

Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## 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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## 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, HMGR, 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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler



**Tube sang posé par TAB**

**Centrifugé**

**Aliquoté**

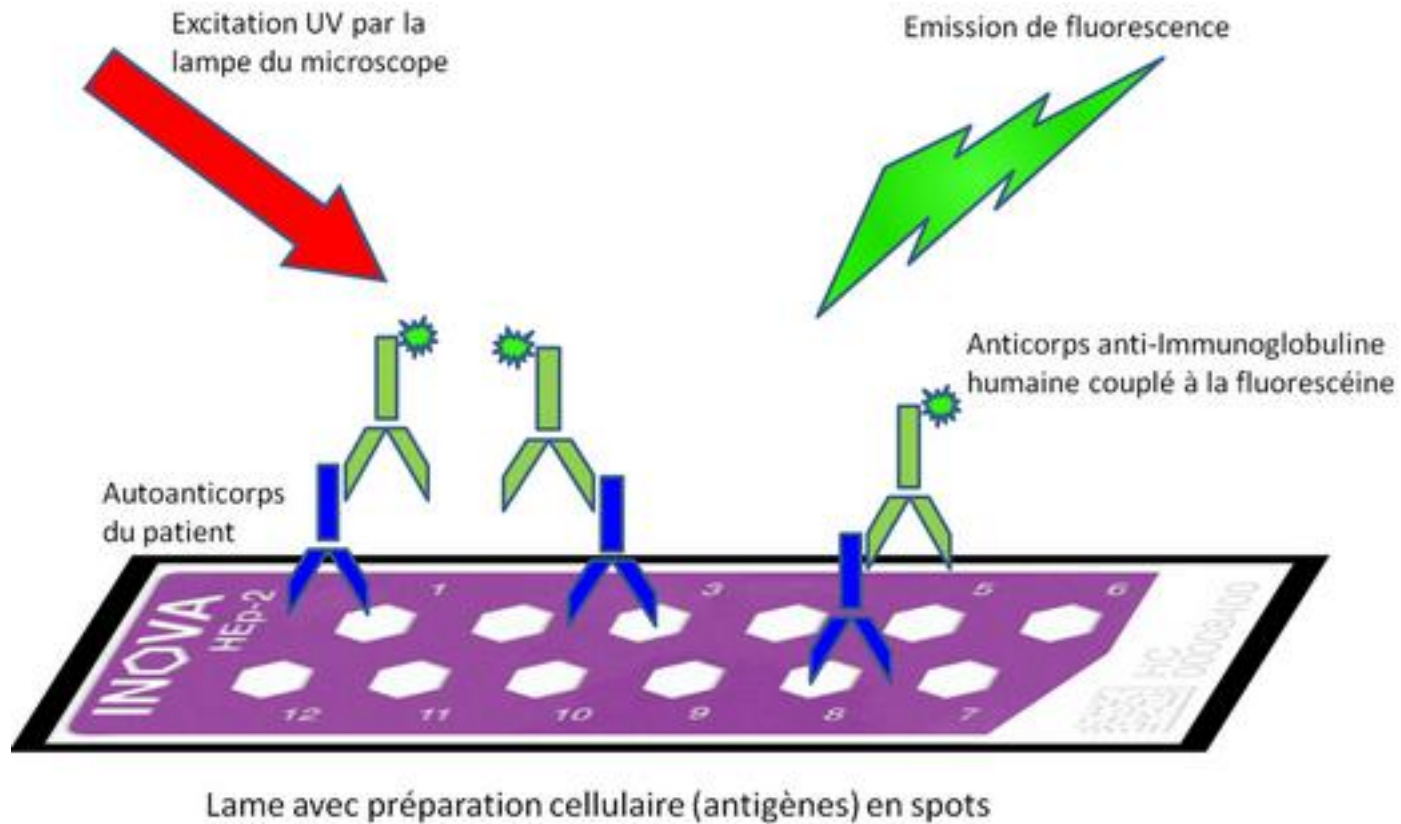
**Étiqueté**

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

**Résultats transmis  
immédiatement**

## Analyses spéciales : FAN

### Cellules humaines d'une lignée tumorale « Hep2 »





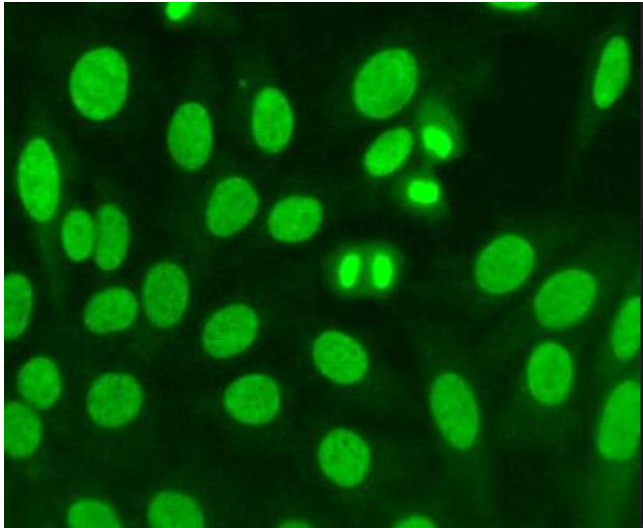
# 1. Le laboratoire



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

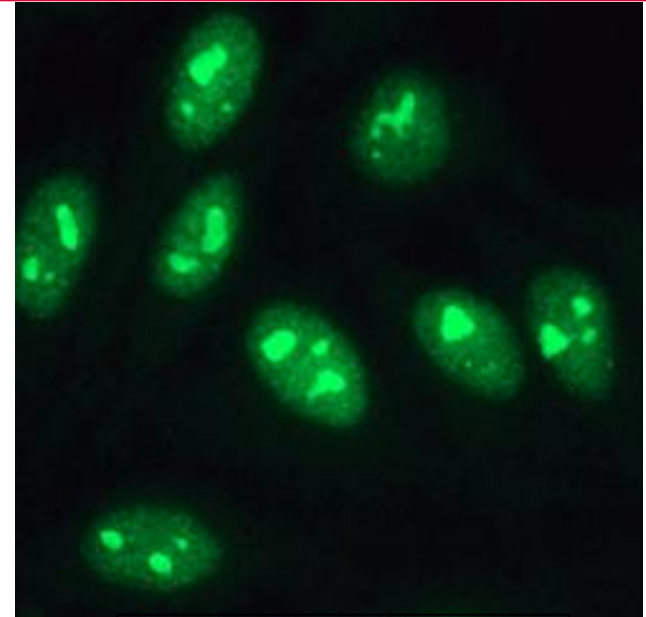


**Homogène**

Lupus ?



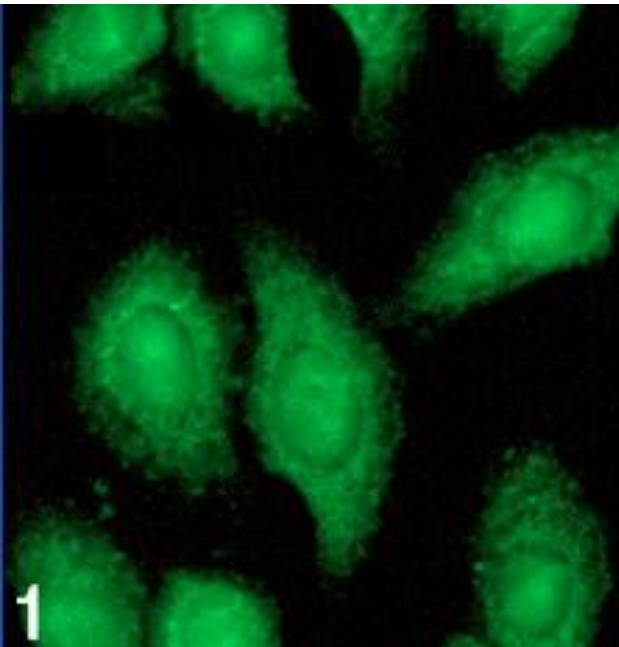
Anti-DNA natif



**Nucléolaire**  
Sclérodémie ?



Dot sclérodémie

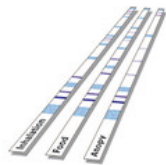


**Cytoplasmique**

Myosite ?



Dot myosite



# 1. Le laboratoire : la technique du DOT



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

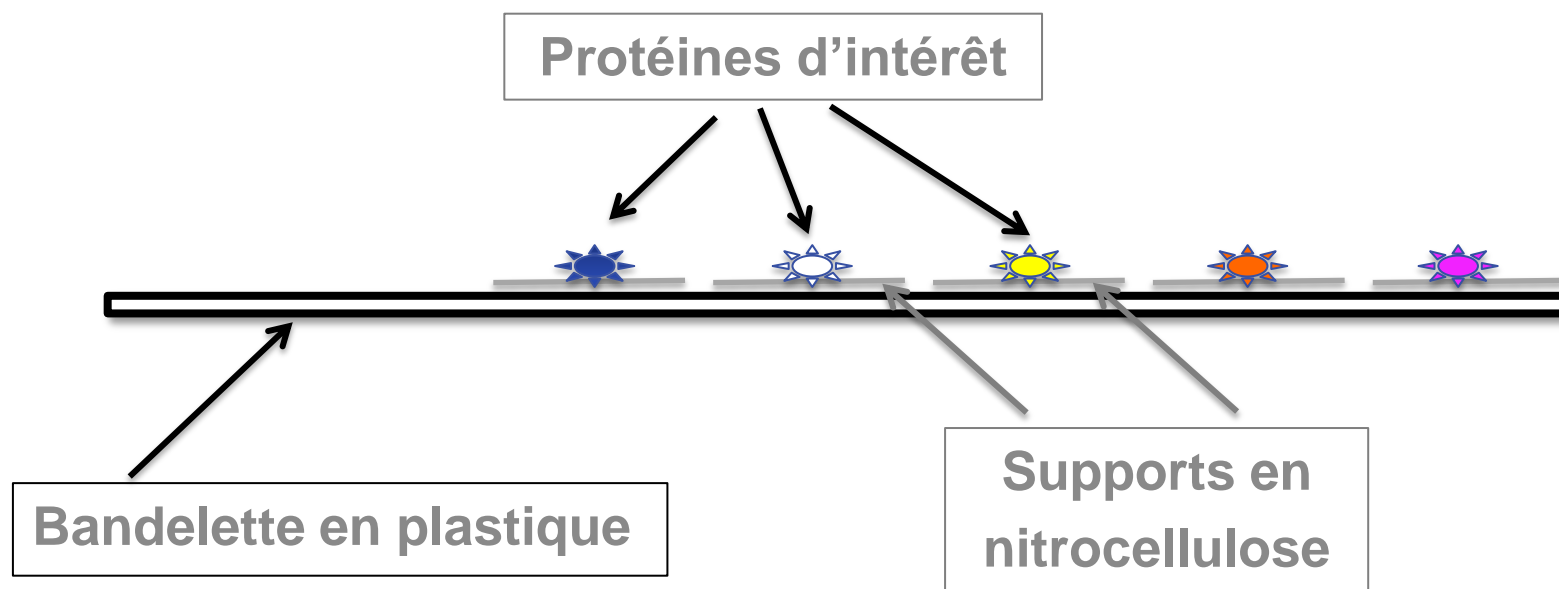


Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

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 « sclérodémie »







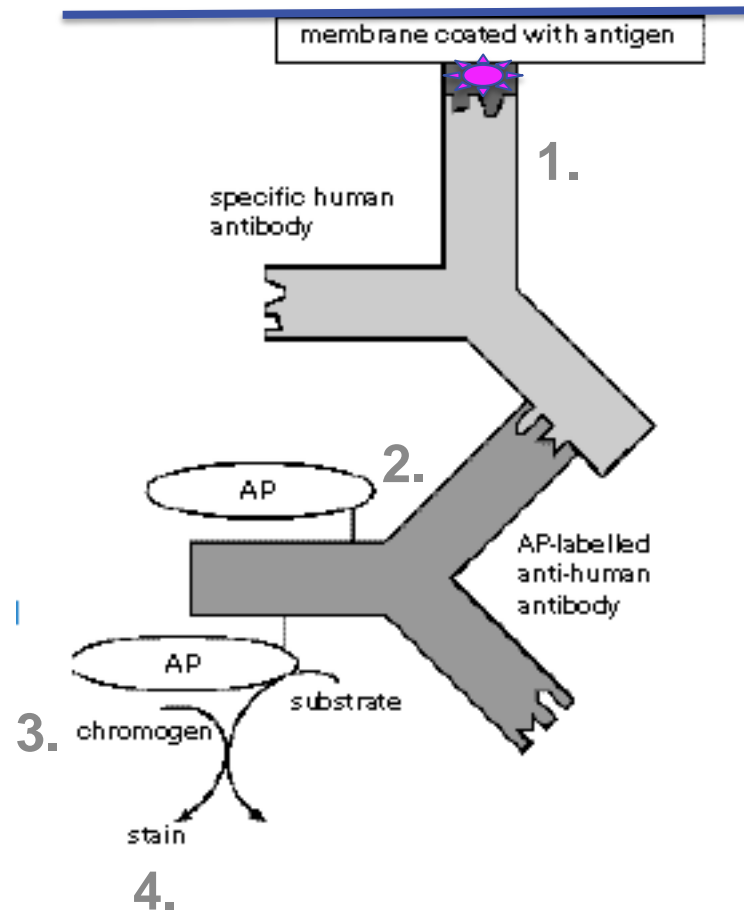
# 1. Le laboratoire : la technique du DOT



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

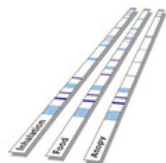


Une bandelette est utilisée

- 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)



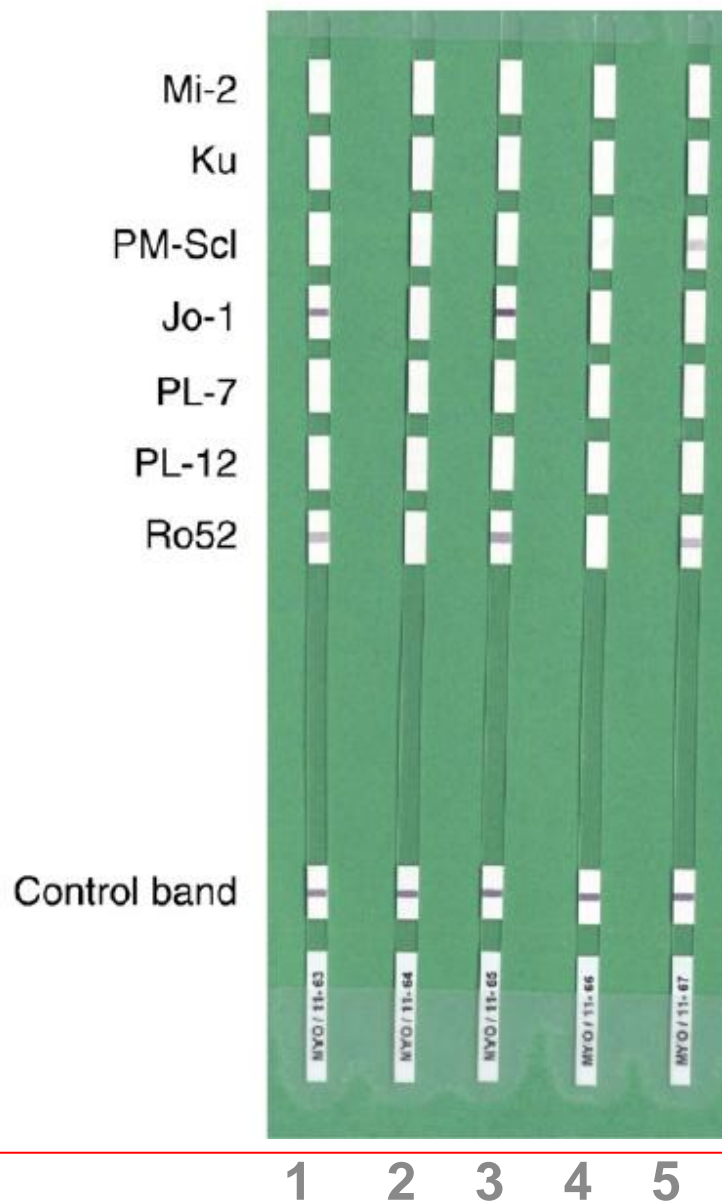
# 1. Le laboratoire : la technique du DOT



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler



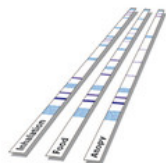
1 : positif pour Jo-1 et Ro52

2 : négatif

3 : positif pour Jo-1 et Ro52

4 : négatif

5: positifs pour Ro52 et PM-Scl



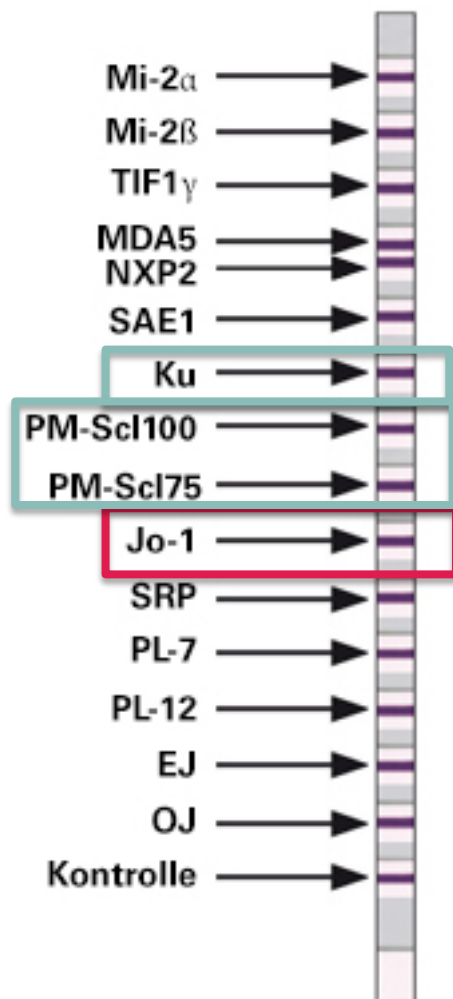
# 1. Le laboratoire : la technique du DOT



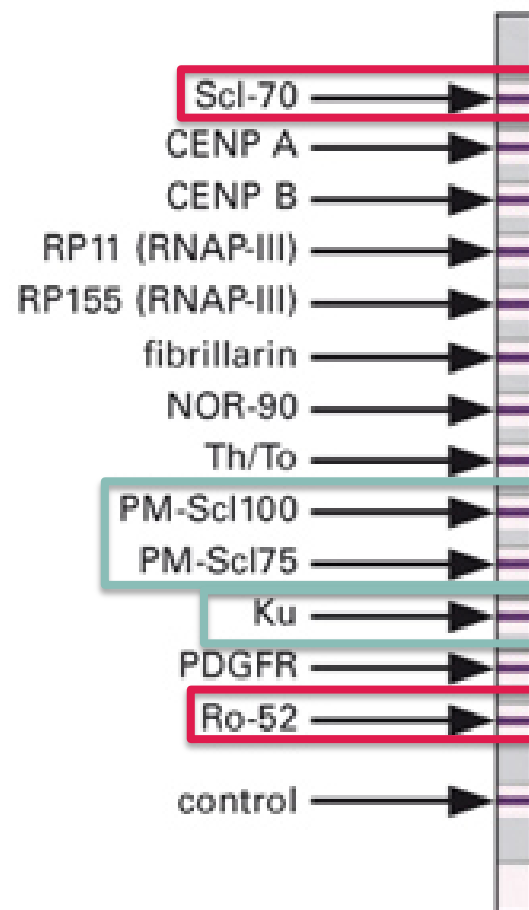
Hôpital du Valais  
Spital Wallis



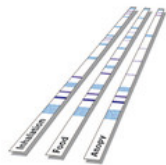
Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler



dot « myosite »  
15 spécificités



dot « sclérodermie »  
13 spécificités



# 1. Le laboratoire : la technique du DOT



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



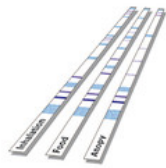
Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

**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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## **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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

**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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

**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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

### Dermatomyosite



Érythème (œdème) héliotrope des paupières

## 2. Les myosites inflammatoires

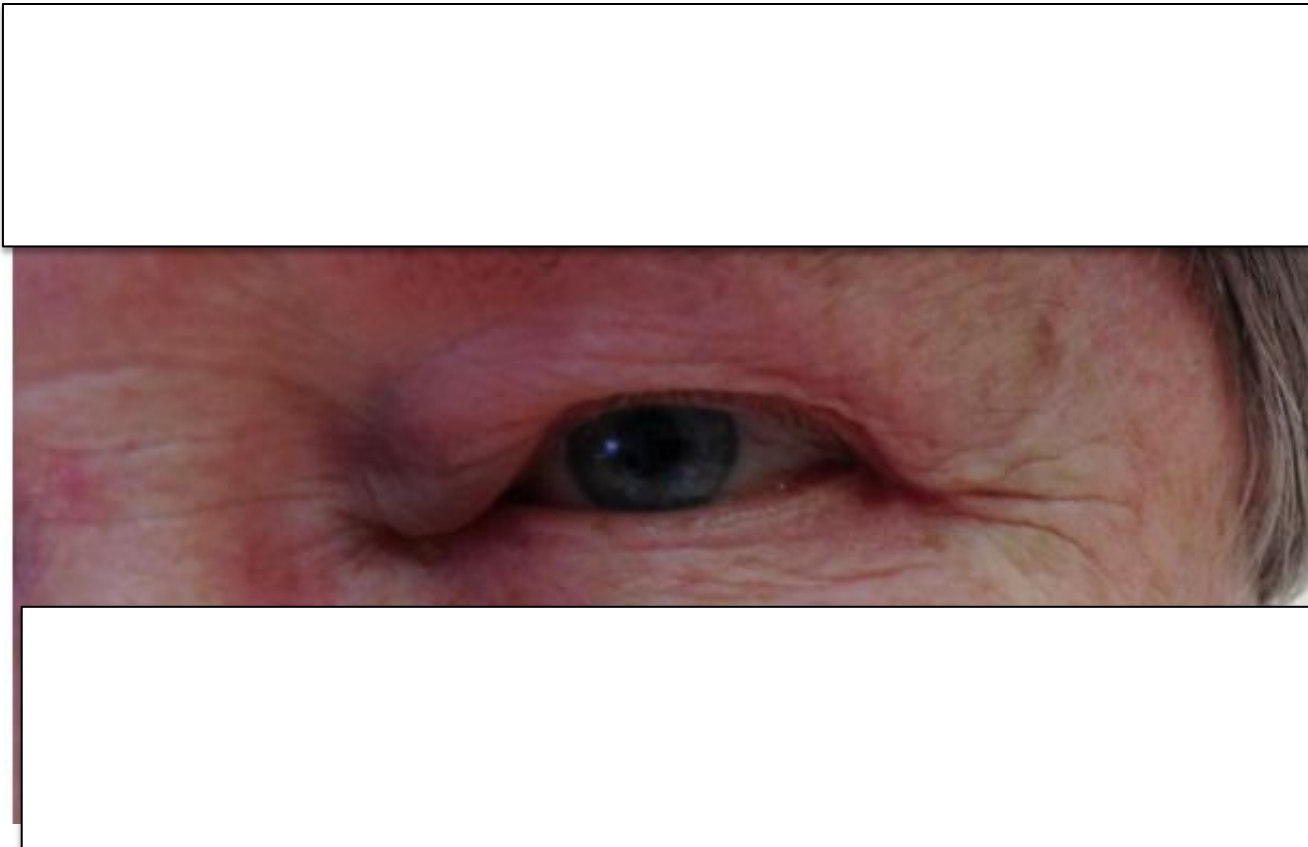


Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

### Dermatomyosite



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...

### 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

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

### 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	

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

### 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

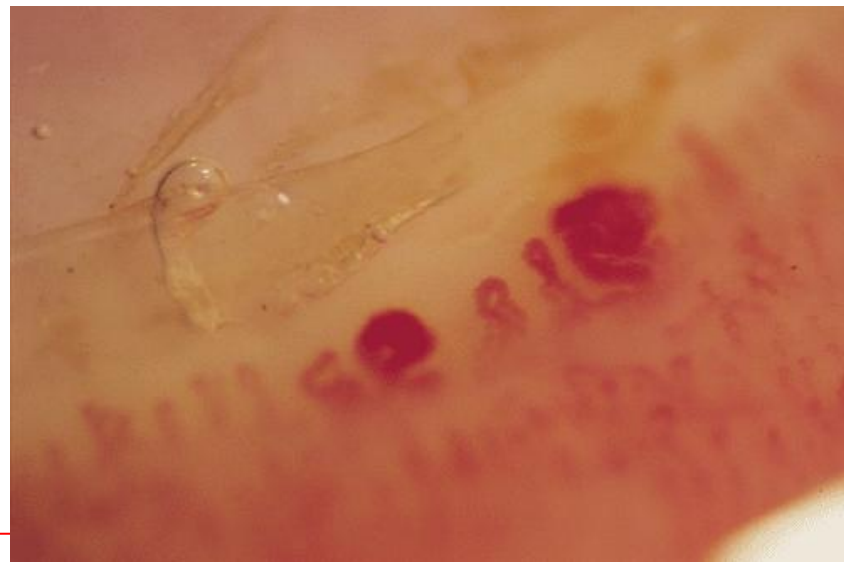
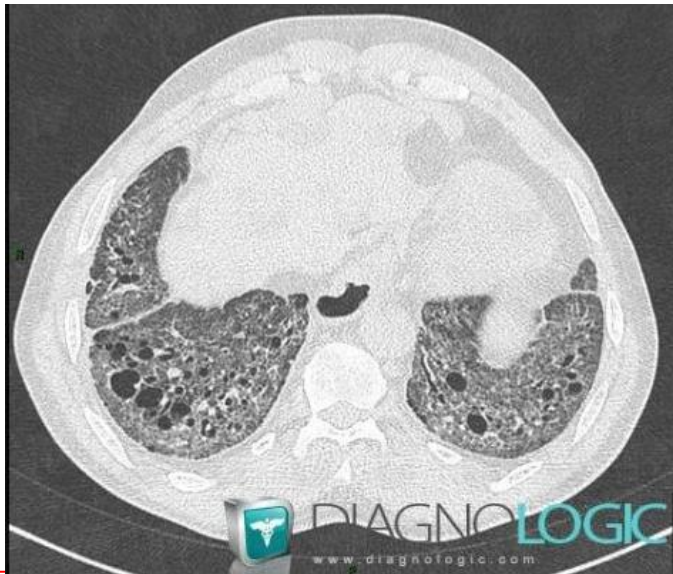
### 3. La sclérodermie



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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## 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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## 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**

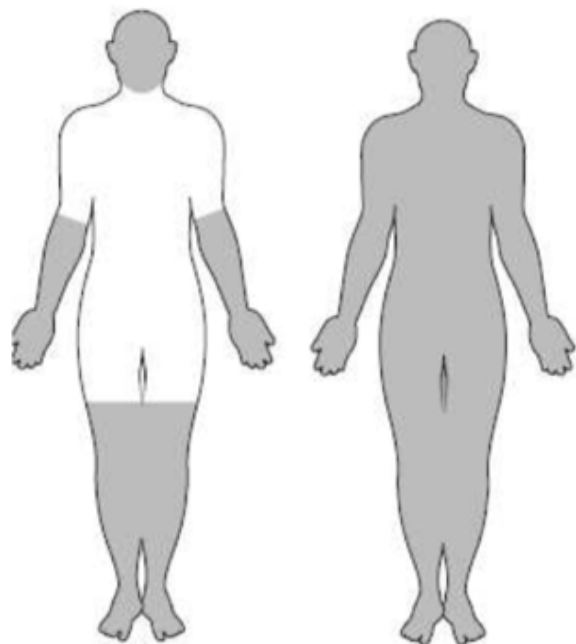
**Fibrose pulmonaire bi-basale**

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

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

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-Scl70

anomalies capillaroscopiques

### 3. La sclérodermie

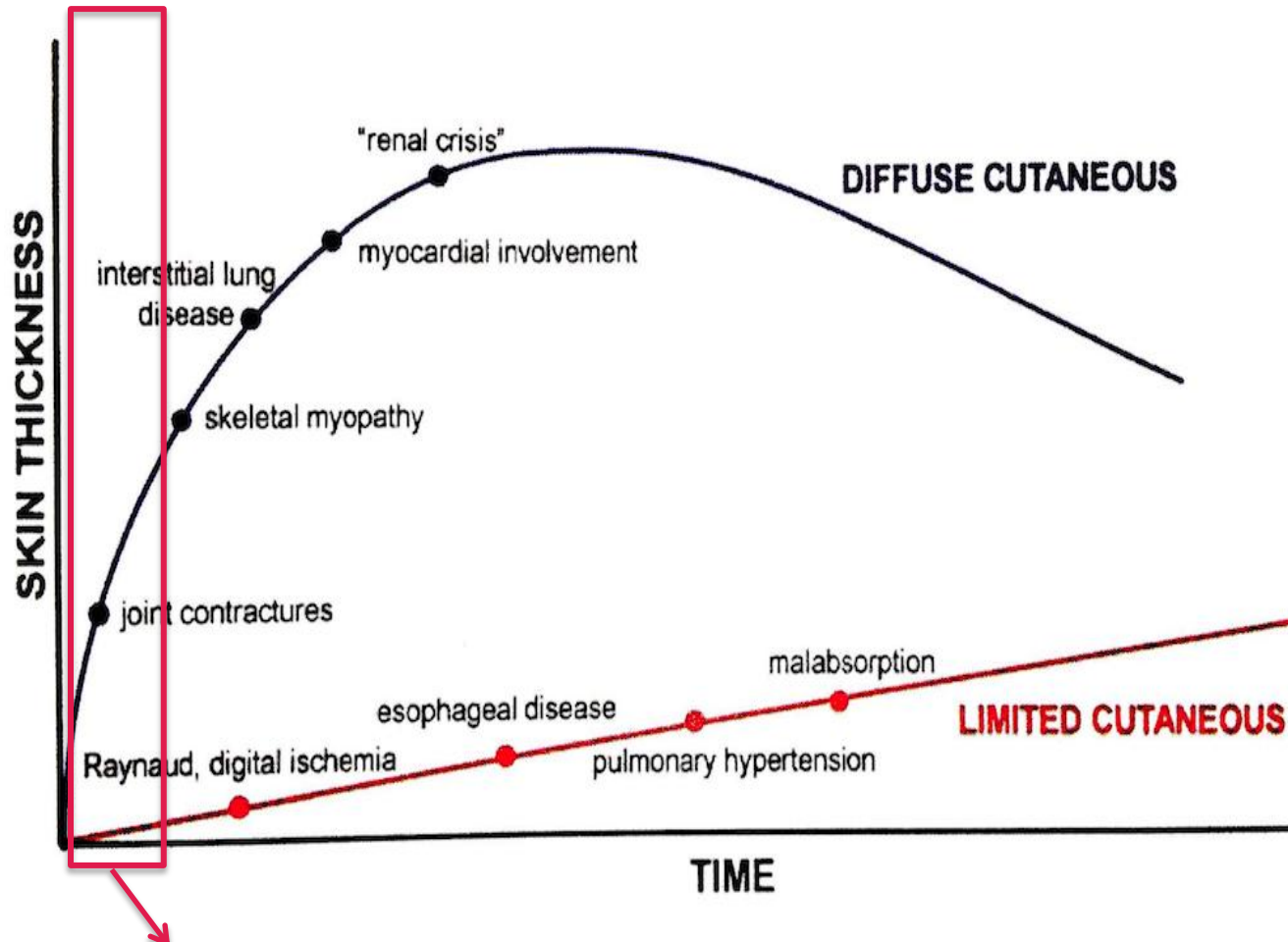


Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

#### 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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## 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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

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%

### 3. La sclérodermie



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

#### 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



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

#### 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)

A fluorescence microscopy image showing numerous cells, likely yeast, against a black background. Each cell contains numerous bright green fluorescent spots, which are puncta of a specific protein or organelle. The spots vary in size and intensity, and some cells show more concentrated clusters than others. The overall distribution of the spots within the cells suggests a non-uniform, possibly organelle-associated localization.

**Merci pour votre attention !**