%	« Sans » Hypoparathyroïdie 21%	Chi-2 p
Ac anti-NALP5	33%	25%	0,65 NS

Données antérieures

Ac anti-IFN



	PEA-1	AUTRES MAI	THYMOMES	<i>p</i>
Ac anti-IFNω				
Nous	59,1%	4,3%	ND	<i><0,001</i>
Meager (ELISA/AVINA/2006)	100%/100%	0%	63%/63%	
Meloni (AVINA/2008)	100%	0%	ND	
Oftedal (RIA/2008)	100%	0,2%	ND	
Kemp (ELISA/2014)	66%	ND	ND	
Ac anti-IFNλ1				
Nous	22,7%	0%	ND	<i>0,002</i>
Meager (ELISA/AVINA/2006)	18%	ND	ND	
Kemp (ELISA/2014)	11%	ND	ND	
Ac anti-IFNα2A				
Nous	100%	21,7%	ND	<i><0,001</i>
Meager (ELISA/AVINA 2006)	100%/100%	0%	77%/77%	
Meloni (AVINA/2008)	91%	0%	ND	
Kemp (ELISA/2014)	91%	ND	ND	



Ac anti-cytokines de type Th17

	PEA1	AUTRES MAI	THYMOMES	p
Ac anti-IL22				
Nous	81,8%	8,7%	ND	<i><0,001</i>
Kisand (ELISA/2010)	87%, asso aux candidoses	lupus	6%	
Puel (Luminex/ELISA/2010)	90%/36%	0%/ND	ND	
Kemp (ELISA/2014)	100%	ND	ND	
Ac anti-IL17A				
Nous	9%	8,7%	ND	<i>NS</i>
Kisand (2010)	41%	ND	6%	
Puel (Luminex/ELISA/2010)	66%/13%	0%/ND	ND	
Kemp (ELISA/2014)	57%	ND	ND	
Ac anti-IL17F				
Nous	72,7%	0%	ND	<i><0,001</i>
Kisand (2010)	75%, asso aux candidoses	+ lupus	6%	
Puel (Luminex/ELISA/2010)	93%/33%	0%/ND	ND	
Kemp (ELISA/2014)	93%	ND	ND	



Ac anti-NALP5

	PEA-1	AUTRES ENDOCRINO- PATHIES	<i>p</i>
Ac anti-NALP5 Nous	38,8%	0	<i>0,012</i>
Alimohammadi (2008)	41,4% Asso à Hypopara	0	
Tomar (2014)	1/1	0	
Kemp (2014)	30%	hypopara non APS ND	



- **Jusqu'ici Ac anti-cytokines supposés spécifiques de la PEA-1** mais quelques exceptions :
 - **Thymomes +++**, lupus
 - **Autres endocrinopathies auto-immunes**
 - Rarement
 - **Titres plus faibles**
- **Résultats légèrement différents**
 - Techniques différentes
 - Populations PEA-1 différentes (Scandinaves, Italiens)
 - Populations témoins différentes

- **Dans groupe PEA-1 :**
 - 81% ont au moins 3 spécificités d'Ac
 - Seuls 4 patients n'ont qu'1 à 2 spécificités d'Ac
 - Aucun n'en a aucune
- **Dans groupe contrôle (autres endocrinopathies) :**
 - 4 patients ont 1 seule spécificité d'Ac et 3 ont 2 spécificités
 - Aucun n'en a plus de 2

Intérêt d'une combinaison d'Ac ?

SUSPICION CLINIQUE DE PEA-1

Monoendocrinopathies : hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale auto-immune

Formes pauci-symptomatiques : Alopécie universelle, candidoses, kératites ...



Ac anti-NALP5

+

-

MULTIPLEX
d'Ac anti-cytokines

0 AC +

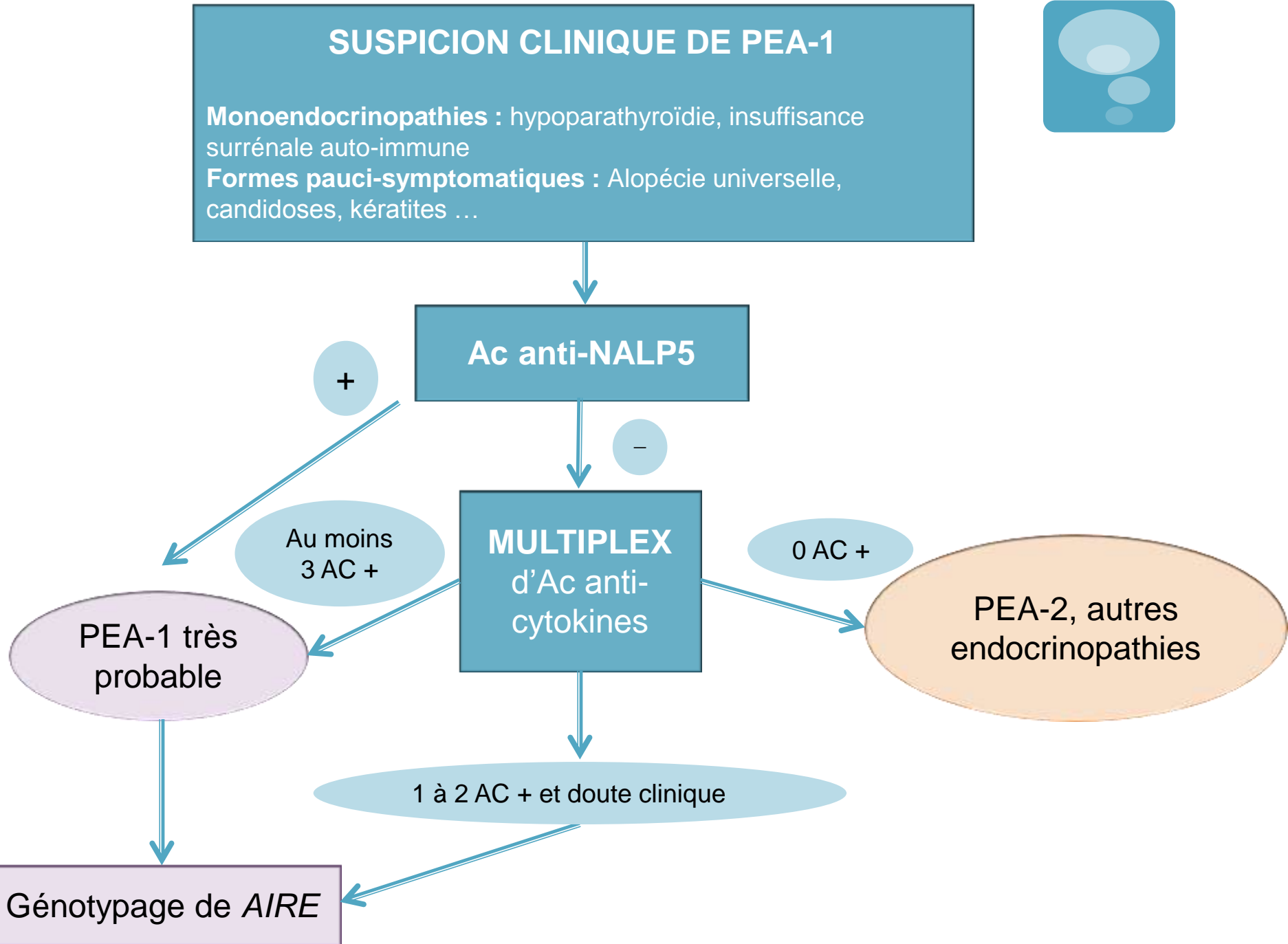
PEA-1 très probable

PEA-2, autres endocrinopathies

Au moins
3 AC +

1 à 2 AC + et doute clinique

Génotypage de *AIRE*



Remerciements



Participants à l'étude inter-régionale (NORD-OUEST) de 2005 à 2009 et
au PHRC APECED depuis 2009, étude multicentrique nationale

Cliniciens

- **JL Wémeau, JC Carel**
- **A Ryndak, L Vanhove**
- R Desailoud, JM Kuhn, H Lefebvre, JD Lalau, Y Reznik
- C Cardot-Bauters, C Douillard, A Fayard, M Lepage, C Leroy, S Marcelli, P Perimenis, B Pigeon, MC Vantyghem, O Verier-Minne, J Weill...
- F Aubin, O Chabre, L Guignat, F Huet, JE Kahn, V Kerlan, A Linglart, Y Reznik, JF Souchon, I Tauveron, B Verges...

Laboratoires de recherche

- **S Dubucquoi**, V Dutoit, D Lefranc, L Prin, Laboratoire d'immunologie EA 2186, CHU de Lille
- **P Saugier-Veber**, Laboratoire de génétique médicale U614 INSERM, CHU de Rouen
- R Mallone, Unité INSERM U986, Saint Vincent de Paul
- N Fabien, Laboratoire d'immunologie, CHU de Lyon
- **H Kemp**, Sheffield, UK