

13^{ème} congrès de la Ligue Algérienne anti-rhumatismale
Alger, 16,17 et 18 Mai 2013

Auto-anticorps dans la sclérodermie systémique

Djidjik R¹, Tahiat A¹, Abdessemed A², Mellal Y¹, Boumedine S³, Ladjouze-Rezig A², Ghaffor M¹.

¹Unité d'immunologie, Laboratoire de biologie médicale, CHU Béni-Mssous, Alger

²Service de Néphrologie, CHU Béni-Mssous, Alger

³Service de médecine Interne, CHU Béni-Mssous, Alger

INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune systémique idiopathique (SARD) caractérisée par :

- Fibrose cutanée et viscérale sévère, souvent progressive
- Altérations vasculaires
- Anomalies immunitaires humorales et cellulaires
- Expression clinique hétérogène

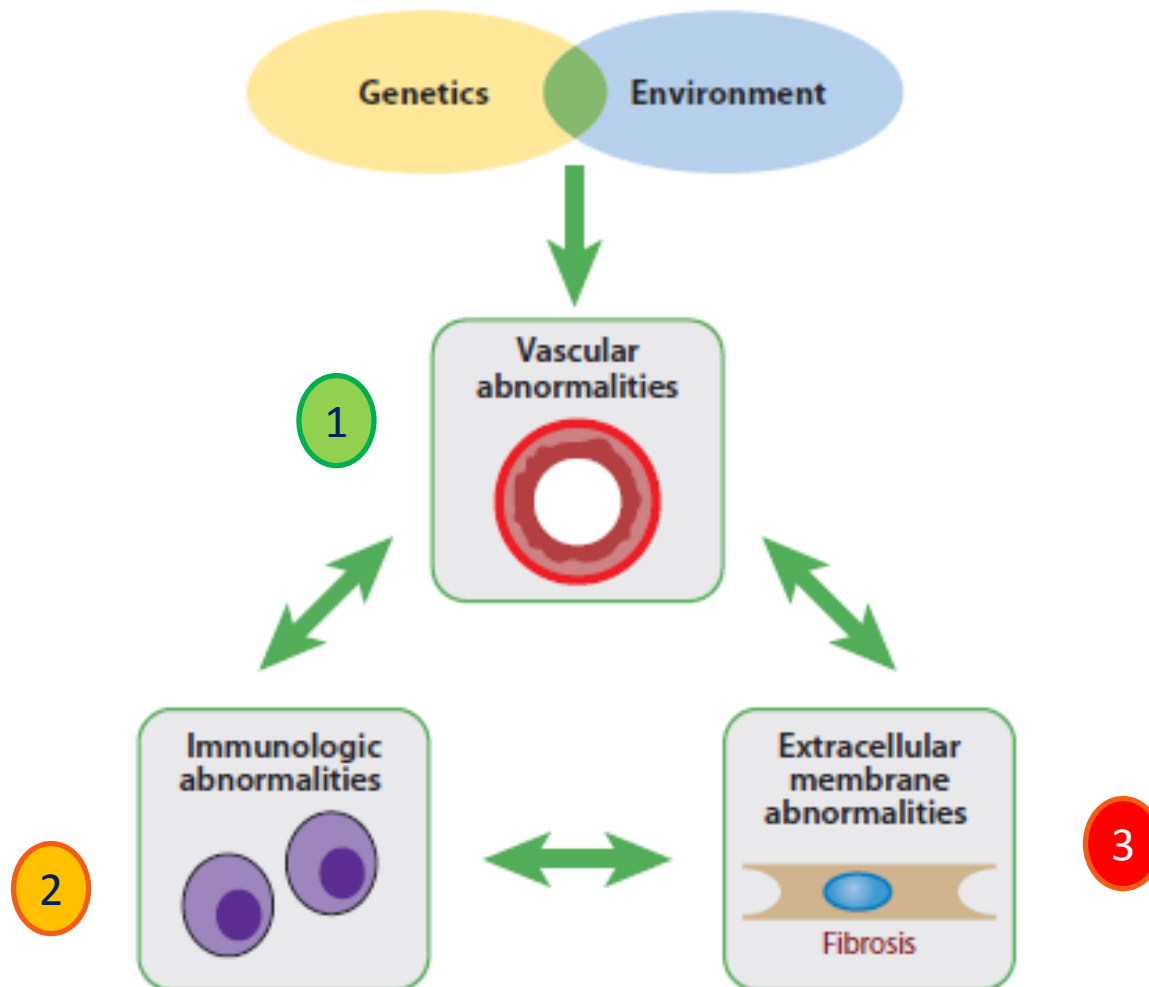
Forme cutanée limitée
(sclérodactylie ou acrosclérose)
peu d'atteinte viscérale



Forme cutanée diffuse
fibrose sévère et
atteinte multiviscérale

PHYSIOPATHOLOGIE

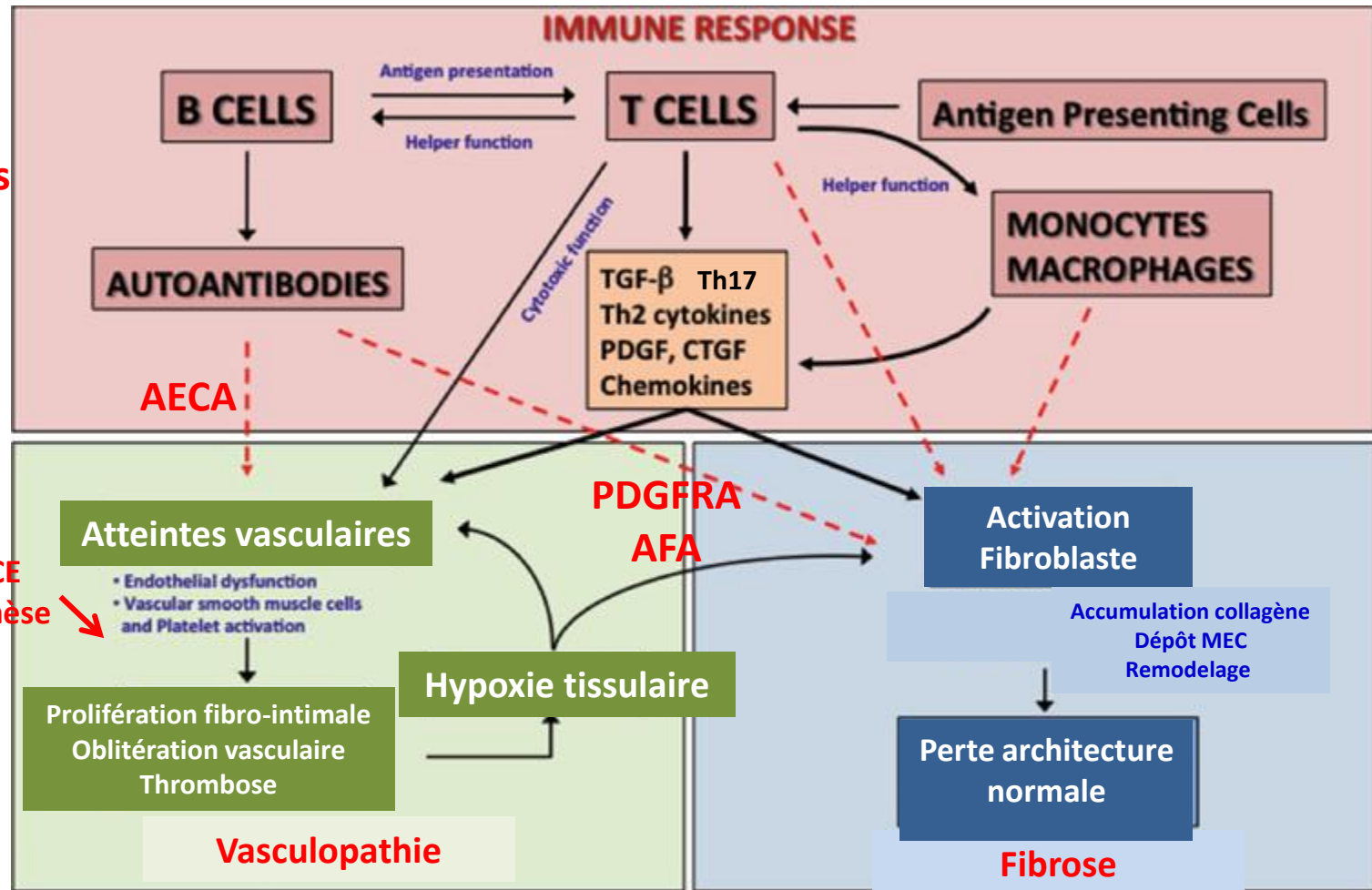
Tamiko R. Katsumoto et al. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2011. 6:509–37



PHYSIOPATHOLOGIE

Agent causal
(Virus , produits chimiques, autres)

Infiltrats
cellulaires

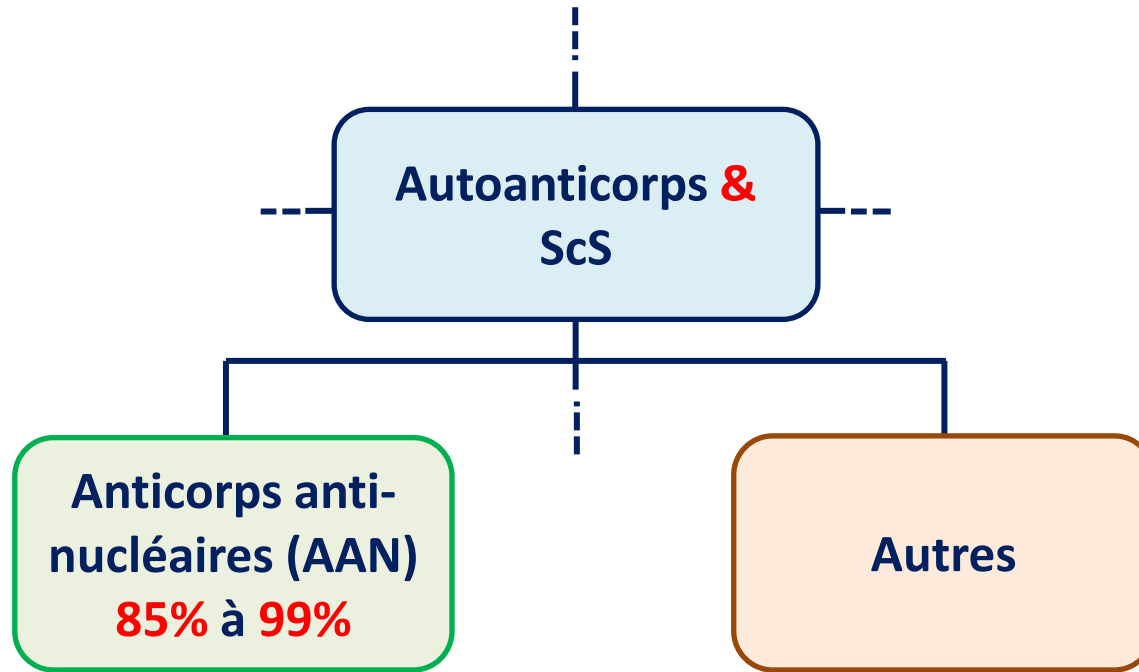


Apoptose CE
Vasculogénèse
ET-1

Autoanticorps & ScS

✗ Quasi-constants : >95%

✗ Cibles diverses : Nucléaires (+++), cytoplasmiques et extracellulaires,



Intérêt diagnostic

anti-Topoisomérase I, anti-centromère, anti-RNA polymérase III,

Rôle pathogène

Anti-cellule endothéliale, anti-fibrillin-1, anti-MMP et anti-PDGF receptor (PDGFR)

Anticorps Anti-Nucléaires (AAN)

✘ Prévalence : **85% à 99%**

✘ IFI/Hep-2 :

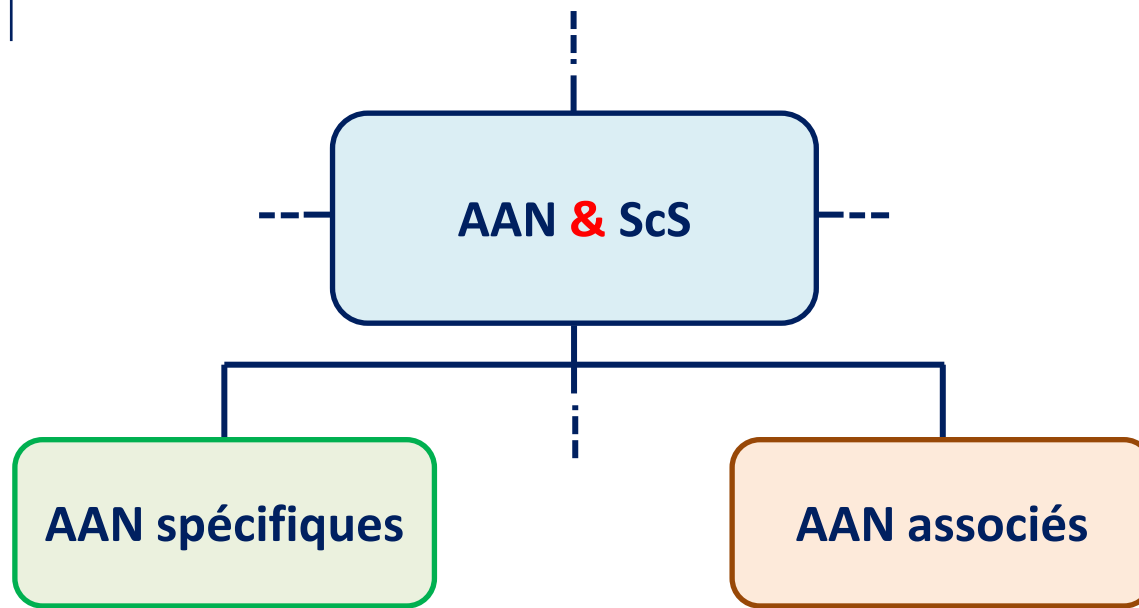
- Homogène/Homogène-Nucléolaire,
- Moucheté,
- Centromérique,
- Nucléolaire.

✘ Intérêt diagnostique : critères de classification des sclérodermies limitées (**LeRoy et Medsger**)

✘ Facteurs prédictifs : peuvent précéder le début de la ScS

✘ Rôle pathogène : +/-

Anticorps Anti-Nucléaires (AAN)



✘ AAN spécifiques de la ScS

- Anti-Topoisomerase I (ATA)/Scl-70 (1)
- Anti-Centromères protein (CENP) . (2)
- RNA polymérase I, II and III (anti-RNAP) (3)
- Anti-Th/To (4)
- Anti-Fibrillarin/U3 ribonucleoprotein (5)
- Anti-U11/U12 RNP (6)
- Anti-B23 (anti nucléophosmine) (7)

✘ AAN associés à la ScS

- Ro52/TRIM21,SS-A/Ro60,SS-B/La, (1)
- Anti-U1RNP, (2)
- Anti-PM/Scl, (3)
- Anti-Ku, (4)
- Anti-NOR 90, (5)

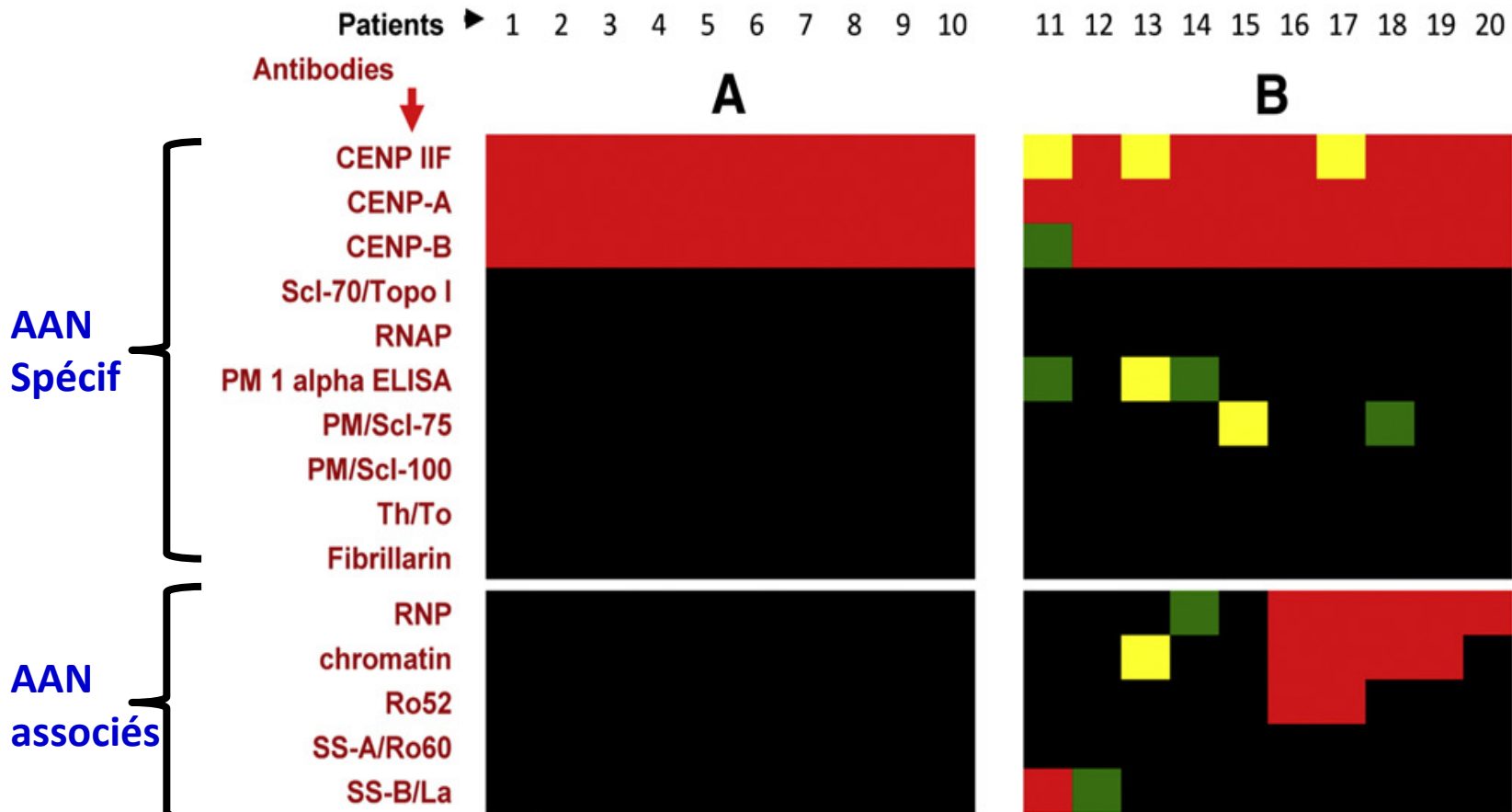
Anticorps Anti-Nucléaires (AAN)

- ✘ AAN spécifiques de la ScS sont mutuellement exclusifs,
- ✘ Pas de changement de spécificité au cours de l'évolution de la maladie,
- ✘ **Op De BK et al., 2012 : 4%** ont plus de 3 spécificités,
- ✘ **Sonal Mehra et al. 2013 : 528 ScS** (Autoimmunity Review)

Heterogeneity of the B cell autoantibody response in SSc

Anticorps Anti-Nucléaires (AAN)

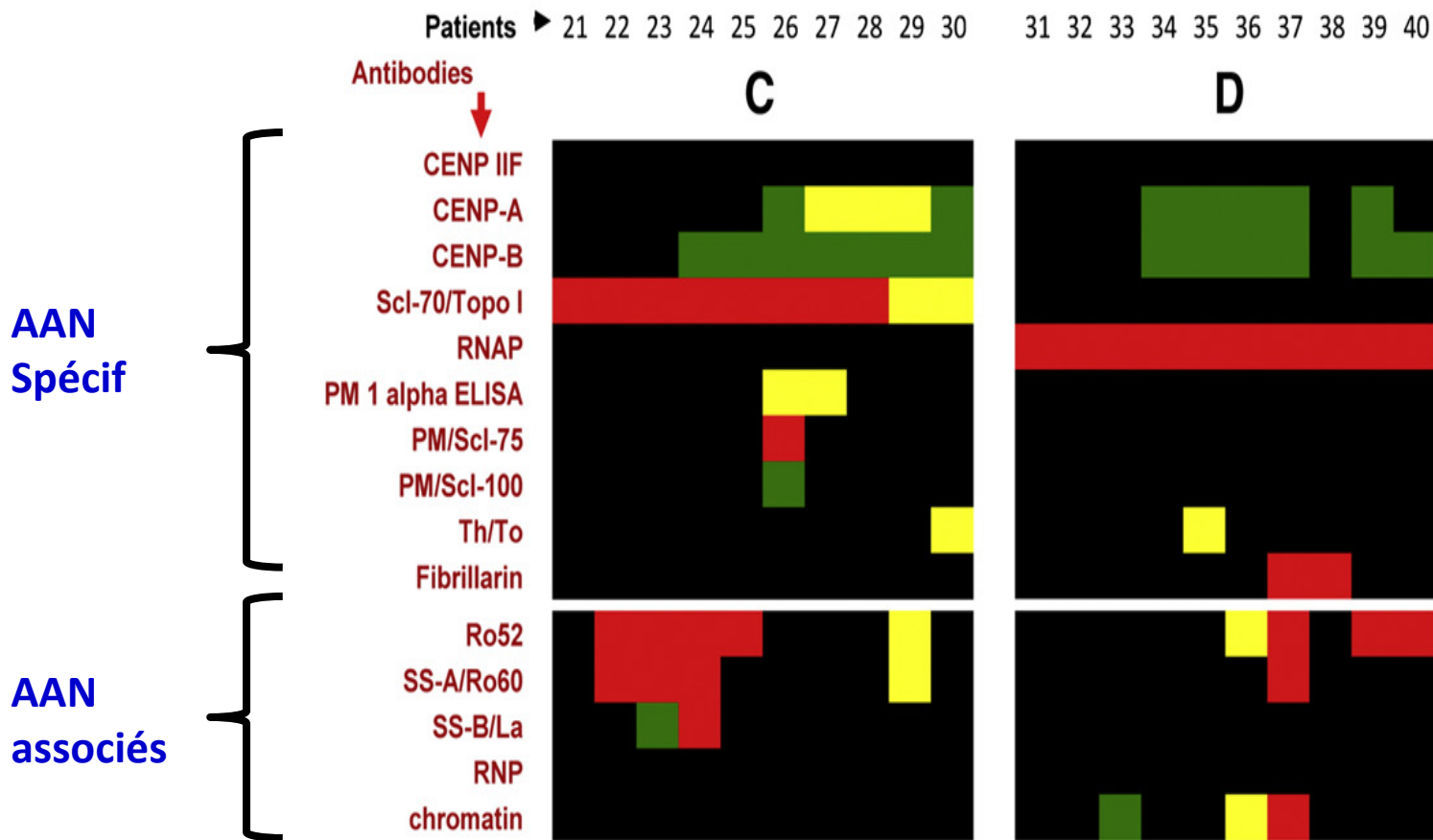
A heat map representation of the semi-quantitative distribution of AAN seen in SSc sera



Color depicts the titre of autoantibodies: red=high; yellow=moderate; green=low; black=below cut-off levels.

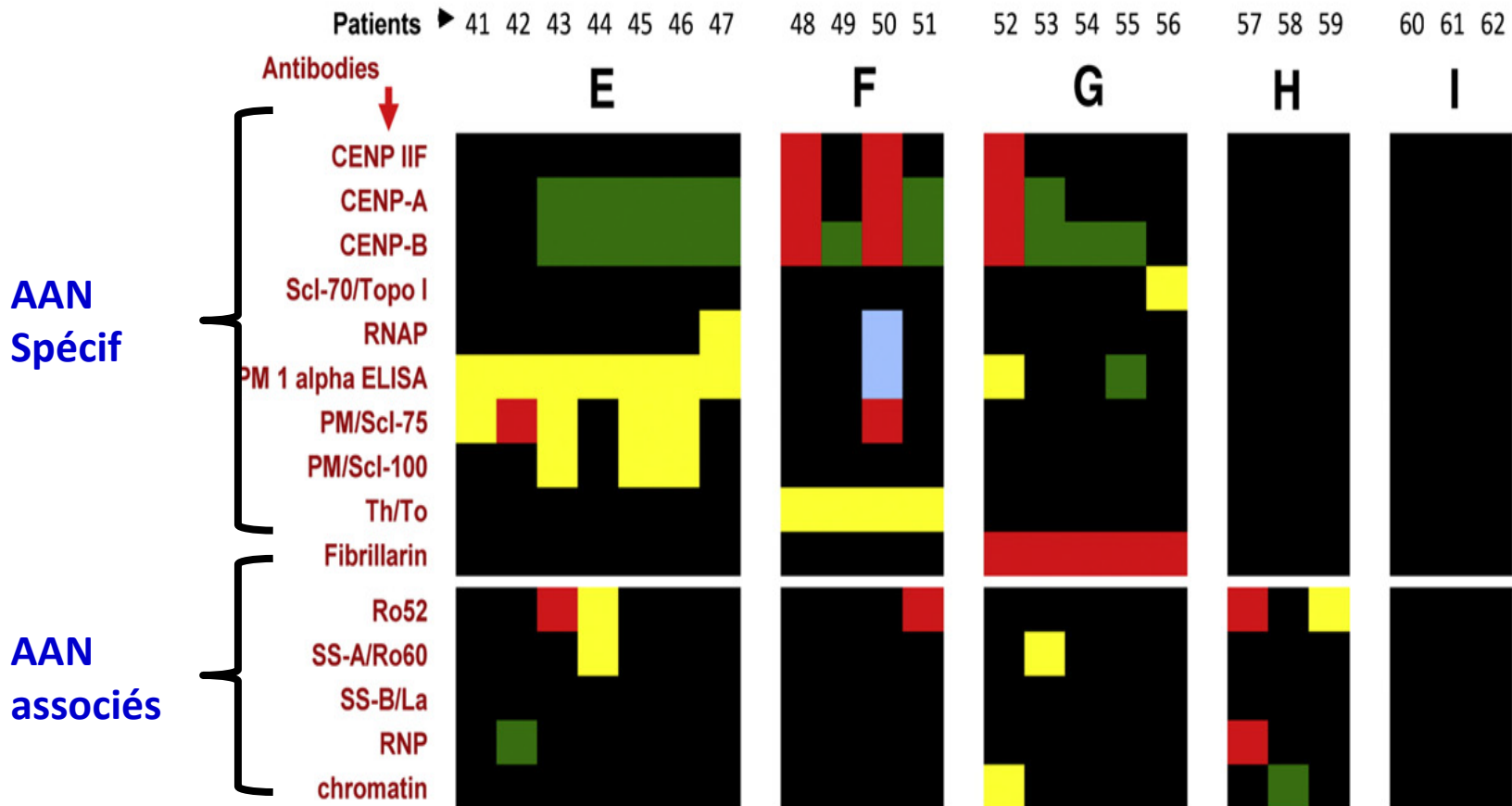
Anticorps Anti-Nucléaires (AAN)

A heat map representation of the semi-quantitative distribution of AAN seen in SSc sera



Anticorps Anti-Nucléaires (AAN)

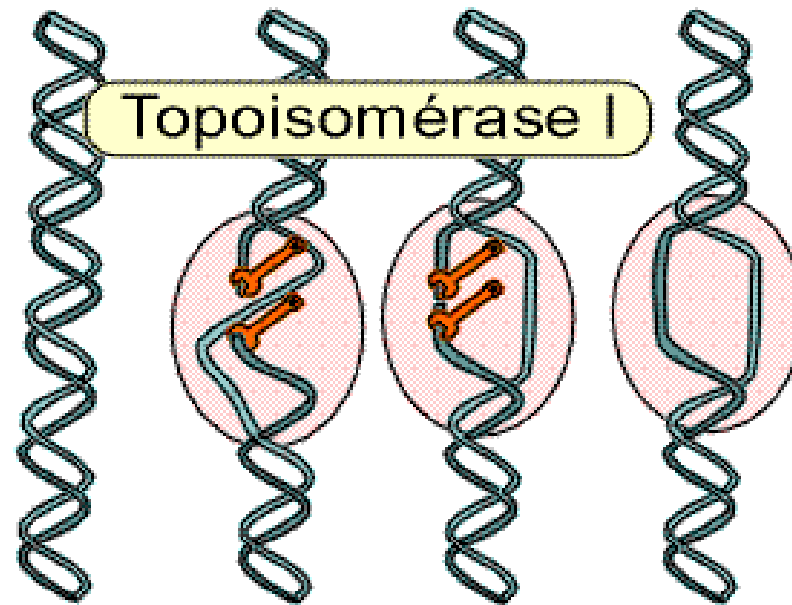
A heat map representation of the semi-quantitative distribution of AAN seen in SSc sera



AAN spécifiques de la ScS

[1] Ac anti-Topoisomérase I ATA (anti-Scl-70)

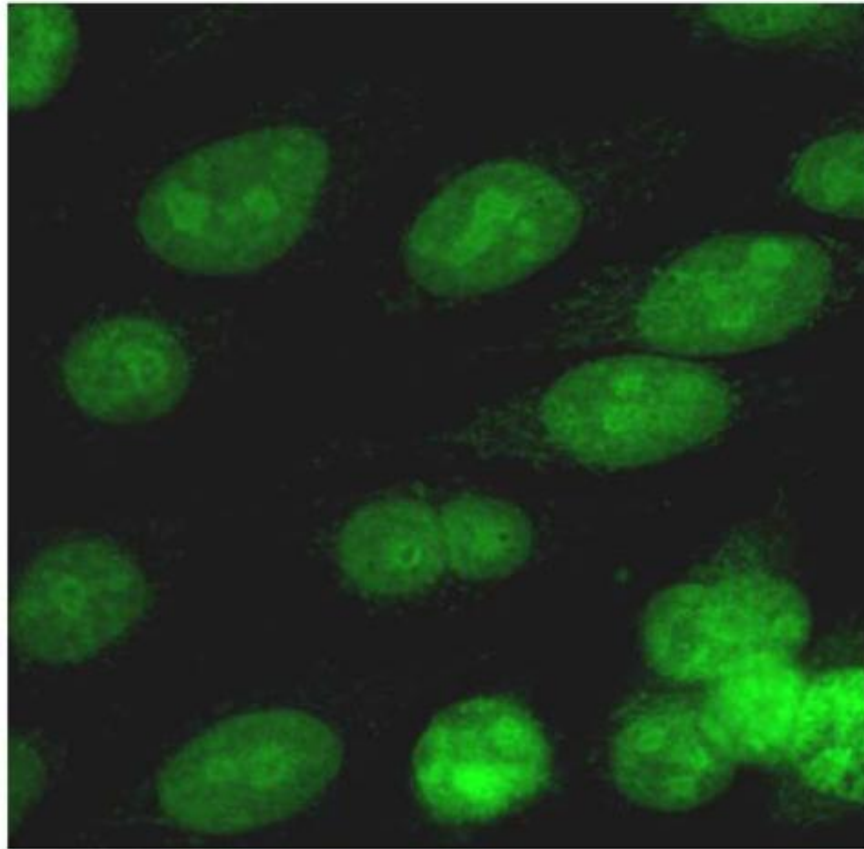
- ✗ **Cible antigénique** : Topoisomérase I (fraction de 70Kda)
- ✗ **Prévalence** : **9.4%** à **42%**
- ✗ **Spécificité** : **≈ 99%** / **Sensibilité** : **<25%**
- ✗ **Associations cliniques**:
 - **ScS cutanée diffuse (+++)** (ScS cutanée limitée (+/-)),
 - Mauvais pronostic, taux de mortalité élevé.
 - Fibrose pulmonaire,
 - Atteinte musculo-squelettique,
 - Atteinte cardiaque,
 - Taux corrélés à l'étendue de la fibrose cutanée et viscérale.



Protéine basique non histone : relaxation de la structure hélicoïdale de l'ADN pendant sa transcription et sa duplication

Noyau + nucléole

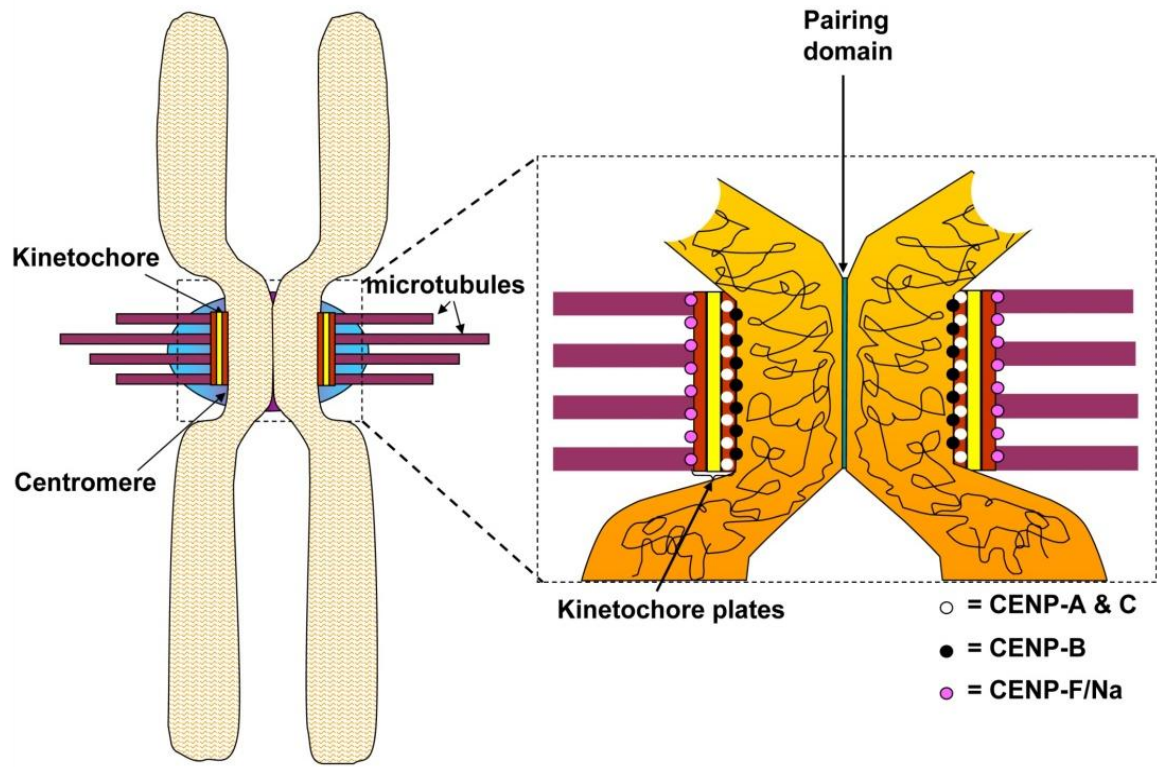
anti-ScI70

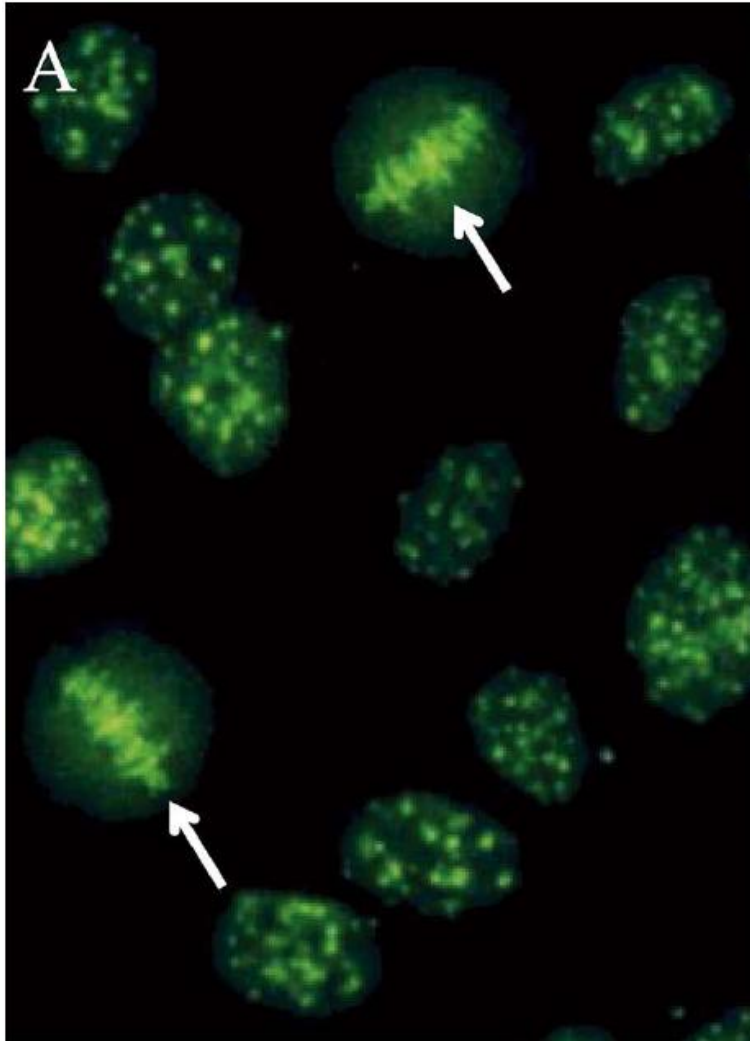


AAN spécifiques de la ScS

[2] Ac anti-Centromère ACA (anti-CENP)

- ✘ Cibles antigéniques : CENP-B (+++) & CENP-A (+)
- ✘ Sensibilité : 20 à 40%
- ✘ Spécificité : > 90%
- ✘ Associations cliniques:
 - ScS cutanée limitée (+++), 57 à 82 %
 - HTAP (20%),
 - Pronostic plus favorable/Ac spécifiques de la ScS,
 - Evolution plus lente, moins d'atteintes musculo-squelettique et myocardique/anti-Scl-70,
 - Survenue rare : fibrose pulmonaire sévère et de CRS,
 - Association fréquente : anti-Ro et anti-M2.

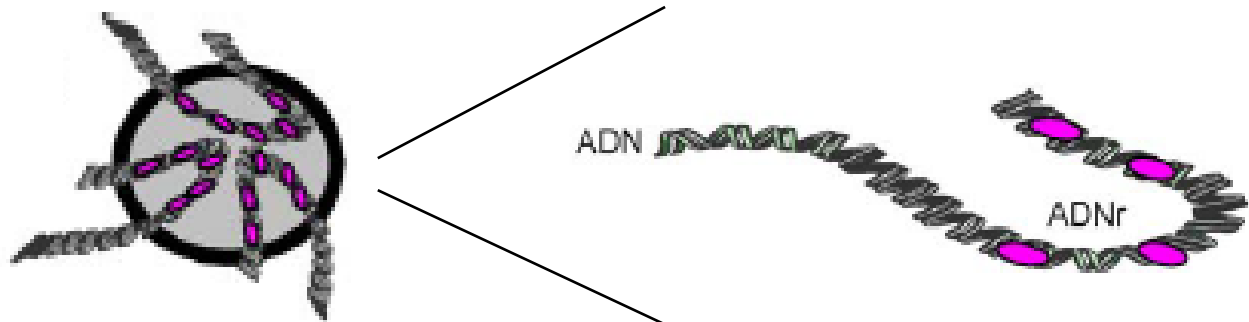




AAN spécifiques de la ScS

Anticorps anti-nucléolaires: AANuc

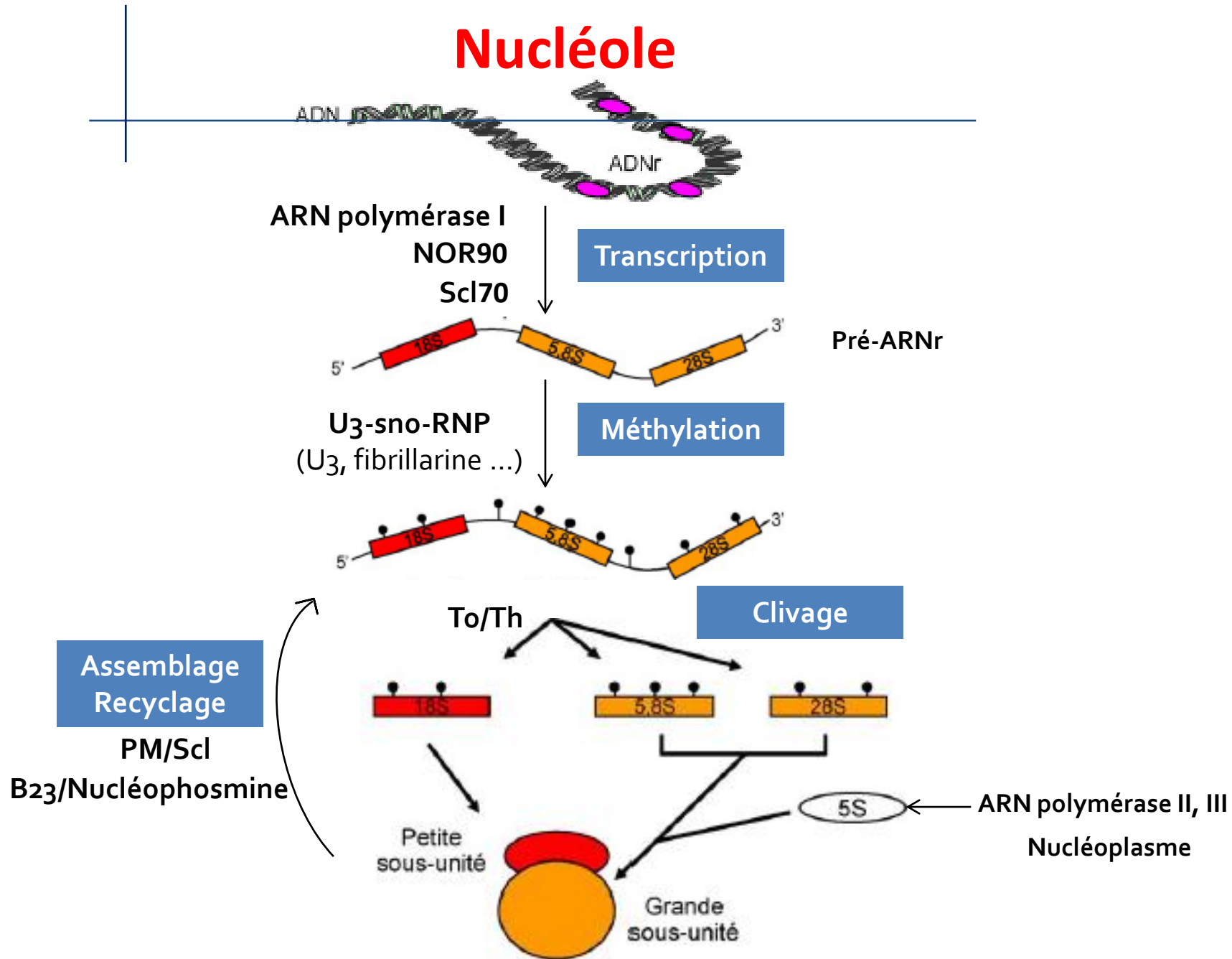
AANuc représente 15 à 40 % des AAN au cours de la ScS



Nucléole: riche en ARN
Lieu de synthèse des ribosomes

150-200 gènes
5 chromosomes

Nucléole



1. Homogène:

- PM/ScI
- TH/TO
- Anti-B23

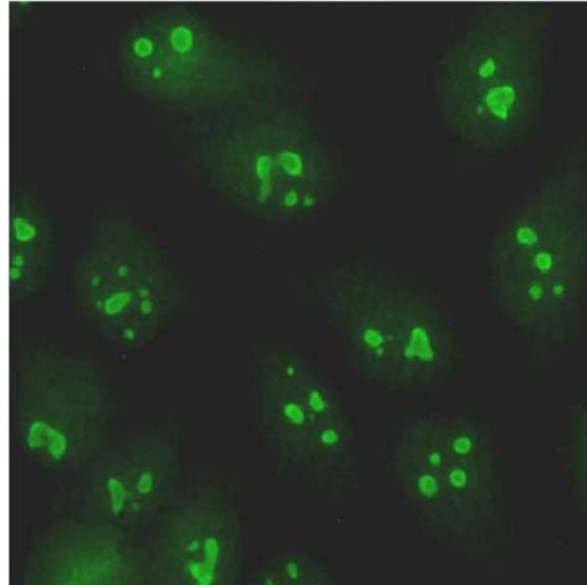
2. Moucheté:

- RNAP
- NOR90

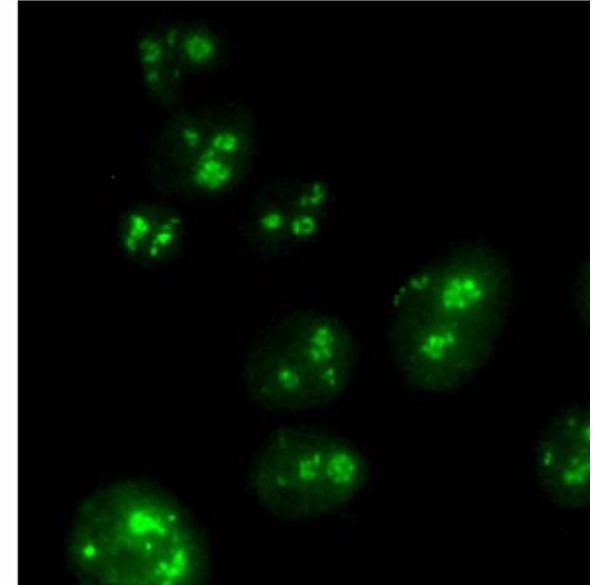
3. Clumpy

- U3 SnoRNP
- Fibrillarine

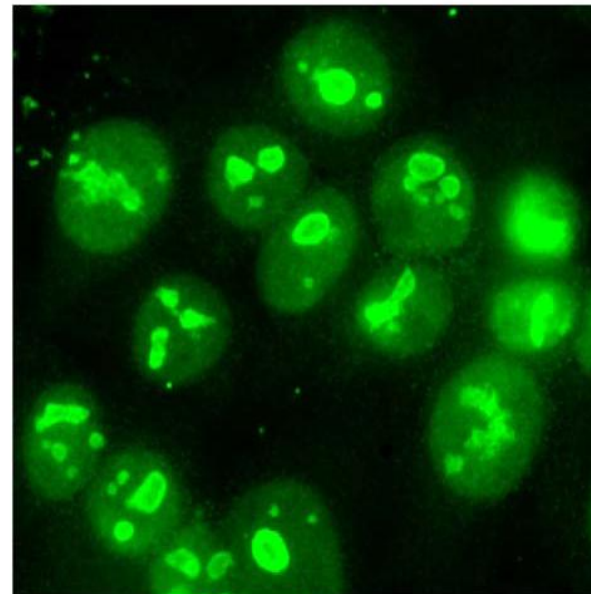
AANuc homogène



AANuc moucheté



anti-PM/ScI



AAN spécifiques de la ScS

Anticorps anti-nucléolaires:

[3] Ac anti-RNA Polymérase I & III (RNAP)

✗ Prévalence : \approx **20%** | Spécificité : **Bonne**

✗ Associations possible avec d'autres spécificité :
Fibrillarine, CENP-A et B,

✗ Associations cliniques:

- **ScS cutanée diffuse (+++),**
- **Atteinte cardiaque +++, Moins de fibrose pulmonaire**
- Crise rénale sclérodermique (CRS) : **(+++)**

AAN spécifiques de la ScS

Anticorps anti-nucléolaires:

[4] Ac anti-Th/To

✗ **Cibles antigéniques** : sous-unités des complexes endo ribonuclease mitochondrial RNA processing (MRP) (**Th**) et ribonuclease P (**To**),

✗ **Prévalence** : **2 à 5%** | **Spécificité** : **Bonne**

✗ **Associations cliniques:**

- **ScS cutanée limitée (+++),**
- Moins d'atteintes vasculaires et gastro-intestinales,
- **Mauvais pronostic/anti-CENP : fibrose pulmonaire sévère, et CRS.**

AAN spécifiques de la ScS

Anticorps anti-nucléolaires:

[5] Ac anti-Fibrillarin (anti-U3 RNP)

✘ **Cible antigénique** : protéine de 34 KDa du complexe small nucleolar U3RNP,

✘ **Prévalence** : **4%** à **10%** | **Spécificité** : Bonne

✘ **Association possible avec d'autres spécificité** : CENP-A et B, Scl-70, PM/Scl,

✘ **Associations cliniques:**

- **ScS cutanée diffuse (Afro-antillais +++ 40%),**
- Race noire : pronostic plus sévère/race blanche
- Atteinte musculaire,
- HTAP et atteinte cardiaque

AAN spécifiques de la ScS

Anticorps anti-nucléolaires:

[6] Ac anti-nucléophosmine/B23

- ✗ Cibles antigéniques :** phosphoprotéine de 37 kDa associée à l'ARN localisée du nucléole.
- ✗ Rôle :** Assemblage et transport des ribosome , regulation de prolifération cellulaire et tumorale.
- ✗ Associations cliniques:**
 - **ScS cutanée limitée (+++) ACA -**
 - **HTAP +++**
 - **Atteinte pulmonaire+++,**
 - **Anti-cardiolipines (ACL) +++**

AAN spécifiques de la ScS

[7] Ac anti- U11/U12RNP

- ✗ **Cibles antigéniques** : Macromolécule composant du spliceosome
ARN pré-messager
- ✗ **Prévalence : 3%** | **Spécificité : haute (100%)**
- ✗ **Associations cliniques:**
 - **ScS cutanée limitée (+++)**
 - **Fibrose pulmonaire sévère +++**
 - Syndrome de Raynaud et atteintes gastro-intestinales.

Anticorps associés à la ScS

[1] Ac anti- Ro52/TRIM21, SS-A/Ro60 & SS-B/La

✗ Cible antigénique :

- **SS-A/Ro60** : protéine de 60 KDa du complexe scRNP,
- **Ro52/TRIM21** : protéine de 52 KDa = E3 ubiquitin ligase (membre : tripartite motif (TRIM) family of proteins : TRIM21),
- **SSB/La** : protéine de 45 Kda.

✗ Prévalence : **15% à 20%**

✗ Associations clinicobiologiques:

- **Etude canadienne, 963 patients** : anti-Ro52/TRIM21 / anti-Scl-70 ou anti-CENP, PID, autres MAI associées,
- **Etude japonaise, 263 patients** : anti-Ro52/TRIM21 / Syndrome de Sjögren secondaire.

AAN associés à la ScS

[2] Anticorps anti- U1-RNP

Cibles antigéniques : petites molécules composées d'ARN nucléaire riche en uridine et de polypeptides associés SnRNP (U1:70Kda)

✗ Rôle : Excision des ARN pré-messagers

✗ Marqueur sérologique: MTCD 90%

✗ Prévalence : **2 à 14 % (forme limitée 14% , diffuse 3%)**

✗ Associations cliniques:

- **Syndrome de chevauchement ScS/LED**
- **Association fréquente anti-SSa, anti-SSb et anti Sm**
- **Fibrose pulmonaire et manifestation articulaire**
- **Bon pronostic**

AAN associés à la ScS

[3] Anticorps anti- PM/ScI

Cibles antigéniques : Complexe de 11 à 16 protéines, cibles majeures P100/75 Kda, aspect homogène nucléolaire à IFI

✗ Rôle : Synthèse ribosome

✗ Prévalence : **4 à 11 %**

✗ Associations cliniques:

- **PM/ScI-75** ScS diffuse et syndrome de chevauchement
- **Fibrose pulmonaire et ulcération digitale**
- Moins d'HTAP et atteintes gastro-intestinales,
- **Arthrite et myopathie inflammatoire**
- **PM/ScI-100** uniquement syndrome de chevauchement (**80 %**)

AAN associés à la ScS

[4] Anticorps anti- NOR90 ou anti huBF

✘ Cibles antigéniques : protéine de 90 kDa, facteur de transcription d'un ARNr dénommé hUBF (human upstream binding factor)
Localisée dans la région d'organisation du nucléole NOR.

✘ Prévalence : **Faible**

✘ Associations cliniques: signification clinique limitée

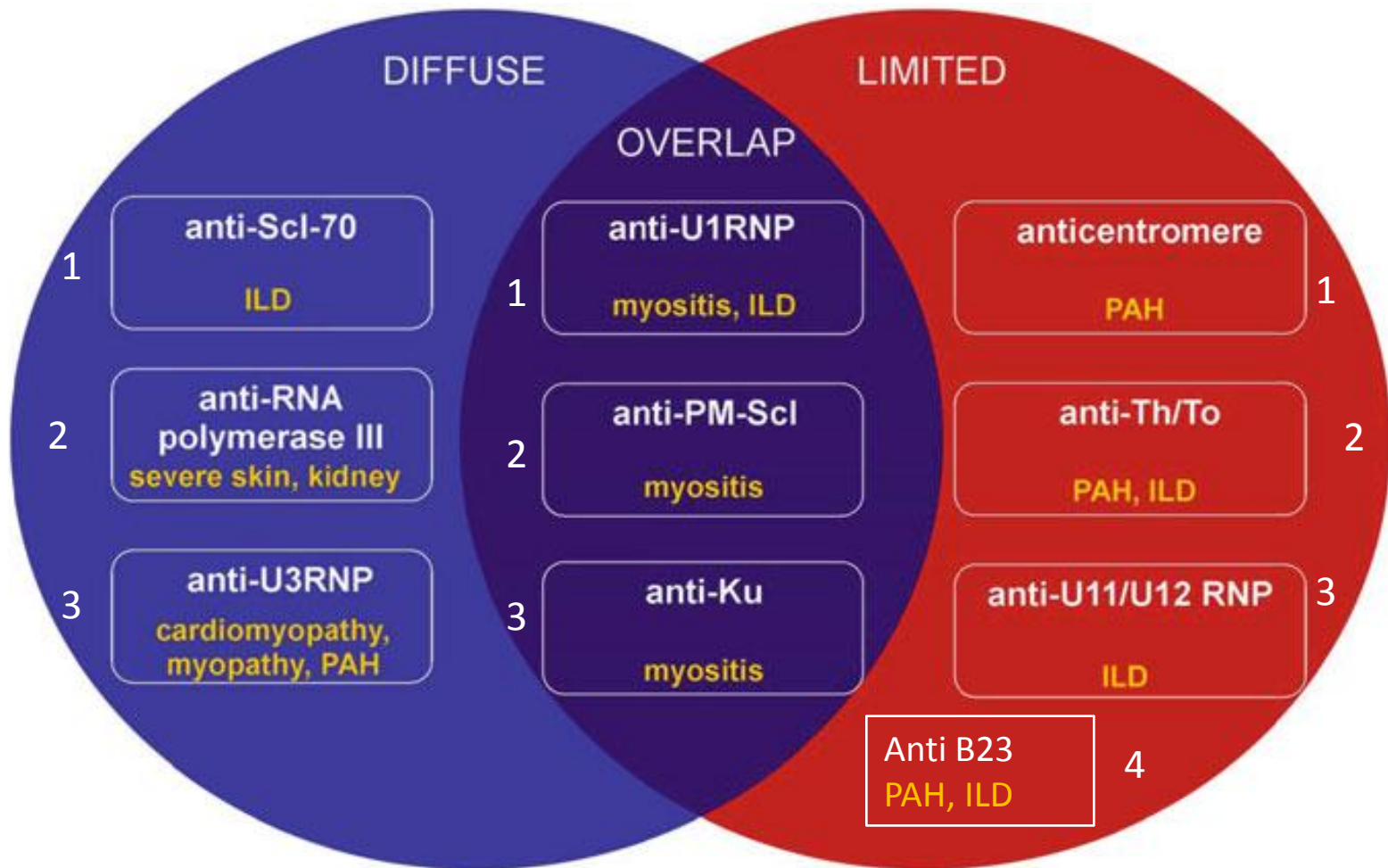
- **ScS cutanée limitée**
- **Bon pronostic**
- **Atteinte pulmonaire (population espagnole)**
- **LED, PR, carcinome hépatocellulaire,**

AAN associés à la ScS

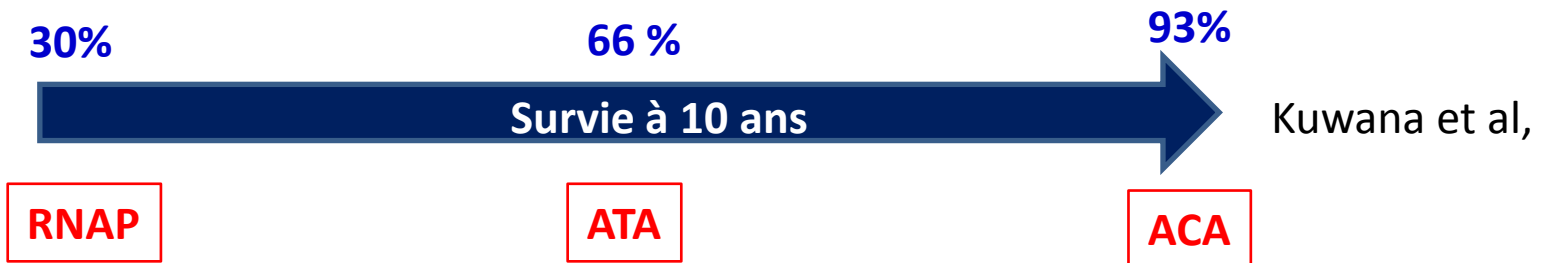
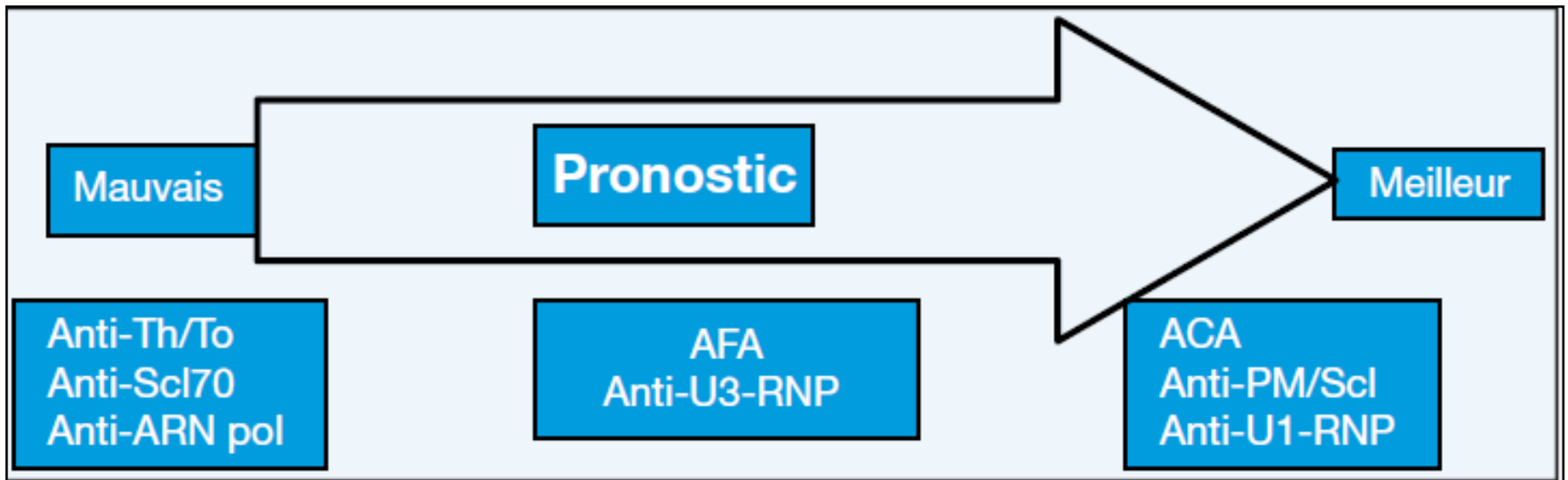
[5] Anticorps anti- Ku

- ✘ **Cibles antigéniques** : protéine dimérique 70/80, Hélicase associée à la chromatine nucléaire et nucléolaire,
- ✘ **Rôle** : Réparation , réplication d'ADN,
- ✘ **Prévalence** : **(2%) rare**
- ✘ **Associations cliniques**:
 - **ScS avec Myosite**
 - **Syndrome de chevauchement ScS/polymyosite (55%)**
 - **Formes frontières, connectivite indifférenciées**

Auto anticorps et formes cliniques



Auto anticorps associés au pronostic



Auto-anticorps pathogènes dans la ScS

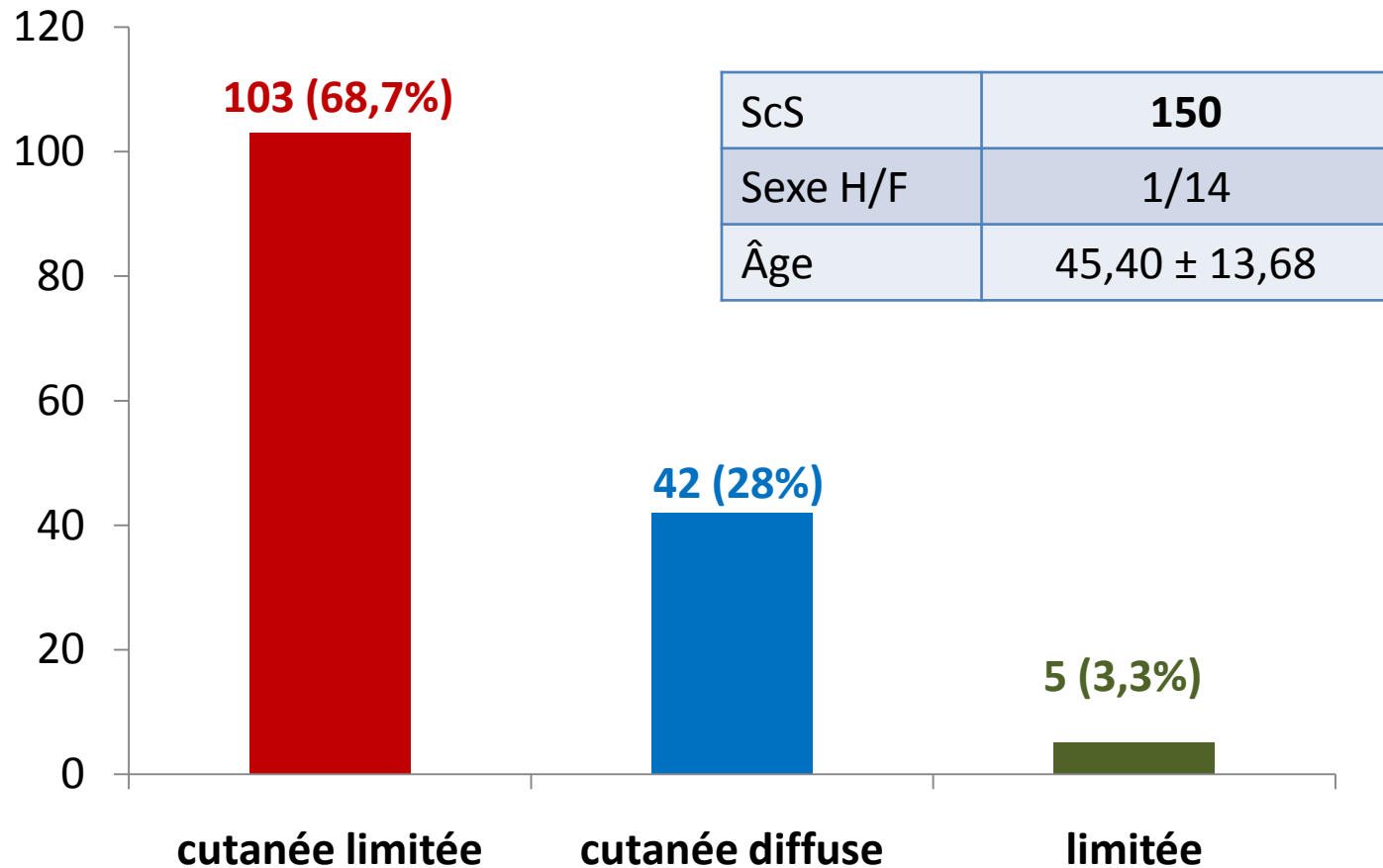
| Autoantibody | Role in pathogenesis | Clinical associations | Study |
|--|--|--|---|
| Anti-endothelial cell 25-85% | Incite vascular injury by inducing endothelial cell apoptosis | Ischemic digital infarcts; pulmonary arterial hypertension | Worda <i>et al.</i> [6] and Negi <i>et al.</i> [7] |
| Antifibroblast 58% | Induce fibroblast production of ICAM-1 and IL-6, leading to vascular damage and ECM production | <u>Diffuse scleroderma</u> | Chizzolini <i>et al.</i> [8] |
| Anti-matrix metalloproteinase | Inhibit MMP-1 collagenase activity | <u>Diffuse scleroderma</u> | Sato <i>et al.</i> [9] |
| Antifibrillin-1 | Induce instability of microfibrils resulting in ECM accumulation | Choctaw American Indian and Japanese ethnic backgrounds | Tan <i>et al.</i> [11] and Wallis <i>et al.</i> [12] |

ECM—extracellular matrix; ICAM-1—intercellular adhesion molecule-1; IL-6—interleukin-6; MMP-1—matrix metalloproteinase-1.

Anti-PDGFR
6%

Caractéristiques des patients ScS

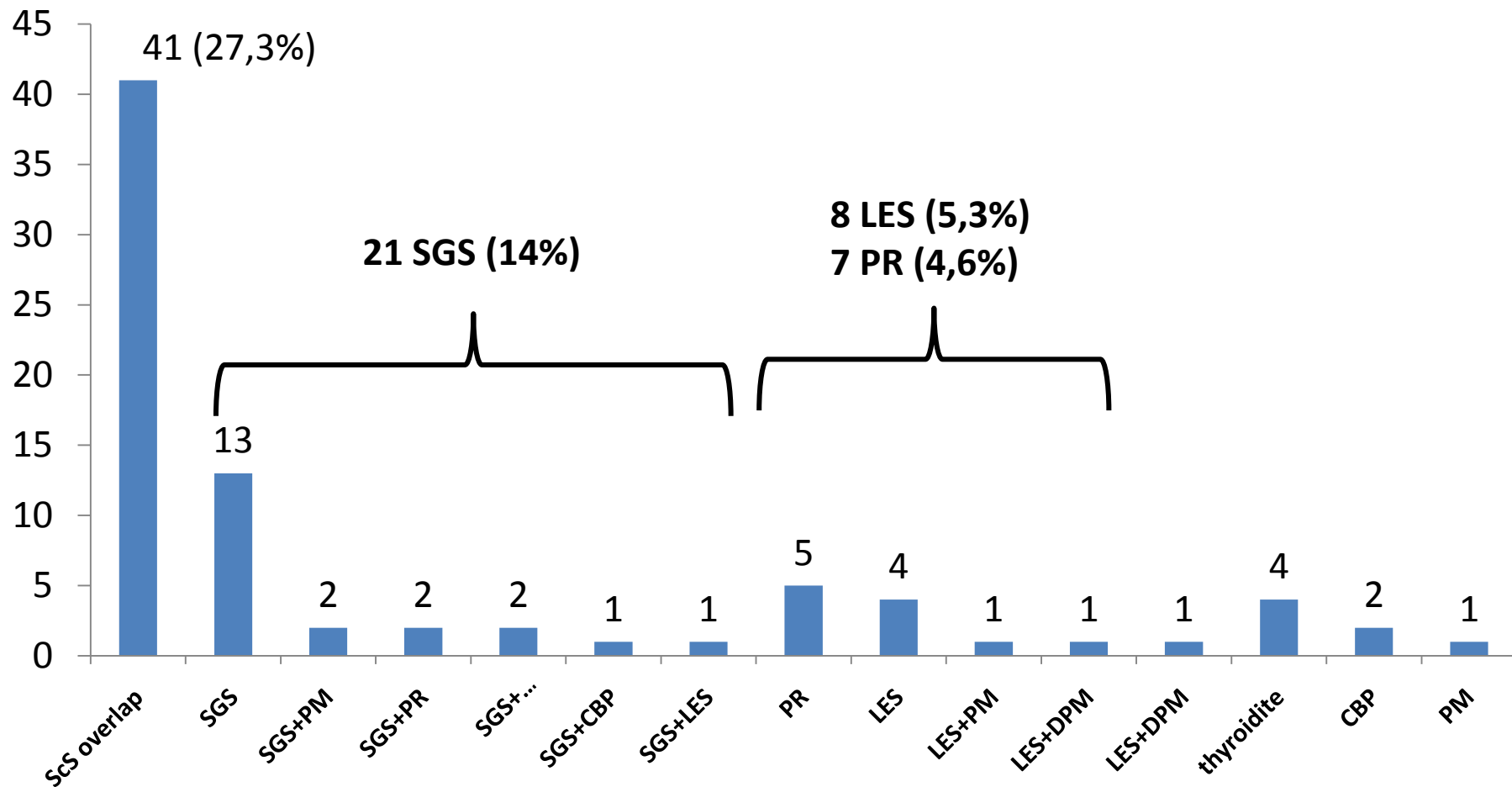
Etude Algérienne : **Service de rhumatologie ,EHS de Ben-Aknoun**
Unité d'immunologie , LBM,CHU béni-Messous
150 patients atteints de ScS (ACR et de Leroy Medsger)



Caractéristiques cliniques des patients

| Caractéristiques | n=150 |
|--|--------------------|
| Ancienneté de la maladie | 12,09 ± 9,31 |
| Phénomène de Raynaud | 149 (99,3%) |
| Ulcères digitaux | 93 (62%) |
| Télangiectasies | 84 (56,4%) |
| Sclérose cutanée | 110 (77,5%) |
| Score de Rodnan (moyenne) | 11,43 ± 10,86 |
| Calcinose | 27 (18%) |
| Arthralgies | 96 (64%) |
| Arthrites | 60 (40%) |
| Atteinte Œsophagienne | 85 (56,7%) |
| Pneumopathie interstitielle diffuse | 105 (70%) |
| HTAP | 16 (10,7%) |
| Crise rénale | 2 (1,3%) |

ScS et MAI associés



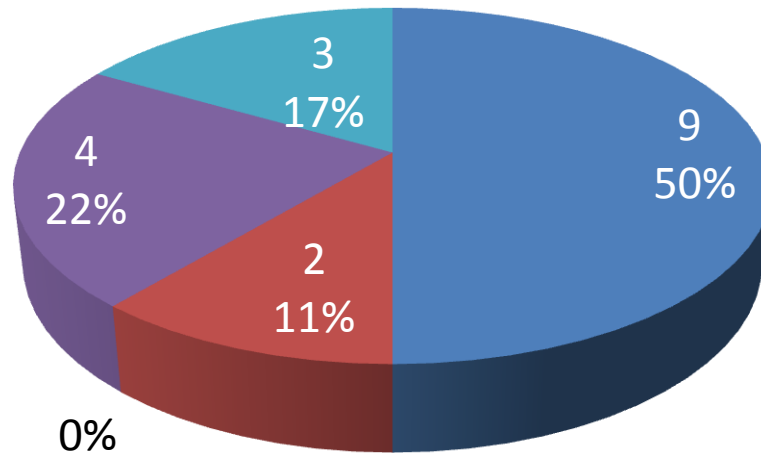
Fréquence globales des ANA spécifiques et des ANA associées à la sclérodermie (N=150)

| AAN Spécifiques ScS | Fréquence (%) |
|---------------------|-------------------|
| AAN (IFI) | 140 (93,3) |
| ATA (Scl70) (ELISA) | 81 (54) |
| ACA (IFI) | 17 (11,3) |
| CENP A,B (ELISA) | 28 (19) |
| RNAP III (ELISA) | 14 (9,37) |
| AANuc (IFI) | 15 (10) |
| Fibrillarine (dot) | 5 (3,3) |
| Th/To (dot) | 3 (2) |

| AAN Associés ScS | Fréquence (%) |
|------------------|------------------|
| AAN (IFI) | 140 (93,3) |
| SSA (ELISA) | 55 (36,7) |
| SSB (ELISA) | 19 (12,7) |
| U1RNP (ELISA) | 37 (24,7) |
| PM/Scl (dot) | 11 (7,3) |
| Ku (dot) | 4 (2,7) |
| NOR90 (dot) | 1 (0,7) |
| Sm | 16 (10,7) |
| Jo1 | 7 (4,7) |

Repartition des Ac anti-nucléolaires

AANuc N=15



■ anti PM/Scl

■ anti Th/To

■ anti NOR90

■ anti fibrillarine

■ anti ARN polymérase III

Autres auto-anticorps

| Autoanticorps | N (%) |
|--------------------------------------|------------------------|
| FR | 42/149 (28,2%) |
| ACPA | 14/149 (9,4%) |
| ANCA (Elisa) | 7/145 (4,8%) |
| aCL (Elisa) | 15/ 147 (10,2%) |
| Anti M2 (IFI sur Hep-2) | 2/150 (1,3%) |
| Anti Pyruvate deshydrogénase (Elisa) | 2/91 (2,2%) |
| Anti gp210 (Elisa) | 3/143 (2,1%) |

Prévalence des auto-Ac en fonction de la forme clinique

| Autoanticorps | ScS cutanée diffuse (n=42) | ScS cutanée limitée (n=103) | ScS limitée (Sine scleroderma) (n=5) | Valeur p |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|----------|
| AAN | 41 (97,6%) | 95 (92,2%) | 4 (80%) | NS |
| Anti Scl-70 | 35 (83,3%) | 44 (42,7%) | 2 (40%) | 0,0000 |
| Anti centromère (IFI) | 0 (0%) | 14 (13,6%) | 3 (60%) | 0,0001 |
| Anti centromère (Elisa) | 4 (9,8%) | 22 (21,6%) | 2 (50%) | 0,0742 |
| Anti nucléolaires (IFI) | 3 (7,1%) | 12 (11,7%) | 0 (0%) | NS |
| Anti PM/scl | 1 (2,4%) | 10 (9,7%) | 0 (0%) | NS |
| Anti Th/To | 0 (0%) | 3 (2,9%) | 0 (0%) | NS |
| Anti NOR90 | 0 (0%) | 1 (0,7%) | 0 (0%) | NS |
| Anti Fibrillarine | 1 (2,4%) | 4 (3,9%) | 0 (0%) | NS |
| Anti ARN polymérase III | 4 (10%) | 10 (9,9%) | 0 (0%) | NS |
| SSA | 11 (26,2%) | 44 (42,7%) | 0 (0%) | 0,0387 |
| SSB | 7 (16,7%) | 12 (11,7%) | 0 (0%) | NS |
| U1RNP | 1 (20%) | 27 (26,2%) | 9 (21,4%) | NS |

ASSOCIATIONS CLINICOBIOLOGIQUES

| Auto-anticorps | Associations clinico-biologiques | p |
|--|--|--|
| Scl70 81 (54%) | Forme cutanée diffuse 35 (83,3%) Ulcères digitaux 61 (65,6%) PID 67(63,8%) Atteinte œsophagienne 52 (61,2%) Moins de MAI associées | 0.0000 0.0003 0.0002 0.0437 0.0028 |
| Anti centromère (IFI) 17 (11,3%) | Forme cutanée limitée 14 (13,6%) | 0.0001 |
| Anti ARN polymérase III 14 (9,7%) | Pas d'associations clinico-biologiques | |

ASSOCIATIONS CLINICOBIOLOGIQUES

| Auto-anticorps | Associations clinico-biologiques | p |
|--|---|-----------------|
| Anti nucléolaires (IFI) 15 (10%) | Moins d'atteinte articulaire | 0.0263 |
| Anti PM/ScI 11 (7,3%) | Moins d'atteinte articulaire Atteinte musculaire | 0.0473 0,002 |
| Anti Th/To 3 (2%) | Moins d'ulcères digitaux | 0.0254 |
| Anti NOR90 1 (0,7%) | HTAP LES associé | |
| Anti Fibrillarine 5 (3,3%) | HTAP | 0.0307 |

ASSOCIATIONS CLINICOBIOLOGIQUES

| Auto-anticorps | Associations clinico-biologiques | p |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------|
| SSA 55 (36,7%) | Forme cutanée limitée | 0.0387 |
| | Sécheresse buccale | 0.0110 |
| | Syndrome de Sjögren associé | 0.0089 |
| | LES associé | 0.0058 |
| SSB 19 (12,7%) | Syndrome de Sjögren associé | 0.0054 |
| | HTAP | 0.0181 |
| Sm 16 (10,7%) | HTAP | 0.0048 |
| | Arthralgies | 0.0383 |
| | Arthrites | 0.0025 |
| | Sécheresse buccale | 0.0343 |
| | LES associé | 0.0000 |
| | aPL | 0.0262 |
| U1RNP 37 (24,7%) | Arthralgies | 0.0126 |
| | Arthrites | 0.0444 |
| | LES associé | 0.0412 |
| Jo-1 7 (4,7%) | HTAP | 0.0047 |
| | Atteinte musculaire | 0.0273 |
| | Polymyosite associée | 0.0001 |

| Spécificité | Algérie n= 150 | Australie n= 528 | Allemagne n= 863 | Mexique n= 139 | Japon | Afro- améric |
|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------|-----------------|
| AAN n(%) | 93,3 | 99 | 94.2 | 100 | / | |
| ATA | 54 | 21.2 | 30.1 | 28.1 | 28 | 16 |
| ACA (%) | 11,3 19 | 42.6 | 35.9 | 29.5 | 16 | 11 |
| PM/scl (%) | 7,3 | 12.5 | 4.9 | 8.6 | 0 | 3 |
| Th/To (%) | 2 | 2.8 | 0.2 | / | 2 | 5 |
| NOR90 (%) | 0,7 | 2.8 | 0.7 | / | / | / |
| Fibrillarine (%) | 3,3 | 0.8 | 1.4 | / | 4 | 45 |
| RNAP III (%) | 9,37 | 15.3 | 3.8 | 1.4 | 5 | 13 |
| Ku (%) | 2,7 | 2.3 | 1.2 | 10.1 | 3 | 8 |

| Spécificité | Algérie n= 150 | Australie n= 528 | Allemagne n= 863 | Mexique n= 139 | Japon | Afro Amirican |
|-----------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------|------------------|
| Ro52/TRIM21 (%) | 36,7 | 35 | 21.7 | / | / | / |
| SSB (%) | 12,7 | 0.6 | 1.9 | / | / | / |
| U1RNP (%) | 24,7 | 5.5 | 4.8 | 10.8 | 35 | 32 |
| Jo-1 (%) | 4,7 | 0.4 | 0.5 | / | / | / |

Conclusion

- ✘ Auto-Ac : **quasi-constants, ANA (93% notre série)**
- ✘ ACA et ATA : sensibilité 65% ,spécifiques ++
- ✘ **ATA élevé, ACA faible: Particularité de la ScS Algérienne?**
- ✘ Autres ANA: prévalence faible , pertinence clinique à établir.
- ✘ En définissant des formes immunocliniques de la sclérodermie, la majorité de ces autoanticorps peut être considérée comme des **outils diagnostiques** et **parfois pronostiques** de grande valeur.

Remerciements

Tahiat A, Mellal Y, Ghaffor M

Abdessemed A, Ladjouze-Rezig A

Boumedine S,

¹Unité d'immunologie, Laboratoire de biologie médicale, CHU Béni-Mssous, Alger

²Service de Néphrologie, CHU Béni-Mssous, Alger

³Service de médecine Interne, CHU Béni-Mssous, Alger