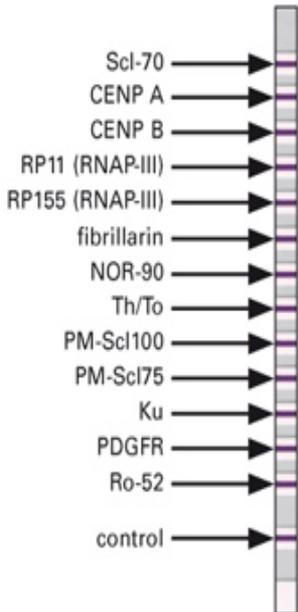


Myosites inflammatoires et sclérodermies : une pléthore de nouveaux anticorps ??



A quoi

ça sert ?!

Lionel Arlettaz,
Service d'Immunologie et d'Allergologie
ICH, 18.02.2016

1. Aspects liés à la technique de laboratoire

Une analyse -> un résultat

Une analyse -> des dizaines de résultats

Avantages – inconvénients

2. Myosites inflammatoires

quand demander l'analyse

apports du dépistage multiple

3. Sclérodermie

quand demander l'analyse

apports du dépistage multiple

1. Le laboratoire : feuilles de demande



☐ Myosite profil (Dot)

Jo 1, Ku, Mi-2, MDA5, NXP2, SAE1, SRP, PL7, PL12, PM-Scl 75, 100, Ro52, TIF1, EJ, OJ

☐ Sclérodermie profil (Dot)

Scl-70, CENP A, B, fibrillarine, NOR90, Th/To, PM-Scl100, 75, Ku, PDGFR, Ro52

Feuille de demande
Immunologie
ICH

N6 o Anti-nucléosomes

N6 o Polymyosite, profil Ac

(Jo1, Mi2, SRP, PL7, PL12, EJ, MDA-5, TIF1-gamma, HMGCRC, NXP2, SAE1-E2 et SSA Ro 52kD)

N6 o Anti-ribosomes P (r-RNP)

N6 o Sclérose systémique, profil Ac

(Scl70, Cenp A/B, RNA Pol 3, fibrillarine, NOR 90, Th/TO, PM-Scl, Ku et SSA 52)

Feuille de demande
Immunologie
HUG

Habituellement

- on se pose une question : « urée, créatinine ? »
- on fait la prise de sang
- au laboratoire : deux analyses sont effectuées
- deux résultats sortent
- On est content (ou pas !)

1. Le laboratoire



Tube sang posé par TAB

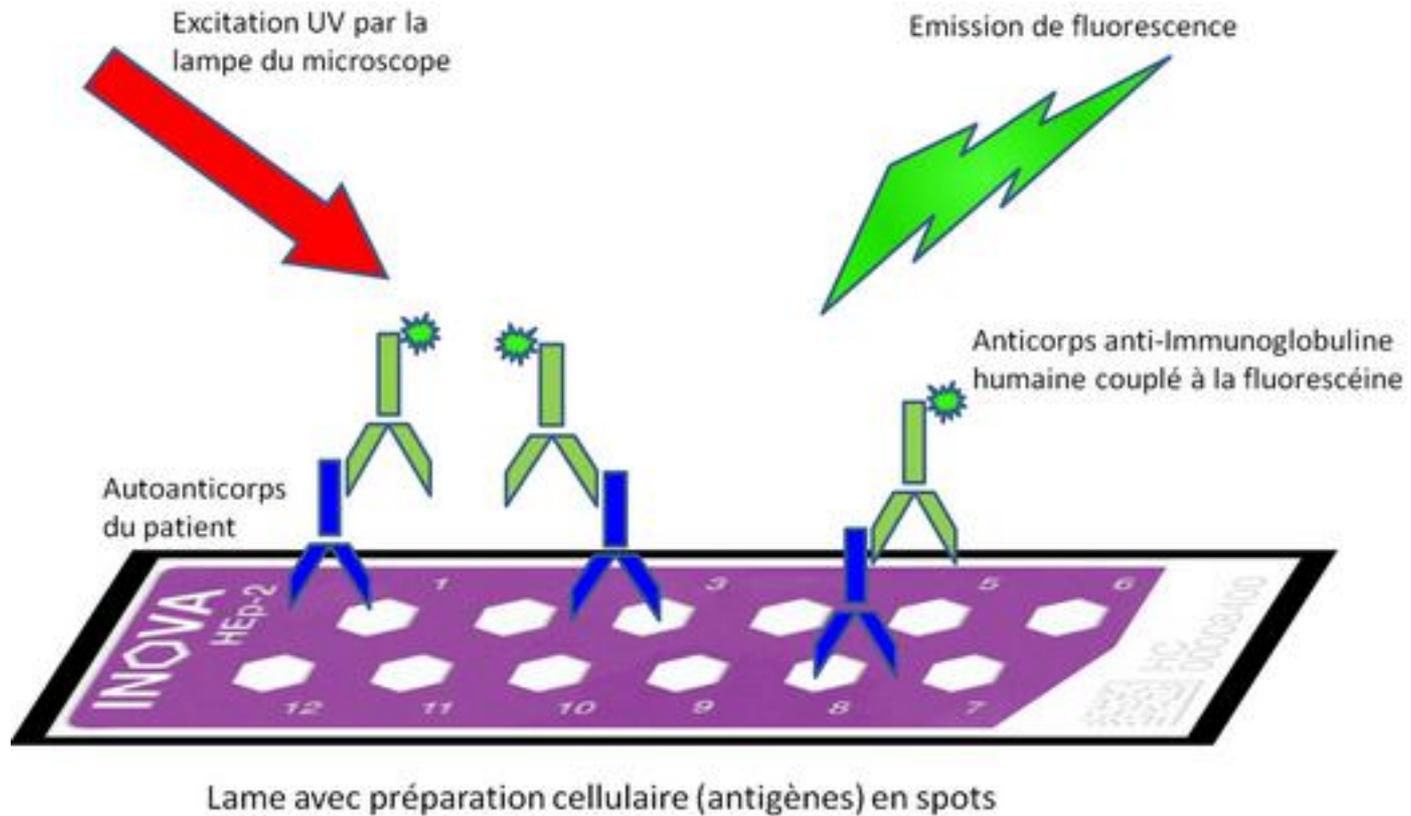
**Centrifugé
Aliquoté
Étiqueté**

**Transporté dans
module d'analyse
pour créat et urée**

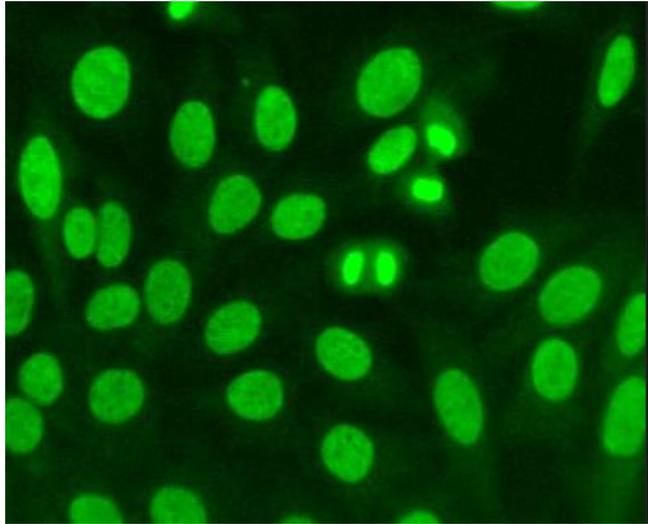
**Résultats transmis
immédiatement**

Analyses spéciales : FAN

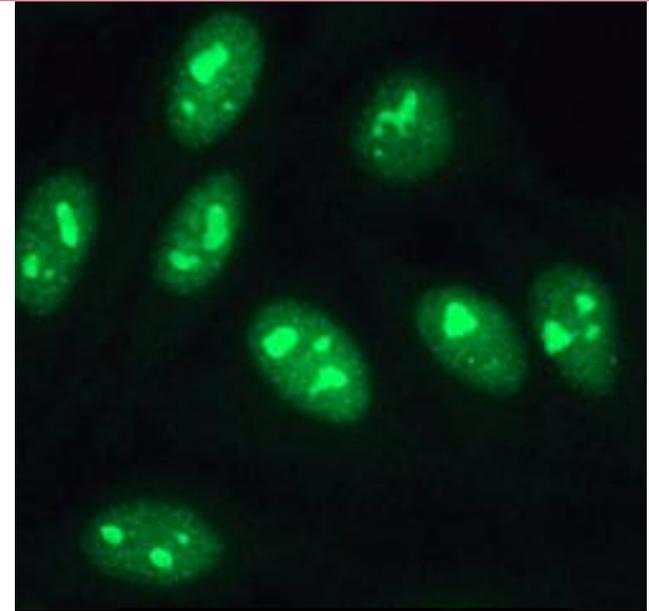
Cellules humaines d'une lignée tumorale « Hep2 »



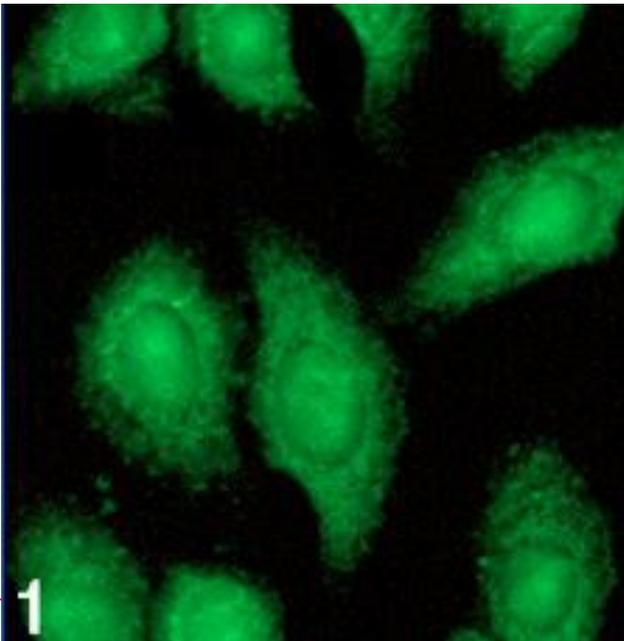
1. Le laboratoire



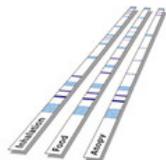
Homogène
Lupus ?
↓
Anti-DNA natif



Nucléolaire
Sclérodemie ?
↓
Dot sclérodemie



Cytoplasmique
Myosite ?
↓
Dot myosite



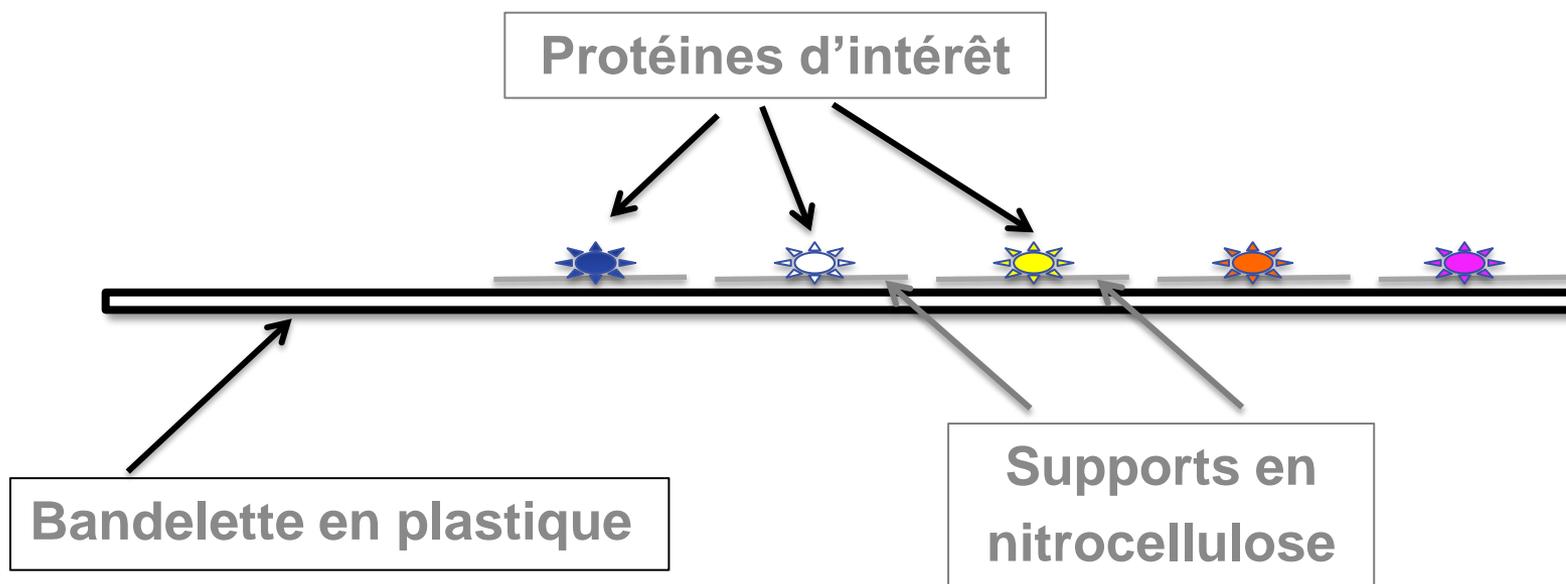
1. Le laboratoire : la technique du DOT

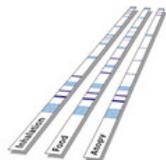


Membranes sur lesquelles sont fixées des protéines hautement purifiées
Ces membranes sont fixées sur des bandelettes synthétiques

15 protéines différentes sont fixées sur la bandelette « myosites »

12 protéines différentes sont fixées sur la bandelette « sclérodermie »





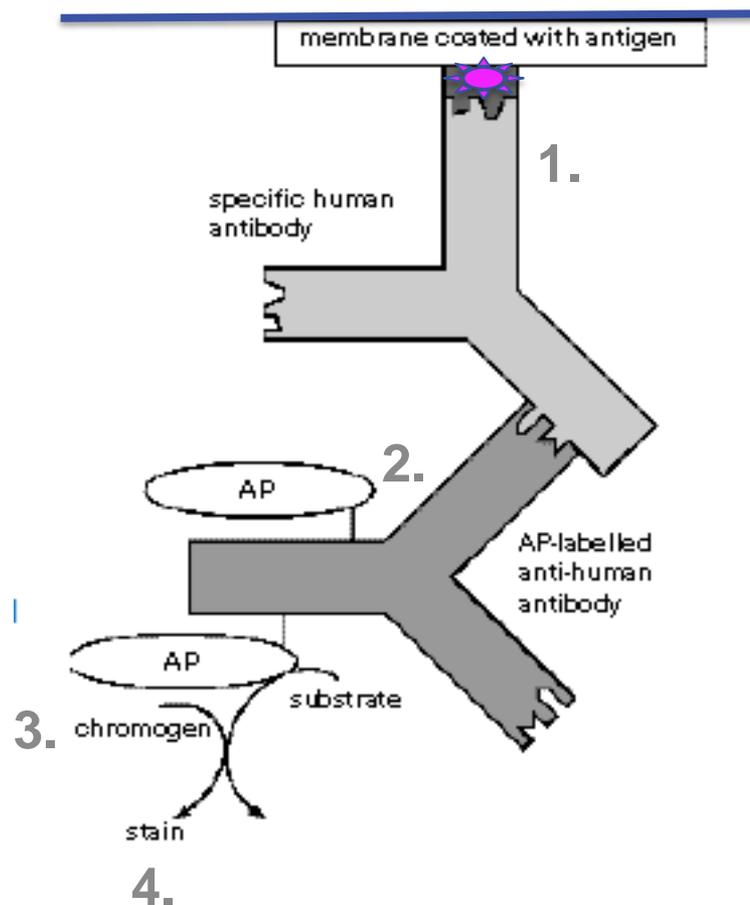
1. Le laboratoire : la technique du DOT

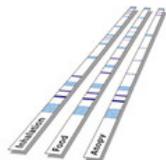


Une bandelette est utilisée
-pour une analyse
-pour un patient

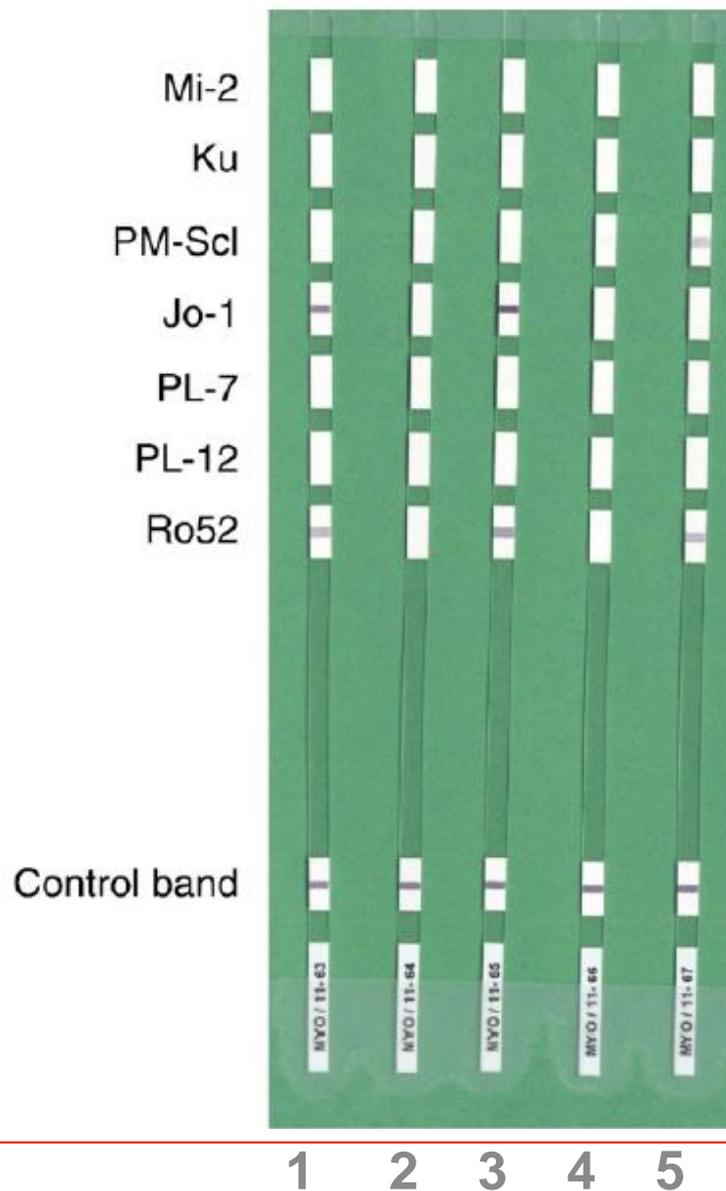
La recherche de tous les anticorps est effectuée
en une fois

- 1-*Le sérum est incubé sur la bandelette*
- 2-*Nouvelle incubation avec sérum marqué anti-humain (lié à phosphatase alcaline)*
- 3-*Ajout du substrat chromogène de l'enzyme*
- 4-*Coloration noire si positif*
- 5-*Lecture avec un scanner (semi-quantitatif)*





1. Le laboratoire : la technique du DOT



1 : positif pour Jo-1 et Ro52

2 : négatif

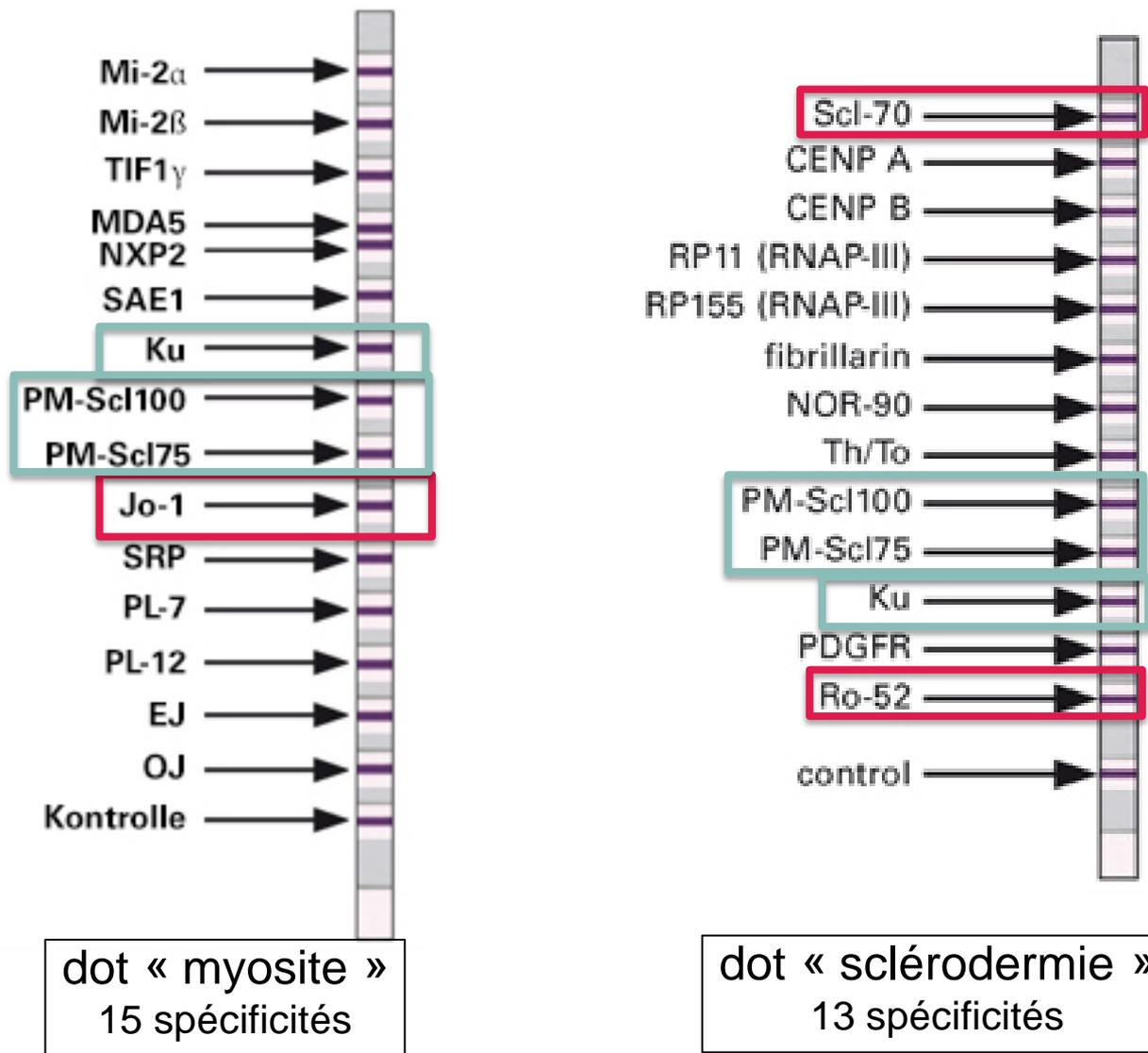
3 : positif pour Jo-1 et Ro52

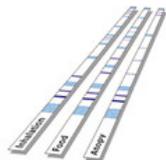
4 : négatif

5 : positifs pour Ro52 et PM-Scl



1. Le laboratoire : la technique du DOT





1. Le laboratoire : la technique du DOT



Hôpital du Valais
Spital Wallis



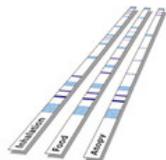
Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Coût ?

200.- environ l'analyse

Bien choisir quand demander le test
Probabilité pré-test la plus élevée possible

Il faut donc :
Critères cliniques de suspicion...
Résultats de laboratoire concordants ...



1. Le laboratoire : la technique du DOT



Avantages :

Tests non disponibles en routine auparavant !

Screening en une seule étape de plusieurs anticorps

« Simplicité » de réalisation

Plusieurs patients en même temps, automatisation

Désavantages :

Coût

Aucun choix dans les spécificités effectuées

On cherche 1 anticorps -> toute la bandelette est utilisée

Test plutôt qualitatif (donné comme semi-quantitatif)

Fabrication non aisée (protéine non dénaturée, non diffusée...)

2. Les myopathies inflammatoires

IMM = Idiopathic inflammatory myopathies

Maladies inflammatoires caractérisées par :

inflammation du muscle squelettique, parfois cardiaque
faiblesse musculaire, parfois des douleurs

manifestations extra-musculaires

atteintes cutanées

atteintes articulaires

atteintes pulmonaires

Plusieurs systèmes de classification, relativement anciens

Difficiles à appliquer avec nouveaux développements (anticorps)

2. Les myopathies inflammatoires



Dermatomyosite (DM) : muscle + peau, histologie « spécifique »

Polymyosite (PM) : muscle seul, rare +++ , histologie « spécifique »

Overlap myosite (OM) : en présence d'un anticorps (DM et PM...)

Syndrome anti-synthétase (sous-groupe des OM)

Myosite nécrosante

Myosite associée à cancer

Myosite à inclusion

...

La classification précise d'un patient est souvent impossible

**L'important est de reconnaître l'inflammation musculaire
sa sévérité et les atteintes extra-musculaires associées**

2. Les myopathies inflammatoires

Dermatomyosite

Prédominance féminine

Forme pédiatrique et forme adulte

Association reconnue avec cancer (forme adulte)

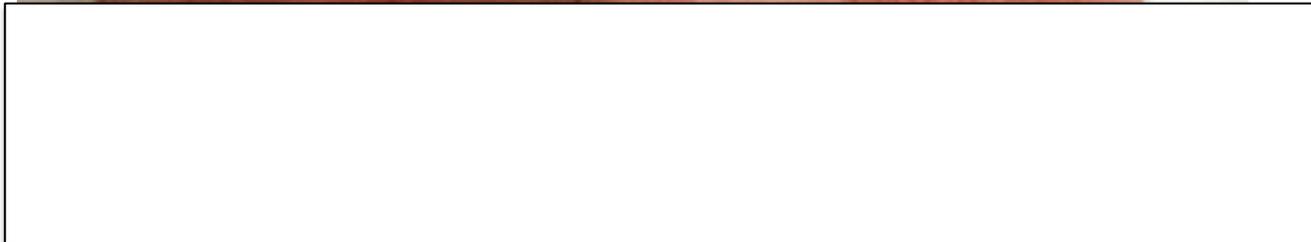
Faiblesse musculaire progressive symétrique proximale

Douleurs musculaires occasionnelles

Lésions cutanées « spécifiques »

2. Les myosites inflammatoires

Dermatomyosite



Érythème (œdème) héliotrope des paupières

2. Les myosites inflammatoires

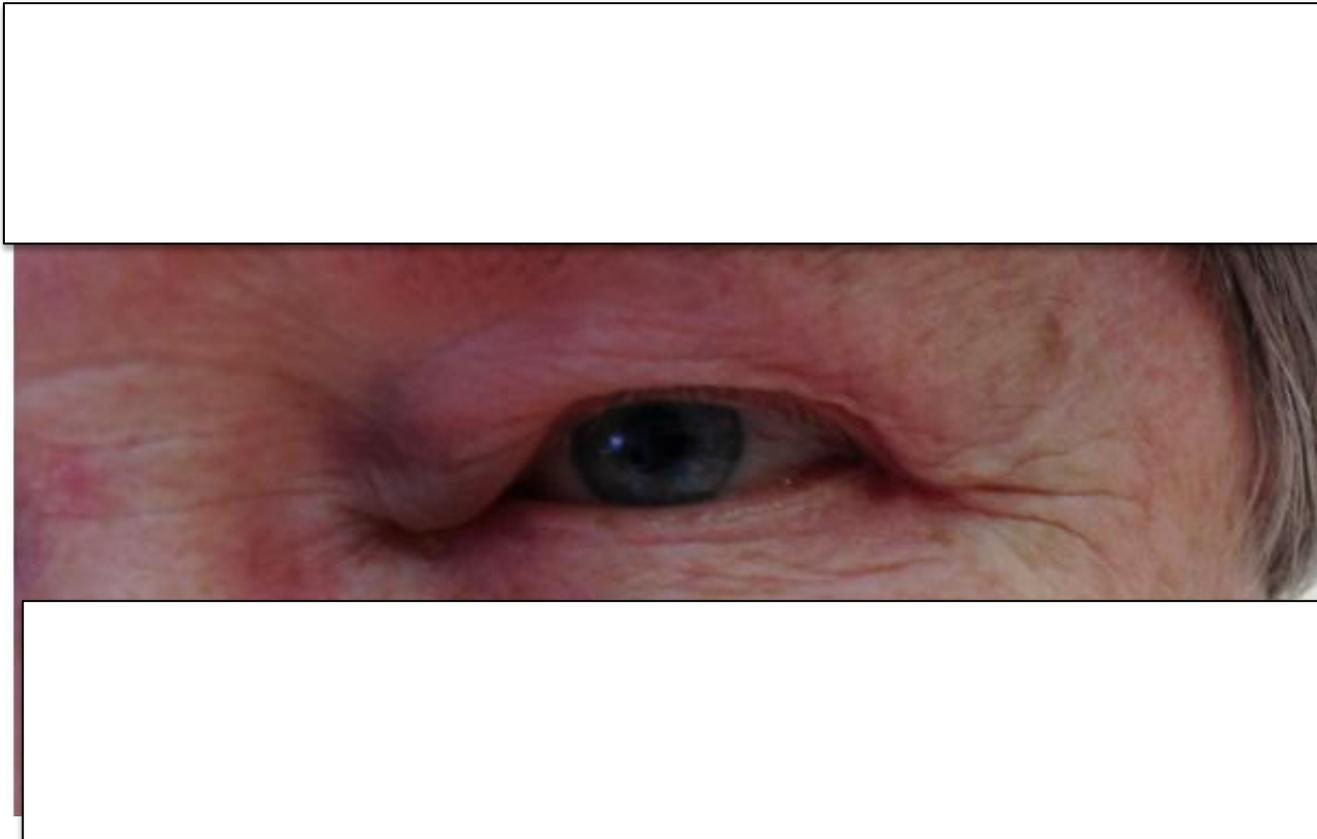


Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Dermatomyosite



Érythème (œdème) héliotrope des paupières

2. Les myosites inflammatoires



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Dermatomyosite



Signe de Gottron



Signe du châle

Ilias N. Lazarou and Pierre-André Guerne. **Classification, Diagnosis, and Management of IIM.**

J Rheumatol 2013;40:550-564

2. Les myosites inflammatoires



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Dermatomyosite



Lésions ulcérées



Anomalies péri-unguéales

2. Les myosites inflammatoires

Syndrome des anti-synthétases

Appartient au groupe des « overlap myositis »

Constellation de :

- un anticorps anti-synthétase (anti Jo-1 le plus fréquent)
- un état fébrile
- une maladie interstitielle pulmonaire (80% des cas)
- des mains de mécaniciens (70%)
- un phénomène de Raynaud (60%)
- une polyarthrite (60%), parfois avec érosion

- une myosite ... qui peut être absente ou “discrète”
surtout en début de maladie
surtout avec certains anticorps...

2. Les myosites inflammatoires

Diagnostic

Approche classique :

Clinique évocatrice : faiblesse – douleurs musculaires

Élévation des CK ou/et aldolase (non constant)

Electromyogramme

Imagerie : IRM

Biopsie musculaire (guidée par IRM et/ou EMG)

2. Les myosites inflammatoires

Diagnostic

Apport des anticorps :

La découverte d'un anticorps, dans le contexte d'une clinique caractéristique permet :

- d'éviter la biopsie musculaire
- de spécifier le type de myosite
- de prévoir la gravité et les organes probablement atteints !

2. Les myosites inflammatoires

Les anticorps associés aux myosites (MAA)

-> retrouvés en association à d'autres maladies auto-immunes

MAA	Fréquence	Signification clinique et association
Anti-U1RNP	10	MCTD, overlap myositis
Anti-Ku	20–30	Overlap
Anti-PM-Scl	8–10	Sclérodermie-myosite

2. Les myosites inflammatoires



Les anticorps spécifiques des myosites (MSA)

- Retrouvés spécifiquement chez des patients avec myosite inflammatoire
- Apportent des informations sur le pronostic et les organes potentiellement atteints

MSA	Fréquence	Signification clinique et association
Anti-Jo-1 (histidyl-tRNA synthetase)	15–20	Antisynthetase syndrome, including juvenile antisynthetase syndrome; sometimes clinically amyopathic
Anti-PL-7 (threonyl-)	5–10	
Anti-PL-12 (alanyl-)	< 5	
Anti-EJ (glycyl-)	5–10	
Anti-OJ (isoleucyl-)	< 5	

2. Les myosites inflammatoires



Les anticorps spécifiques des myosites (MSA)

MSA	Fréquence	Signification clinique et association
Anti-Mi-2	5–30	DM classique, signes cutanés classiques, Faible probabilité d'atteinte pulmonaire et de cancer. Bon pronostic. Rare juvénile
Anti-CADM-140 (MDA5)	50% of CADM	DM, parfois juvénile, avec myosite faible voire absente. Risque augmenté d'atteinte pulmonaire qui peut être très agressive
Anti-SAE	5%	DM adulte
Anti-p155(/p140) (TIF1- $\alpha/\beta/\gamma$)	15–25% of adult DM, 40–75% of cancer-associated DM, 30% of juvenile DM	DM, 45-75% d'association à des cancers. DM juvénile sans cancer. Rarement PM
Anti-MJ (NXP-2)	< 5; 25% of juvenile DM	DM juvénile exclusivement. Fréquemment sévère avec calcinose

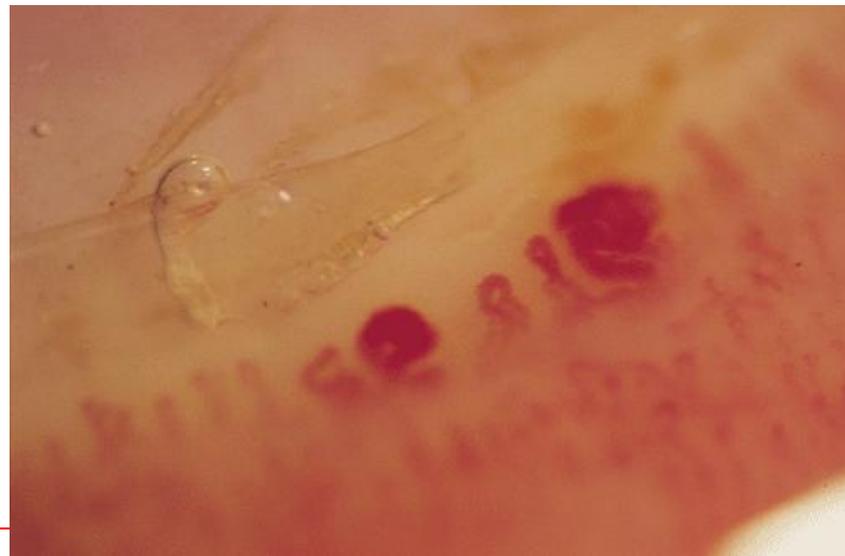
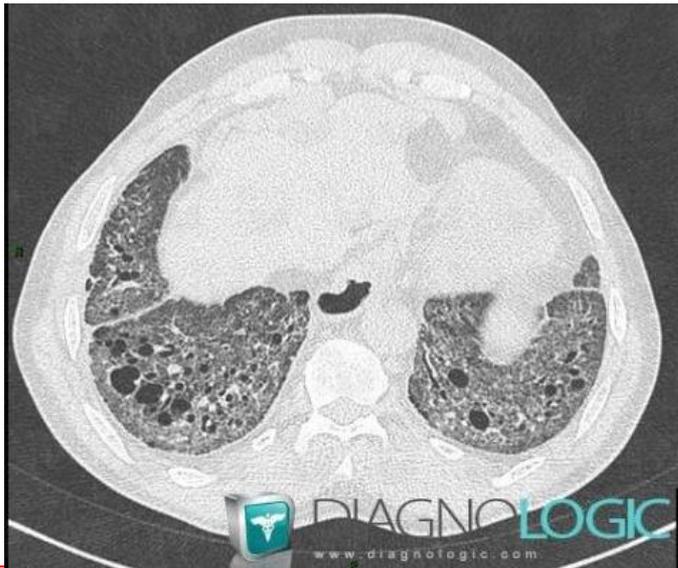
3. La sclérodermie



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler



Une maladie systémique sévère associée à :

une atteinte vasculaire des petits vaisseaux

- ulcères digitaux
- hypertension artérielle pulmonaire
- atteinte rénale vasculaire
- atteinte cardiaque (petits vaisseaux)

un dépôt de tissu fibreux

- épaississement de la peau
- rétractions articulaires
- dysfonctions digestive, vésicale
- maladie interstitielle pulmonaire
- fibrose myocardique...

une production d'auto-anticorps

3. La sclérodermie

Prévalence

158 cas / Mio habitants (2)

276 cas / Mio habitants (1)

Entre 948 et 2200 cas en CH

Entre 60 et 110 cas en VS

Femme : Homme = 8:2

Incidence max 45-65 ans

Survie à 10 ans entre 60-90% dépend de l'extension de l'atteinte cutanée

La survie dépend de la présence d'atteintes d'organes

2 causes majeures de mortalité

HTAP

ILD

1. Mayes MD et al. **Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population.** *Arthritis Rheum* 2003;48:2246–2255

~~2. Le Guern V et al. **Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county.**~~
Rheumatology (Oxford) 2004;43:1129–1137

3. La sclérodermie



Critères classification préliminaires (ARA 1980)

Critère majeur :

Sclérose cutanée proximale

proximal des métacarpo-phalangiennes (tarso-)
face, tronc, nuque,
bilatérale, symétrique

Critères mineurs :

Sclérodactylie,

Ulcères en morsures de rats ou perte de substance de la pulpe

Fibrose pulmonaire bi-basale

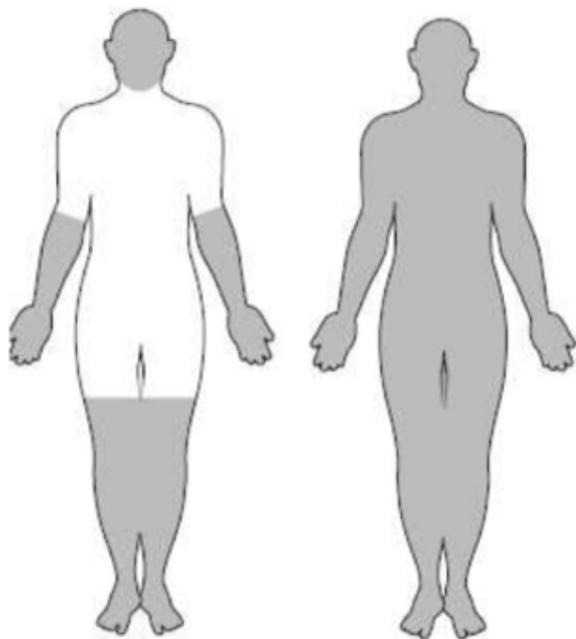
1 critère majeur ou au moins 2 critères mineurs → classifié en SSc

Sensibilité de 30-40% pour les atteintes limitées ou débutantes...

3. La sclérodermie

Classification de Leroy de 1988, distinction entre:

- atteinte cutanée limitée (lcSSc), (CREST)
- atteinte cutanée diffuse (dcSSc)



Cutanée limitée

Cutanée diffuse

Critères cliniques et biologiques supplémentaires

Raynaud

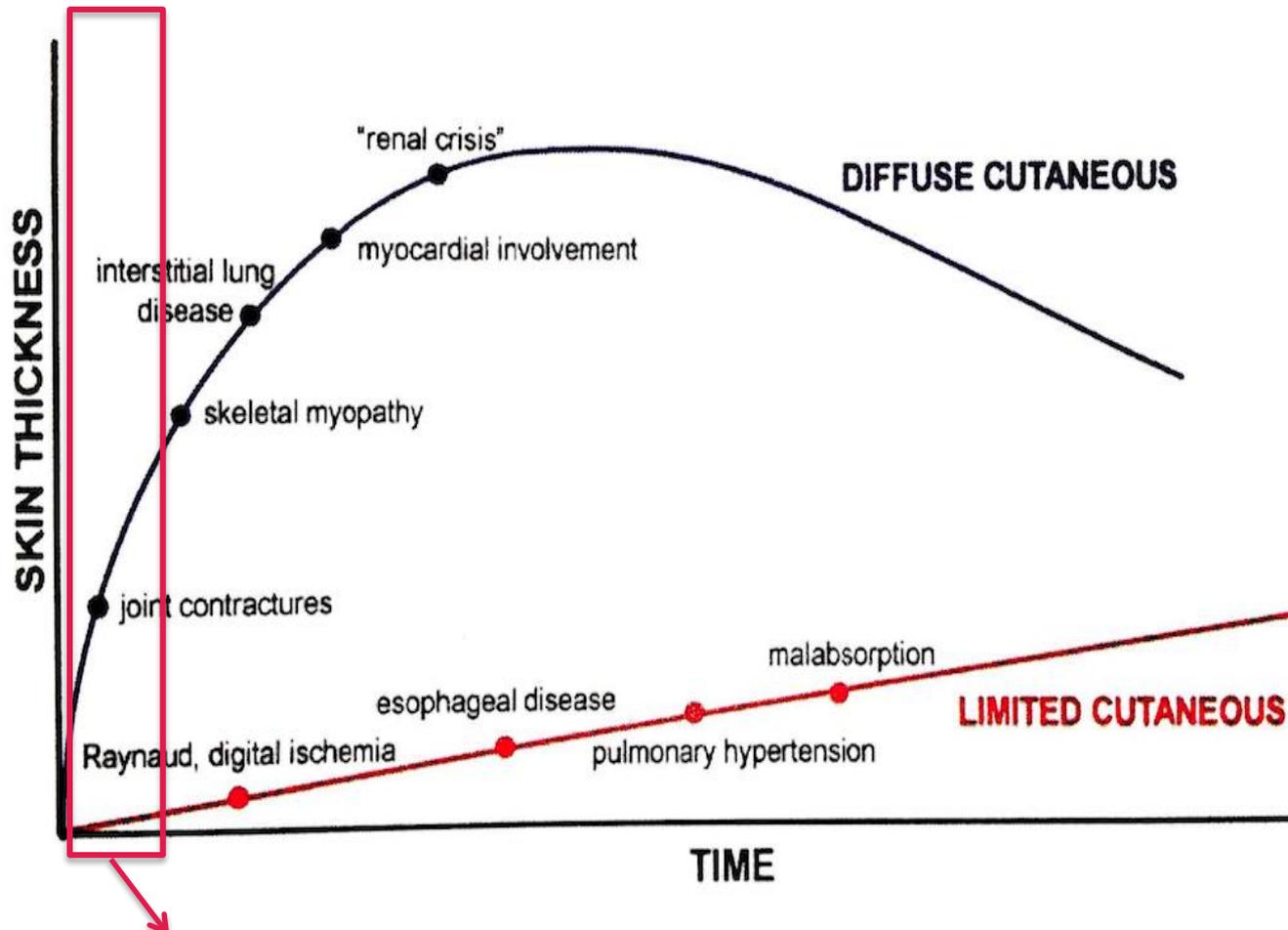
atteintes d'organes (pulm, rein, digestive, cœur)

anti-centromère ou anti-Sc170

anomalies capillaroscopiques

3. La sclérodermie

Classification de Leroy de 1988



Phases précoces : pas toujours facile de savoir si dc ou lc ?

Classification de Leroy de 1988, distinction entre:

-early sclerodema

Phénomène de Raynaud objectif avec au moins un des suivants :

Phénomène de Raynaud subjectif avec les deux des critères suivants

capillaroscopie anormale

présence d'un auto-anticorps spécifique



Présents sur le dot...



Critères classification EULAR/ACR 2013

Meilleures sensibilité pour les maladies précoces

Permettent un diagnostic de sclérodermie même sans atteinte cutanée établie (ou à venir)

3. La sclérodermie



Critères classification EULA/ACR 2013

Item	Sub-item(s)	Weight/score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	–	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

Critère suffisant, mais maladie souvent avancée...

FAN positif

Diagnostic retenu si au moins 9 points

Signes d'alerte faisant évoquer une sclérodermie

Raynaud

et

Doigts boudinés et/ou

Présence d'un anticorps anti-nucléaire



Consultation spécialisée

Capillaroscopie

Caractérisation de l'auto-anticorps

3. La sclérodermie : 586 patients suivis 20 ans



Paramètres prédictifs lors de la 1ère évaluation	No. de pts	Diagnostic de sclérose systémique		
		A 5 ans	A 10 ans	fin d'étude
Capillaro normale, auto-anticorps négatifs	446	6 (1.3)	7(1.6)	8(1.8)
Capillaro pathologique, auto-anticorps négatifs	31	7(22.6)	7(22.6)	8(25.8)
Capillaro normale, auto-anticorps positifs	65	14(21.5)	21(32.3)	23(35.4)
Capillaro pathologique, auto-anticorps positifs	44	29(65.9)	32(72.7)	35(79.5)

8/446
=1.8%

31/96
=32.3%

35/44
=79.5%

Anticorps spécifiques classiques de la sclérodermie

Auto-Ac	Associations cliniques
Scl-70 = Anti-topoisomérase I	Forme systémique sévère et rapide. Mauvais pronostic Fibrose pulmonaire Sensibilité 34-40% mais spécificité > 95% ! Surtout associée aux formes cutanées diffuses Plutôt pas d'HTAP primaire
Aspect anti-centromère du FAN	Meilleur pronostic Plutôt associé à des atteinte cutanée limitée Associé à HTAP tardif et atteinte oesophagienne Sensibilité 30% (dcSSc) et 60% (lcSSc) Spécificité >95%
Aspect anti-nucléolaire du FAN	Associé à sclérodermie, mais pas spécifique

→ Dot sclérodermie

Anticorps spécifiques détectés par le Dot Sclérodermie

Auto-Ac	Associations cliniques
RNA-polymerase (nucléolaire)	5 à 25 % Plus souvent dans forme diffuses Formes sévères avec atteinte rénale, C-I stéroïdes Bilan néoplasie
PM-Scl (nucléolaire)	5-9%, grande spécificité Formes mixtes Sclérod./PM : 20 %
Fibrillarine (nucléolaire)	Association à Hypertension pulmonaire 5-18 %, mauvais pronostic SSc diffuse (2/3 diffuse, 1/3 limitée)
Ku	Sclérose systémique ou overlap (SSC/PM/SLE)
Th/To (nucléolaire)	Associés à fibrose pulmonaire et hypertension pulm.
NOR (nucléolaire)	Très rare
PGDFR	Rôle incertain...

3. La sclérodermie



Cutanées diffuses

Cutanées limitées

dcSSC

Anti-SCL70

Fibrose pulmonaire, cutanée sévère, ...

Anti-RNA Pol III (RP11, RP155)

Atteinte rénale, cutanée sévère, ...
Néoplasie sous-jacente ?

Anti-fibrillarin (U3RNP)

Atteinte cardiaque, musculaire,
hypertension artérielle pulmonaire

Overlap

Anti-PM-Scl

Anti-Ku

Myosite
Fibrose pulmonaire

Anti-U1RNP

Myosite
Fibrose pulmonaire

lcSSC

Anti-centromère (CENP B/CENP A)

hypertension artérielle pulmonaire tardive

Anti-Th/To

Fibrose pulmonaire
Hypertension artérielle pulmonaire

Laboratoire

Recherche groupée d'anticorps peu disponibles jusqu'à présent

Analyse utile si la clinique est compatible ET

s'il existe une auto-immunité (FAN + ou fluorescence cytoplasmique)

Myosite inflammatoires idiopathiques

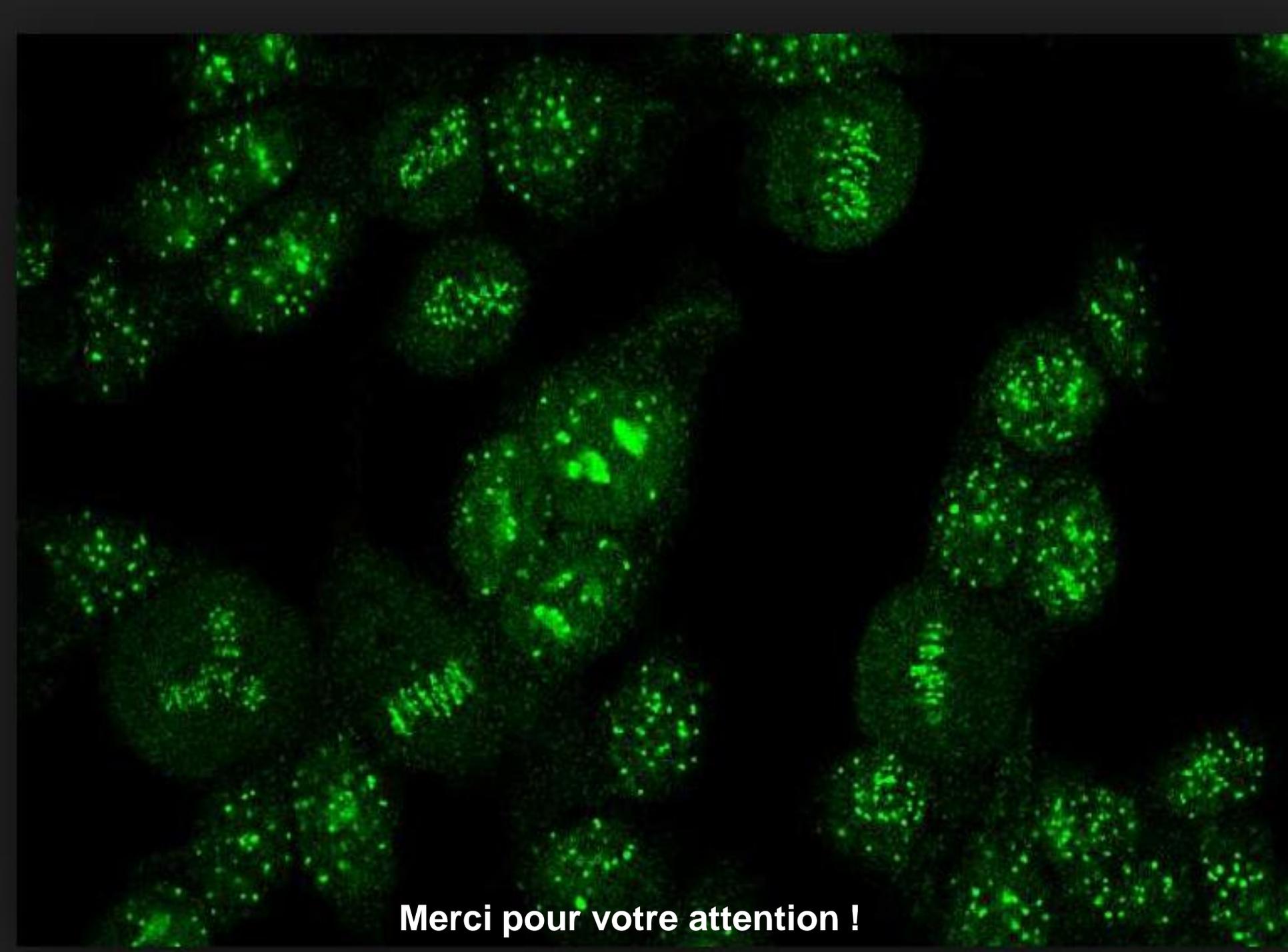
Les anticorps permettent, dans un contexte clinique évocateur :

- d'éviter la biopsie musculaire
- de spécifier le type de myosite
- de prévoir la gravité et les organes probablement atteints !

Sclérodermies

RED FLAGS précoces : Raynaud, doigts boudinés, FAN

La capillaroscopie et la caractérisation de l'auto-anticorps aident au diagnostic et au suivi (recherche d'atteinte d'organes)



Merci pour votre attention !