



FEVRIER 2017

Newsletter #4

Rédaction : Dr G. JACOB/Dr V. WEBER

Numéro spécial **AUTO IMMUNITE**

Près d'une centaine d'auto-anticorps sont connus à ce jour en auto-immunité. La plus-value diagnostique des maladies auto-immunes est importante car un traitement adapté et précoce permet souvent de **ralentir leur progression** en **prévenant des complications** souvent grevées d'une lourde morbidité. La stratégie diagnostique consiste à dépister en immunofluorescence les auto anticorps puis, en cas de positivité, à identifier la cible antigénique en ELISA et/ou immunodot.

La présence **systématique des éléments cliniques motivant la prescription** est un pré requis indispensable pour une recherche adaptée de type particulier d'auto anticorps.

Prévalence des principales maladies auto-immunes (pour 100 000 habitants)	
Polyarthrite rhumatoïde	500
Syndrome de Gougerot-Sjögren	100-500
Lupus erythémateux systémique	10-50
Sclérodermie	3-25
Dermatopolymyosite	6-7

MALADIES AUTO IMMUNES (MAI) NON SPECIFIQUES D'ORGANE

1. DEPISTAGE DES ANTICORPS ANTI NUCLEAIRES (ACAN) en IMMUNOFLUORESCENCE (IF) : sur cellules HEp-2 (carcinome laryngé humain) avec dilution initiale au 1/80.

- ⇒ **Sensible** : détecte la quasi-totalité des ACAN ayant un intérêt en pathologie humaine
- ⇒ **Peu spécifique** : nécessité de confirmation par ELISA ou DOT
- ⇒ Un titre de 1/80 est non significatif (10 à 15% de la pop. générale), un titre de 1/640 est considéré comme fort.
- ⇒ **ACAN + à titre faible** fréquent chez le sujet âgé (femme > 60 ans), infections, médicaments, tumeurs ou hémopathies..., parfois transitoirement positifs, à contrôler à distance.
- ⇒ En dehors d'un lupus induit, un ACAN n'est pas un marqueur de suivi (pas de corrélation entre taux et activité MAI)

2. IDENTIFICATION : spécificité de l'anticorps détecté

- anticorps anti DNA natif (ADNA) : technique ELISA
- anticorps anti antigènes nucléaires solubles (ENA)
 - ELISA screening : mélange anti Sm + anti RNP + anti SS A + anti SS B + anti centromère + anti Scl 70 + anti Jo 1
 - Si + => ELISA identification précise du type d'ENA impliqué
 - Possibilité de réaliser un immunodot complémentaire pour double confirmation ou recherche d'autres ENA.

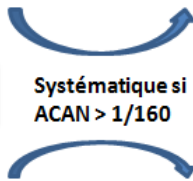


Comment prescrire en auto-immunité ?

DEPISTAGE
MAI NON
SPECIFIQUE
D'ORGANE

=

ACAN
IFI



Systematique si
ACAN > 1/160

ADNA

Elisa

ENA « classiques »

Elisa

Nombre restreint d'ENA :
anti Sm + anti RNP + anti
SS A + anti SS B + anti
centromère + anti Scl 70 +
anti Jo 1

ENA « spécifiques »

Immunodot

Du LES ou lupus induit, sd de chevauchement... =
ADNA, ribosome, histone, nucléosome, PCNA, PM/Scl, mitochondrie de type 2, Ro-52, Scl70, PM-Scl, DFS70, ...

Des myosites : ARN-t synthétases : Jo1, PL7, PL12, SRP, Mi-2, Ku, PM Scl-75, PM-Scl-100, EJ, OJ et Ro-52

Des sclérodermies : Scl-70, centromères A et B, fibrillarine, RP11, RP155, NOR90, Th/To, Pm Scl-75, Pm Scl-100, Ku, PDGFR et Ro-52

Sur prescription explicite ou aspect IFI évocateur

Arthralgies, myalgies, syndrome sec, manifestations cutanées : syndrome de Raynaud, sclérose, télangiectasies ou purpura, photosensibilité, érythème malaire, ulcérations, alopecie, toute atteinte rénale, neurologique, pulmonaire inexpliquées...

Prescription « idéale »

= **ACAN + contexte clinique**

ex : recherche de LES/lupus induit/SGS/sclérodermie/connectivite mixte/myosite...

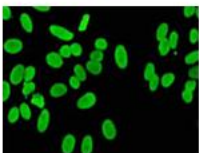
A savoir : rares faux négatifs en dépistage par ACAN pour ADNA, Ro/SS-A et Jo-1

Si suspicion clinique forte MAI avec ACAN négatif, recherche complémentaire indispensable (préciser le ou les auto anticorps recherché(s) ainsi que les éléments cliniques)

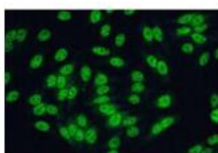
ASPECT DES ACAN en IFI

=> Caractérisation de la fluorescence + titrage si positif

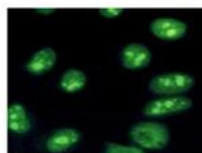
Homogène



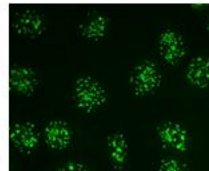
Mouchetée



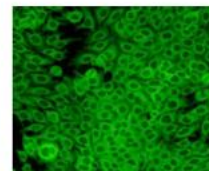
Nucléolaire



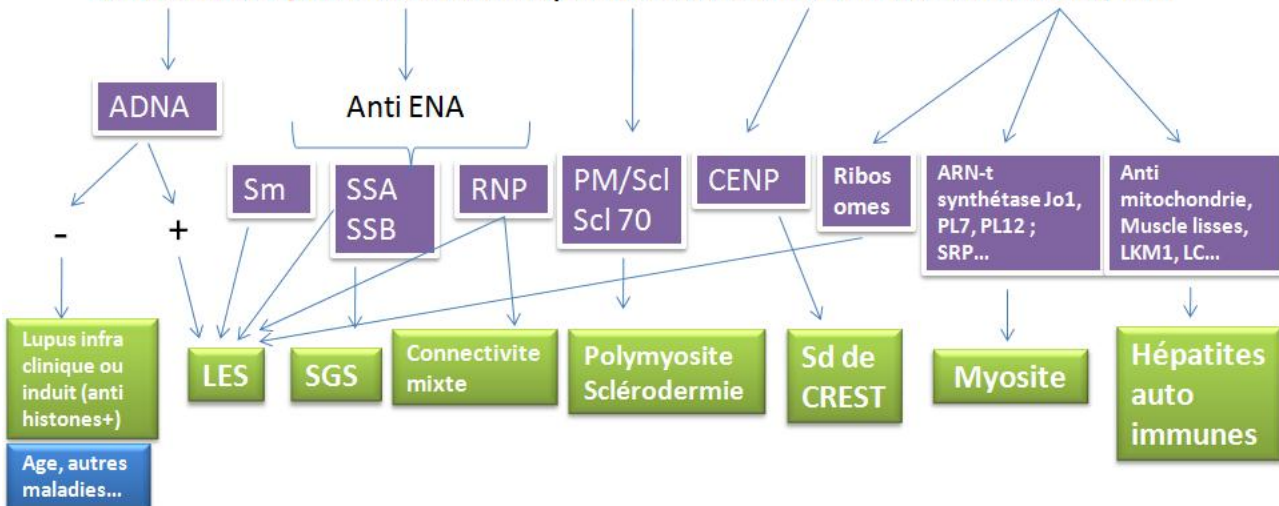
Centromérique



Cytoplasmique



Si titre ACAN > 1/160 : recherche de la spécificité des ACAN : IDENTIFICATION PAR ELISA / DOT



Fluorescence CYTOPLASMIQUE ACAN = recherche sur triple substrat foie estomac rein de rat (orientation hépatique), recherche des anti ARN t synthetase sur blot (orientation musculaire)

Situation clinique	Auto anticorps	Se	Spe	Remarques
LUPUS ERYTHE-MATEUX SYSTEMIQUE *Ac de grande valeur diagnostique *Ac « associés »	ACAN	> 95%	57%	
	ADNA	Elisa : 70-85% Farr : 50-65%	Elisa : variable Farr : 99%	- Grande valeur diagnostique à titre élevé (>3N) - Marqueur de néphropathie lupique - Marqueur d'activité LES (suivi) <u>A titre faible</u> : SGS, Sharp, hep. AI de type I, SAPL, lupus induit, infections virales, héparine, anti TNF++ ... A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif (car faux négatifs existent sur cellule Hep2).
	Anti nucléosome	65-85% (avec ADNA)	99%	- Lupus sans ADNA (= « nucléosomes restreints ») : 5% des LES - Plus précoce que ADNA dans le diagnostic et le suivi de rechute du LED - Marqueur de néphropathie
	Anti Sm	5-10% 30% non caucasien	99%	- Spécifique du LED - Marqueur de néphropathie lupique
	Anti U1-RNP	20-40%	Faible	- Marqueur de bon pronostic rénal (en l'absence d'ADNA) - Associé à myosite ou sd de Raynaud
	Anti-Ro/SS-A	20-30%	85-95%	-Lupus « séro-négatif » (ACAN-) = 2% -Associé à photosensibilité, syndrome sec -Lupus cutané subaigu -Lupus néonatal avec BAV définitif (risque de survenue = 2% à la 1ere grossesse, et 15% pour grossesse ultérieure) A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif (car faux négatifs existent sur cellule Hep2).
	Anti-La/SS-B	5-10%	Faible	-Lupus néonatal
	Anti PCNA	2%	Elevée	-Neuro lupus
LUPUS INDUIT	Anti Ribosomes	10-40%	Anti P spécifiques	-Atteinte neuropsychiatrique du lupus ? -A rechercher en cas de négativité des autres marqueurs avec clinique évocatrice -Marqueur de suivi
	ACAN	< 50%		
SYNDROME GOUGEROT SJÖGREN	Anti histones (sans ADNA)	95-100%	Faible	Prise prolongée de médicaments inducteurs : atb, minocycline, isoniazide, anticonvulsivants, B bloquants, anti TNF, statines... Négativation à l'arrêt du traitement en qq mois.
	ACAN	40-60%		Marqueur de complications extra glandulaires (arthralgies, pneumopathie interstitielle, sd de Raynaud)
	Anti-Ro/SS-A	40-70%	85%	Association SS-A + SS-B spécifique du SGS avec risque accru de complications extra glandulaire (arthralgies, sd de Raynaud,...) Risque de BAV néonatal chez la femme enceinte
	Anti-La/SS-B	30-40%	95%	Souvent associés aux Anti-Ro/SS-A
CONNECTIVITE MIXTE (ou syndrome de Sharp)	F. Rhumatoïde	50-90%		Titre élevé
	ACAN	95%		
	U1-RNP	100%		Titre élevé + absence d'auto-anticorps caractéristiques d'autres connectivites (à l'exception des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB en cas de syndrome de Sjögren associé). Si présence = syndrome de chevauchement

POLYMYOSITE (PM) DERMATOMYOSITE (DM) « Anticorps anti synthétases »	ACAN	40-70%		
	Jo-1	Prévalence PM = 25% DM = 10%	Bonne	Le plus fréquent et de mauvais pronostic (fibrose pulmonaire) A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif car faux négatifs existent sur cellule Hep2.
	PL-7	Prévalence : <5%		Polydermatomyosite. Atteinte articulaire sévère + atteinte pulmonaire. Atteinte musculaire au second plan
	PL-12	Prévalence : <5%		Polydermatomyosite. Atteinte pulmonaire interstitielle
	Anti SRP	Prévalence : <5%		Myopathie nécrosante à anticorps anti-SRP, PM/DM Urgence autoimmune, myopathies nécrosantes avec atteinte musculaire sévère, résistante à la corticothérapie avec risque de rhabdomyolyse +/- atteinte cardiaque. De mauvais pronostic.
	Anti Mi 2			Dermatomyosite de l'adulte et de l'enfant Associé à une moindre sévérité
SCLERO-POLYMYOSITE	PM/Scl	25%		Syndrome de chevauchement myosite/sclérodémie : associé à un risque accru de pneumopathie interstitielle. (Polymyosite isolée = 5% ; Sclérodémie syst = 3%)
SCLERODERMIE	ACAN	90%		
SCLERODERMIE LIMITEE (60%)	Anti CENP (Centromère)	65%	85-90%	Atteinte cutanée limitée aux extrémités Syndrome de CREST (calcinose, Raynaud, dysmotilité oesophage, sclérodactylie, tégangiectasies). Syndrome de Raynaud primitif isolé Pronostic plus favorable à évolution lente +/- HTAP (tardive) ou CBP plus rarement. Pas de fibrose pulmonaire
	Anti Scl70	< 10%		
SCLERODERMIE DIFFUSE (40%)	Anti Scl 70 (= anti DNA topoisomérase I)	40%	100%	Sclérodémie cutanée étendue Manifestations viscérales (atteintes neurologiques, digestives, pulmonaire, cardiaque, rénale...) Mauvais pronostic (fibrose pulmonaire, atteinte cardiaque...)
	Anti CENP	< 10%		

Polyarthrite rhumatoïde

Le diagnostic et la mise en place précoce d'un traitement adapté améliore le pronostic à long terme (rémission dans 30-50% des PR débutantes avant le stade de destruction articulaire).

- **Diagnostic biologique = association CCP + FR** (anticorps anti-peptides citrullinés et facteur rhumatoïde).
- ACAN = positifs à taux faibles dans 15 à 50% des cas avec un type de fluorescence variable.

	Sensibilité	Spécificité	Remarques
FR (spécificité humaine +animale)	60-80%	Bonne (90%) si valeur élevée (>3N) + également dans d'autres MAI, maladies infectieuses, personnes âgées...	Apparition parfois retardée 20% de polyarthrite rhumatoïde séro-négatives.
CCP	70-80% Détection pré clinique sans FR associé dans 30%	97%	Marqueur plus spécifique et plus précoce de la PR Marqueur de sévérité : formes érosives progressives

A retenir

- La présence d'auto anticorps peut précéder de plusieurs années une pathologie dysimmune
- L'absence de détection d'un auto anticorps n'exclut pas une MAI
- Il faut toujours tenter de caractériser l'auto anticorps avant d'introduire un traitement à visée immuno suppressive (risque de faux négatifs iatrogène)
- **Toujours indiquer le contexte clinique lors d'une prescription d'ACAN/ADNA/ENA afin de tirer le meilleur parti de l'utilisation combinée des différentes techniques .**

NOUVEL EQUIPEMENT A BIOEXCEL



NOVA VIEW (Mars 2017)

Standardisation et automatisation de la lecture et de l'interprétation des ACAN en IF.



Enquête de satisfaction prescripteur en ligne

Notre laboratoire est dans une démarche permanente d'amélioration de la qualité de ses prestations. Afin de mieux comprendre vos besoins en tant que prescripteur (et tenter d'y répondre), nous vous remercions de bien vouloir consacrer quelques minutes pour **compléter ce court questionnaire** en scannant le QR code ci contre ou en recopiant/cliquant sur le lien ci dessous :

<https://lc.cx/JYwE>

Cette enquête est ouverte de façon permanente et n'est donc pas limitée dans le temps. Vous pouvez également utiliser ce formulaire pour nous faire parvenir vos remarques ou questions.

Un grand merci par avance pour votre participation.

