

Réunion du GEAI

12 octobre 2018

Benoit NESPOLA

Laboratoire d'Immunologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Formation / Diplômes

- Pharmacien biologiste
- Internat de biologie médicale (novembre 2011 – octobre 2015)
Spécialisation en immunologie (3 stages au laboratoire d'immunologie des HUS)
- Thèse d'exercice : « Intérêt des anticorps anti-nucléosomes en pratique médicale, 5 années d'expérience au CHU de Strasbourg »
- Novembre 2015 - Décembre 2018 : Assistant Hospitalo-Universitaire au laboratoire d'immunologie des HUS – UMR 1109 Inserm

Mes activités

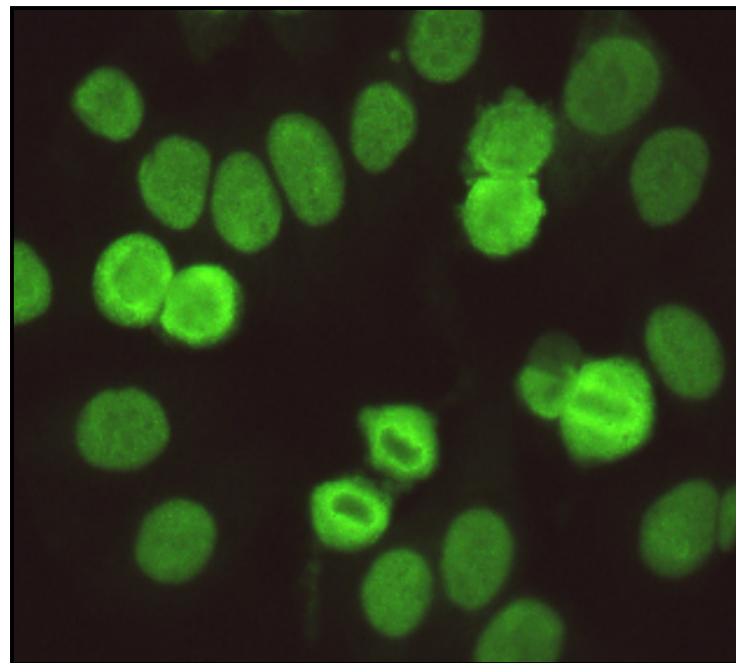
- Participation à la mise en place en 2016 de la recherche des Ac anti-ARN polymérase III par technique ELISA
- Démarche d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189
 - ✓ 2017 : Ac anti-CCP
 - ✓ 2018 : ANA et ANCA
 - ✓ 2019 : tous les dots, IFI (Ac anti-neurones, Ac anti-peau, triple substrat, Ac anti-myéline, Ac anti-MBG)
- Renouvellement des automates préparateurs IFI – ELISA
- Changement de technique pour la recherche des Ac anti-CCP

Projets

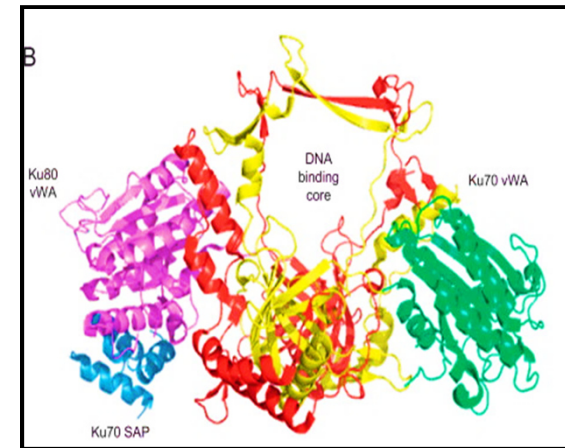
- Mise en place de la recherche des Ac anti-neurones à cible membranaire
 - Environ 550 recherches sur sérum et 600 sur LCR par an
- Mise en place de la recherche des Ac anti-MOG et anti-aquaporine 4
- Evaluation de l'intérêt des Ac anti-cN1A

Anticorps anti-Ku

2 groupes de patients identifiables



- Cible
 - Hétérodimère de 70 et 80 kDa
 - Sous-unité régulatrice de la protéine kinase dépendante de l'ADN



FEIL L *Mut.Res.* 2015

- Techniques de détection
 - Dépistage : IFI
 - Identification : Ag recombinants
Dots, ELISA, Luminex, ALBIA, CLIA

- Hétérogénéité clinique : Sclérodermie systémique, LES, myopathies inflammatoires, connectivite mixte, Goujerot Sjögren, PR
- Sclérodermie : atteinte musculaire et articulaire mais moins d'atteintes cutanées

Rozman B et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008

- Myopathies : + de manifestations pulmonaires mais moins de risque de cancer

Chinoy H et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1345–9.

- LES : Ac anti-Ku + fréquents dans population noire

Wang J et al. Increased prevalence of autoantibodies to ku antigen in African American versus white patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001 Oct;44(10):2367–70.

- 2 études plus récentes (Sclérodermie)

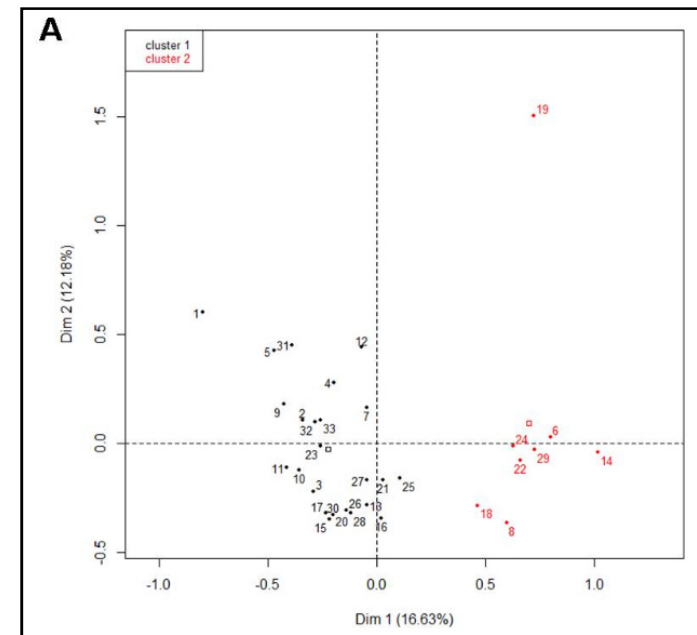
	Mahler M et al, 2016	Hoa S et al, 2016
Patients	70 ScS 305 LES 109 Myopathies AI	2140 ScS (Critères ACR/EULAR > 98%)
Technique	Chemiluminescence	Immunodot
Fréquence Ac	ScS : 4.3 % LES : 9.8% Myopathies AI : 3.7%	ScS : 1.1%
Associations clinicobiologiques	ScS : précoce et associée à un syndrome de chevauchement	Si anti-Ku isolés - PID + fréquentes - ↑ activité CK

Etude strasbourgeoise

- Objectif : identifier des sous-groupes clinico-biologiques de patients avec des Ac anti-Ku
- Sans diagnostics a priori
- Période de 1995 à 2015
- Critères étudiés
 - CPK, PID, arthralgies, atteinte rénale, manifestations cutanées, cytopénies, manifestations thrombotiques, HTAP, sérites
- Patients classés selon les critères ACR/EULAR (LES, PR, Sclérodermie, myopathies, SGS) ou autres critères (SAPL, connectivite mixte).
- Statistiques : analyse en correspondances multiples

Etude strasbourgeoise

- Résultats
 - 47 patients dont 33 avec des données complètes
 - 82% de femmes
 - âge moyen au diagnostic 43,5 ans
 - 10 LES, 9 de myopathies, 7 SGS primaires, 3 MCTD, 3 SSc, 1 PR, 5 SGS secondaires, 3 SAPL, 5 connectivites inclassées
 - 3 patients sont décédés (2 PID, 1 glomérulonéphrite)
 - 2 clusters identifiés



Etude strasbourgeoise

	(N=33)	CLUSTER		P
		C1 (N=25)	C2 (n=8)	
ORGANS INVOLVEMENTS (ever)				
Arthralgia	26 (79)	19 (73)	7 (88)	0.7
Raynaud's phenomenon	17 (52)	13 (50)	4 (50)	1
<u>Increased CK</u>	13 (39)	13 (50)	0	<0.01
Muscle weakness	6 (18)	6 (23)	0	0.3
ILD**	12 (36)	11 (42)	1 (13)	0.2
<u>Renal involvement*</u>	10 (30)	4 (15)	6 (75)	<0.01
<u>Cytopenia</u>	9 (27)	1 (4)	8 (100)	<0.01
Seritis	8 (24)	4 (15)	4 (50)	0.07
<u>Lupus rash</u>	7 (21)	0	7 (88)	<0.01
Telangiectasia	3 (9)	2 (8)	1 (13)	1
Sclerodactyly	2 (6)	1 (4)	1 (13)	0.4
Skin thickening proximal to the MCP	2 (6)	1 (4)	1 (13)	0.4
Mechanics Hand	2 (6)	2 (8)	0	1
Pitting scare	1 (3)	0	1 (13)	0.2
Thrombosis	7 (21)	6 (23)	1 (13)	0.7
Dysphagia	5 (15)	4 (15)	1 (13)	1
Neuropathy	3 (9)	1 (4)	2 (25)	0.1
Myocarditis	1 (3)	1 (4)	0	1

Etude strasbourgeoise

	(N=33)	CLUSTER		P
		C1 (N=25)	C2 (n=8)	
AUTO-ANTIBODIES (ever)				
<u>Anti-DNA</u>	9 (15)	2 (8)	7 (88)	<0.01
Anti-Ssa	10 (30)	6 (23)	4 (50)	0.2
Anti-SSb	1 (3)	0	1 (13)	0.2
Anti-Sm	1 (3)	0	1 (13)	0.2
Anti-RNP	4 (12)	0	4 (50)	<0.01
<u>Anti-Scl 70</u>	1 (3)	0	1 (13)	0.2
Anti-PM/Scl	1 (3)	1 (4)	0	1
Rheumatoid factor	11 (33)	11 (42)	0	0.06
ACPA	5 (15)	4 (15)	1 (13)	1
<u>Antiphospholipid biology*</u>	6 (18)	2 (8)	4 (50)	<0.01

Paramètres les plus discriminants
entre les 2 groupes : CPK et anticorps
anti-ADNdb

	(N=33)	CLUSTER		P
		C1 (N=25)	C2 (n=8)	
MATCHED CTD CRITERIA (at last follow-up)				
SLE	10 (30)	2 (8)	8 (100)	<0.01
Myositis	9 (27)	9 (35)	0	0.07
pSS	7 (21)	7 (27)	0	0.2
MCTD	3 (9)	0	3 (38)	0.01
SSc	3 (9)	2 (8)	1 (13)	1
RA	1 (3)	1 (4)	0	1
sSS	11 (33)	10 (38)	1 (13)	0.4
APLS	3 (9)	2 (8)	1 (13)	1
UCTD	5 (15)	5 (19)	0	0.3
>1 CTD	11 (33)	5 (20)	6 (75)	<0.01
> 1 CTD (after exclusion of sSS and APLS)	6 (18)	2 (8)	4 (50)	<0.05
ASSOCIATED CANCER	3 (9)	2 (8)	1 (13)	1

Etude strasbourgeoise

- Patients avec Ac anti-Ku sont difficiles à classer
- Multiples connectivites dans cette étude, dont des syndromes chevauchements
- 2 phénotypes mutuellement exclusifs
 - Signes de scléromyosite : myosite, PID, pas d'autres Ac
 - Signes de LES : atteinte cutanée, cytopénies, glomérulonéphrite,
Ac anti-ADNdb +
- Important pour la prise en charge