

Stratégie pour l'exploration des vascularites des petits vaisseaux

ANCA, MPO et PR3

3 avril 2014, Jeudis de Fleurus

Olivier Ketelslegers

Vascularites à ANCA

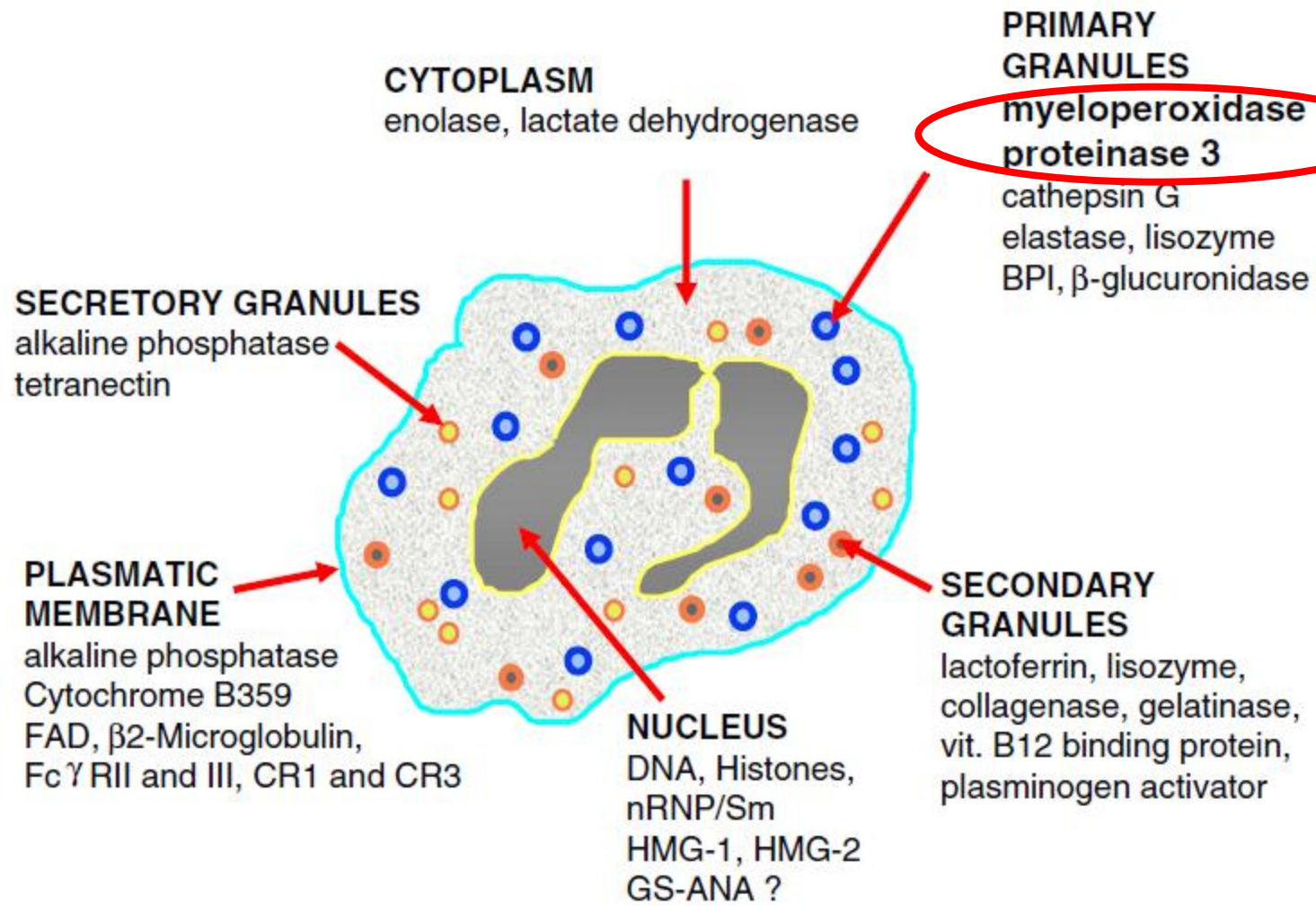
- Granulomatose avec polyangéite (Wegener)
- Polyangéite microscopique
- Syndrome de Churg-Strauss

Vascularites à ANCA : définitions

Vascularites des vaisseaux de petit calibre	
Granulomatose de Wegener*	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérielles, artères). Glomérulonéphrite nécrosante fréquente.
Syndrome de Churg et Strauss*	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.
Polyangéite microscopique*	Vascularite nécrosante avec peu ou pas de dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérielles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.

Indications cliniques pour la recherche d'ANCA

- Glomérulonéphrite, surtout si rapidement progressive
- Hémorragie pulmonaire, en particulier syndrome pneumo-rénal
- Vasculite cutanée surtout si atteintes systémiques, purpura, urticaire
- Nodules pulmonaires multiples
- Maladie chronique destructive des voies aériennes supérieures
- Sinusites ou otites récurrentes
- Sténose trachéale subglottique
- Mononévrite multiplex ou neuropathie périphérique
- Masse rétro-orbitaire



Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)

- 2 cibles d'intérêt :

PR3 (protéinase 3)

MPO (myéloperoxydase)

- 2 techniques indissociables :

1) IF indirecte sur neutrophiles

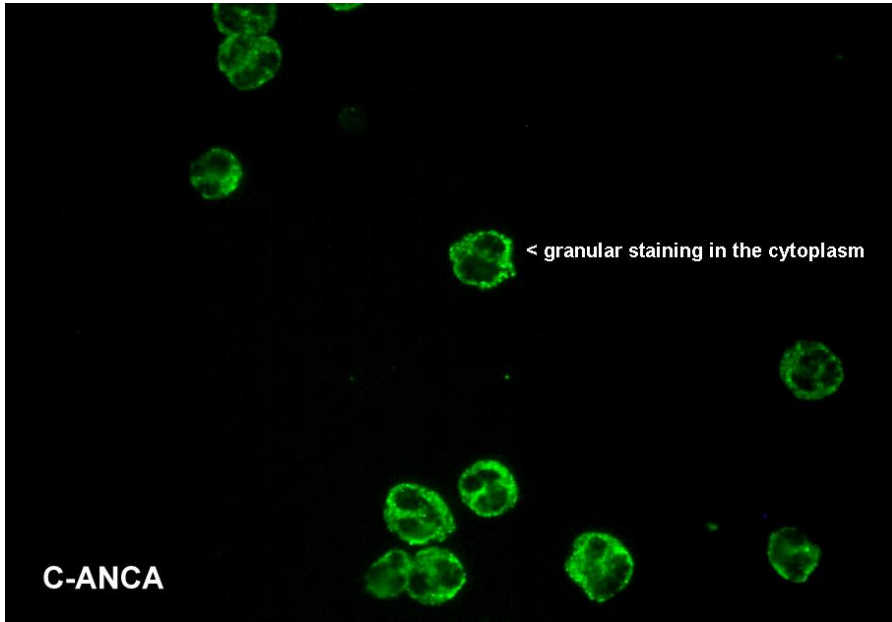
c-ANCA

p-ANCA

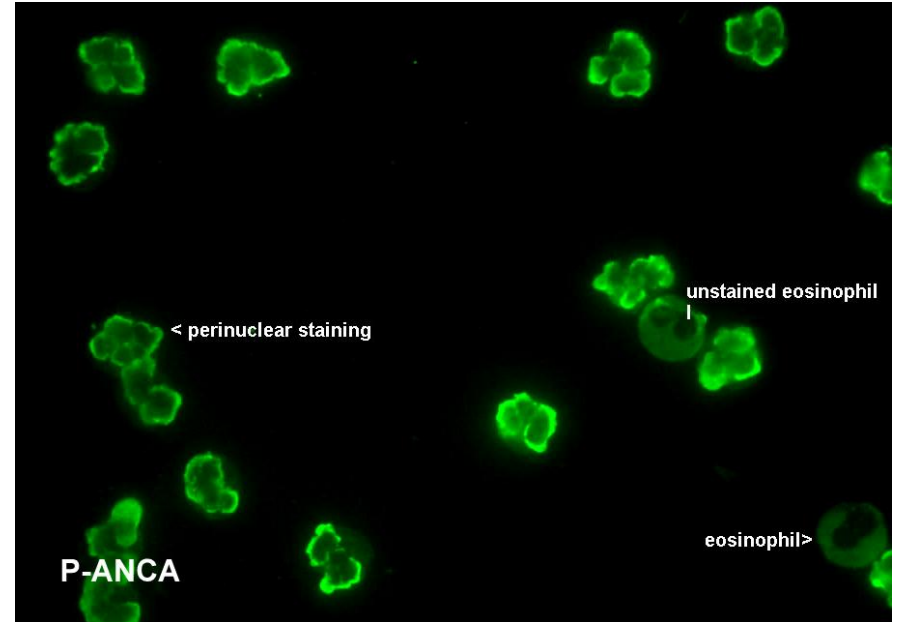
2) dosage des Ac

anti-PR3 + anti-MPO

Patterns c-ANCA et p-ANCA



Ag cibles: **PR3**, autres



Ag cibles: **MPO**, (PR3), autres

Do ANCA help in this differentiation?

	cANCA / PR3	pANCA / MPO
Granulomatose avec polyangéite (Wegener)	85%	10%
Polyangéite microscopique	45%	45%
Glomérulonéphrite nécrotique pauci-immune	25%	65%
Syndrome de Churg-Strauss	10%	60%
Périartérite noueuse	5%	15%

PR3 aussi décrits dans : maladies infectieuses (HIV, endocardite, pneumonie, infections liées à la mucoviscidose)
gammopathie monoclonale
rares cas de cancers

Do ANCA help in this differentiation?

	cANCA / PR3	pANCA / MPO
Granulomatose avec polyangéite (Wegener)	85%	10%
Polyangéite microscopique	45%	45%
Glomérulonéphrite nécrotique pauci-immune	25%	65%
Syndrome de Churg-Strauss	10%	60%
Périartérite noueuse	5%	15%

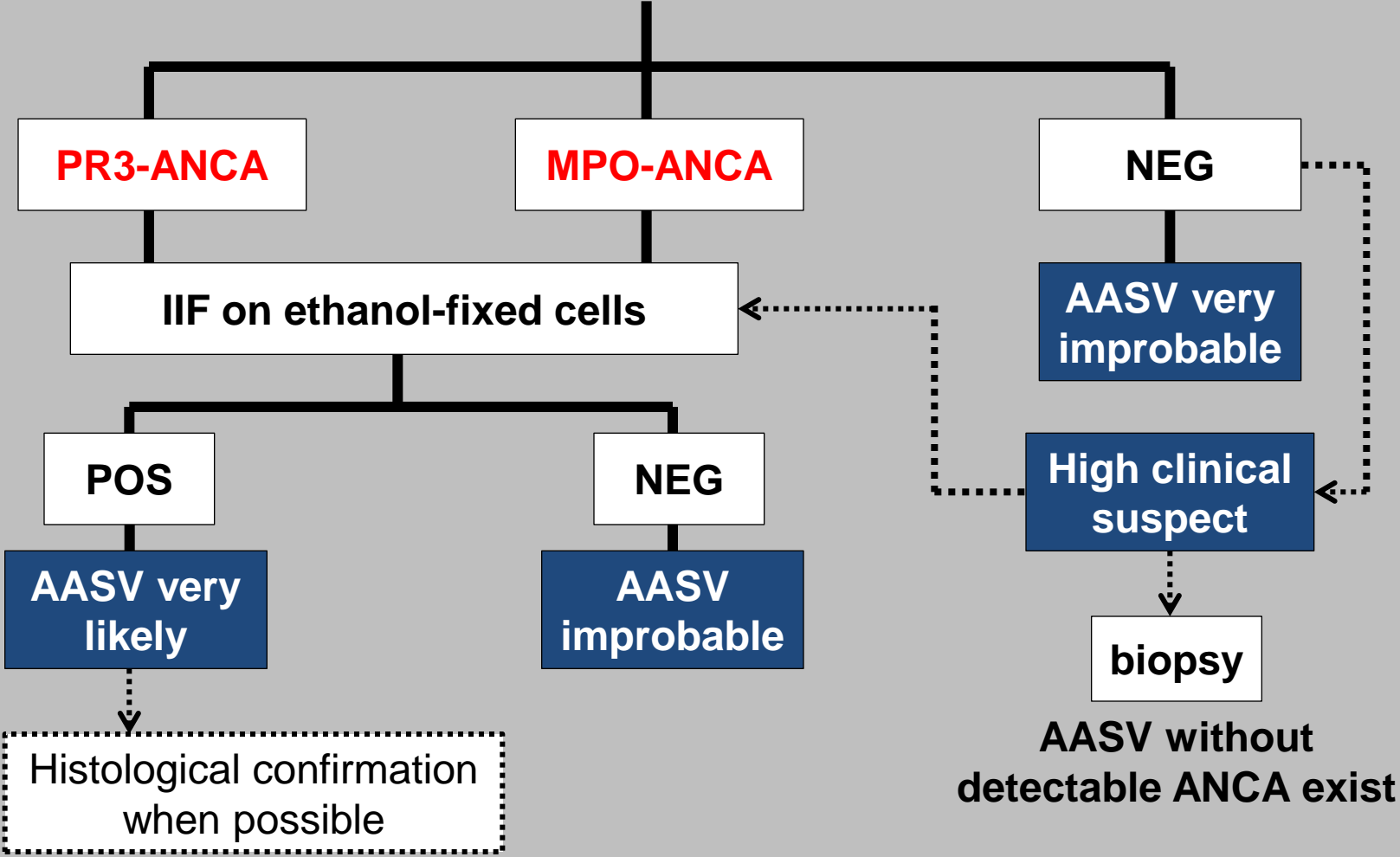
MPO aussi décrits dans: **syndrome de Goodpasture** 30-40% des patients
lupus induit par des drogues
polyarthrite rhumatoïde
affections abdominales inflammatoires

**ALTERNATIVE ALGORITHM FOR ANCA-TESTING
USING PR3 & MPO-ANCA HIGH SENSITIVE ASSAYS AS
SCREENING TEST**

→ anti-PR3 et anti-MPO en 1^{ère} ligne

En cas de positivité de l'un ou l'autre, confirmation en IF

ALTERNATIVE ALGORITHM FOR ANCA-TESTING USING PR3 & MPO-ANCA HIGH SENSITIVE ASSAYS AS SCREENING TEST





ANCA « vascularite »

PR3-ANCA

MPO-ANCA

IIF on ethanol-fixed cells

POS

NEG

AASV very likely

AASV improbable



ANCA « atypique »

IIF on ethanol-fixed cells

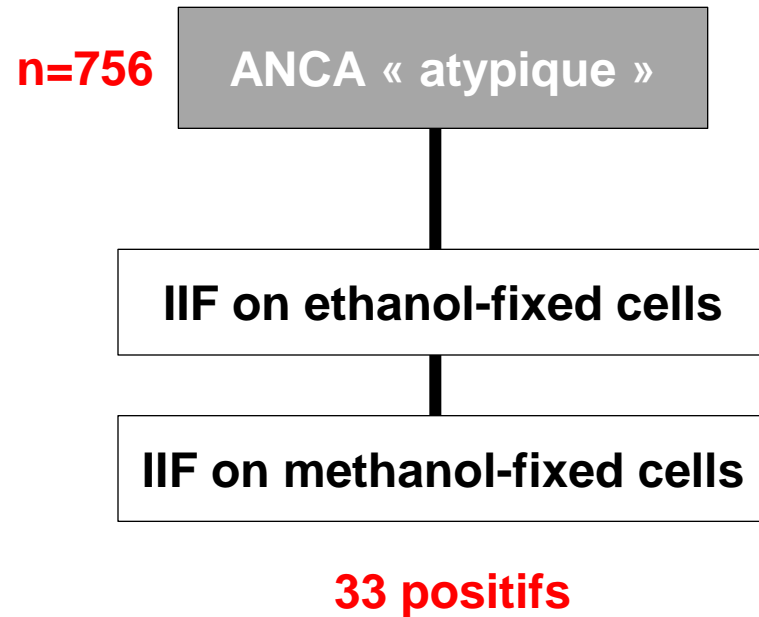
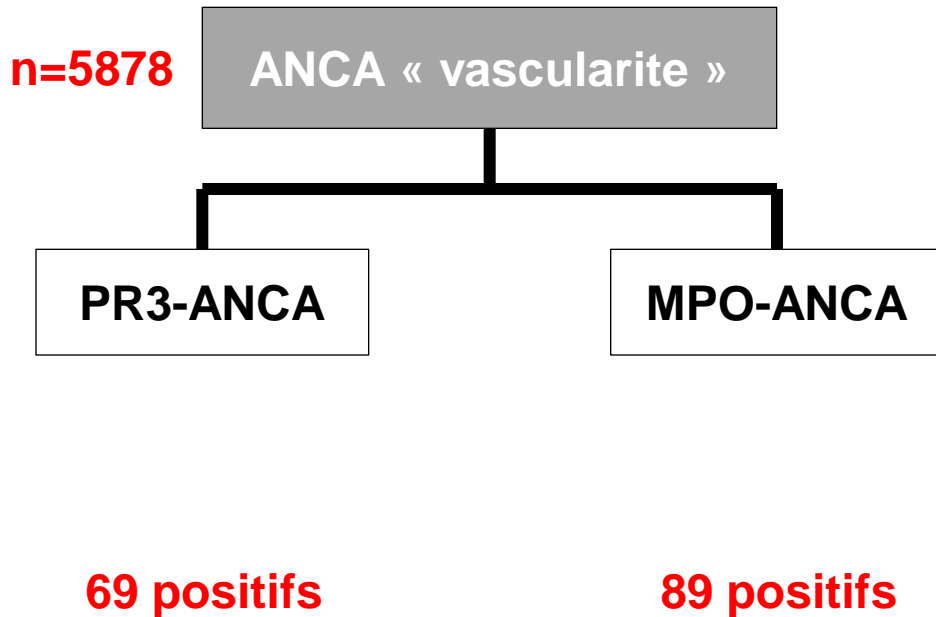
IIF on methanol-fixed cells

RCUH

**xANCA +
ASCA -**

CROHN

**xANCA -
ASCA +**



n=5878

ANCA « vascularite »

PR3-ANCA

MPO-ANCA

69 positifs (>3 UI/ml)

89 positifs (>5 UI/ml)



IIF on ethanol-fixed cells

c-ANCA (6 p-ANCA)

14 négatifs (8 patients)

└ range: 3,2 à 22 UI/ml

└ **2 patients GPA (Wegener)**

n=5878

ANCA « vascularite »

PR3-ANCA

MPO-ANCA

69 positifs (>3 UI/ml)

89 positifs (>5 UI/ml)



IIF on ethanol-fixed cells

IIF on ethanol-fixed cells

c-ANCA (6 p-ANCA)

p-ANCA

14 négatifs (8 patients)

8 négatifs (6 patients)

└ range: 3,2 à 22 UI/ml

└ range: 5,3 à 28 UI/ml

└ **2 patients GPA (Wegener)**

└ **1 vascularite à ANCA**

+ 1 carcinome du sein
+ 1 arthrite juvénile
+ 1 asthme sévère

Stratégie pour la détermination des anticorps antinucléaires (ANA)

3 avril 2014, Jeudis de Fleurus

Olivier Ketelslegers

Anticorps antinucléaires (ANA)

- Auto-anticorps les plus prescrits en pathologie
- Indications
 - Diagnostic et pronostic des connectivites
 - Diagnostic des hépatopathies auto-immunes
- ANA présents dans ces affections mais n'en sont pas spécifiques

Anticorps antinucléaires (ANA)

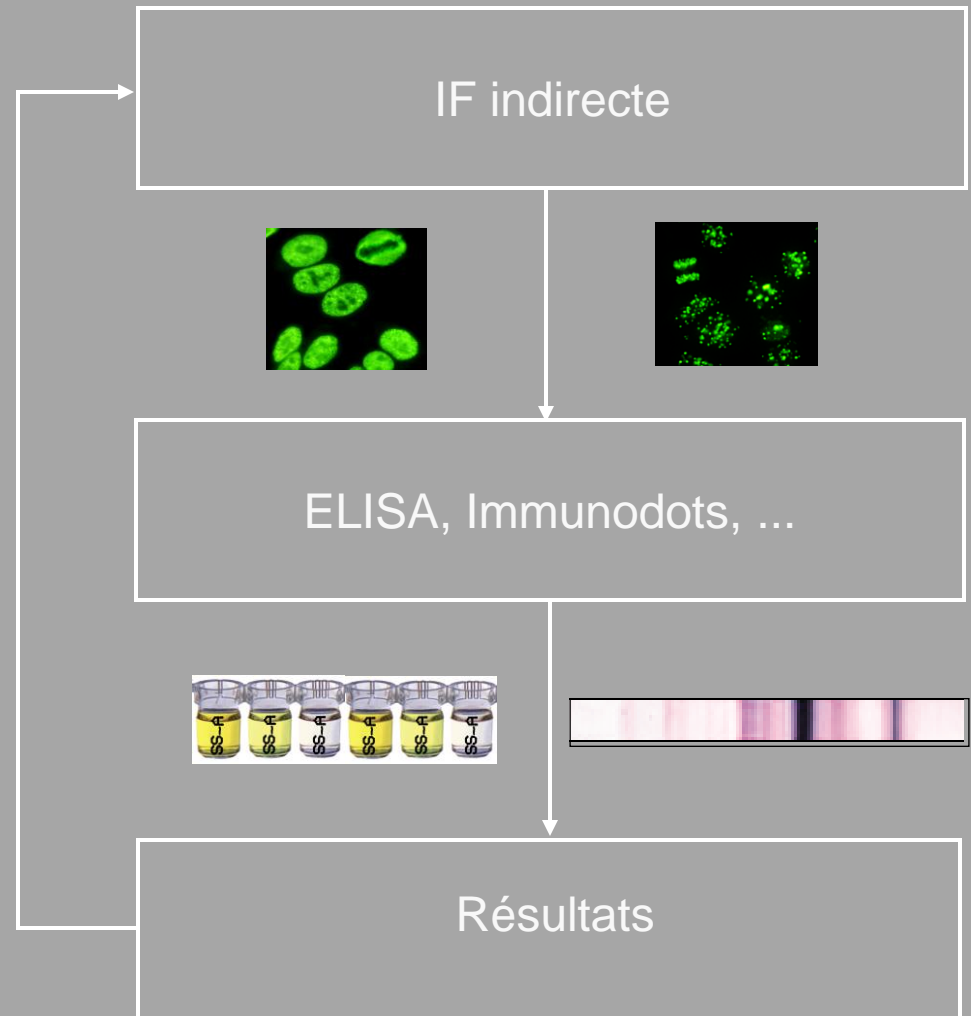
- Maladies autoimmunes systémiques (collagénoses)
 - SLE (Systemic Lupus Erythromatosus)
 - MCTD (Mixed Connective Tissue Disease)
 - Syndrome de Sjögren
 - Sclérodermie
 - Polymyosite/dermatomyosite
 - Polyarthrite rhumatoïde
- Maladies autoimmunes spécifiques d'organes
- Infections
- Tumeurs
- Médicaments
- Population générale:
ANA positifs au titre 80 chez 13% des sujets sains (Tan et al. Arthritis Rheum, 1997)

Anticorps antinucléaires (ANA) STRATEGIE

1. Screening

2. Confirmation/ Identification

3. Interprétation



Anticorps antinucléaires

Dépistage = IF indirecte

- Gold standard pour rechercher les ANA (ANA Task Force de l'ACR)
- Substrat = cellules Hep-2 (carcinome laryngé)
- Large spectre antigénique (noyau, cytoplasme)
- Conformation native de la cible (épitopes séquentiels et conformationnels)
- Détecte la quasi-totalité des ANA présents dans les connectivites (excepté parfois anti-Jo-1, ...)

Anticorps antinucléaires

IF sur cellules Hep-2

- Dilution de dépistage: 1/40, 1/80, 1/160, 1/320
- Titres élevés principalement observés dans les maladies auto-immunes (connectivites, hépatopathies, thyroïdites)
- Titres variables dans les infections, cancers, médicaments
- Phénomène de « prozone »: à titre élevé, épitopes inaccessibles au conjugué (anti-mitochondries)

Anticorps antinucléaires

IF sur cellules Hep-2

Pour améliorer la reproductibilité:

- Préparateur de lames (dilutions, dépôt des dilutions + conjugué, incubations, lavages)
- Double lecture microscopique (TLM + biologiste)
- Microscopie robotisée (systèmes intégrés)

IF sur cellules Hep-2
PATTERNS CARACTERISTIQUES

NOYAU

HOMOGENE

MOUCHETE

DOTS

NUCLEOLAIRE

MEMBRANAIRE

dsDNA
 Nucléosome

Sm
 U1-RNP
 SS-A / SS-B
 Ku
 PCNA

Centromères
 SP-100

ScI-70
 PM-ScI
 Fibrillarine
 RNA-Polymérase
 NOR

Gp-210

CYTOPLASME

GRANULAIRE

**FINEMENT
 GRANULAIRE**

FILAMENTS

MITOSES

positives

M2

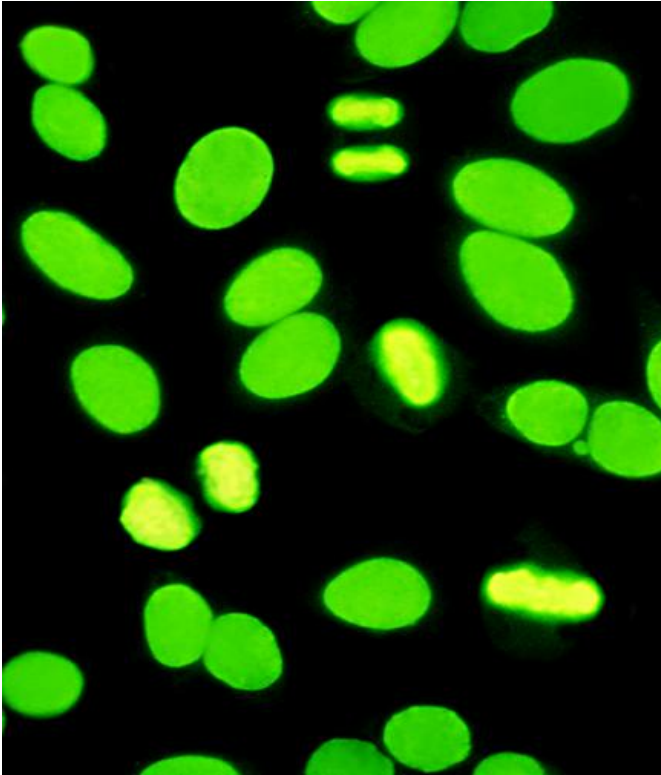
Ribosomes-P
 Jo-1
 PL-7, PL-12
 MDA-5

F-Actine

NUMA
 Centrioles
 Midbody
 Chromosomes

NOYAU HOMOGÈNE

anti-dsDNA



HEp-2 Homogène, chromatine mitotique homogène

LED

→ marqueur diagnostic

→ marqueur pronostic

>95% (lupus actif avec atteinte rénale) >50-70% (lupus actif sans atteinte rénale)

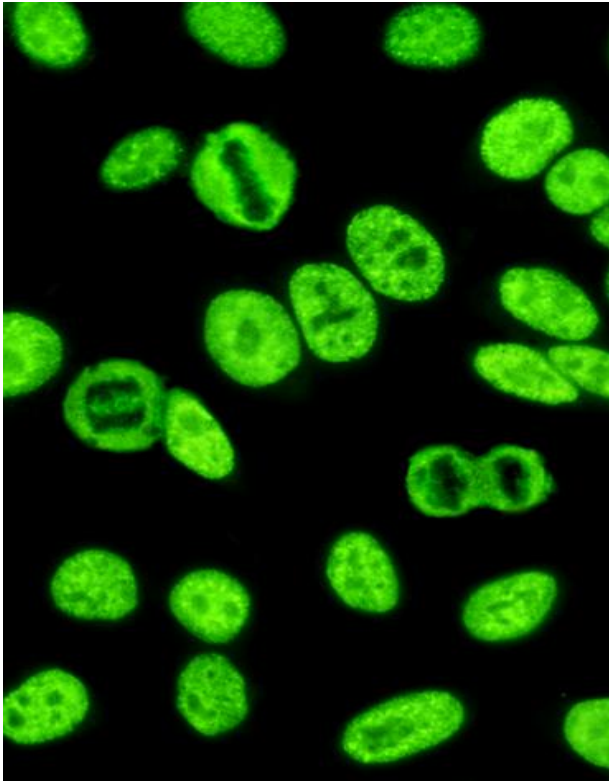
<40% (lupus inactif)

corrélation des titres avec l'activité de la maladie

Également décrits dans (rares, 1-12% ; titres faibles): arthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique juvénile, Sjögren, sclérose systémique, myasthenia gravis, hépatite autoimmune, uvéite, lupus induit par des médicaments, infections

NOYAU MOUCHETE

anti-SSA



HEp-2 Moucheté, nombreux grains isolés

Sjögren (marqueur diagnostic)

96%

↳ risque de développer un lymphome NH

LES

25-60%

Lupus cutané subaigu

90-100%

Lupus néonatal

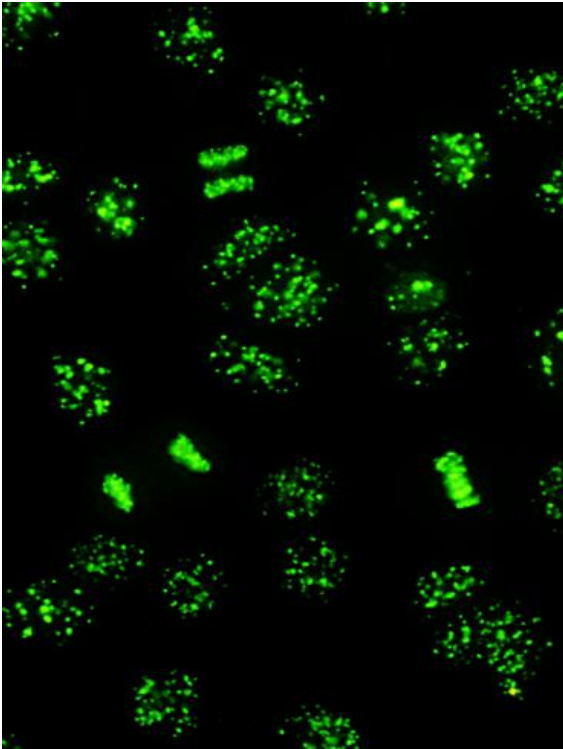
90%

Arthrite rhumatoïde

5-8%

CENTROMERIQUE

anti-centromère (CENP-B, CENP-A)



HEp-2 Fluorescence « centromérique » Gros grains isolés, noyaux ponctués

Sclérodémie systémique limitée (CREST)

57-82%

(spécificité: 95%)

Sclérodémie systémique diffuse

3-12%

Raynaud

Autres connectivites

Cirrhose biliaire primitive

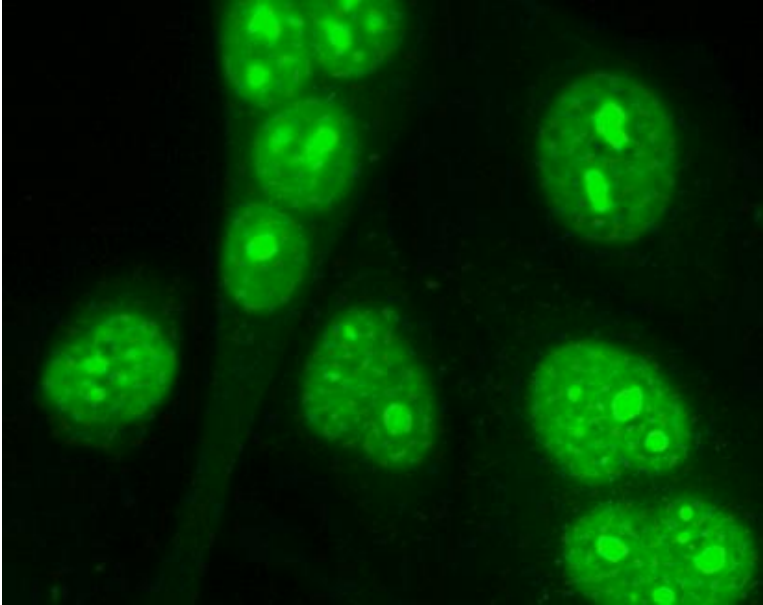
10-30%

Dans le Raynaud, prédictif d'une évolution possible vers la sclérodémie

Marqueur de pronostic favorable (cependant hypertension pulmonaire, complications gastrointestinales)

NUCLEOLES

anti-PM/Scl



HEp-2

Uniquement si marquage nucléolaire

(fluorescence homogène du nucléole et le reste du noyau moucheté)

<u>Chevauchement sclérodémie systémique/myosite</u>	55%	(spécificité: 90-98%)
Sclérodémie systémique diffuse	2-3%	
Polymyosites isolées	7-8%	
Dermatomyosites isolées	6-11%	
(LES, Gougerot-Sjögren)		

Marqueur de faible évolutivité?

Marqueur de pronostic sévère? (*manifestations pulmonaires sévères / cancers*)

Association avec les anti-Scl-70 (9-35%)

Anticorps antinucléaires

Stratégie : **Confirmation/identification**

Dépistage négatif sur cellules Hep-2

« Anticorps anti-dsDNA et nucléosomes non réalisés »

Dépistage positif

stratégie basée sur :

- le pattern
- le titre
- les données cliniques
- la prescription, les accords avec le clinicien

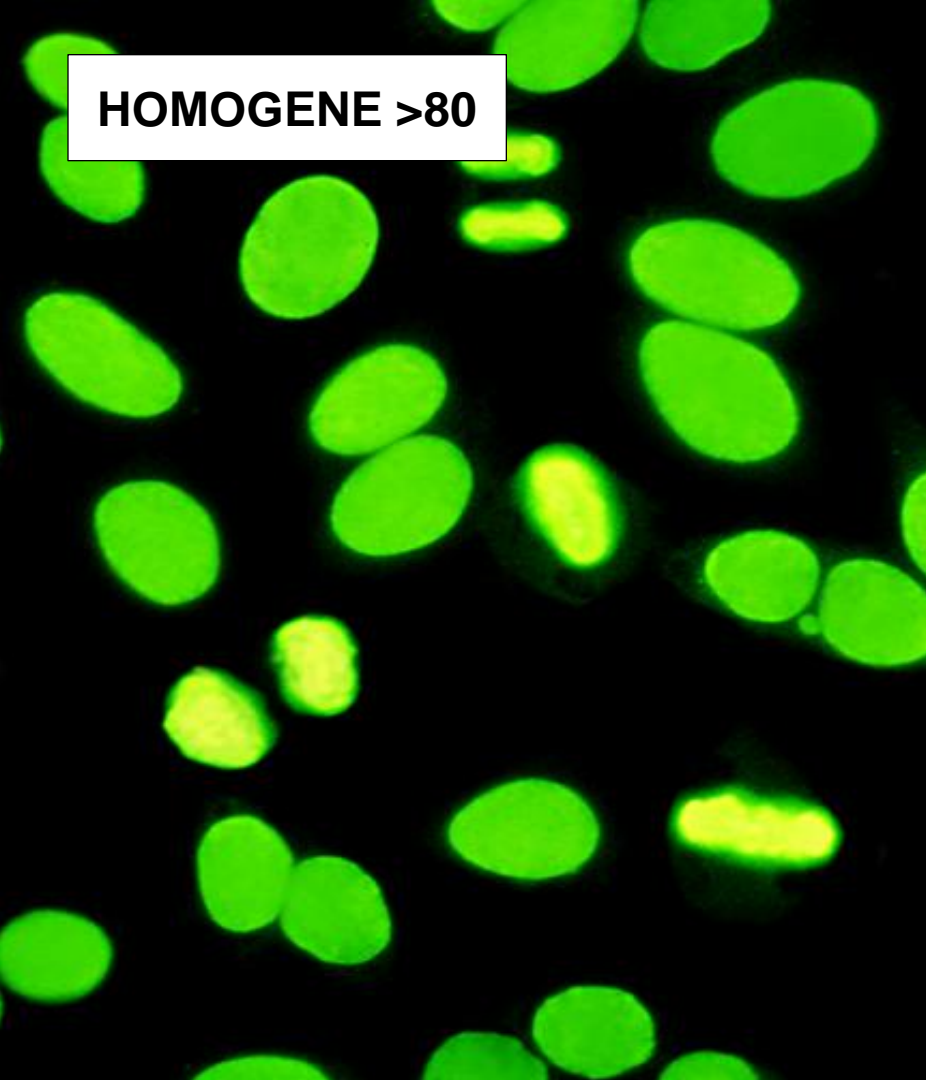
HOMOGENE 80

MOUCHETE 80

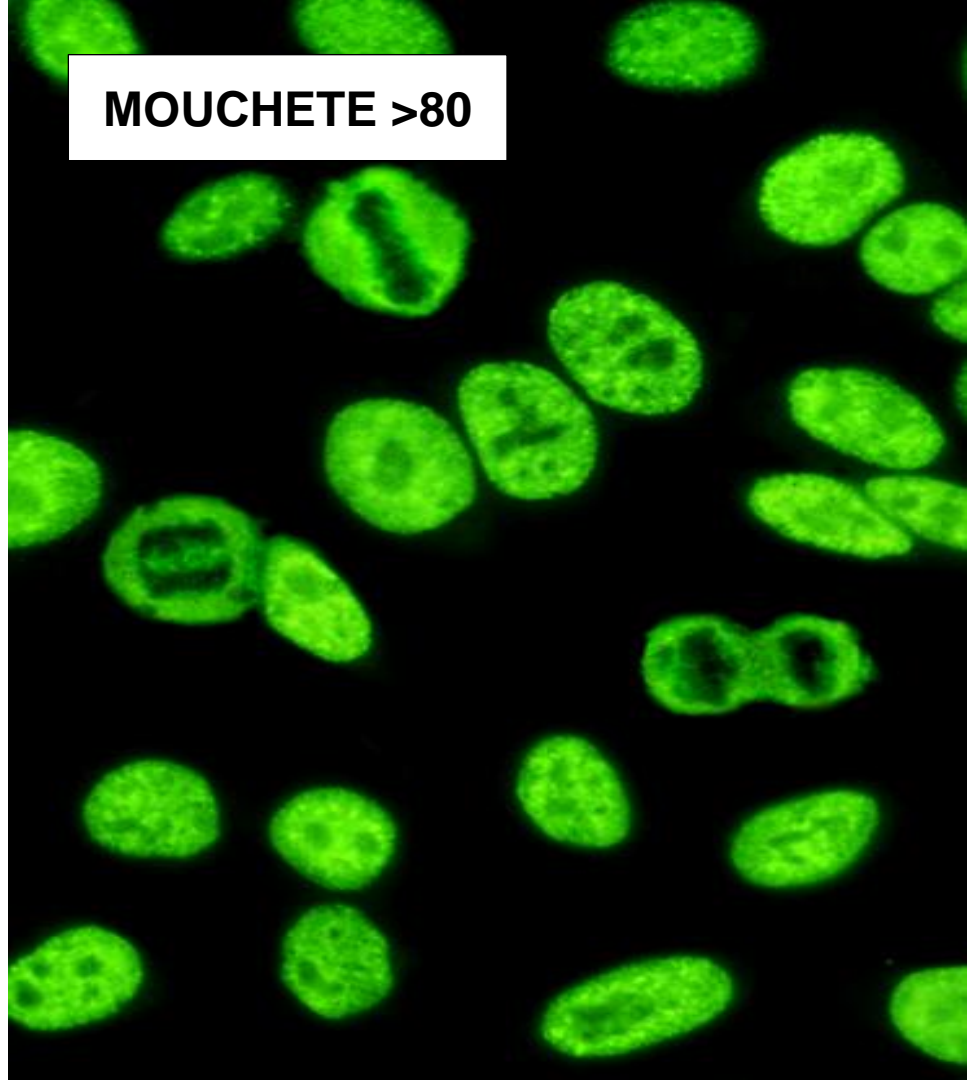
→ dsDNA (uniquement Homogène)

→ Ac anti-ENA (screening) SSA,SSB,Sm,RNP,Scl-70,Jo-1,CENP-B

HOMOGENE >80



MOUCHETE >80



→ dsDNA (uniquement Homogène)

→ Ac anti-ENA (screening étendu)

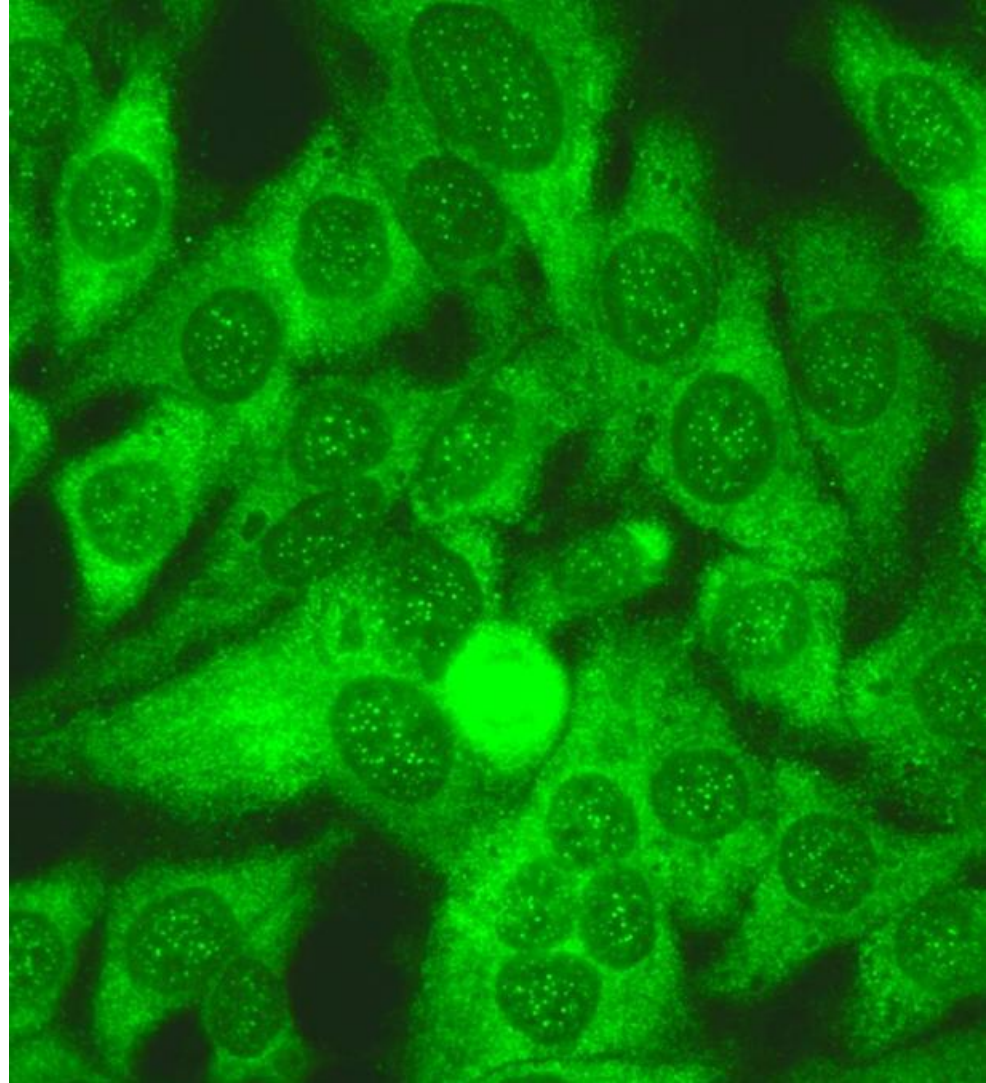
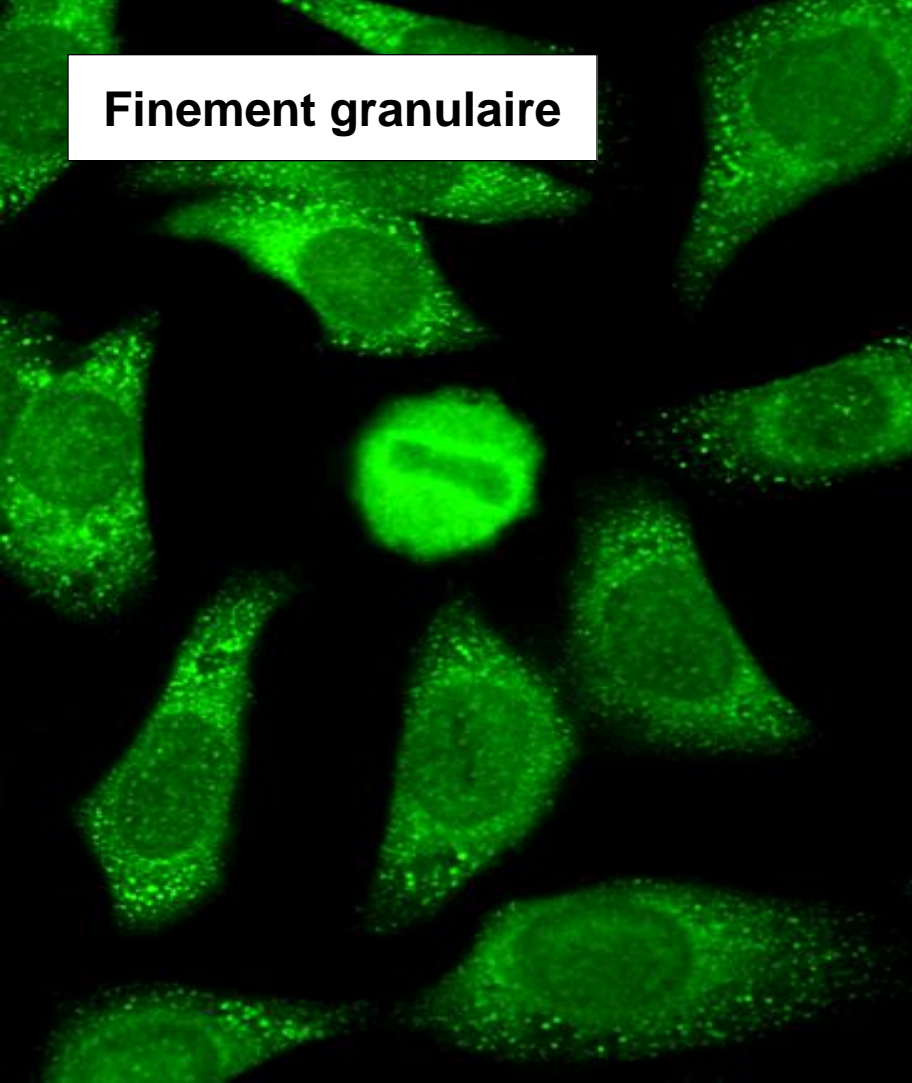
└ si négatif et titre ≥ 320 :

SSA,SSB,Sm,U1-RNP,Scl-70,PM-Scl100,Jo-1,CENP-B,PCNA

→ Ac anti-synthétases, myosites

Jo-1,PL-7,PL-12,SRP,Mi-2,Ku,PM-Scl,EJ,OJ,MDA5,TIF1,NXP2,SAE

Finement granulaire



→ Ac anti-ENA (screening étendu)

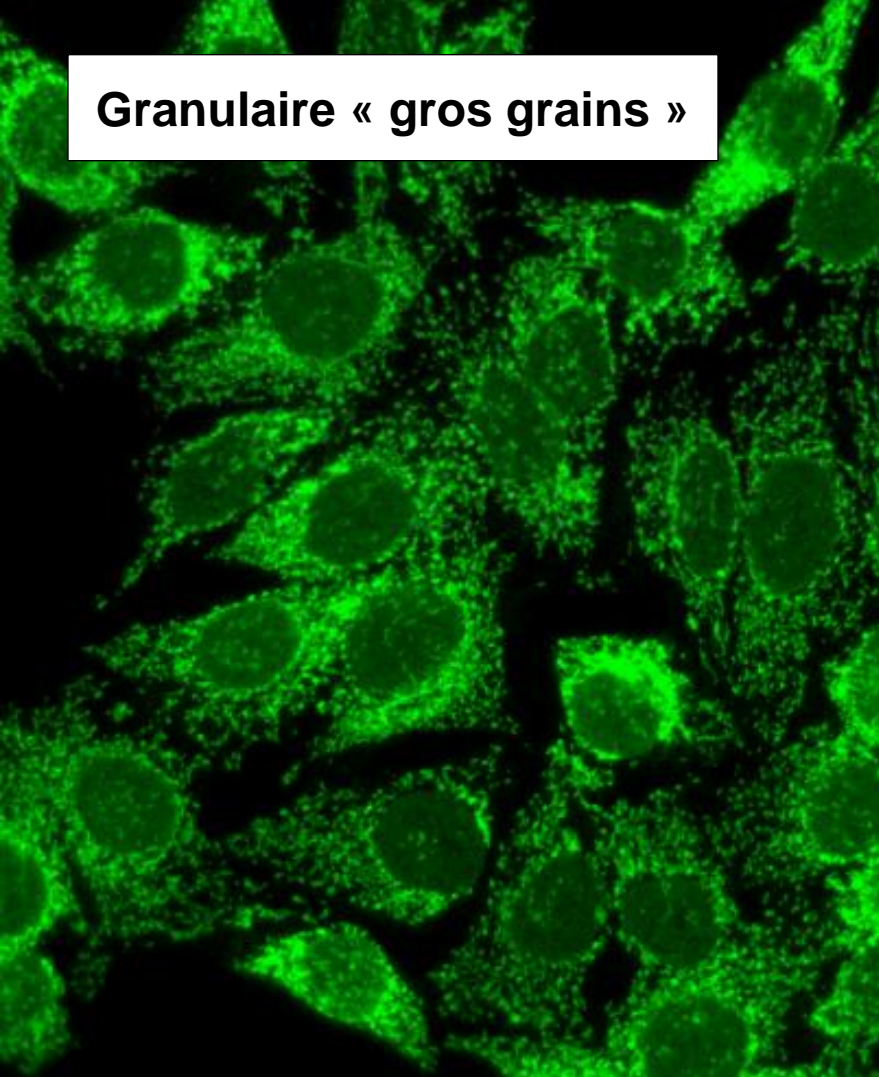
└ si négatif:

SSA,SSB,Sm,U1-RNP,Scl-70,PM-Scl100,Jo-1,CENP-B,PCNA

→ Ac anti-synthétases, myosites

Jo-1,PL-7,PL-12,SRP,Mi-2,Ku,PM-Scl,EJ,OJ,MDA5,TIF1,NXP2,SAE

Granulaire « gros grains »



→ Triple tissu de rat

→ Ac anti-ENA (screening étendu) SSA,SSB,Sm,U1-RNP,Scl-70,PM-Scl100,Jo-1,CENP-B,PCNA

→ Screening « hépatopathies » LKM1, LC1, SLA, M2, M2-3E, SP100, PML, gp210

Techniques de confirmation

CHR de la Citadelle

Immunodots (>36 cibles)

Connectivites

ENA

U1-RNP, Sm, SSA, SSB, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP-B, PCNA

Nucléosome, Ribosomal-P Protein

Sclérodermie

Scl-70, CENP-B, CENP-A, RNA Polymérase III, Fibrillarine, NOR90, Th/To, PM-Scl, Ku

Myosites

Jo-1, PL-7, PL-12, SRP, Mi-2, Ku, PM-Scl, EJ, OJ, MDA5, TIF1, NXP2, SAE

Hépatopathies autoimmunes

LKM1, LC1, SLA, M2, M2-3E, SP100, PML, gp210

F-actin

Anticorps antinucléaires

Stratégie : **Interprétation des résultats**

- Toujours confronter pattern et autres résultats
- Résultats à confronter à la clinique
- Les Ac ne sont pas constants (peuvent manquer au début de la maladie)
- Les Ac peuvent précéder la clinique

N. Bizzaro et al, Autoantibodies as predictors of disease, Autoimmunity Reviews 6 (2007) 325-333

Nouvelle classification des myopathies

→ place importante des autoanticorps dans le diagnostic

- Dermatomyosites
- Polymyosites
- Myosites de chevauchement définies par la présence d'autoanticorps
- Myopathie nécrosante médiée par le système immunitaire
- Myosites associées aux cancers
- Syndrome « des anti-synthétases »

Autres myopathies inflammatoires ou génétiques: **Myopathies à inclusion**
Dystrophie musculaire des ceintures
Myopathies génétiques

Consensus d'experts 119th European Neuromuscular Center International Workshop 2004, Troyanov Y 2005

Troyanov Y et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies : Analysis of 100 French Canadian patients. Medicine (Baltimore) 2005;84:231-49.

Syndrome des anti-synthétases

Myosite : **polymyosite** >>>> dermatopolymyosite

et/ou pneumopathie interstitielle diffuse (50 à 100%)

et/ou polyarthralgies (90%)

et/ou atteinte cutanée : « mains de travailleurs » et/ou Raynaud (60%)

avec présence d'autoanticorps anti-synthétases

autres maladies autoimmunes :

Gougerot-Sjögren (27%)

Sclérodemie systémique (30%)

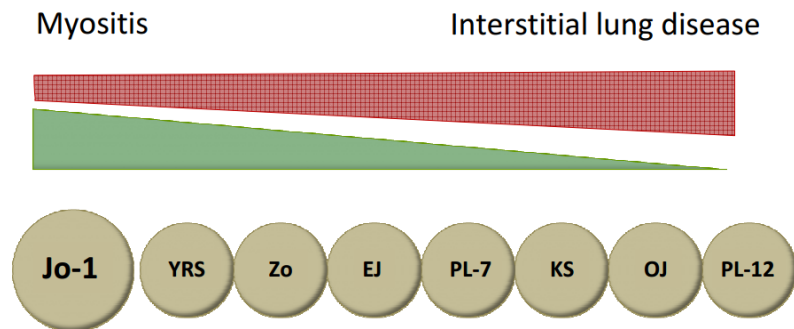
PR

LES

Myosites

Autoanticorps anti-synthétases

– Anti-Jo-1	Histidyl-tRNA synthetase	15-30%
– Anti-PL-7	Threonyl-tRNA synthetase	< 5%
– Anti-PL-12	Alanyl-tRNA synthetase	< 5%
– Anti-EJ	Glycyl-tRNA synthetase	< 5%
– Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA synthetase	< 5%
– Anti-KS (AsnRS)	Asparaginyl-tRNA synthetase	Rare
– Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA synthetase	Rare
– Anti-YRS (Ha)	Tyrosyl-tRNA synthetase	Rare



Myosites

2 groupes d'autoanticorps

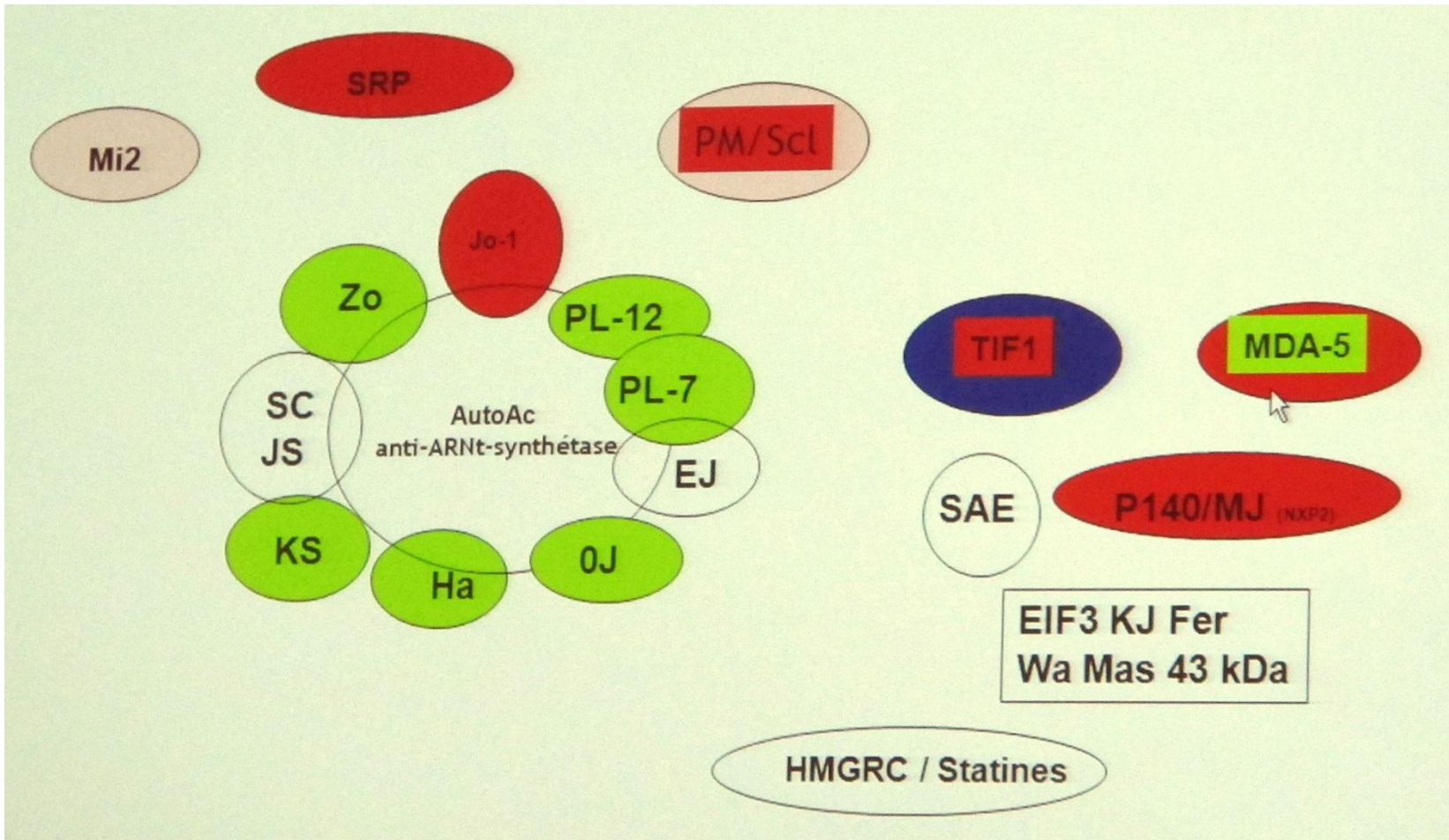
aAc spécifiques

- anti-synthétases
- anti-SRP
- anti-Mi-2
- anti-CADM-140 (MDA5)
- anti-TIF1
- anti-NXP2
- anti-SAE

aAc associés à d'autres maladies autoimmunes

- anti-PM/Scl
- anti-Ku
- anti-U1, 2, 3, 4/6, 5 RNP
- anti-SSA
- anti-centromères
- anti-Scl-70

Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostiques et nosologiques = entité clinique



Marqueur de bon pronostic

Marqueur de sévérité

Atteinte pulmonaire

Anticorps antinucléaires (ANA)

CHR CITADELLE

Statistiques sur 1 an d'activité

- 4639 ANA
- 1678 dépistages positifs (36%) (images cytoplasmiques non incluses)

747	« Homogène »
584	« Moucheté »
323	« Nucléolaire »
64	« Centromérique »
50	« Dots nucléaires »
11	« Membrane nucléaire »

12% de spécificités identifiées (SSA, SSB, ...)

Anticorps antinucléaires (ANA)

CHR CITADELLE

Statistiques sur 3 mois d'activité (2014)

- 1280 ANA
- 89 « Ac anti-synthétases, myosites » (7%) > 14 positifs

6	Mi-2
2	Jo-1
2	SRP
1	PL-7
1	PL-12
1	MDA-5

8 patterns typiques

Anticorps antinucléaires (ANA)

CHR CITADELLE

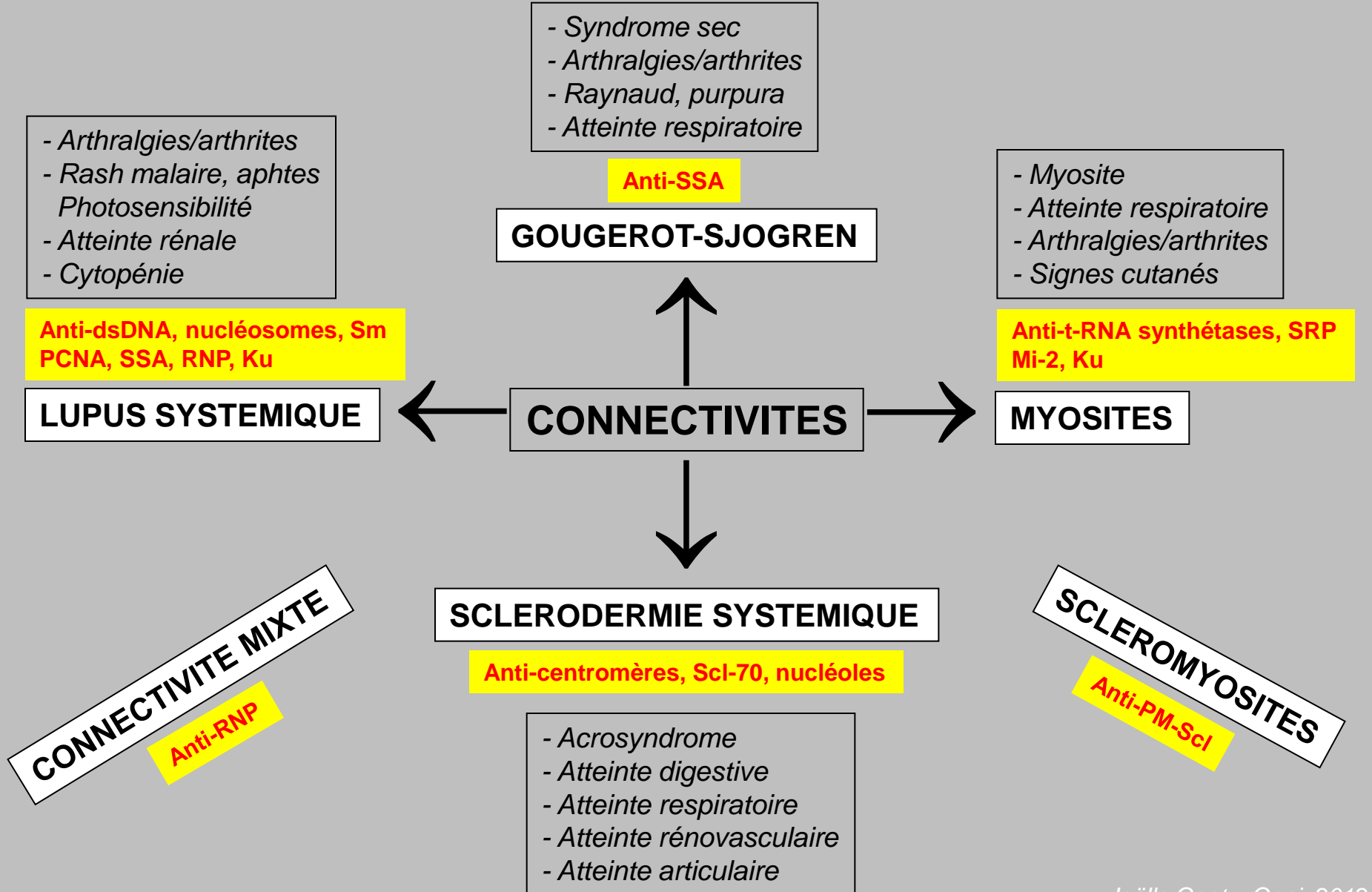
Statistiques sur 3 mois d'activité (2014)

- 1280 ANA
- 89 « Ac anti-synthétases, myosites » (7%) > 14 positifs

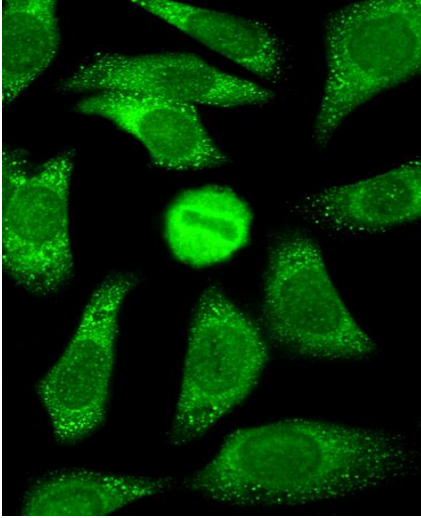
6	Mi-2	
2	Jo-1	
2	SRP	> myosite de type myopathie nécrosante
1	PL-7	
1	PL-12	
1	MDA-5	> dermatomyosite amyopathique

Myosites Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, SRP, Mi-2, MDA5, TIF1, NXP2, SAE

ANA et connectivites : un diagnostic clinicobiologique



anti-Jo-1 (Histidyl-tRNA synthetase)



HEp-2
Fluorescence cytoplasmique (fine granular)

Technique d'identification: Dot

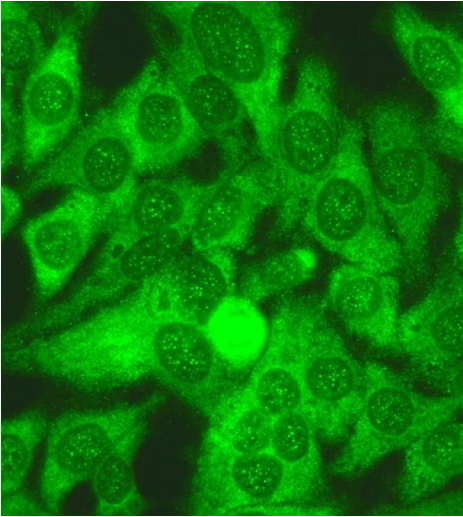
Myosite (syndrome des anti-synthétases) 24-30% chez l'adulte rare chez l'enfant (spécificité: 100%)

→ PM, DM, myosite de chevauchement

Pneumopathie interstitielle (>70%)
Marqueur de sévérité

anti-PL-7 (Threonyl-tRNA synthetase)

anti-PL-12 (Alanyl-tRNA synthetase)



HEP-2
Fluorescence cytoplasmique (fine granular)

Technique d'identification: Dot

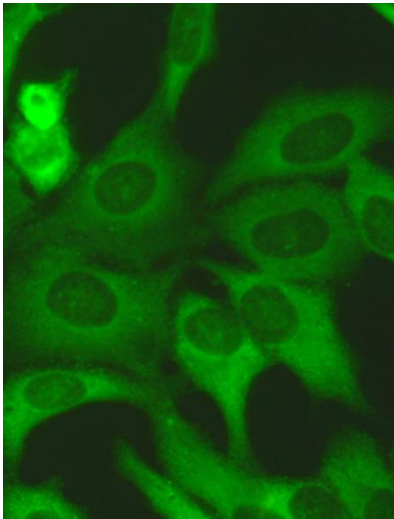
Myosite (syndrome des anti-synthétases) 3-5%

anti-PL-7: PM > DM, myosite de chevauchement

anti-PL-12: pneumopathie interstitielle diffuse sans signe de myopathie, PM > DM

plus réfractaire au traitement que dans le myosites associées à PM-Scl ou U1-RNP

anti-OJ	(Isoleucyl-tRNA synthetase)
anti-EJ	(Glycyl-tRNA synthetase)
anti-SC	(Lysyl-tRNA synthetase)
anti-KS	(Asparaginyl-tRNA synthetase)
anti-Zo	(Phenylalanyl-tRNA synthetase)
anti-YRS	(Tyrosyl-tRNA synthetase)

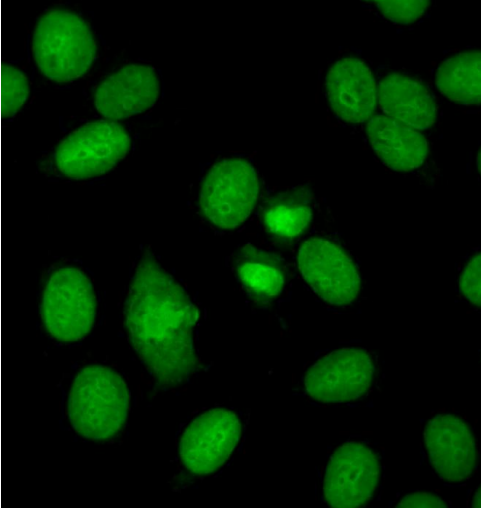


Hep-2
Fluorescence cytoplasmique (very fine granular)

Technique d'identification: Dot / ?

Myosite (syndrome des anti-synthétases) <1-3%

anti-Mi-2 (Nuclear helicase)



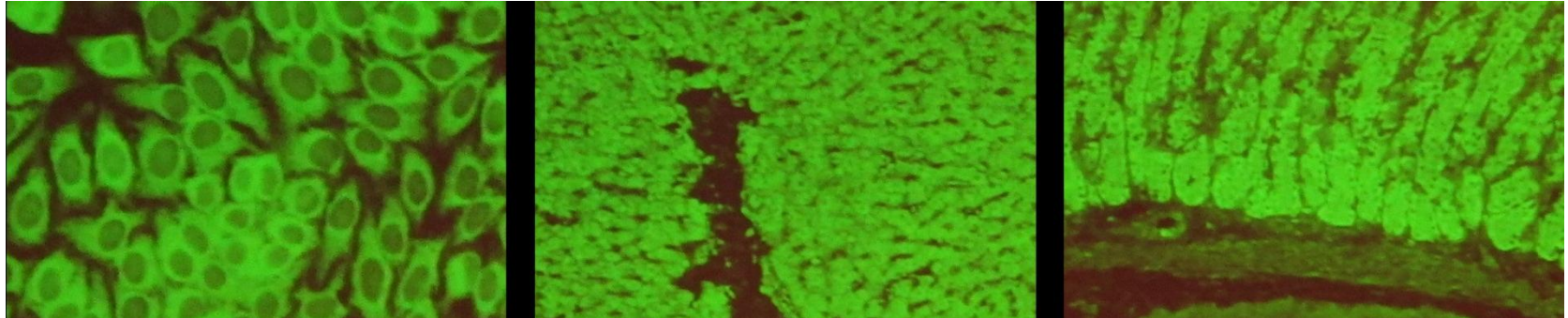
HEp-2
Fluorescence nucléaire (very fine dense granular)

Technique d'identification: Dot

Dermatomyosite 5-21% chez l'adulte 4-16% chez l'enfant (spécificité: 97%)
(Lupus en phase active)

Corrélation négative /néoplasies
parfois atteinte pulmonaire
bon pronostic

anti-SRP (Signal Recognition Particle)



HEP-2
fluorescence finement granulaire

Foie
(cytoplasme des hépatocytes)
grosses inclusions irrégulières

Estomac
(cytoplasme des cellules principales)
fluorescence homogène

Technique d'identification: Dot (antigène humain recombinant)

- Polymyosites: 3-7%
- Dermatomyosites: 3%
- **Myopathie adulte: 5% "Myopathie nécrosante à anticorps anti-SRP"** mutuellement exclusif

atteinte musculaire sévère résistante à la corticothérapie, rhabdomyolyse,
atteinte cardiaque saisonnière, pas d'atteinte cutanée, atteinte pulmonaire rare

anti-TIF1



?

HEp-2

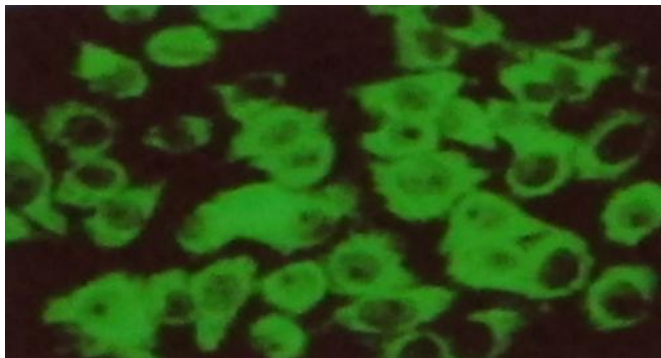
Fluorescence nucléaire (finement moucheté) de titre faible

Technique d'identification: Dot

Dermatomyosite 15-21% (spécificité élevée)

Association avec un cancer (carcinomes pulmonaires, digestifs, ovariens, mammaires)
Lésions cutanées plus sévères
Pneumopathies interstitielles diffuses moins fréquentes

anti-CADM-140 (MDA-5)



HEp-2
Fluorescence cytoplasmique (fine granular)

CADM: Clinically Amyopathic DermatoMyositis

IFIH1: Hélicase cytoplasmique

Famille des RIG-I like receptor (RLR)

→ Rôle dans la reconnaissance des ARN viraux / réponse immunitaire innée

MDA-5: gène associé à la différenciation du mélanome

Technique d'identification: Dot

Dermatomyosite amyopathique

50-73%

Dermatomyosite

13-35%

Dermatomyosite juvénile associée à une pneumopathie interstitielle diffuse

38%

Risque accru de développer une pneumopathie interstitielle diffuse

Marqueur de pronostic sévère

anti-NXP2



?

HEp-2
Non décrit

Technique d'identification: Dot

Dermatomyosite juvénile 18-25% (dermatomyosite de l'adulte: 5%)

Phénotype clinique particulier (calcinose, contractures et atrophie musculaire importante)

anti-SAE



?

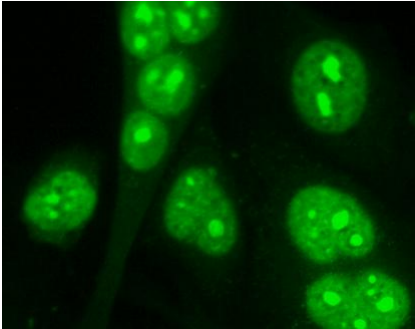
HEp-2
Fluorescence nucléaire (moucheté à gros grains)

Technique d'identification: Dot

Dermatomyosite amyopathiques	8%
Dermatomyosite juvénile	<1%

Différentes atteintes systémiques avec ou sans atteinte pulmonaire

anti-PM/Scl



HEp-2

Uniquement si marquage nucléolaire (fluorescence homogène du nucléole et le reste du noyau moucheté)

Technique d'identification: Dot

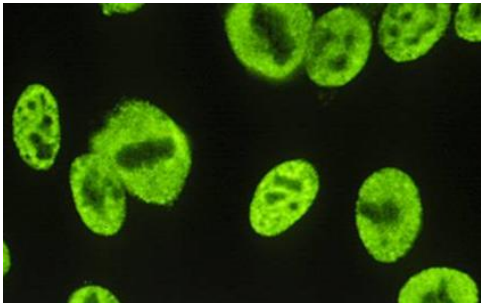
<u>Chevauchement sclérodémie systémique/myosite</u>	55%	(spécificité: 90-98%)
Sclérodémie systémique diffuse	2-3%	
Polymyosites isolées	7-8%	
Dermatomyosites isolées (LES, Gougerot-Sjögren)	6-11%	

Marqueur de faible évolutivité?

Marqueur de pronostic sévère? (*manifestations pulmonaires sévères / cancers*)

Association avec les anti-Scl-70 (9-35%)

anti-U1-RNP

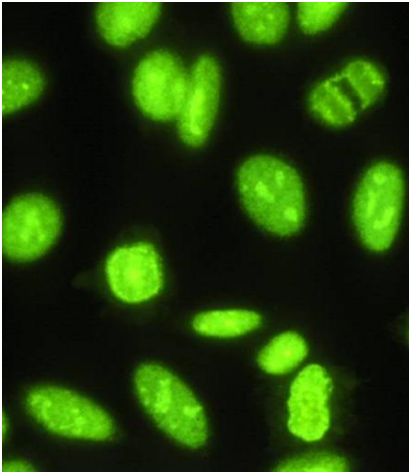


HEp-2
Moucheté

Technique d'identification: Dot

Connectivite mixte → marqueur diagnostic	100%	(spécificité élevée)
LED	13-32%	
Sclérose systémique	10%	
└ fibrose pulmonaire, atteinte articulaire		

anti-Scl70 (Topo-isomérase I)



HEp-2

Fluorescence homogène (avec ou non positivité des nucléoles et de la chromatine des mitoses)

Technique d'identification: Dot

Sclérodémie systémique diffuse:	30-70%	(spécificité: 98%)
Raynaud:	6%	
Autres connectivites	<1%	

Disparition possible dans le décours

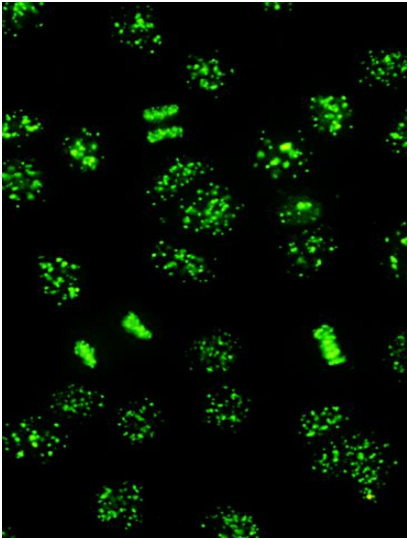
Dans le Raynaud, prédictif d'une évolution possible vers la sclérodémie

Marqueur de pronostic sévère (manifestations cutanées, cardiaques, rénales, pulmonaires sévères)

└ fibrose pulmonaire

Association avec certains cancers (pulmonaire, mammaire, oesophagien, utérin, ovarien, prostatique, rénal, hémopathies malignes)

anti-centromère (CENP-B)



HEP-2
Fluorescence « centromérique »

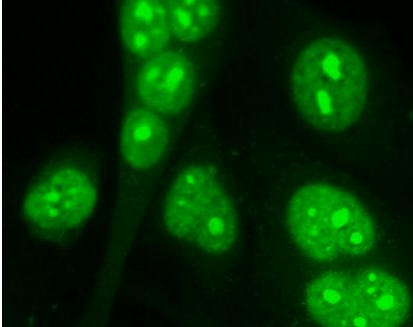
Technique d'identification: Dot (CENP-B et CENP-A)

Sclérodémie systémique limitée (CREST)	57-82%	(spécificité: 95%)
Sclérodémie systémique diffuse	3-12%	
Raynaud		
Autres connectivites		
Cirrhose biliaire primitive	10-30%	

Dans le Raynaud, prédictif d'une évolution possible vers la sclérodémie

Marqueur de pronostic favorable (cependant hypertension pulmonaire, complications gastrointestinales)

anti-Ku



HEp-2
Fluorescence nucléaire (finement moucheté)

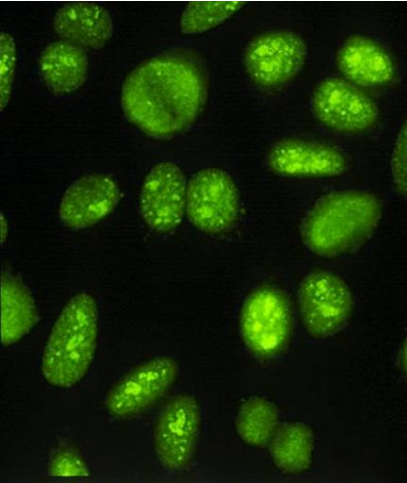
Technique d'identification: Dot

<u>Chevauchement sclérodémie systémique/myosite</u>	5-25%
<u>Hypertension pulmonaire primitive</u>	23%
Gougerot-Sjögren	20%
LES	5-10%
(autres connectivites)	

Tableau: myosites et symptômes de sclérose systémique ou de lupus

Fréquemment: manifestations vasculitiques, hypertension pulmonaire

anti-Fibrillarine (U3-RNP)



HEp-2

Fluorescence nucléolaire (marquage des chromosomes des cellules en métaphase)

Technique d'identification: Dot

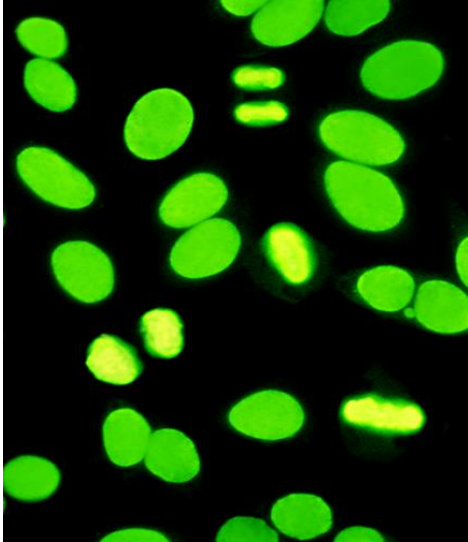
Sclérodermies de sévérité moyenne

(rare, jeunes adultes, sexe masculin, noirs)

(autres connectivites)

Tableau: hypertension pulmonaire, complications rénales ou cardiaques, télangiectasies, lésions cutanées diffuses, désordres pigmentaires, calcinose, myosite

anti-dsDNA



HEp-2
Homogène

Technique d'identification: Chimiluminescence

LED

→ marqueur diagnostique

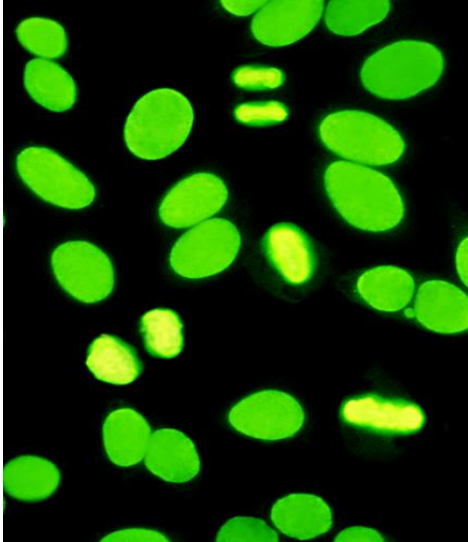
>95% (lupus actif avec atteinte rénale) >50-70% (lupus actif sans atteinte rénale)
<40% (lupus inactif)

→ marqueur pronostic

corrélation des titres avec l'activité de la maladie

Également décrits dans (rares, 1-12% ; titres faibles): arthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique juvénile, Sjögren, sclérose systémique, myasthenia gravis, hépatite autoimmune, uvéite, lupus induit par des médicaments, infections

anti-nucléosomes



HEp-2
Homogène

Technique d'identification: Dot

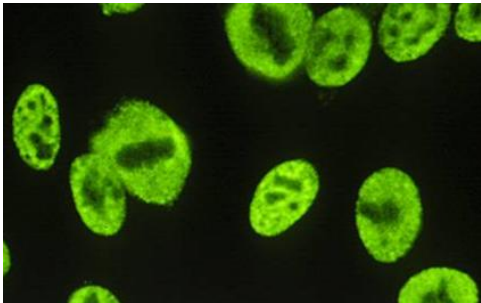
LED

→ marqueur diagnostique
→ marqueur précoce

100% (lupus actif) 62% (lupus inactif)

Également décrits dans: **lupus induit par des médicaments**
fratrie de patients lupiques (15-20% des parents au 1^{er} degré)

anti-Sm



HEp-2
Moucheté

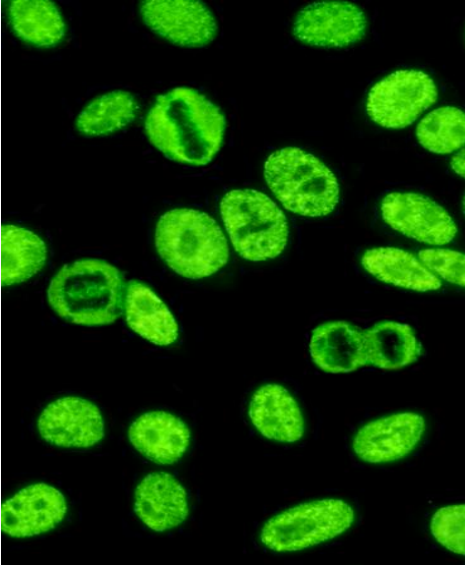
Technique d'identification: Dot

LED

→ marqueur diagnostique

(spécificité: 99%)

anti-SSA

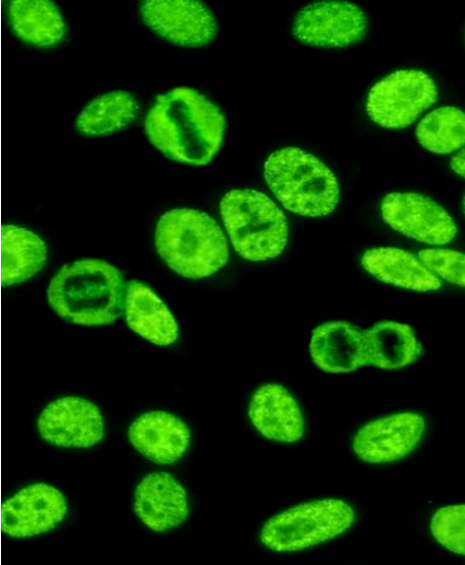


HEp-2
Moucheté

Technique d'identification: Dot

Sjögren (marqueur diagnostic)	96%
↳ risque de développer un lymphome NH	
LES	25-60%
Lupus cutané subaigu	90-100%
Lupus néonatal	90%
Arthrite rhumatoïde	5-8%

anti-SSB



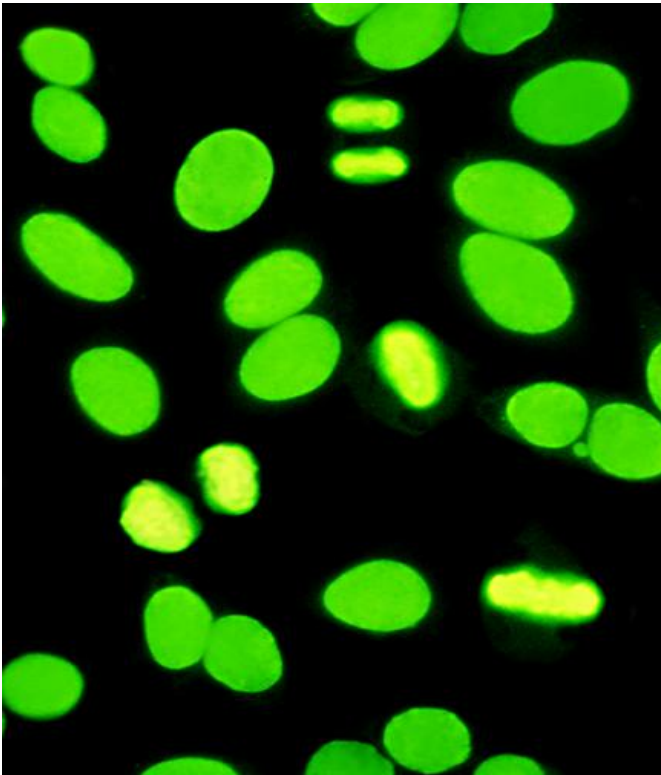
HEp-2
Moucheté

Technique d'identification: Dot

Sjögren	70%
LES	25%
Lupus cutané subaigu	80%
Lupus néonatal	70%

NOYAU HOMOGÈNE

anti-nucléosomes



HEp-2 Homogène, chromatine mitotique homogène

LED

- marqueur diagnostic
- marqueur précoce

100% (lupus actif) 62% (lupus inactif)

Également décrits dans: **lupus induit par des médicaments**
fratrie de patients lupiques (15-20% des parents au 1^{er} degré)

Nouvelle classification des myopathies

2 groupes d'autoanticorps

aAc spécifiques

- anti-synthétases
- anti-SRP
- anti-Mi-2
- anti-CADM-140 (MDA5)
- anti-TIF1
- anti-NXP2
- anti-SAE

aAc associés à d'autres maladies autoimmunes

- anti-PM/Scl
- anti-Ku
- anti-U1, 2, 3, 4/6, 5 RNP
- anti-SSA
- anti-centromères
- anti-Scl-70
- anti-TRIM21

Anticorps antinucléaires (ANA)

Activité CHR de la Citadelle

90 demandes par semaines

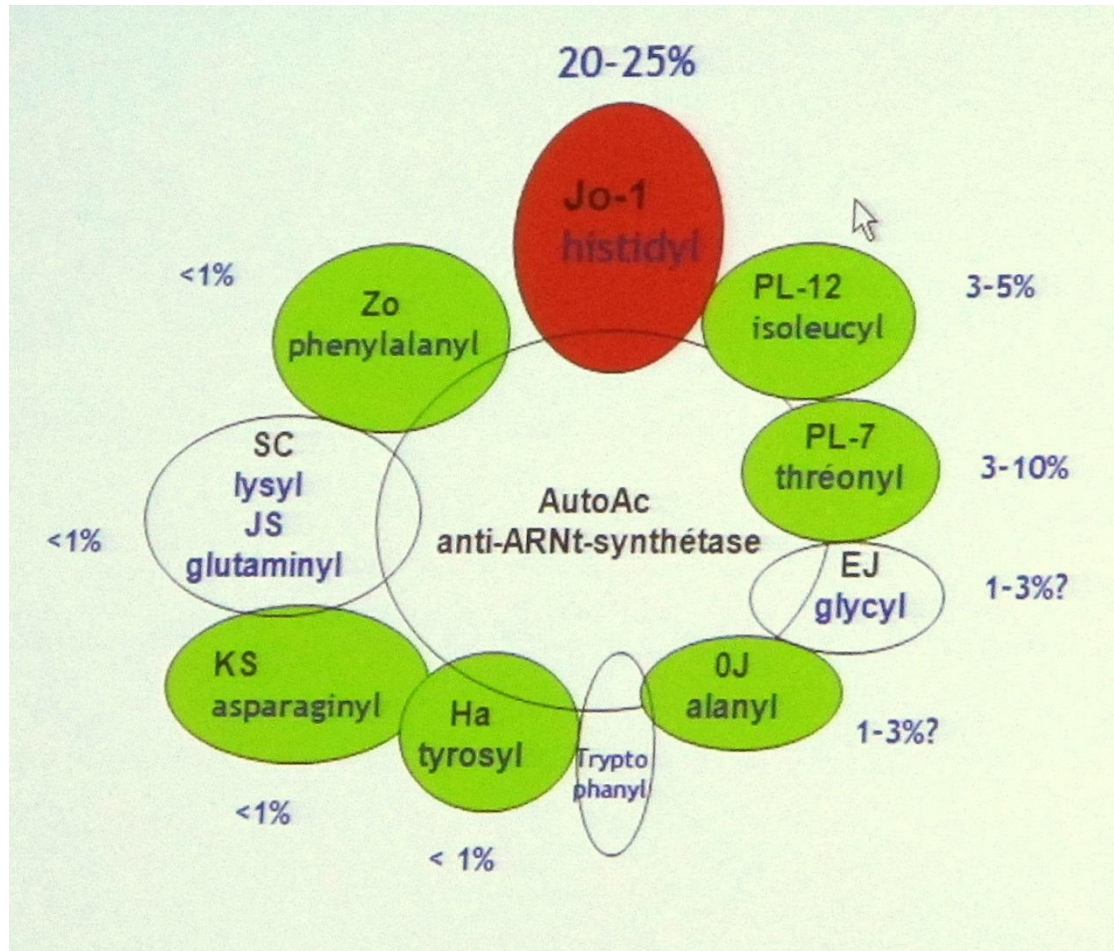
Statistiques sur 6 mois d'activité (sept 2007 – févr 2008)

- 2246 ANA
- 651 screenings positifs (30%) (images cytoplasmiques non incluses)
 - 292 « Homogène »
 - 270 « moucheté »
 - 26 « Nuclear dots »
 - 25 « Centromérique »
 - 67 « Nucléolaire »
 - 3 « Membrane nucléaire »
 - 1 « centriole »

Myositis specific antibodies

Anti-SRP	Signal recognition particle	4-6%
Anti-Mi-2	Nuclear helicase	4-18%
Anti-CADM-140	MDA5	19% of DM
Anti-p155/140	TIF-1	13-30%
Anti-NXP-2 (p140)	Nuclear matrix protein	<5%
Anti-SAE	SUMO-1 act. enz.	4% (8% DM)
Anti-200/100	HMGCR	6%
Anti-Mup44	cN-IA	52-63% IBM

Autoanticorps spécifiques = marqueurs diagnostic et nosologique = entité clinique

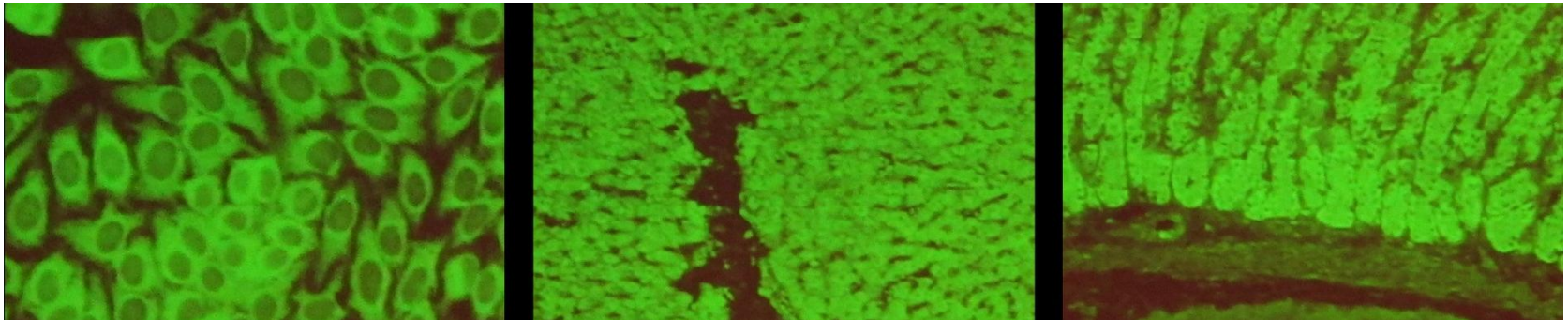


Marqueur de sévérité

Atteinte pulmonaire

aAc anti-SRP (Signal Recognition Particle)

ARN7+ 6 protéines (SRP9, 14, 19, 54, 68, 72)
passage des protéines synthétisées par les ribosomes à travers la membrane du RE
épitopes localisés au niveau de l'extrémité N-terminale et du domaine central G de la sous-unité SRP54



HEP-2
fluorescence finement granulaire

Foie
(cytoplasme des hépatocytes)
grosses inclusions irrégulières

Estomac
(cytoplasme des cellules principales)
fluorescence homogène

Technique d'identification: Dot (antigène humain recombinant)

- Polymyosites: 3-7%
- Dermatomyosites: 3%
- **Myopathie adulte: 5% "Myopathie nécrosante à anticorps anti-SRP"** mutuellement exclusif

atteinte musculaire sévère résistante à la corticothérapie, rhabdomyolyse,
atteinte cardiaque saisonnière, pas d'atteinte cutanée, atteinte pulmonaire rare

Ac anti -	Maladie(s) associée(s) et prévalence	Signification clinique
ADNdb	LES: 25-60 % (IFI sur <i>Crithidia luciliae</i>) 50-65 % (test de Farr) 75-85 % (ELISA)	Valeur diagnostique +++ pour le LES Observés dans les hépatites auto-immunes, le SGS ou induits par médicaments Titre souvent corrélé à l'activité du LES
Histones	Pathologies diverses, auto-immunes ou non	Ac non spécifiques du lupus induit et sans intérêt en pathologie
Nucléosome	LES: 67-85 % ; LES sans Ac anti-ADNdb: 60 %	Utiles pour le diagnostic de LES si suspicion +++ et Ac anti-ADNdb négatifs

Ro/SS-A (60)	SGS: 30-70 % ; LES: 20-30 % Affections autres: lupus cutané subaigu: 70 %	Critère diagnostique du SGS primaire Facteur de risque de lupus néonatal (bloc auriculo-ventriculaire congénital) Ac «anti-Ro/SS-A 52» (= anti-TRIM 21) sans intérêt en pratique
La/SS-B	SGS: 30-40 % ; LES: 10-20 %	Toujours associés aux anti-Ro/SS-A. Facteur de risque de lupus néonatal
U1-RNP	LES: 30 % ; connectivite mixte: 100 % Sclérodémie systémique: limitée: 3 % ; diffuse: 14 %.	Nécessaires au diagnostic de la connectivite mixte
Sm(D)	LES: 2-10 % chez les caucasoïdes	Ac spécifiques du LES
PCNA	LES: 2-5 %	Ac rarement observés en dehors du LES
Mi-2	Dermatomyosites: 10-20 % ; polymyosites: < 5 %	Ac spécifiques de la DM auto-immune

PM-Scl	Syndrome de chevauchement myosite-sclérodémie: 25 % PM: 5 % ; sclérodémie systémique: 3 %	Marqueur diagnostique et pronostique avec incidence élevée de pneumopathie interstitielle et phénomène de Raynaud
Scl-70	Sclérodémie systémique diffuse: 20-75 %	Valeur diagnostique +++ pour la SS diffuse Risque accru de fibrose pulmonaire et de cancer

SS cutanée limitée (CREST syndrome): 40-90 % ;
SS diffuse: 8 %.
Parfois observés au cours du LES, SGS

Marqueur de bon pronostic de la sclérodémie systémique
Valeur prédictive ++

Sclérodémie systémique diffuse: 15-40 %
Parfois présents dans le SGS, le LES

Marqueur de mauvais pronostic: atteinte cardiaque, rénale, pulmonaire
Observés lors d'infections, de cancers ou induits par des médicaments

Tableau II – Autoanticorps rares décrits au cours des myopathies auto-immunes.

aAc anti-	Cible antigénique	Aspect en IFI cellules HEp-2	Méthodes d'identification	Prévalence et associations cliniques
CADM-140 MDA5	Clinically amyopathic dermatomyositis Melanoma differentiation-associated gene 5	Cytoplasmique finement granuleux*	RIP Immunotransfert	50-73 % DAM + PID 19-35 % DM + PID Pronostic sévère 38 % DMJ + PID
p155/140	Transcriptional intermediary factor 1 gamma (TIF1- γ ; α)	Noyau finement moucheté*	RIP Immunotransfert ELISA	13-21 % DM Cancers associés Pronostic sévère 17-29 % DMJ Manifestations cutanées sévères
p140	Nuclear matrix protein 2 (NXP2)	Non décrit	RIP Immunotransfert	< 5 % DM 18-25 % DMJ calcinose
SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme	Noyau moucheté gros grains*	RIP	< 5 % DM < 1 % DMJ
HMGCR	3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase	-	RIP	< 10 % myopathies auto-immunes induites par statines
43 kda	Antigène du muscle squelettique	-	Immunotransfert	52 % des myosites à inclusions

DAM: dermatomyosite amyopathique ; **DM**: dermatomyosite ; **DMJ**: dermatomyosite juvénile ; **PID**: pneumopathie interstitielle diffuse ; **PM**: polymyosite ; **RIP**: radio-immunoprécipitation ; * décrits dans la littérature.

Aminoacyl-ARNt-synthétase	Aspect en IFI sur cellules HEp-2	Méthodes d'identification	Prévalence et associations cliniques
Histidyl: Jo-1	Fines granulations cytoplasmiques	ELISA Fluorimétrie en flux Immunodiffusion Dot	19-33 % PM + PID + arthralgies 5-10 % DM marqueur de sévérité 5 % myosites à inclusions [9, 44, 45]
Thréonyl: PL-7 Alanine: PL-12	Fluorescence cytoplasmique diffuse +/- homogène +/- dense	Dot Immunodiffusion RIP	3-5 % PM > DM > syndrome de chevauchements sclérodermie/ myosite PID sans myosite [46] 3-5 % DM PID sans myosite
Isoleucyl: OJ Glycyl: EJ		Dot RIP	< 1-2 % DM + PID [47]
Asparaginyll: KS	?	RIP	< 1 % DM + PID PID sans myosite [48]
Tyrosyl: Ha	?	?	< 1 % myosite + PID
Glutaminyll: JS	?	?	< 1 %, phénomène de Raynaud
Lysyl: SC	?	RIP	< 1 %
Phénylalanyl: Zo	?	RIP	< 1 % myosite + PID [49]
Tryptophanyl	?	?	< 1 %

DM: dermatomyosite ; **IFI**: immunofluorescence indirecte ; **PID**: pneumopathie interstitielle diffuse ; **PM**: polymyosite ; **RIP**: radio-immunoprécipitation.

Aminoacyl-ARNt-synthétase	Aspect en IFI sur cellules HEP-2	Méthodes d'identification	Prévalence et associations cliniques
Histidyl: Jo-1	Fines granulations cytoplasmiques	ELISA Fluorimétrie en flux Immunodiffusion Dot	19-33 % PM + PID + arthralgies 5-10 % DM marqueur de sévérité 5 % myosites à inclusions [9, 44, 45]
Thréonyl: PL-7 Alanine: PL-12	Fluorescence cytoplasmique diffuse +/- homogène +/- dense	Dot Immunodiffusion RIP	3-5 % PM > DM > syndrome de chevauchements sclérodermie/ myosite PID sans myosite [46] 3-5 % DM PID sans myosite
Isoleucyl: OJ Glycyl: EJ		Dot RIP	< 1-2 % DM + PID [47]
Asparaginyl: KS	?	RIP	< 1 % DM + PID PID sans myosite [48]
Tyrosyl: Ha	?	?	< 1 % myosite + PID
Glutaminyl: JS	?	?	< 1 %, phénomène de Raynaud
Lysyl: SC	?	RIP	< 1 %
Phénylalaninyl: Zo	?	RIP	< 1 % myosite + PID [49]
Tryptophanyl	?	?	< 1 %

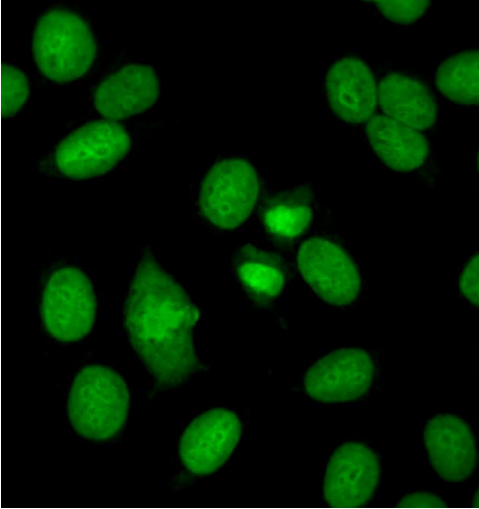
Tableau III – Principaux cancers associés aux encéphalopathies auto-immunes.

Anticorps anti-	Néoplasies
Amphiphysine	Cancer pulmonaire microcellulaire Cancer du sein
Canaux potassiques - Protéine Lgi1 - Protéine Caspr2	Cancer thyroïde Cancer pulmonaire microcellulaire Cancer rein Thymome Cancer pulmonaire microcellulaire Thymome malin
Récepteur Glu-NMDAR	Tératome ovarien (testiculaire) Tératome abdominal Neuroblastome
Récepteur Glu-AMP	Cancer pulmonaire microcellulaire Thymome malin Cancer sein
Récepteur glycine	Rares (thymome)
Récepteur GABA B1	Cancer pulmonaire microcellulaire
Récepteur mGluR1	Maladie de Hodgkin
Récepteur mGluR5	Maladie de Hodgkin
Glutamate décarboxylase (GAD)	Rares (1 cas: tumeur pancréas)

Anticorps anti-	Néoplasies
Amphiphysine	Cancer pulmonaire microcellulaire Cancer du sein
Canaux potassiques - Protéine Lgi1 - Protéine Caspr2	Cancer thyroïde Cancer pulmonaire microcellulaire Cancer rein Thymome Cancer pulmonaire microcellulaire Thymome malin
Récepteur Glu-NMDAR	Tératome ovarien (testiculaire) Tératome abdominal Neuroblastome
Récepteur Glu-AMP	Cancer pulmonaire microcellulaire Thymome malin Cancer sein
Récepteur glycine	Rares (thymome)
Récepteur GABA B1	Cancer pulmonaire microcellulaire
Récepteur mGluR1	Maladie de Hodgkin
Récepteur mGluR5	Maladie de Hodgkin
Glutamate décarboxylase (GAD)	Rares (1 cas : tumeur pancréas)

aAc anti-Mi-2

*protéine CHD4 (chromodomain helicase DNA binding protéine)
complexe de 7 peptides 2 sous-unités Mi2- α et Mi2- β
hélicase impliquée dans l'activation de la transcription*



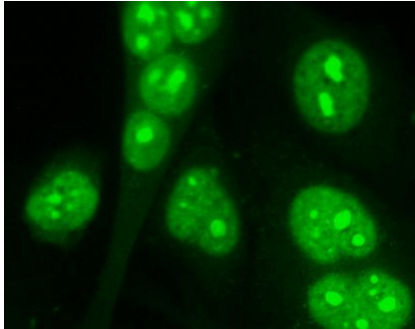
HEp-2
Fluorescence nucléaire (very fine dense granular)

Technique d'identification: Dot

Dermatomyosite 5-21% chez l'adulte 4-16% chez l'enfant (spécificité: 97%)
(lupus en phase active)

Corrélation négative /néoplasies
parfois atteinte pulmonaire
bon pronostic

anti-PM/Scl



HEp-2
Uniquement si marquage nucléolaire

Complexe macromoléculaire nucléolaire: 11 protéines de 20 à 100 kDa
Principaux aintigènes cibles de 75 et 100 kDa
Fonction exoribonucléase, dégradation de l'ARN dans le noyau

Technique d'identification: Dot

Chevauchement sclérodémie systémique/myosite:	5-55%	(spécificité: 90-98%)
Sclérodémie systémique diffuse:	2-3%	
Polymyosites isolées:	7-8%	
Dermatomyosites isolées: (LES, Gougerot-Sjögren)	6-11%	

Marqueur de faible évolutivité?

Marqueur de pronostic sévère? (*manifestations pulmonaires sévères / cancers*)

Association avec les anti-Scl-70 (9-35%)

Vascularites à ANCA

- **Granulomatosis with polyangiitis (GPA)**
 - granulomatous inflammation of the respiratory tract
 - small-vessel necrotizing vasculitis including necrotizing glomerulonephritis
- **Microscopic polyangiitis (MPA)**
 - small-vessel necrotizing vasculitis
 - necrotizing glomerulonephritis and pulmonary capillaritis are common
- **Churg-Strauss syndrome (CSS)**
 - eosinophil-rich granulomatous inflammation of the respiratory tract
 - asthma and blood eosinophilia

Classification of idiopathic vasculitides

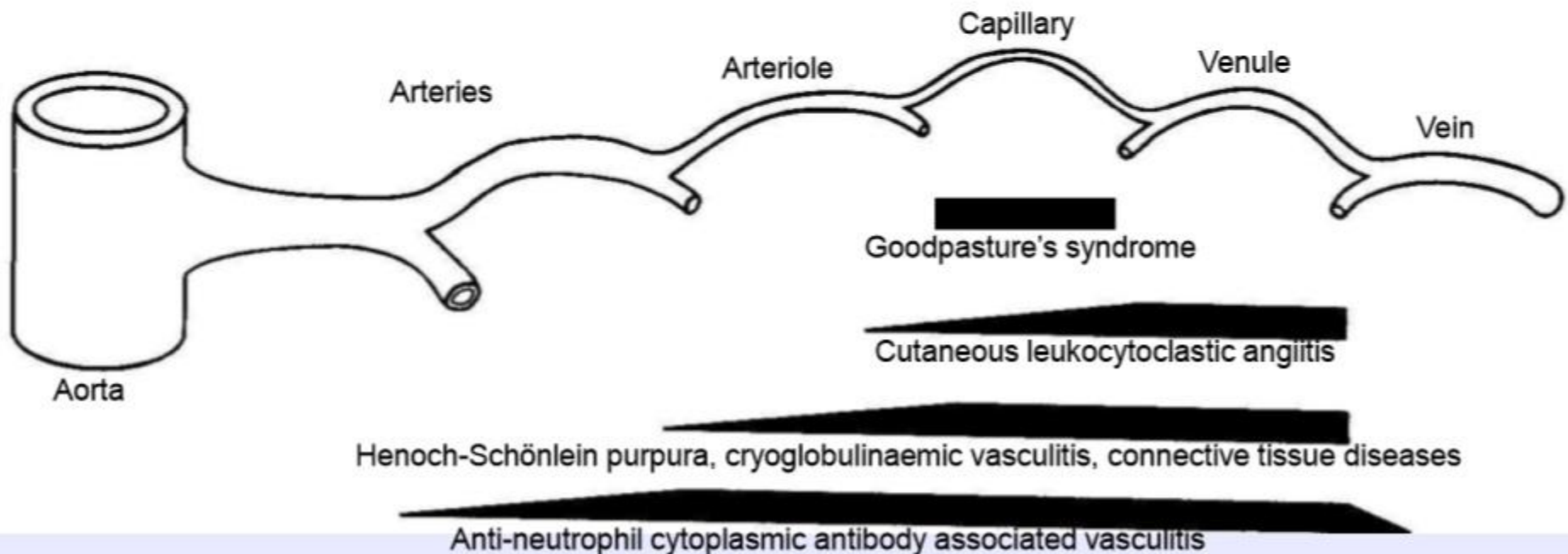
Large vessel vasculitis

Giant cell arteritis, Takayasu's arteritis

Medium-sized vessel vasculitis

Polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease

Small-vessel vasculitis



Classification of idiopathic vasculitides

I. Large vessel vasculitis

1. Giant cell (temporal) arteritis
2. Takayasu arteritis

II. Medium-sized vessel vasculitis

1. Polyarteritis nodosa(*)
2. Kawasaki disease

III. Small vessel vasculitis

1. Granulomatosis with polyangiitis (GPA)*
2. Churg-Strauss syndrome *
3. Microscopic polyangiitis*
 idiopathic crescentic glomerulonephritis*
4. Henoch Schönlein purpura
5. Essential cryoglobulinemic vasculitis
6. Cutaneous leukocytoclastic angiitis

***ANCA-associated**

Nomenclature

Wegener's granulomatosis

changed into

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

ACR, ASN, EULAR

Falk et al, Arthritis Rheum 2011;63:863-4

Falk et al, JASN 2011;22:587-8

Falk et al, Ann Rheum Dis 2011;70:704

	cANCA anti-proteinase 3	pANCA anti-myeloperoxidase
granulomatosis with polyangiitis	85%	10%
microscopic polyangiitis	45%	45%
idiopathic crescentic glomerulonephritis	25%	65%
Churg-Strauss syndrome	10%	60%
polyarteritis nodosa	5%	15%

Vascularites à ANCA

- **Granulomatosis with polyangiitis (GPA)**
 - granulomatous inflammation of the respiratory tract
 - small-vessel necrotizing vasculitis including necrotizing glomerulonephritis
- **Microscopic polyangiitis (MPA)**
 - small-vessel necrotizing vasculitis
 - necrotizing glomerulonephritis and pulmonary capillaritis are common
- **Churg-Strauss syndrome (CSS)**
 - eosinophil-rich granulomatous inflammation of the respiratory tract
 - asthma and blood eosinophilia

Classification of idiopathic vasculitides

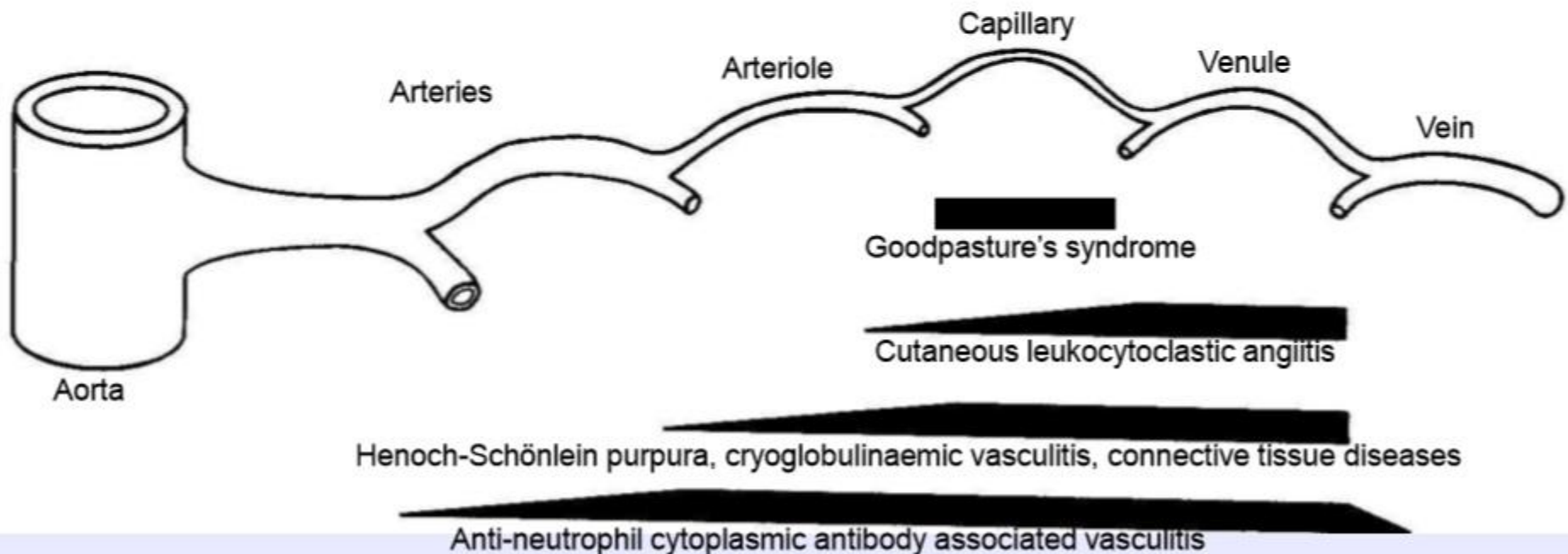
Large vessel vasculitis

Giant cell arteritis, Takayasu's arteritis

Medium-sized vessel vasculitis

Polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease

Small-vessel vasculitis



Classification of idiopathic vasculitides

I. Large vessel vasculitis

1. Giant cell (temporal) arteritis
2. Takayasu arteritis

II. Medium-sized vessel vasculitis

1. Polyarteritis nodosa(*)
2. Kawasaki disease

III. Small vessel vasculitis

1. Granulomatosis with polyangiitis (GPA)*
2. Churg-Strauss syndrome *
3. Microscopic polyangiitis*
 idiopathic crescentic glomerulonephritis*
4. Henoch Schönlein purpura
5. Essential cryoglobulinemic vasculitis
6. Cutaneous leukocytoclastic angiitis

*ANCA-associated

Nomenclature

Wegener's granulomatosis

changed into

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

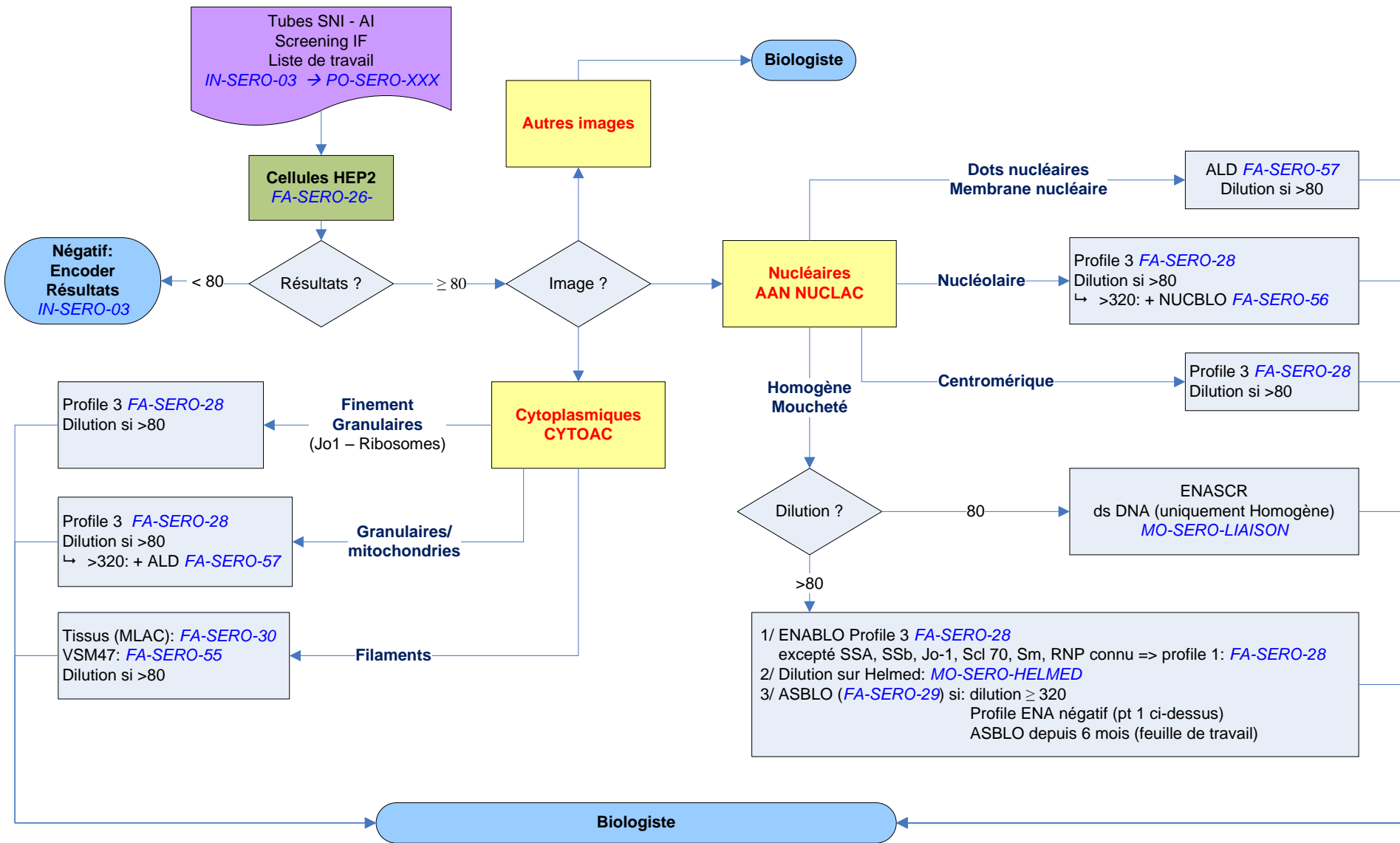
Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

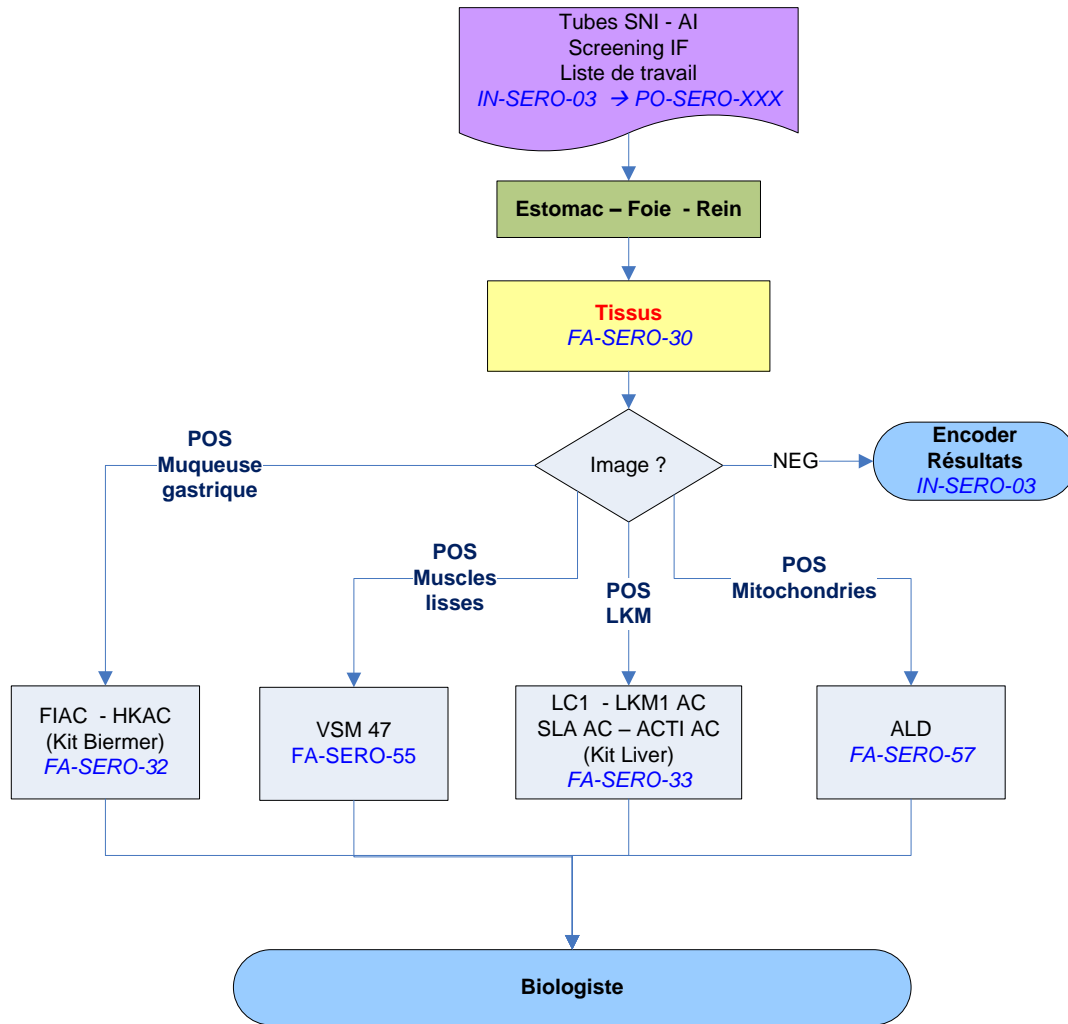
ACR, ASN, EULAR

Falk et al, Arthritis Rheum 2011;63:863-4

Falk et al, JASN 2011;22:587-8

Falk et al, Ann Rheum Dis 2011;70:704





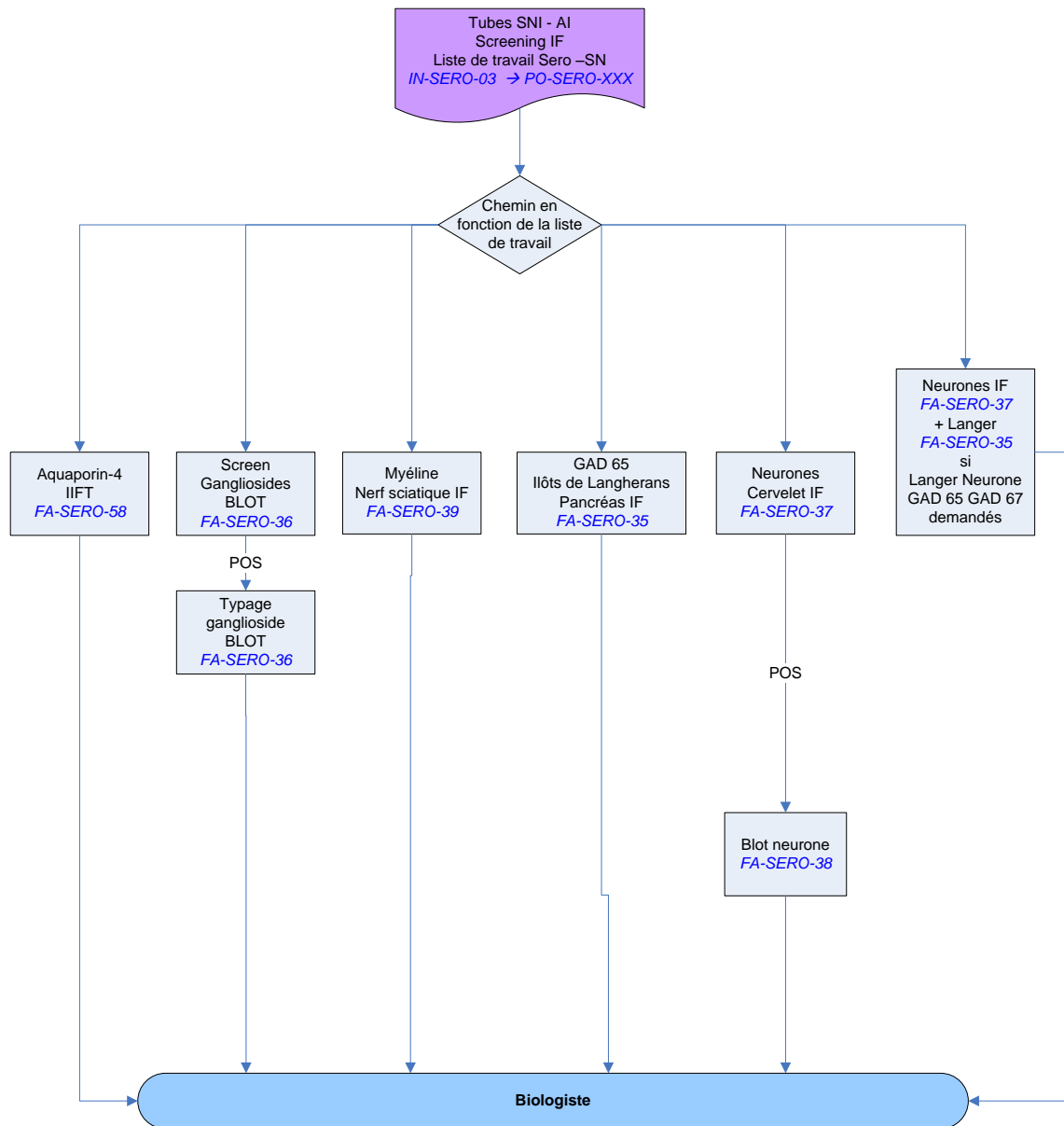


Tableau II - Pathologies (autres que vascularites et glomérulonéphrites) associées aux ANCA

Maladies associées aux ANCA	Type d'ANCA
Maladies infectieuses Endocardite Bronchopneumopathie, mucoviscidose	C-ANCA-PR3 C-ANCA-BPI
Maladies inflammatoires/ auto-immunes du tube digestif (cholangites sclérosantes) Hépatites auto-immunes Polyarthrite rhumatoïde Lupus Neutropénie auto-immune Syndrome de Felty Syndrome de Sweet	P-ANCA, xANCA C-ANCA (BPI, PR3) aANCA xANCA P-ANCA (MPO) aANCA aANCA aANCA aANCA
Causes iatrogènes, toxiques Antithyroïdiens Cocaïne	P ANCA (MPO)3 aANCA (EL)

aANCA : ANCA atypiques. xANCA : P-ANCA associés aux maladies inflammatoires du tube digestif

BPI : Bactericidal/Permeability-Increasing protein ; EL : élastase

Tableau III - Principales étiologies du syndrome pneumorénal en fonction de la pathogénie (d'après [50])

Facteurs pathogènes	Maladies
Anti-MBG	Syndrome de Goodpasture
Vascularite ANCA positive	Maladie de Wegener Micropolyangéite Syndrome de Churg et Strauss
Vascularite ANCA négative	Purpura rhumatoïde Cryoglobulinémie Maladie de Behçet Maladie de Berger
Syndrome pneumorénal ANCA positif sans vascularite	GNECPI et capillarite pulmonaire
VAA iatrogènes	Propylthiouracile D-Pénicillamine Hydralazine Allopurinol Sulfasalazine
Anti-MBG + ANCA	Syndrome pneumorénal
Rhumatismes inflammatoires	Lupus érythémateux systémique Sclérodermie Polymyosite Polyarthrite rhumatoïde Connectivite mixte
Microangiopathie thrombotique	SAPL Purpura thrombotique thrombocytopénique Infections Néoplasies

ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibodies ; GNECPI : glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune ; MBG : membrane basale glomérulaire ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides ; VAA : vascularites associées aux ANCA

Prévalence des ANCA

	C-ANCA (%)	P-ANCA (%)	PR3 (%)	MPO (%)	C-ANCA-PR3 (%)	P-ANCA-MPO (%)
Sensibilité						
Wegener	64	21	66	24	73	-
MPA	23	58	26	58	-	67
GNRP idiopathique	36	45	50	64	-	82
Spécificité	95	81	87	91	99	99

* La spécificité a été définie à partir de 184 patients souffrant de maladies inflammatoires sans ANCA et de 740 sujets sains.

Selon [3] et [4] près de 70 % des vascularites de Churg et Strauss sont associées à la présence d'ANCA ; dans 60 % des cas il s'agit de P-ANCA-MPO et dans 10 % de C-ANCA-PR3.

MPA : micropolyangéite. GNRP : Glomérulonéphrite rapidement progressive.

Note de l'auteur (SD) : pour mémoire, ces chiffres de sensibilité et spécificité sont éminemment dépendants de la cohorte étudiée et ne donnent qu'une valeur indicative qui est difficilement transposable dans la pratique de chacun.

Pathologies (autres que vascularites/glomérulonéphrites) associées aux ANCA

Maladies associées aux ANCA	Type d'ANCA
Maladies infectieuses Endocardite Bronchopneumopathie, mucoviscidose	C-ANCA-PR3 C-ANCA-BPI
Maladies inflammatoires/ auto-immunes du tube digestif (cholangites sclérosantes) Hépatites auto-immunes Polyarthrite rhumatoïde Lupus Neutropénie auto-immune Syndrome de Felty Syndrome de Sweet	P-ANCA, xANCA C-ANCA (BPI, PR3) aANCA xANCA P-ANCA (MPO) aANCA aANCA aANCA aANCA
Causes iatrogènes, toxiques Antithyroïdiens Cocaïne	P ANCA (MPO) ³ aANCA (EL)

aANCA : ANCA atypiques. xANCA : P-ANCA associés aux maladies inflammatoires du tube digestif
 BPI : Bactericidal/Permeability-Increasing protein ; EL : élastase

anti-PR3 (Protéinase 3)

Technique de dosage: fluoroimmunoenzymatique

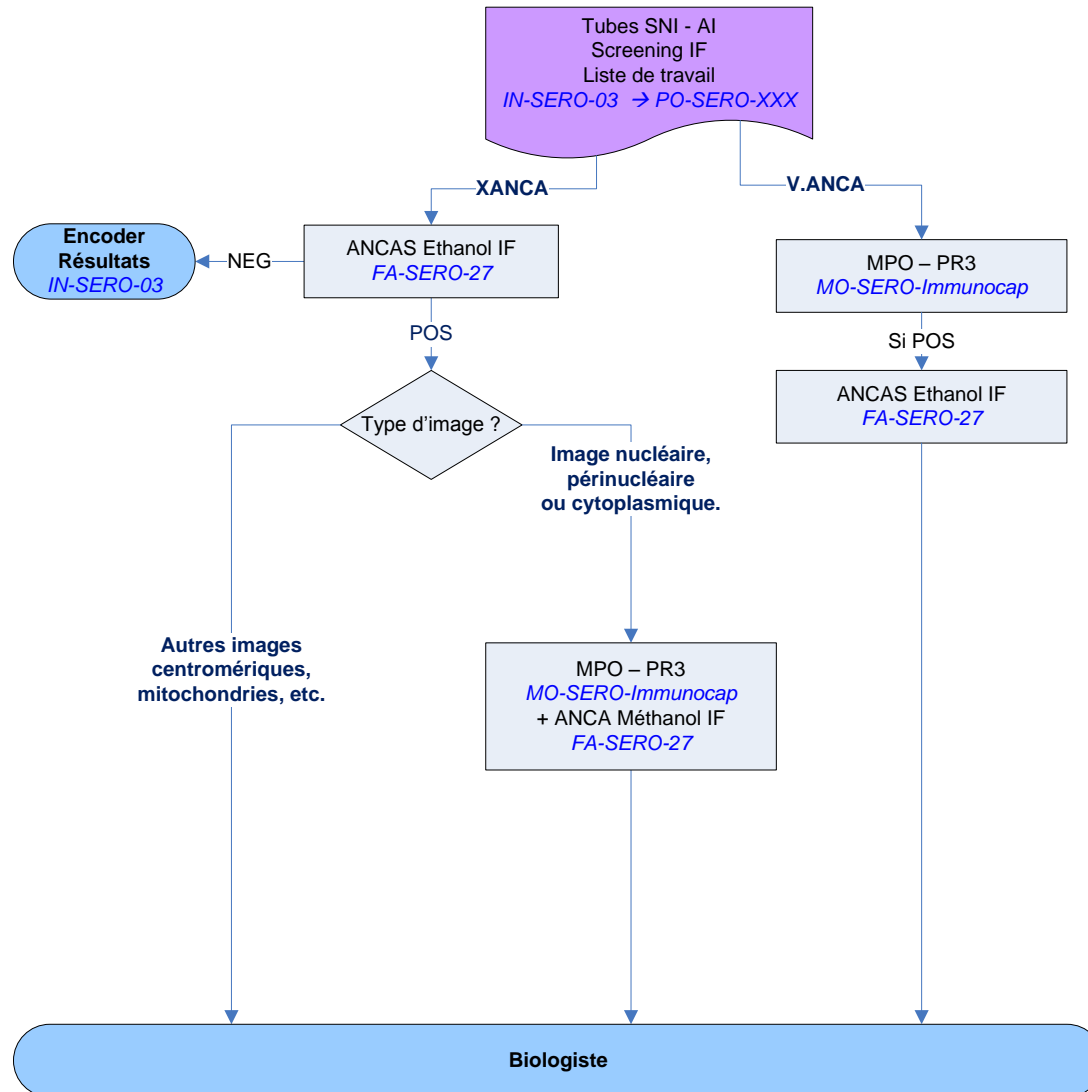
- Granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener) sensibilité:70% (spécificité: 99%)

- la sensibilité dépend de la phase de la maladie et de son activité
- corrélation avec l'activité de la maladie (intérêt dans le monitoring)
- aide au diagnostic des formes limitées par ex. *scleritis, episcleritis, subglottic stenosis*
Tolosa-Hunt syndrome
facial paresis
cranial polyneuritis
peripheral neuropathy
secondary polychondritis
pulmonary hemorrhage
idiopathic progressive necrotizing nephritis
hemodialysis patients with renal failure of unclear origin
severe diarrhea and unexplained fever

- Polyangéite microscopique
- Syndrome de Churg-Strauss

Également décrits dans: maladies infectieuses (HIV, endocardite, pneumonie, infections liées à la mucoviscidose)
gammopathie monoclonale
rares cas de cancers

Nouvelle stratégie pour l'exploration des vascularites des petits vaisseaux (CHR, 2011)



Principales étiologies du syndrome pneumoréal en fonction de la pathogénie

Facteurs pathogènes	Maladies
Anti-MBG	Syndrome de Goodpasture
Vascularite ANCA positive	Maladie de Wegener Micropolyangéite Syndrome de Churg et Strauss
Vascularite ANCA négative	Purpura rhumatoïde Cryoglobulinémie Maladie de Behçet Maladie de Berger
Syndrome pneumoréal ANCA positif sans vascularite	GNECPI et capillarite pulmonaire
VAA iatrogènes	Propylthiouracile D-Pénicillamine Hydralazine Allopurinol Sulfasalazine
Anti-MBG + ANCA	Syndrome pneumoréal
Rhumatismes inflammatoires	Lupus érythémateux systémique Sclérodermie Polymyosite Polyarthrite rhumatoïde Connectivite mixte
Microangiopathie thrombotique	SAPL Purpura thrombotique thrombocytopénique Infections Néoplasies

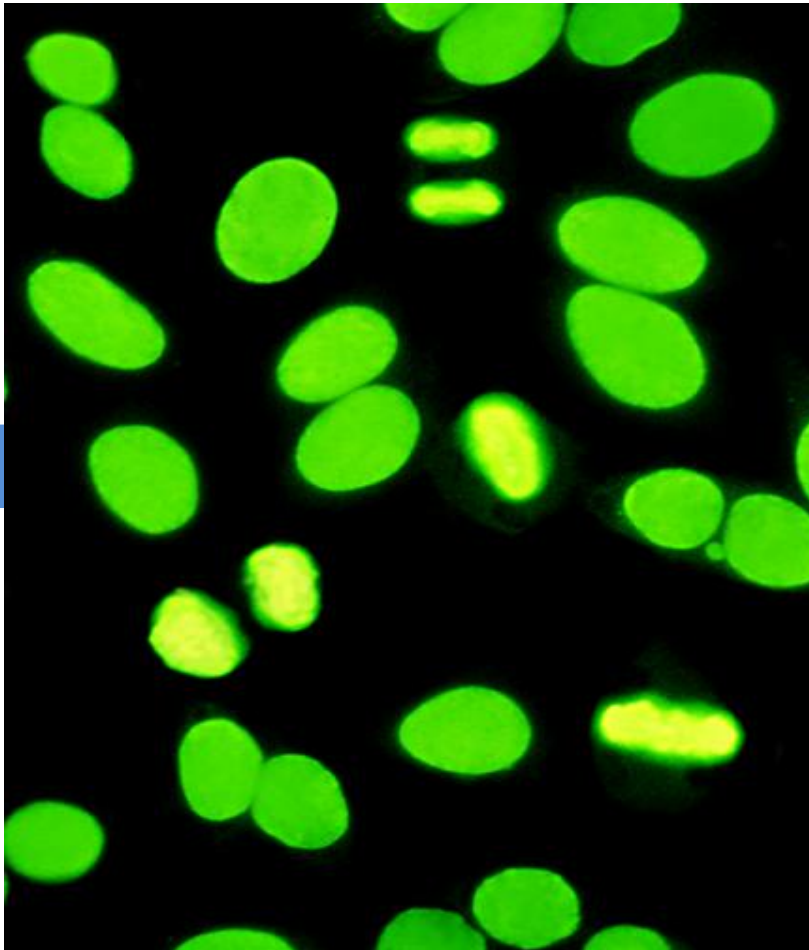
UK NEQAS (UK)	<u>Autoimmunité:</u> ANA, dsDNA, ENA	4X/an
UK NEQAS (UK)	<u>Autoimmunité:</u> ANCA, GBM, PR3, MPO	6X/an

IF sur cellules Hep-2
PATTERNS CARACTERISTIQUES

NOYAU

HOMOGENE

dsDNA
Nucléosome

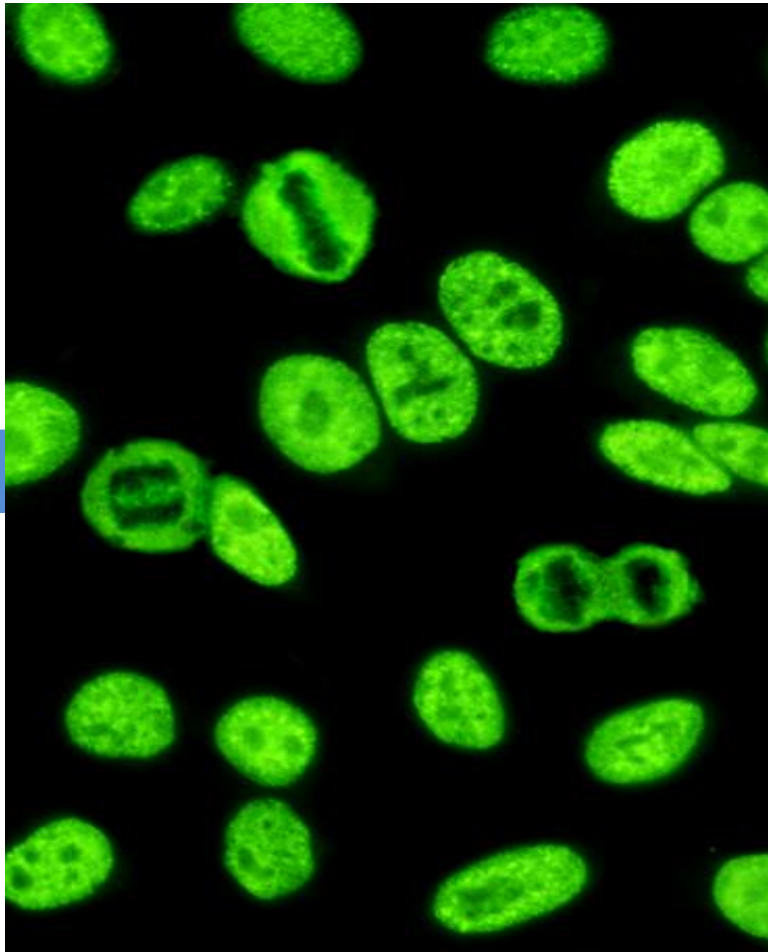


IF sur cellules Hep-2
PATTERNS CARACTERISTIQUES

NOYAU

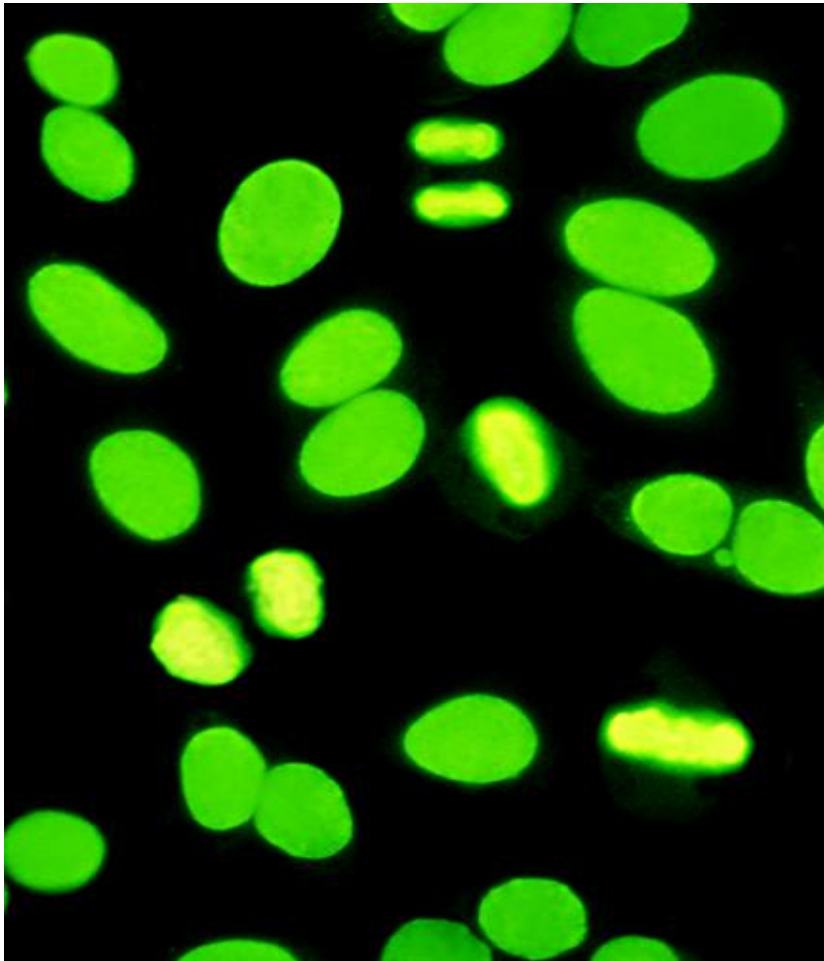
MOUCHETE

Sm
U1-RNP
SSA/SSB
Ku
PCNA



IF sur cellules Hep-2

NOYAU HOMOGÈNE



NOYAU HOMOGÈNE

CHROMATINE MITOTIQUE HOMOGÈNE

**Anti - Chromatine
Anti - Nucléosome
Anti - ADN , Anti-
Histones**

**Lupus systémique
Arthrite Chronique Juvénile
Lupus iatrogène
Traitement anti-TNF α**

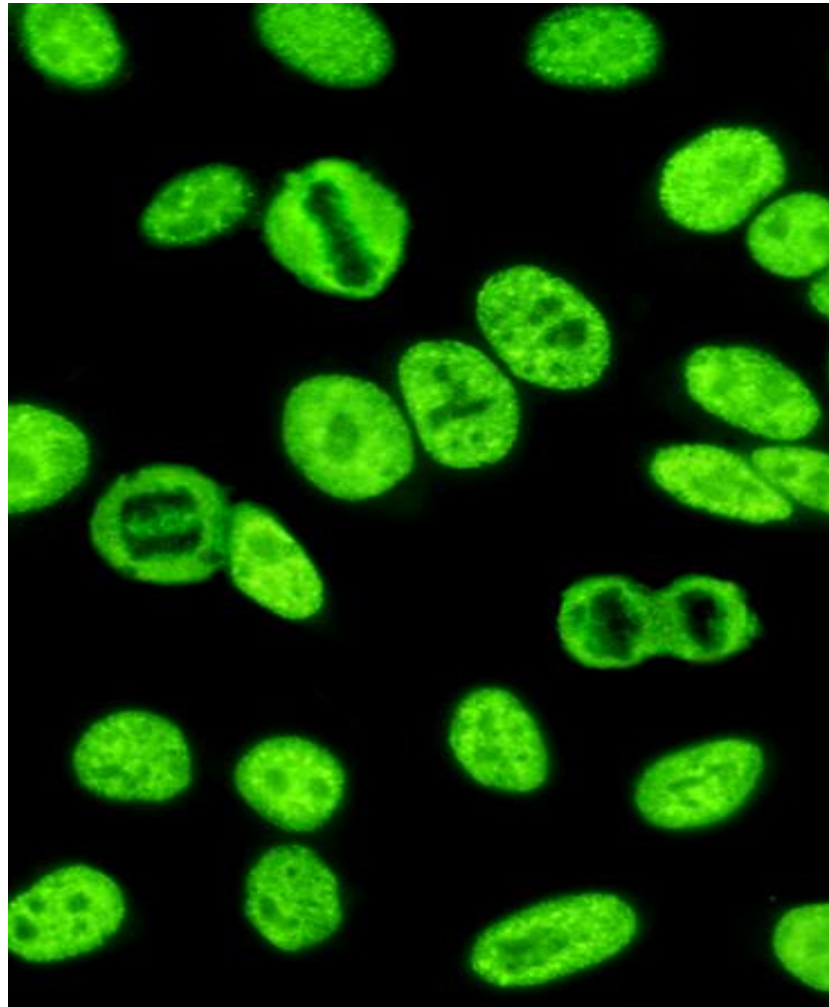
IF sur cellules Hep-2

NOYAU MOUCHETE

**NOYAU
NOMBREUX
GRAINS ISOLES**

Anti – SSA/Ro

**Lupus systémique
Lupus Cutané Subaigü
Mal. De Sjögren
Autres Connectivites**



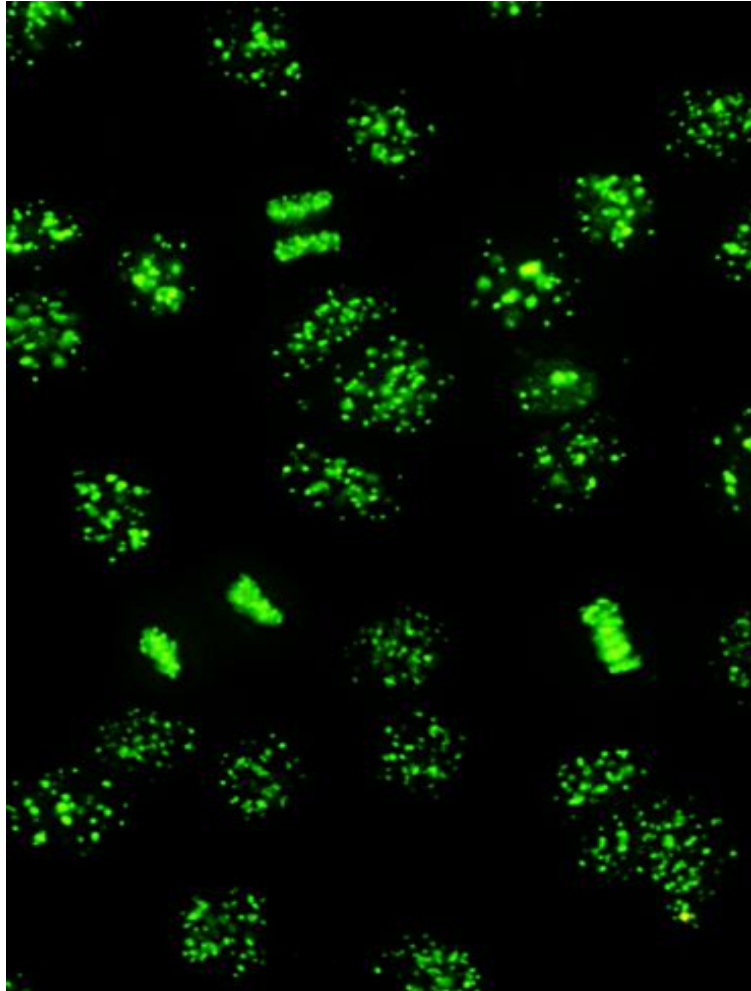
**NOYAU
NOMBREUX
PETITS GRAINS
TRES DENSES**

Anti – SSB/La

**Maladie de Sjögren
Lupus Systémique**

IF sur cellules Hep-2

CENTROMERIQUE



NOYAU : PONCTUE
GROS GRAINS ISOLES

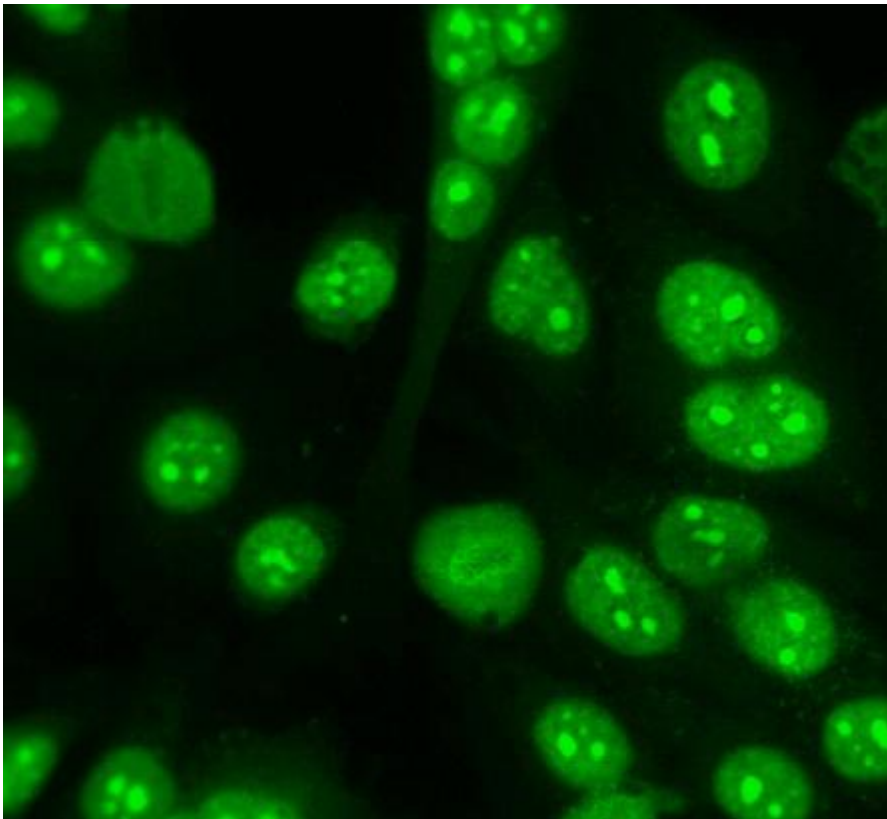
MITOSES : GROS GRAINS

Anti – Centromère
CENP-A,CENP-B,

Sclérodemie I
Syndrome CREST

IF sur cellules Hep-2

NUCLEOLES



**NUCLEOLE
HOMOGENE**

**NOYAU : FINEMENT
GRANULAIRE**

Anti – PMScl

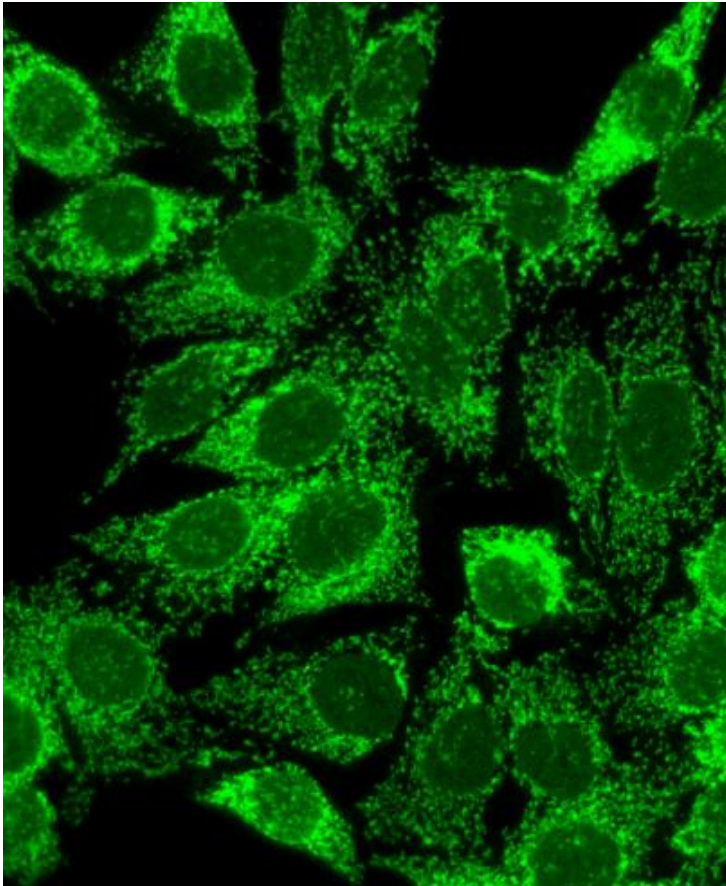
PMScl 100/75

Sclérodermie systémique

IF sur cellules Hep-2

CYTOPLASME MITOCHONDRIES

> Triple tissu (rat), Immunodot



CYTOPLASME

GROS GRAINS EN
RESEAU FILAMENTEUX

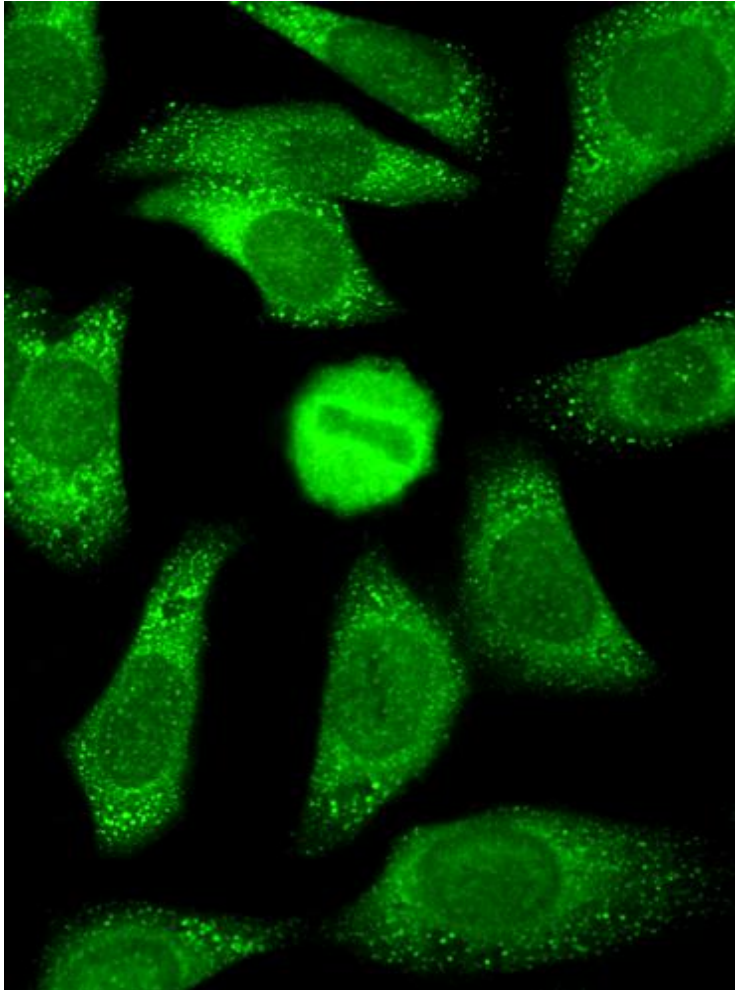
Anti - Mitochondrie

- Complexe des α -cétolacides déshydrogénases

Cirrhose Biliaire Primitive

IF sur cellules Hep-2

CYTOPLASME GRANULAIRE



**CYTOPLASME
FINEMENT GRANULAIRE
NOMBREUX PETITS GRAINS
PERINUCLEAIRES**

**Anti – JO1
- Histidyl-RNA Synthétase**

Polymyosite

cyberlab@

Routine Configuration labo Configuration utilisateurs Configuration générale Outils Quitter

SAISIE DE DEMANDE

TEST DOSSIER ° 25/08/1953 - [Numéro de dossier: 5308250TD01]

Code CyberLab: 20131209C00892 Médecin: NEVE Carine

Date de prélèvement: 09 / 12 / 2013 14 : 51 Salle: test

Priorité: Routine Urgent Téléphone:

Confidentialité: Normal Salle Prescripteur

Num Admission:

Service GENERAL TOXICO-MONITO ENDOCRINOLOGIE URINES PONCTIONS+LBA ALLERGIE BACTERIO PCR IMMUNO-HEM Compendium CHR (cliquer ->) Recherche

Hématologie-moelle
Hémostase
Protéines - Tests inflammatoires
Nutrition
Autoimmunité
Glucides
Equilibres acide-base
Prélèvement capillaire/seringue
GROSSESSE
Reins-Ions-Os
Coeur et muscle
Foie et pancreas
Lipides
Maladies Métaboliques
Sérologie infectieuse
Recherche d'antigènes infectieux
Marqueurs oncologiques
Test à la sueur
Selles Chimie
Divers
ETUDES

GENERAL - Autoimmunité

Connectivites

Ac. anti nucléaire: Ac. anti histones Ac. anti ENA (screening):

Ac. anti ds-DNA: Ac. anti nucléosomes: Fibrose pulmonaire, PM/DM (antisynthétases)

Vascularites

ANCA vascularites Ac. anti-MPO:

Ac. anti-PR3: Ac. anti-memb. basale glomérul:

Pathologie digestive

ANCA atypique ASCA

Estomac

Ac. anti muqueuse gastrique: Ac. anti H+K+ ATPase:

Pancreas

Ac. anti îlots de Langerhans: Ac anti pancréas exocrine Auto anticorps GAD65-Ab (diabète)

Foie

Ac. anti mitochondries (tissu) Ac. anti F actine: Ac. anti SLA (Sol. Liver Ag):

Ac. anti mitoch. M2 (PDH): Ac. anti LKM:

Ac. anti muscles lisses: Ac. anti LC1 (Liver Cytosol):

Système nerveux

Ac anti MAG (IF): Ac anti neurones:

Ac Anti ganglioside: Ac anti GAD 65 et 67 (Stiff man)

Intolérance au gluten

Ac. antitransglut. humaine IgA: IgA antigliadine désamidée IgG antigliadine désamidée

Myosites

Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, SRP, Mi-2, MDA5, TIF1, NXP2, SAE, Ku, PM-Sci

(Dermato)myosites et/ou pneumopathies interstitielles

Ac anti-synthétases, myosites:

Techniques de confirmation

CHR de la Citadelle

HOMOGENE

→ Ac anti ENA + dsDNA

MOUCHETE

→ Ac anti ENA

Anti-dsDNA:

Chimiluminescence

Anti-ENA:

Immunodots

Vascularites à ANCA

Table 4. Approximate frequency of organ involvement in ANCA-associated vasculitides

Organ	Wegener's granulomatosis	Microscopic polyangiitis	Churg–Strauss syndrome
Skin	40%	40%	60%
Kidney	80%	90%	45%
Lungs	90%	50%	70%
Ear, nose, throat	90%	35%	50%
Musculoskeletal	60%	60%	50%
CNS	50%	30%	70%
Gut	50%	50%	50%

Modified from [5] with permission from the *New England Journal of Medicine*.

Vascularites à ANCA

Table 5. Pulmonary lesions in ANCA-associated vasculitides

	P-ANCA (N = 14)	C-ANCA (N = 13)	Total (N = 27)
Alveolar hemorrhage	11 (79%)	8 (62%)	19 (70%)
Vascular lesions	11 (79%)	10 (77%)	21 (78%)
Capillaritis	9 (64%)	8 (62%)	17 (41%)
Airway lesions	3 (21%)	8 (62%)	11 (41%)
Interstitial lesions	8 (57%)	13 (100%)	21 (78%)
Diffuse alveolar damage	9 (64%)	7 (54%)	16 (59%)
Pleural lesions	2 (14%)	5 (38%)	7 (26%)

Modified from [63] with permission from the *American Journal of Clinical Pathology*.

Syndrome de Goodpasture

Glomérulonéphrite rapidement progressive (=> insuf rénale aiguë puis chronique)

Pneumopathie (hémoptysies par hémorragies intra-alvéolaires, dyspnées)

Autoanticorps anti-GBM (anti-membrane basale glomérulaire) (spécificité: 100%)

Pathologies (autres que vascularites/glomérulonéphrites) associées aux ANCA

Maladies associées aux ANCA	Type d'ANCA
Maladies infectieuses Endocardite Bronchopneumopathie, mucoviscidose	C-ANCA-PR3 C-ANCA-BPI
Maladies inflammatoires/ auto-immunes du tube digestif (cholangites sclérosantes) Hépatites auto-immunes Polyarthrite rhumatoïde Lupus Neutropénie auto-immune Syndrome de Felty Syndrome de Sweet	P-ANCA, xANCA C-ANCA (BPI, PR3) aANCA xANCA P-ANCA (MPO) aANCA aANCA aANCA aANCA
Causes iatrogènes, toxiques Antithyroïdiens Cocaïne	P ANCA (MPO) ³ aANCA (EL)

aANCA : ANCA atypiques. xANCA : P-ANCA associés aux maladies inflammatoires du tube digestif

BPI : Bactericidal/Permeability-Increasing protein ; EL : élastase

anti-PR3 (Protéinase 3)

Technique de dosage: fluoroimmunoenzymatique

- Granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener) sensibilité:70% (spécificité: 99%)
- Polyangéite microscopique
- Syndrome de Churg-Strauss

Également décrits dans: maladies infectieuses (HIV, endocardite, pneumonie, infections liées à la mucoviscidose)
gammopathie monoclonale
rares cas de cancers

anti-MPO (Myéloperoxydase)

Technique de dosage: fluoroimmunoenzymatique

- | | |
|--|--------|
| - Glomérulonéphrite nécrotique pauci-immunes | 65% |
| - Polyangéite microscopique | 45% |
| - Syndrome de Churg-Strauss | 60% |
| - Granulomatose avec polyangéite (Wegener) | 20-30% |

Également décrits dans: **syndrome de Goodpasture** 30-40% des patients
lupus induit par des drogues
polyarthrite rhumatoïde
affections abdominales inflammatoires

Anticorps antinucléaires : Définition

Famille d'autoanticorps dirigés contre un ou plusieurs constituants du noyau, incluant certains autoanticorps dirigés contre des molécules localisées dans le cytoplasme, mais provenant du noyau. Autrefois appelés facteurs antinucléaires (FAN), ils sont aujourd'hui couramment désignés par l'acronyme « ANA » correspondant au terme anglo-saxon « antinuclear antibodies ».

Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité

(GEAI, <http://geai-lesautoanticorps.ifrance.com>)

Données cliniques	% sujets ayant des ANA
Maladies auto-immunes	
Lupus érythémateux systémique	> 95
Sclérodémie systémique	60 - 90
Syndrome de Gougerot-Sjögren	40 - 70
Dermatomyosite, polymyosite	40 - 70
Connectivite mixte	100
Polyarthrite rhumatoïde	15 - 50
Hépatopathies auto-immunes	Variable
Purpura thrombopénique idiopathique	10 - 30
Thyroïdite auto-immune	30 - 50
Sclérose en plaques	25
Autres circonstances	
Fibrose pulmonaire idiopathique	55
Infections	Variable; si chronique: 10 – 50
Cancers	Variable
Fibromyalgie	15 - 25
ANA ou lupus induits par des médicaments	50 -100
Implants mammaires en silicone	15 - 25
Sujets apparemment sains	
Population normale (titre 1/160)	5 augmente avec âge; femmes > hommes
Apparentés de sujets avec connectivite	5 - 25
Grossesse	5 - 10

Anticorps antinucléaires (ANA)

CHR CITADELLE

Statistiques sur 3 ans d'activité (14658 ANA)

33 patients avec marqueurs spécifiques de myosites

13 Jo-1

17 Mi-2

2 PL-12

1 PL-7

Anticorps antinucléaires (ANA)

CHR CITADELLE

Statistiques sur 3 ans d'activité (14658 ANA)

33 patients avec marqueurs spécifiques de myosites

13 Jo-1

17 Mi-2

2 PL-12

1 PL-7

