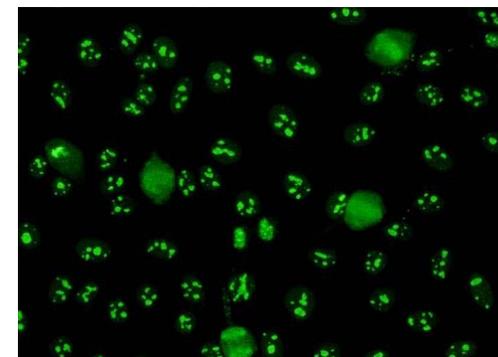
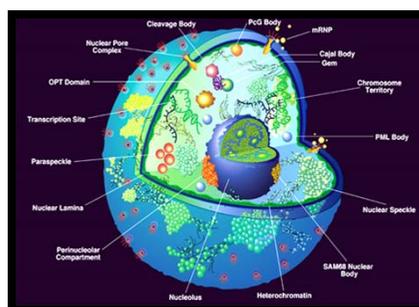
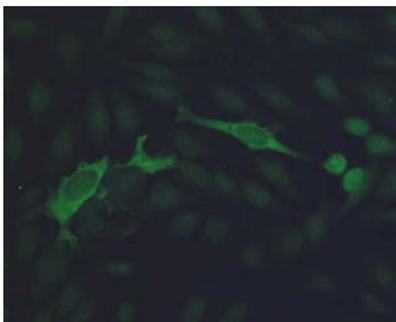


# Autoimmunité et connectivites : de nouvelles spécificités

## Autoanticorps: Techniques de détection et Intérêt clinique



Nicole Fabien

Service d'Immunologie

UF Autoimmunité

Lyon

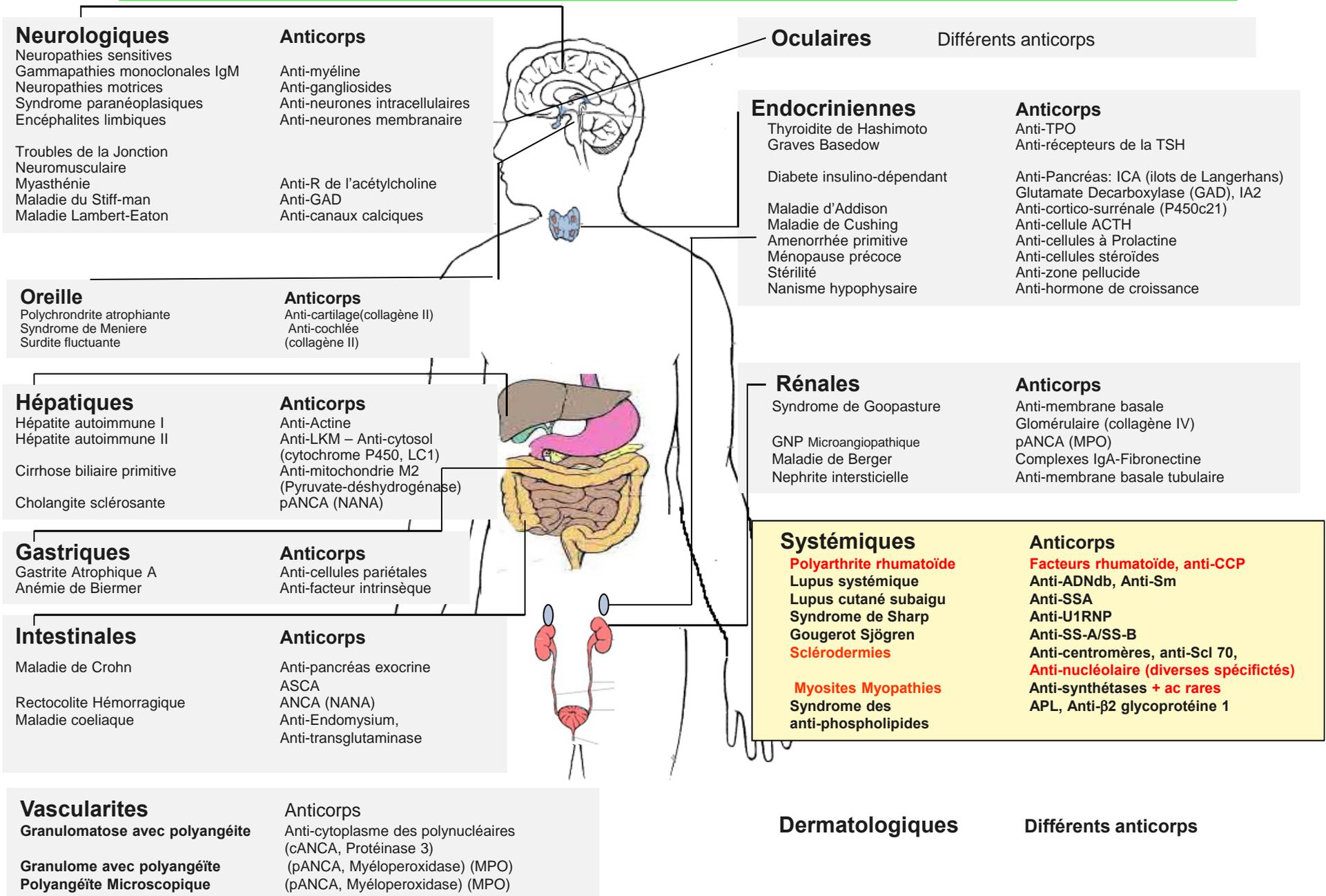


Hospices Civils de Lyon



51<sup>ème</sup> JBP Décembre 2017

# Nouveaux Autoanticorps et Maladies systémiques auto-immunes



**Polyarthrite rhumatoïde**  
**Ac anti-protéines citrullinées**  
**ACPA ou APPC**  
**anti-CCP**



**FILAGRINE**  
**FIBRINOGENE**  
**VIMENTINE**  
**VIMENTINE MUTEE**  
**FIBRONECTINE**  
**COLLAGENE I**  
**COLLAGENE II**  
**α ENOLASE**  
**PROTEINE EBV1**  
**MBP**  
**BiP**

**Ac anti-protéine carbamylée (anti-CarP)**

**45-51% PR adultes**

**16-20% PR adultes CCP-**

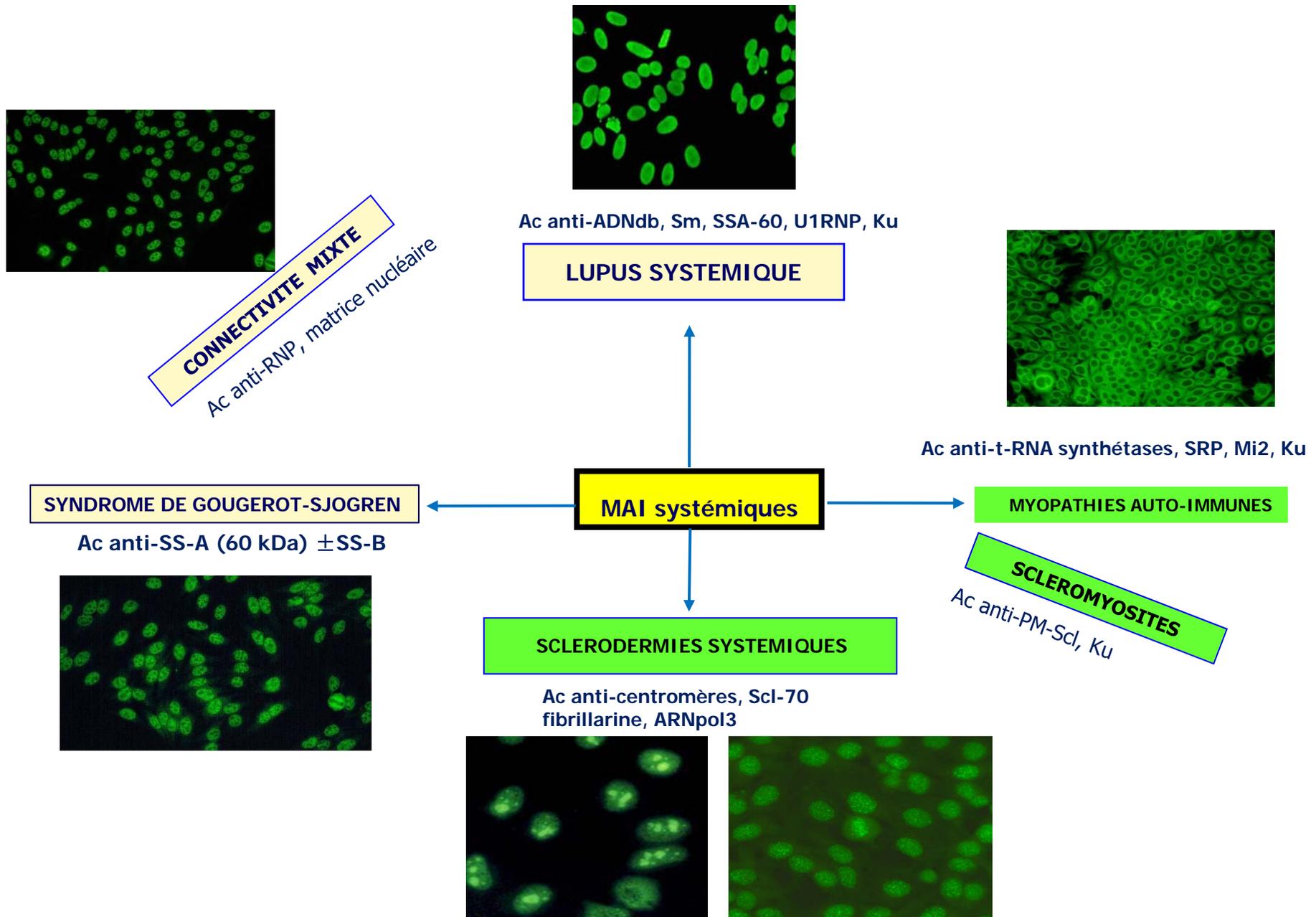
**16.7% AJI CarP +**

**53% CCP + CarP +**

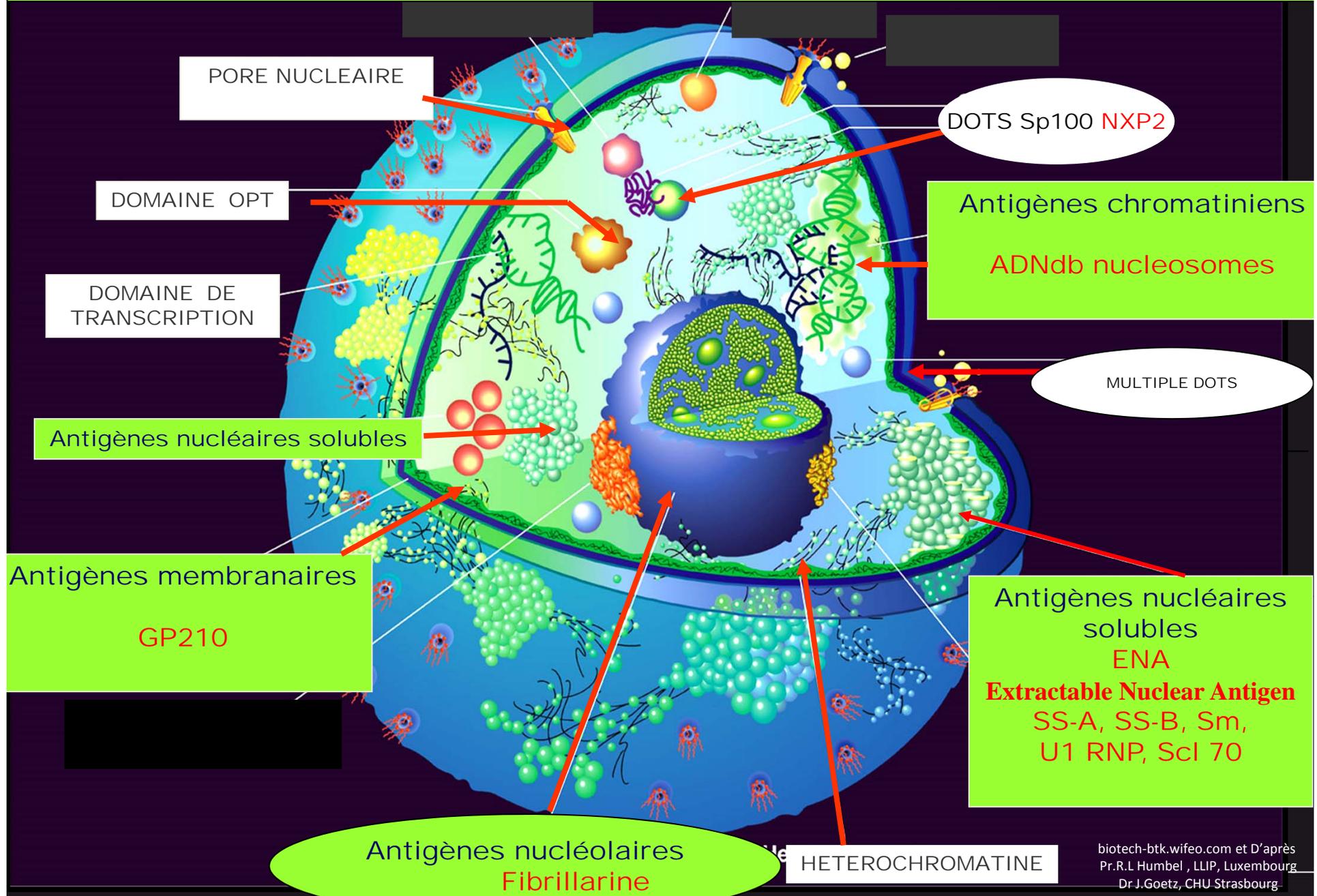
**58% CarP+ CCP - : progression radiologique +sévère**

**7.5% sujets sains**

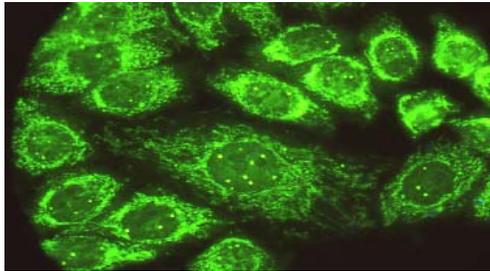
# Nouveaux Autoanticorps et Maladies systémiques auto-immunes



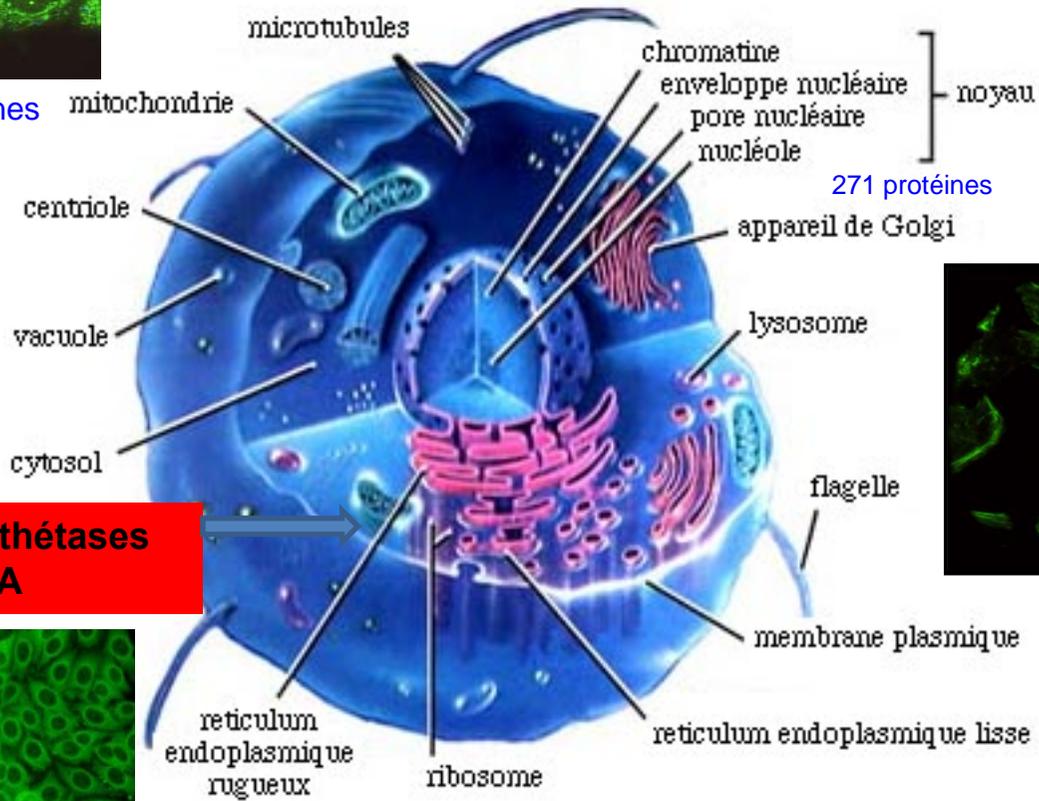
# Compartiments du noyau et antigènes cibles des Ac antinucléaires (ANA)



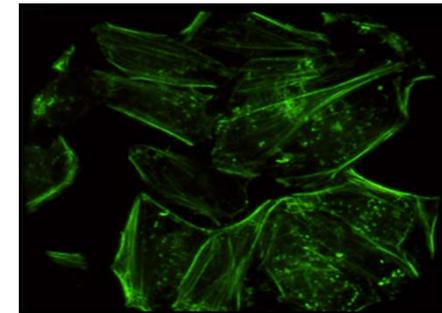
# ANA = antigènes nucléaires ET cytoplasmiques



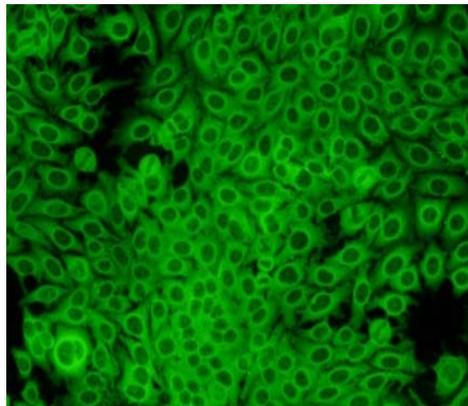
615 protéines



136 protéines

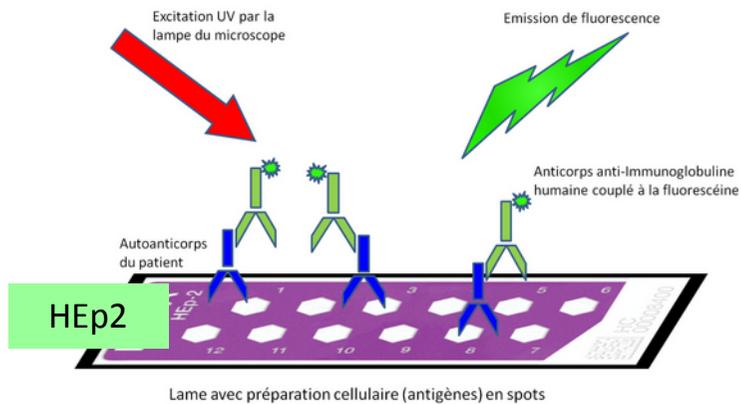


**ARNt-Synthétases  
MDA**

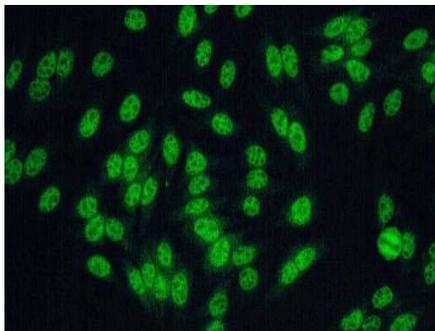


# Recherche des anticorps antinucléaires : ANA au laboratoire

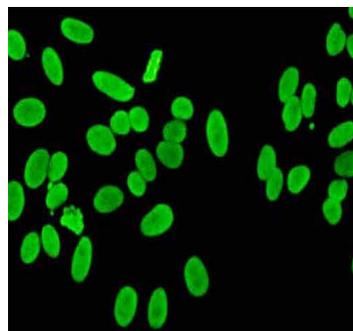
DEPISTAGE: IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE sur cellules HEp2/HeLa  
B40: 11 €



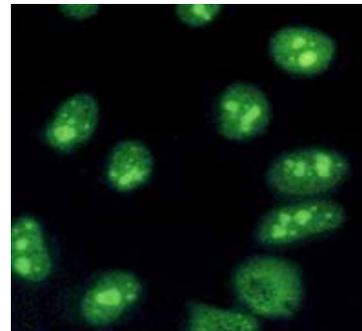
Fluorescence  
mouchetée



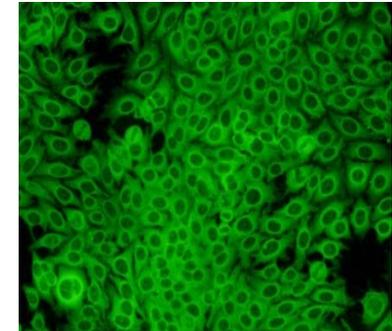
Fluorescence  
homogène



Fluorescence  
nucléolaire



Fluorescence  
cytoplasmique



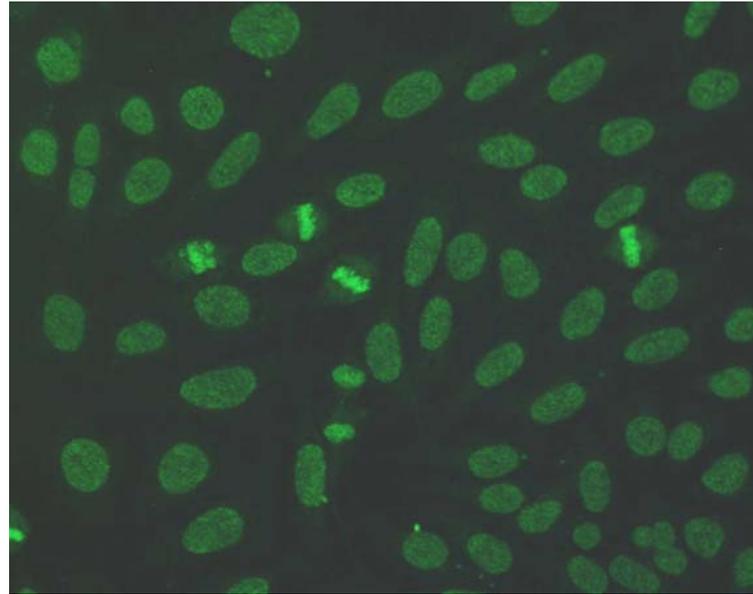
## Autoimmunité et connectivites : de nouvelles spécificités

```
graph TD; A[Autoimmunité et connectivites :  
de nouvelles spécificités] --> B[•ANA ou anticorps associés  
utiles au diagnostic ou pronostic  
Sclérodermies et Myopathies]; A --> C[•ANA non significatifs];
```

•ANA ou anticorps associés  
utiles au diagnostic ou pronostic  
**Sclérodermies et Myopathies**

•ANA non significatifs

**Nouveaux anticorps**  
**Ac anti-DFS70 (dense fine speckled, 70 kDa)**  
**Lens epithelium derived growth factor p75 (LEDGF/p75)**



**Aspect de type « moucheté dense »**  
**Marquage granulaire dense des noyaux en interphase**  
**+ chromosomes condensés /Cellules en mitose**

**Identification en dot ou luminescence**

**= maladie non auto-immune/ sujets sains >>> maladie auto-immune**

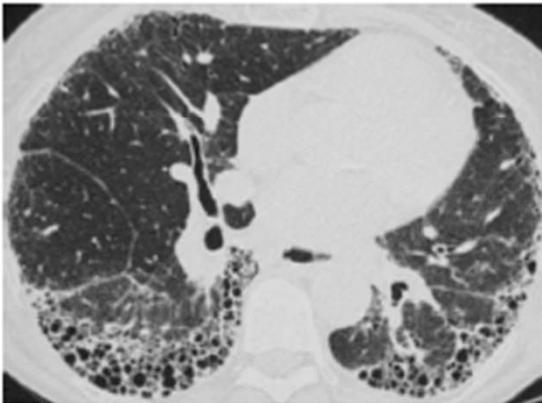
**Étude GEAI en cours**

**ANA positifs en IFI: Prudence dans l'interprétation**

# Sclérodermie systémique

## Fibrose

Peau  
Poumon  
Appareil Digestif  
Cœur

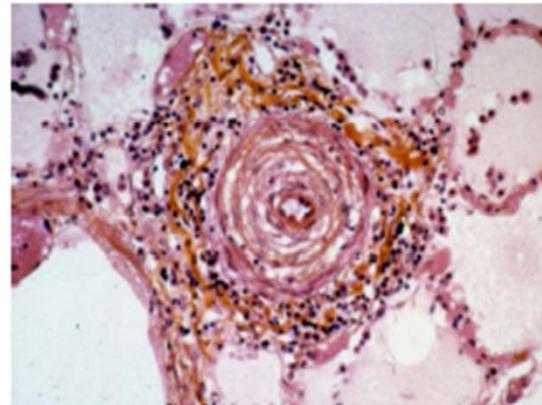


## Atteintes vasculaires

Phénomène de raynaud

Crise rénale

HTAP



## Pathologies rares

10/100.000 France

4/1 femme

4ème décennie

Facteurs de risque professionnels:

silice, résines, solvants

### 3 principaux phénotypes:

\*Sclérodermie systémique *sine scleroderma* en l'absence de sclérose cutanée

\*Sclérodermie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux

\*Sclérodermie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux

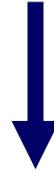
- **Atteintes Systémiques diffuses**

parfois rapidement évolutives

pulmonaire, rénale,

digestive, rhumatologique

**Suspicion clinique d'une sclérodermie**



- Capillaroscopie
- Radiographie des mains à la recherche des calcifications
- Examens œsophagiens et pulmonaires
- **Recherche des autoanticorps antinucléaires (ANA)**



- Autoanticorps **anti-centromère**
- Autoanticorps **anti-ScI-70**
- Autoanticorps anti-antigènes nucléolaires
  - **anti-fibrillarine**
  - **anti-PM-ScI**
- Autres autoanticorps:
  - **anti-ARN polymerase III**
  - **anti-Th/To**

**The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism  
criteria for the classification of systemic sclerosis 2013**  
**Patients with a total score of >9 are classified as having definite systemic sclerosis**

Item	Sub-item(s)	Weight/ Score
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (sufficient criterion)		9
Skin thickening of the fingers (only count the higher score)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (only count the higher score)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	-	2
Abnormal nailfold capillaries	-	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (maximum score is 2)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	-	3
SSc-related autoantibodies (anti-centromere, anti-topoisomerase 1 [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (maximum score is 3)	Anti-centromere	3
	Anti-topoisomerase 1, Anti-RNA polymerase III	

# protocoles nationaux de diagnostic et de soins: Sclérodermie 2017

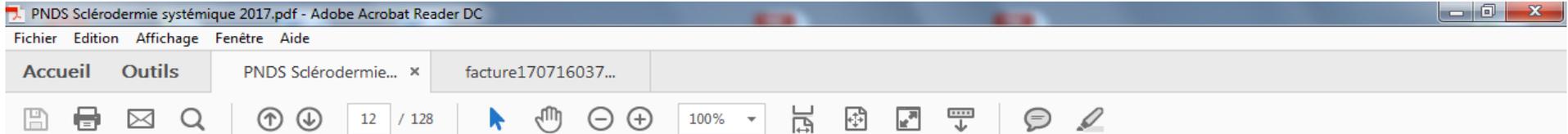
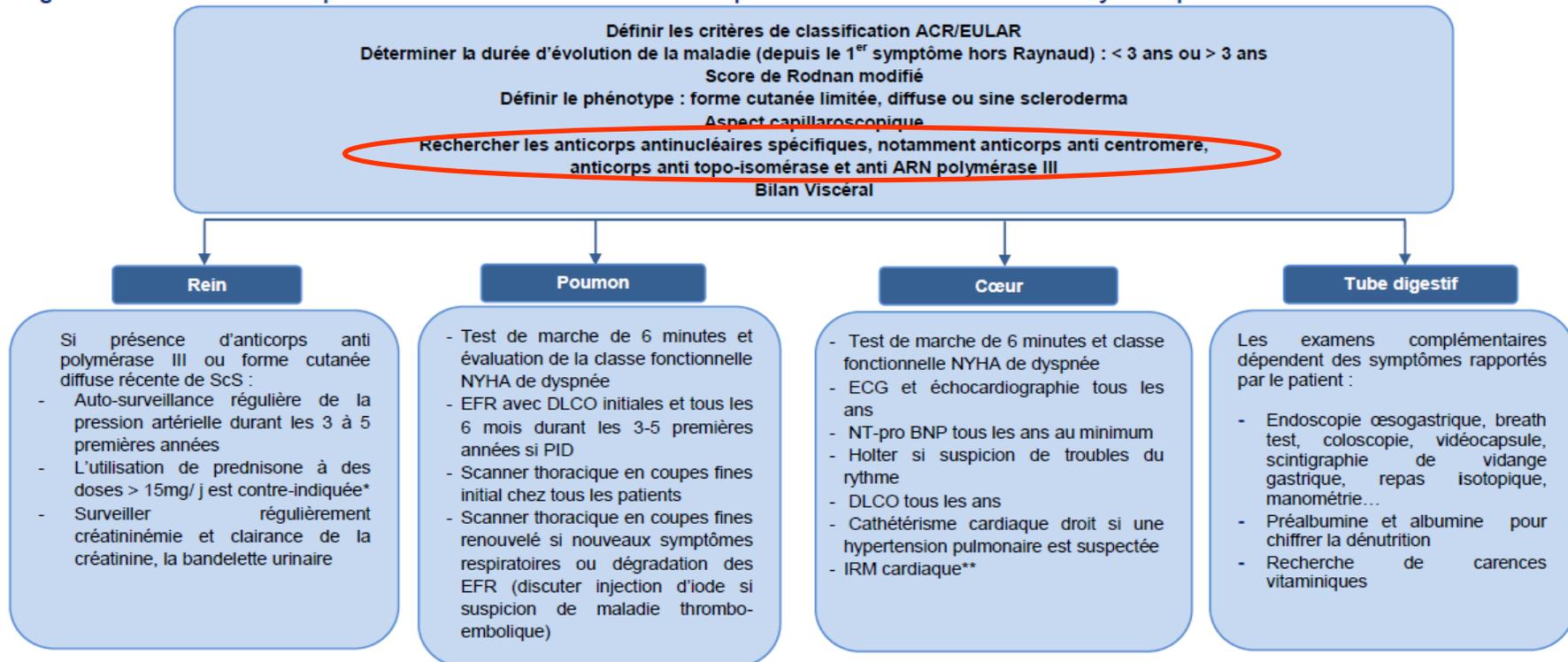


Figure 1. Recommandations pour l'évaluation initiale et le suivi des patients atteints de sclérodermie systémique



Les sclérodermies systémiques récentes avec une atteinte cutanée diffuse sont plus à risque de crise rénale et de fibrose pulmonaire sévère.

La durée d'évolution de la maladie reflète le risque d'atteinte viscérale. Les complications rénales surviennent plus volontiers dans les formes récentes ayant une évolution depuis moins de 3 à 5 ans et dans les formes cutanées diffuses. La fibrose pulmonaire est une complication plus fréquente des ScS cutanées diffuses évoluant depuis moins de 5 ans.

Les atteintes cardiaques, digestives et l'HTAP peuvent survenir plus tardivement mais sont aussi parfois des complications précoces.

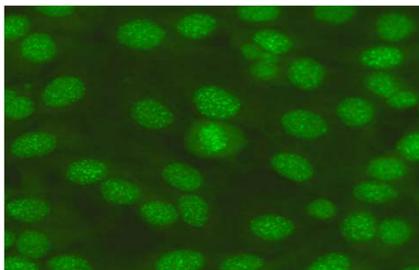
\* Risque de crise rénale sclérodermique

\*\* en cas de doute sur une atteinte cardiaque

# DEPISTAGE des ANA par IFI sur cellules HEp2/HeLa

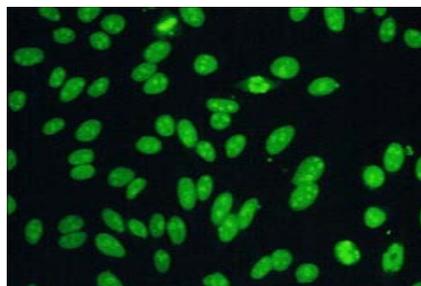
B40: 11 €

**Mouchetée : Centromères**



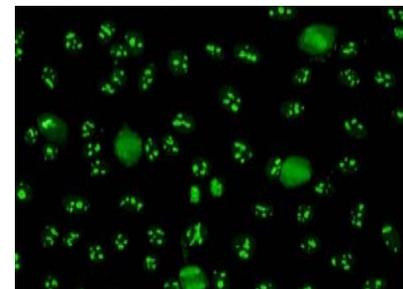
pas d'identification nécessaire

**Homogène + Nucléole : Scl-70**



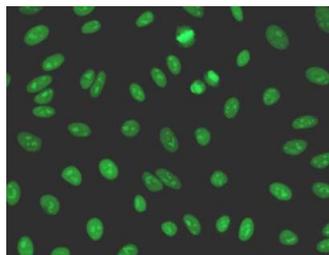
fluorimétrie en  
flux/luminex  
ELISA, Dot, Wblot

**Nucléole « clumpy »: fibrillarine**



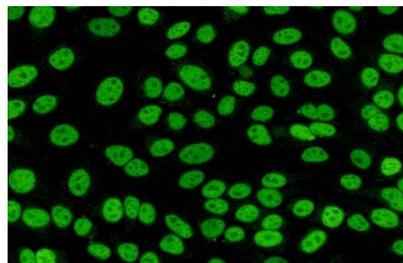
Wblot, dot, EliA

**Mouchetée + nucléole: PM/Scl**



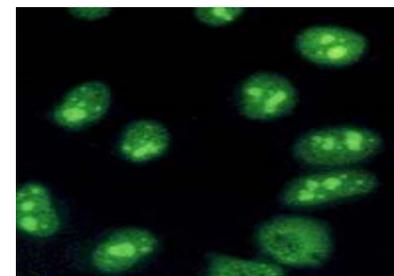
ELISA, Dot, EliA

**Mouchetée: ARNP3**



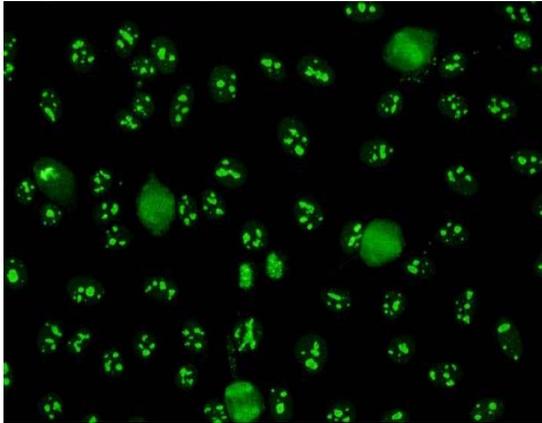
ELISA, dot

**Nucléolaire: Th/To**



Dot

## Ac anti-Fibrillarine U3-RNP



Technique identification: si nucléole compatible  
EliA ou Western Blot  
Dot: en 2017 1 dot performant + 1 dot non performant

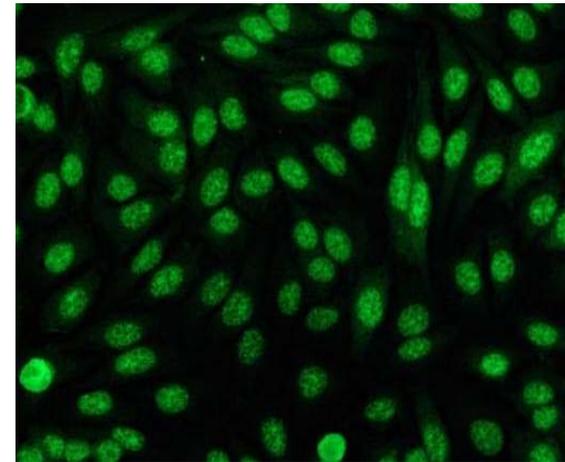
SSc limitée : 10%  
SSc diffuse : 5-18%  
Spécificité: 95-97% (LS, PR, Sharp, Sjögren)

Pronostic sévère  
PID/HTAP  
Calcinose/Lésions cutanées  
Myosite

Cohortes de Lyon ( Dr C.Grange ) + Paris ( C Johanet )  
Prévalence de 7 à 10%  
Prévalence myosite ++  
Manifestations cutanées sévères  
Pas association SScd > SScI  
Pas association PID HTAP

Métabalyse Dr JC LEGA Clothilde Leroy,

## Ac anti-ARN Polymerase 3



Technique identification: ELISA ou dot

SSc limitée: 2-6%  
SSc diffuse : 13-23%  
Spécificité: 98% (LS)

Pronostic sévère >> anti-Scl- 70  
Crise rénale sclérodermique  
Cancers associés: 3- 11%  
RR: 1,2 -2,1 (6,4) /population générale  
Evolution de la SS depuis 5 à 13 ans  
22-40% Pulmonaire >  
mammaire, gynécologique ,digestif

Cohorte de Lyon ( Dr A.Hot; J.C Lega ) : 228 patients  
Prévalence de 11.4%  
4 HTAP (1 décès) 2 Fibroses pulmonaires  
Crise rénale sclérodermique?  
Cancer  
Publication en cours

# Autoanticorps anti-PM/Scl

complexe macromoléculaire nucléolaire: 11 Protéines de 20 à 110 kDa

Principaux antigènes cibles de 75 kDa et 100 kDa Fonction exoribonucléase, dégradation de l'ARN dans le noyau

Sclérodermie systémique/myosite:	5-55%
Sclérodermie systémique diffuse:	2-3%
Polymyosites isolées:	7-8%
Dermatomyosites isolées:	6-11%
Spécificité	90-98%

LES, S. Gougerot-Sjögren

## Marqueur de faible évolutivité

survie à 5 ans(2000) 92%

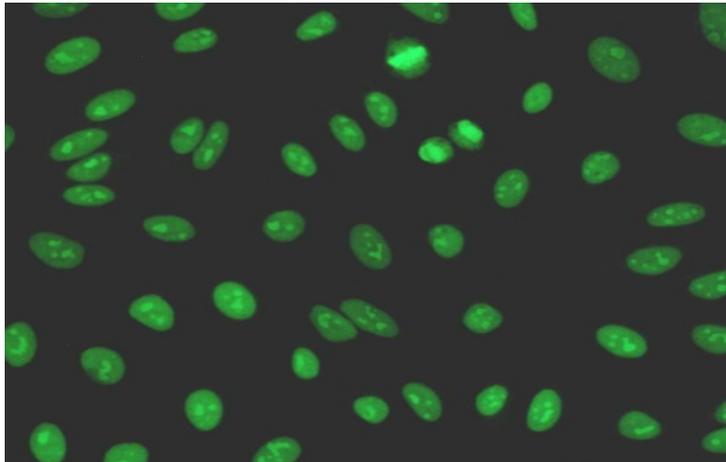
Atteinte cutanée limitée,  
calcinose, ulcères digitaux

PID: 38%, Mortalité/PID faible 0-11%

Hypertension artérielle pulmonaire

Cancers?

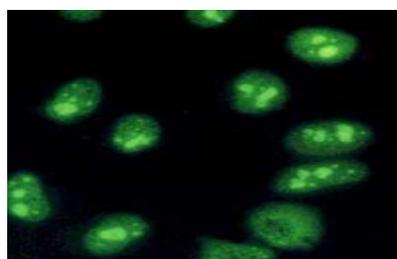
Dr JC LEGA, J Rheumatol. 2010;37



Identification : Dot/ELISA/Immunodiffusion  
Uniquement si marquage nucléolaire  
Association avec les Ac anti-SCI-70 (9-35%)

## Autres autoanticorps

Anticorps	Antigène cible	Formes limitées	Formes diffuses	Aspect nucléolaire
Th/To survie à 5 ans(2000) 65% HTAP/ PID fréquente crise rénale Manif. intestinales	Protéines nucléolaires et cytoplasmiques 40 kDa ARN 7-2 Th et 8-2 To RNA	8- 19%	1-11%	homogène
U11/U12 RNP Raynaud, manif gastro-intestinales, fibrose pulmonaire sévère pronostic sévère	Protéines nucléaires: ribonucléoprotéines	?	3.2%	
ARN polymérase I associés aux ARN pol III	Protéines nucléolaires		4%	moucheté fin
NOR-90 sclérodémie, lupus, PR, Gougerot, CBP, hépatocarcinome, mélanome	Protéines nucléolaires de 90 kDa associées à l'organisateur nucléolaire Augmente l'activité transcriptionnelle de l' ARN polymérase I		2%	ponctué
RuvBL1 et BL2  THEX 1	Protéines nucléaires de 50 kDa  Three prime histone mRNA EXOnucléase 1		1-2%  62%?	

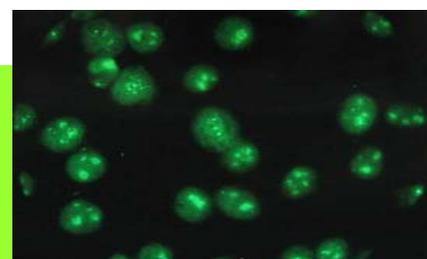


Th/To

Nucléolaire

NOR90

Identification: dot



## **Myopathies ou myosites inflammatoires**

**Dermatomyosites/ »polymyosite »**  
**Myopathies nécrosantes auto-immunes**  
**Syndromes de chevauchement : myosites**  
**associées à PR, LES, Gougerot, ...**  
**Myosites à inclusions**

### **Épidémiologie**

**- rare (6-7/ 100 000)**

**- tout âge, 2 pics:**

**enfant de 5 à 15 ans (DM)**

**adulte 40 ans**

**- 2 femmes /1 homme**

## Myopathies ou myosites inflammatoires: Clinique

### Déficit moteur myogène:

Atteinte proximale++

Déficit bilatéral, symétrique et non sélectif

Myalgies 50%

Déficit distal et amyotrophie + tardifs

Atteinte du carrefour pharyngé dans 20-30% : signe de gravité



### Atteinte cutanée (DM)/ lésions vasculaires

Papules de Gottron (non spécifique), fissures pulpaire

Signe de la manucure (érythème douloureux de la sertissure des ongles: spécifique) avec des mégacapillaires

Atteinte cutanée du syndrome des anti-synthétases : les mains de mécanicien

érythème liliacé des paupières



Vasculite ou thrombose surtout dans les formes associées à une néoplasie ou à une autre connectivite

## Myopathies ou myosites inflammatoires: Autres atteintes

### Atteinte pulmonaire+++:

\*15-45%

\*PID

\*trouble ventilatoire restrictif



### Atteinte cardiaque:

\*5%

\*troubles du rythme ou de la conduction

### Atteinte rhumatologique

Raynaud, arthralgies inflammatoires

## Caractéristiques communes des myopathies/myosites inflammatoires

**Mortalité** 4 X +/- population générale

1<sup>ere</sup> année:

cancers, vasculaires, pulmonaires, maladies systémiques

### **Association aux cancers**

- Démontrée dans de nombreuses cohortes
- Risque plus élevée dans les dermatomyosites

surtout dans les 5 années suivant le DG chez les sujets âgés de plus de 40 ans

- Association fréquente avec cancers pulmonaires, gynécologiques, digestif

## Signes fonctionnels musculaires

Myalgie  
Fatigabilité musculaire à l'effort  
Faiblesse musculaire

Élévation isolée des enzymes musculaires (CK)

Myopathie génétique ou **acquise**: toxique, infectieuse, endocrinienne ou **auto-immune**?

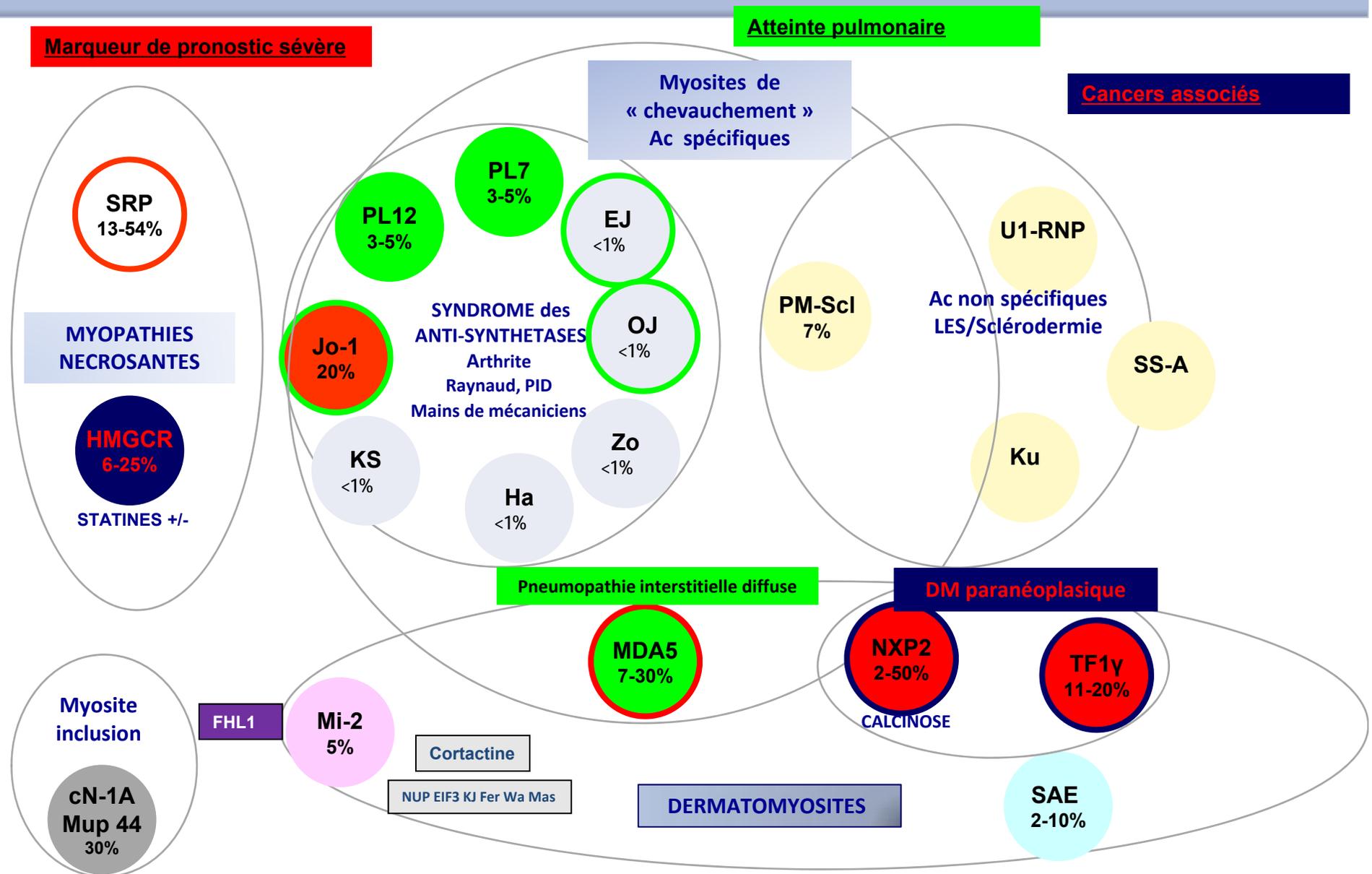
## Myosite ou myopathie nécrosante avec ou sans atteinte extramusculaire?

119th European Neuromuscular Centre (ENMC) International Workshop 2003, Hoogendijk et al. 2004; Troyanov Y and Targoff, 2005

- **Dermatomyosite: DM + DM amyopathique+ DM Juvénile**
- **Myopathies nécrosantes à médiation immune**
- **Myosites de « chevauchement »: Myosite + signes extra-musculaires et/ou anticorps**

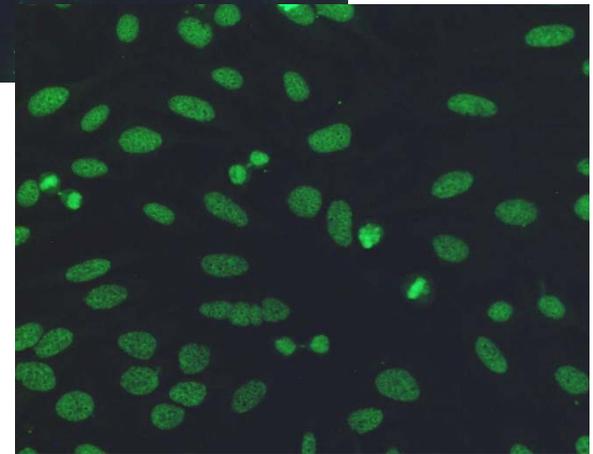
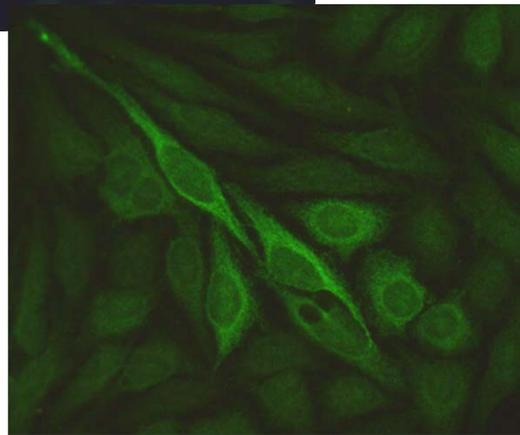
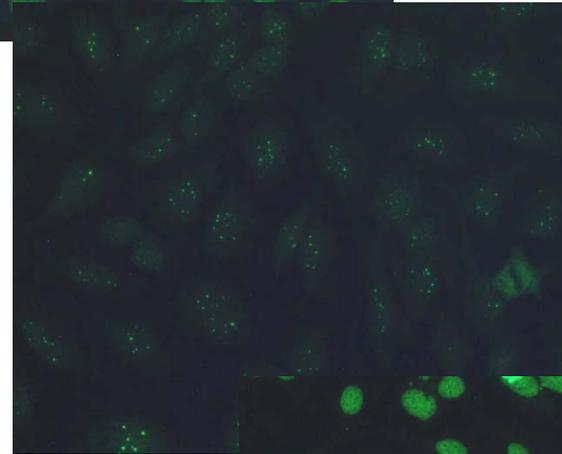
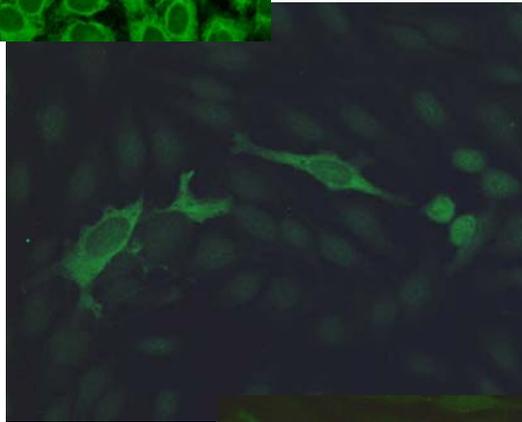
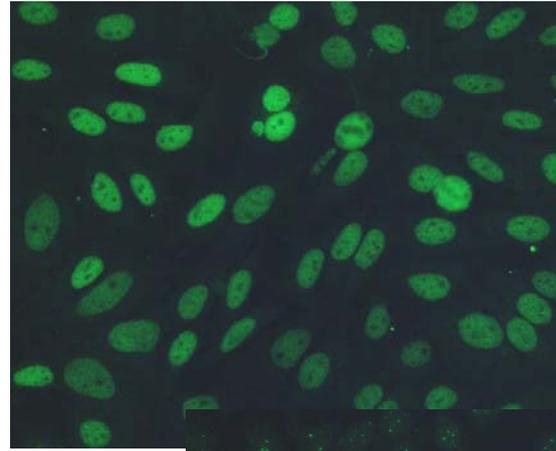
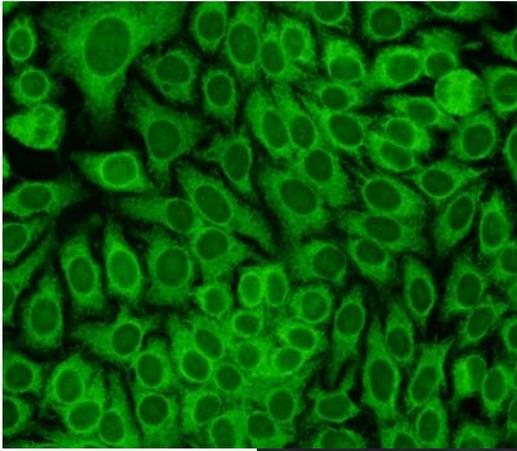
Electromyogramme  
Imagerie  
Histologie: biopsie musculaire  
**Recherche d'autoanticorps**

# Autoanticorps spécifiques: Diagnostic et Pronostic



# METHODE de DETECTION

## Immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2





# Anticorps anti-CADM-140 / MDA- 5

**C-ADM:** clinically amyopathic dermatomyositis/ dermatomyosites amyopathiques

**MDA-5 :** melanoma differentiation-associated protein 5 /gène associé à la différenciation du mélanome

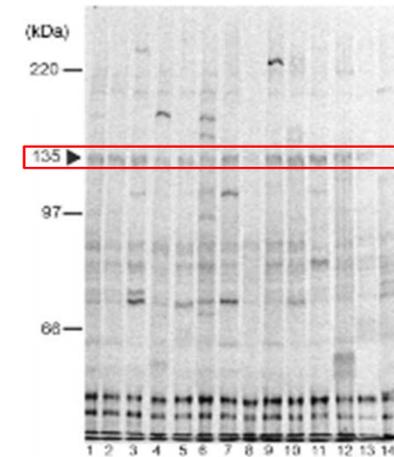
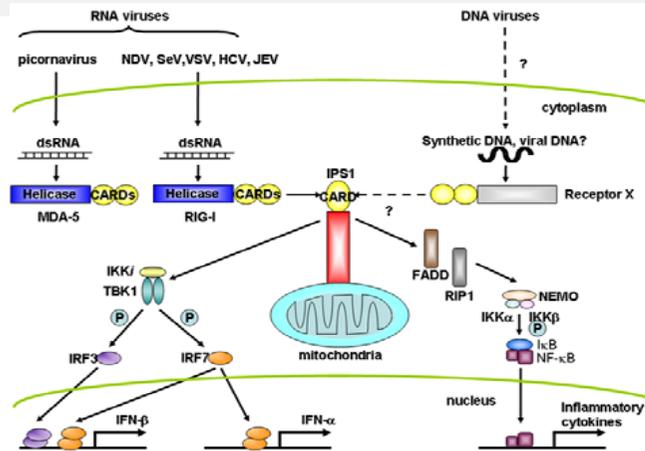
**IFIH1 :** IFN induced with helicase C domain protein 1

## Localisation cytoplasmique

Réponse immunitaire innée antivirale:  
reconnaissance ARN viraux

- . apoptose / régulation croissance cellulaire
- . via synthèse IFN: signature IFN type I des DM

infection virale?  
expression MDA5 +++ derme  
/ IFNs type 1  
Production d'autoanticorps



The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA-5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody R. Nakashima et al, Rheumatology, 2010

•Dermatomyosite	13-35%
•Dermatomyosite amyopathique	53-73%
•Dermatomyosite juvénile	7-31%

\*Risque +++ **Pneumopathie interstitielle diffuse** rapidement progressive et réfractaire (50%) / Adulte

\***Lésions cutanées sévères:** ulcérations et papules palmaires

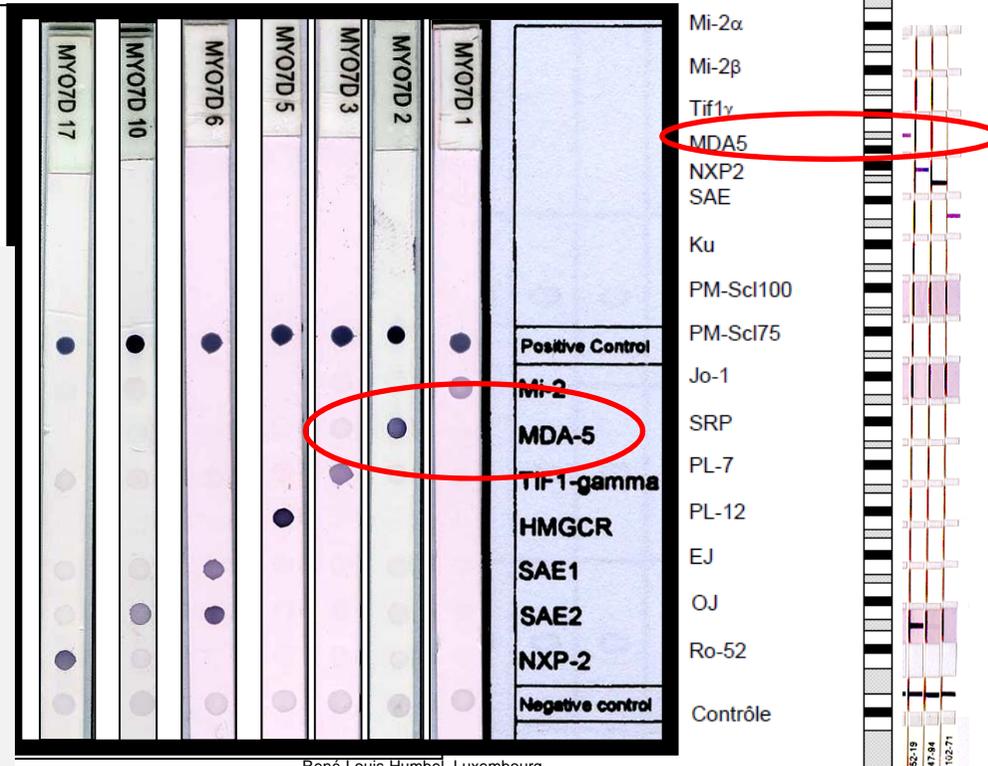
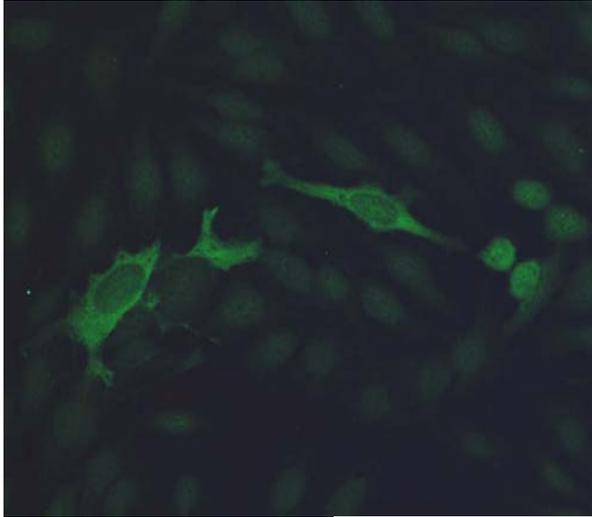


\* **Ulcérations buccales**

\***Arthralgies, arthrites**

\*Association cancer? Quelques rares cas de cancer pulmonaire

## Anticorps anti-MDA5 IFI sur HEp2 +



**méthode d'identification:**

**\*Technique de dot**

**\* Technique ELISA (Pascale Nicaise, Bichat, PARIS; technique commercialisée)**

**•Taux: marqueur d'activité et prédictif réponse thérapeutique**

Clinical Utility of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Autoantibodies. Sato et al, Plos One 2016;11

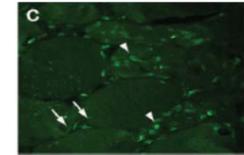
# Anticorps anti-TIF1 $\gamma$ = Transcriptional Intermediary Factor 1 $\gamma$

## Localisation nucléaire

régulation transcription et prolifération cellulaire \*maintien homéostasie tissulaire

\*apoptose, régulation de p53 et carcinogénèse\*Régulées / IFN

Expression +++ /cellules musculaires en régénération et certains cancers



•Dermatomyosite adulte	17-30%
•Dermatomyosite amyopathique	32%
•Dermatomyosite juvénile (IgG4)	17-40%
•Myosite de chevauchement	33%

\*Atteintes musculaires sévères

\* Manifestations cutanées sévères et étendues

Ulcérations et anomalies périunguéales: 88%

\*Atteintes vasculaires

\*Arthrites

\*Peu de PID

Cancer (adulte) : 42-100%

RR: 5.5/pop.gle RR : 20/ autres myosites

poumon > digestif > ovaire ou sein

58-71 % aAc + vs 9-11% aAc - ( $P < 0.001$ )

Sensibilité: 78%

Spécificité: 89%

LR+ : 6.8

LR- : 0.3

VPP: 58%

VPN: 95%

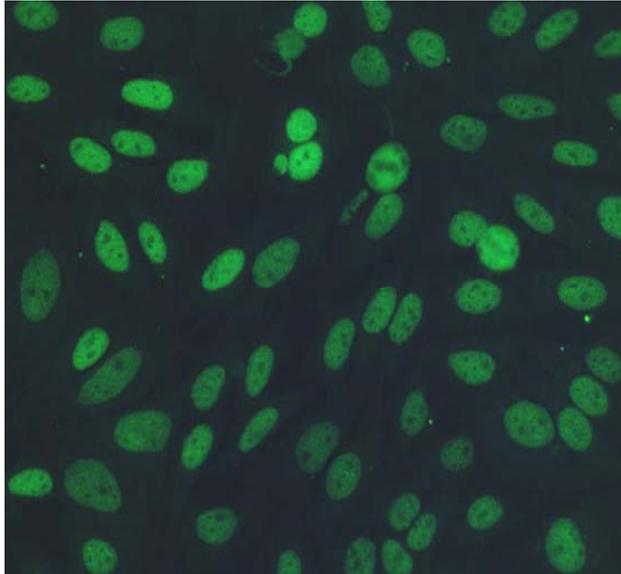
Cancer associé /cohorte lyonnaise : 88%

poumon (32%)/sein (26%),ORL (16%)

Diag concomitant : 45%

Diag postérieur à la myosite : 30%, délai médian : 10 mois (1-34)

3 décès (cancer)



Anticorps anti-TIF1γ  
IFI sur HEp2 : 100% +

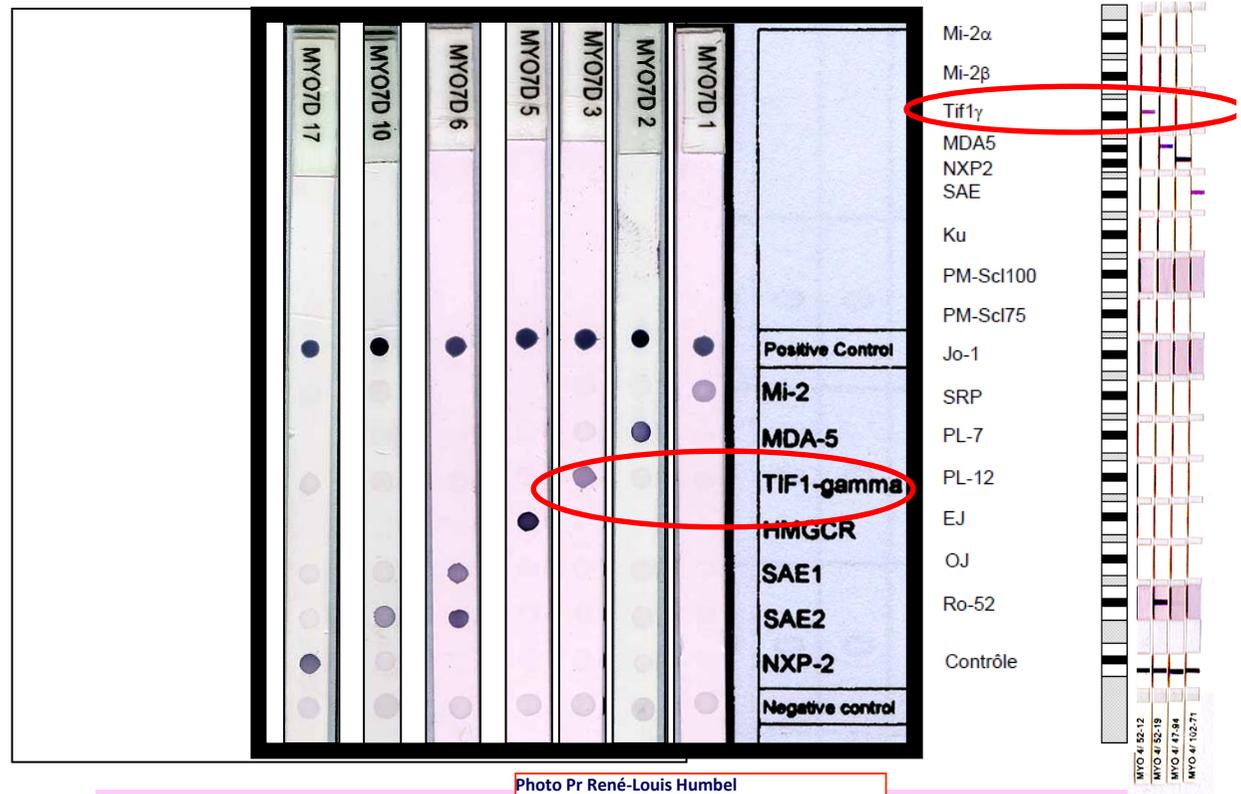


Photo Pr René-Louis Humbel

méthode d'identification:

Technique de dot

Technique ALBIA (Fabienne Jouen, Olivier Boyer, CHU Rouen)

## Anticorps anti-p140/MJ (NXP2)

Protéine nucléaire de 140 kDa différente des protéines CADM-140 et TIF1 $\alpha$ !

Gène KIAA0136 / : MORC 3 de la famille MORC (*microorchidia*)

**Localisation nucléaire: dans les corps PML (promyelocytic leukemia nuclear bodies) associés à la matrice nucléaire**

Maintien structure des corps nucléaires, Phosphorylation adressage compartiment intracellulaire/localisation cellulaire

Substrat des protéines SUMO (small ubiquitin-like modifier) « sumoylations » = modifications post-traductionnelles de protéines /fonction ou stabilité

**Dermatomyosite juvénile: 18-50\*%**

**Marqueur de sévérité**

**Calcinose** : (54% NXP2 + vs 15% NXP2 -) ➡ **cohortes**

**Ulcérations cutanées**

**Atteintes musculaires** sévères avec amyotrophie et contracture

**Vascularites digestives, tbes de la déglutition, dysphagie**

Tansley et al. Rheumatology 2014, Bodoki et al. Autoimmunity Reviews 2014, Shah et al. Medicine 2013, Gunawardena et al. Arthritis Rheum. 2009, Espada et al. J Rheumatol. 2009

**\*Etude multicentrique Dr M. Guarella: 60 DJM Lyon/Marseille/Paris**

**Dermatomyosite de l'adulte: 2-30%**

**Marqueur de sévérité**

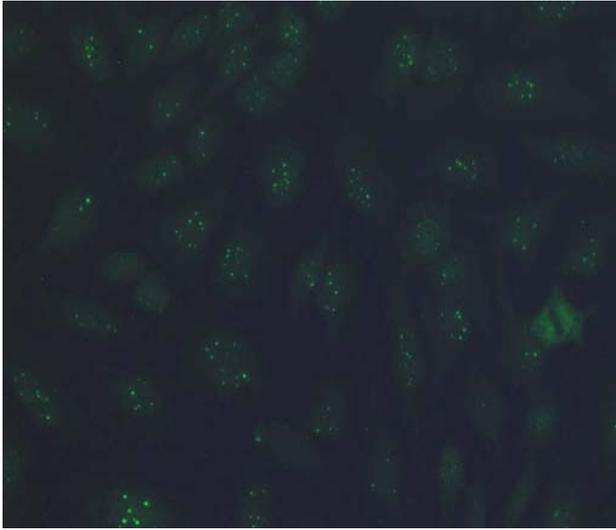
**Atteintes musculaires**

**Atteinte pulmonaire?**

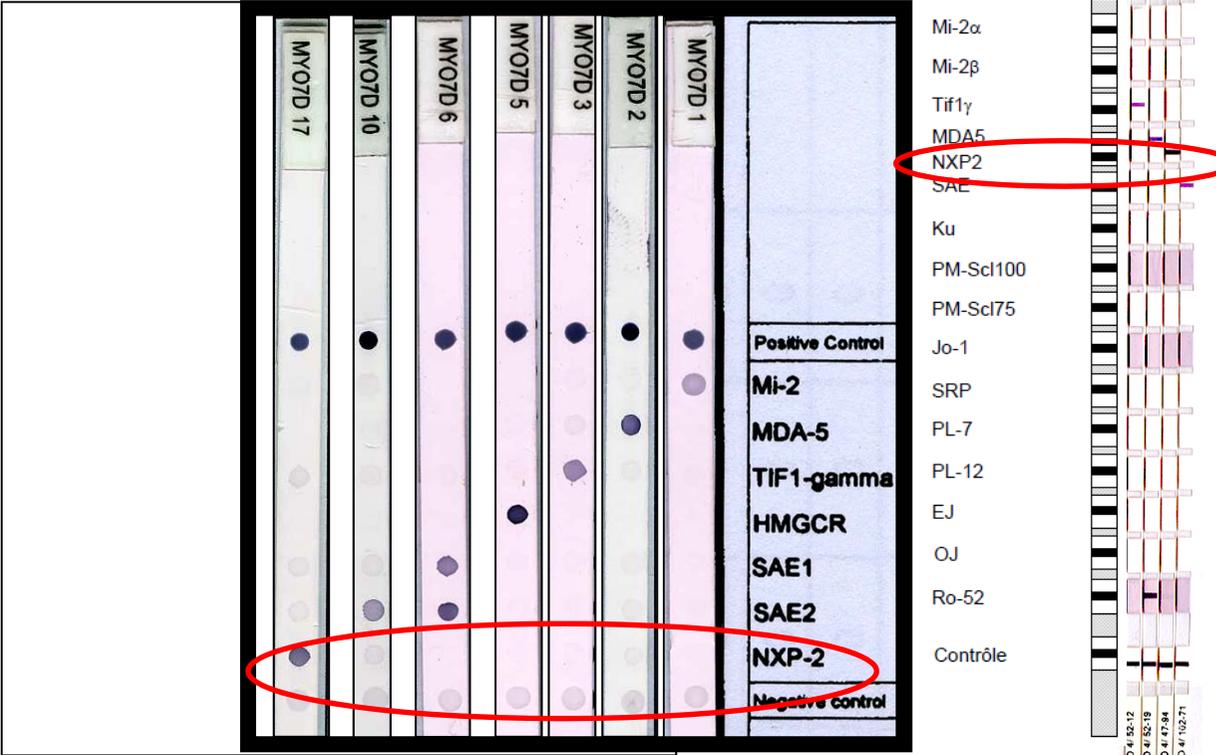
**Cancers associés: 22-38% / suivi 3 ans**

**Ac anti-NXP-2 ou TIF-1 $\gamma$  + identifient 83% des patients avec un cancer-associé/DM**

Ceribelli et al. Arthritis Research & Therapy 2012, 14:R97 et Fiorentino et al, Arthritis & Rheumatism 2013 Volume 65, 2954–2962



**Anticorps anti-NXP2**  
**IFI sur HEp2 : 80% + 20% -**



• méthode d'identification: Technique de dot

## Anticorps anti-small ubiquitin-like modifier (SUMO) activating enzyme (SAE)

Antigènes cibles 40 et 90 kDa, **localisation nucléaire**  
2 hétérodimères SAE1 et SAE2  
enzymes/mécanismes de sumoylations: liaison SUMO à une lysine de la protéine cible

**Dermatomyosite :** **2-8%**

**Dermatomyosite amyopathique:** **8-10%**

**Dermatomyosite juvénile :** **0.6%**

### **Atteinte cutanée**

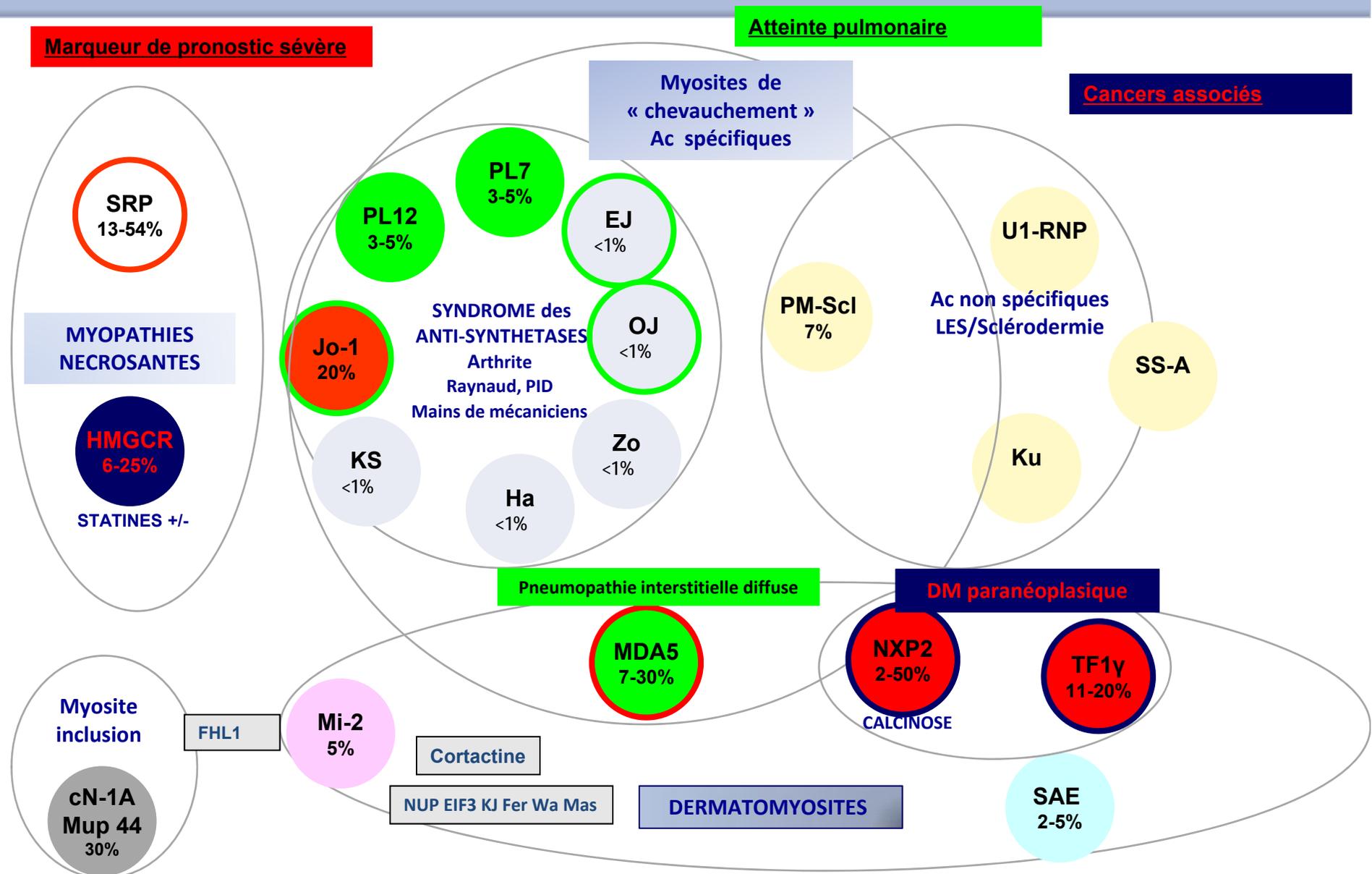
évolution secondaire vers une **atteinte musculaire** +/- systémique

Peu de PID

Dysphagie

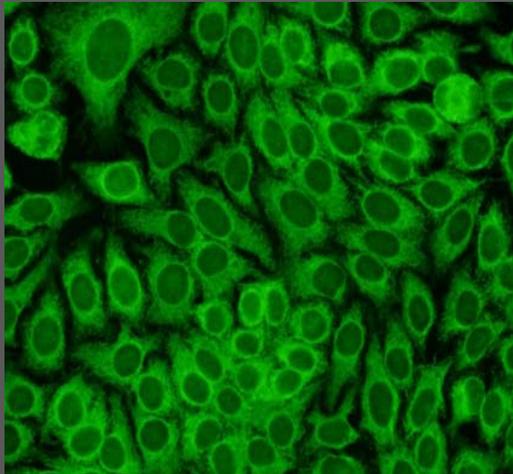
Quelques cas cancer pulmonaire

# Autoanticorps spécifiques: Diagnostic et Pronostic

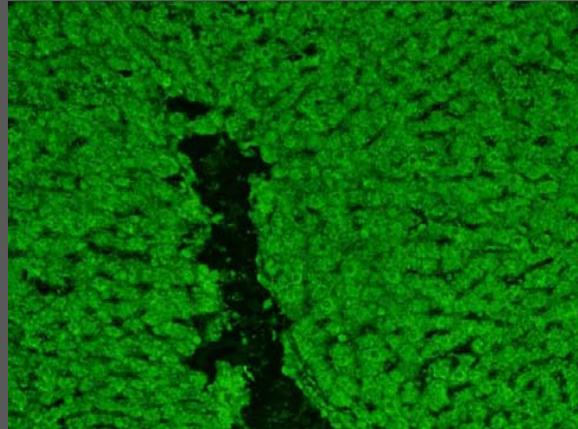


# Anticorps anti-Signal Recognition Particle (SRP)

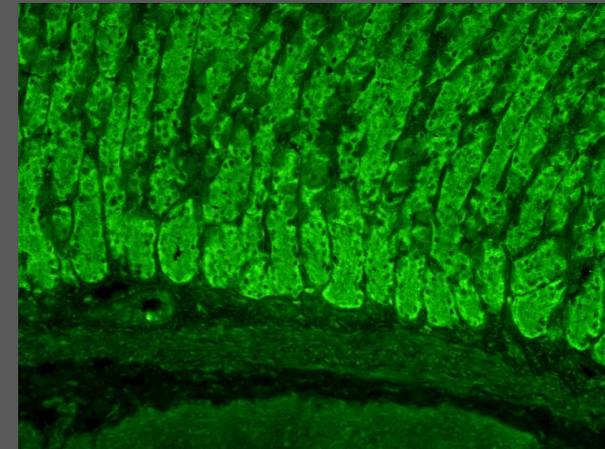
ARN7S+ 6 protéines (SRP9,14,19,54,68,72) : **localisation cytoplasmique**  
passage des protéines synthétisées par les ribosomes à travers la membrane du RE  
épitopes localisés au niveau de l'extrémité N-terminale et du domaine central G de la sous-unité **SRP54**



**HEp2**  
Cytoplasmique  
finement granulaire



**Foie**  
Cytoplasme des hépatocytes  
grosses inclusions irrégulières



**Estomac**  
Cytoplasme cellules principales  
fluorescence homogène

Technique de dot

Technique ALBIA (F. Jouen, CHU Rouen)

Technique ELISA (non commercialisée)

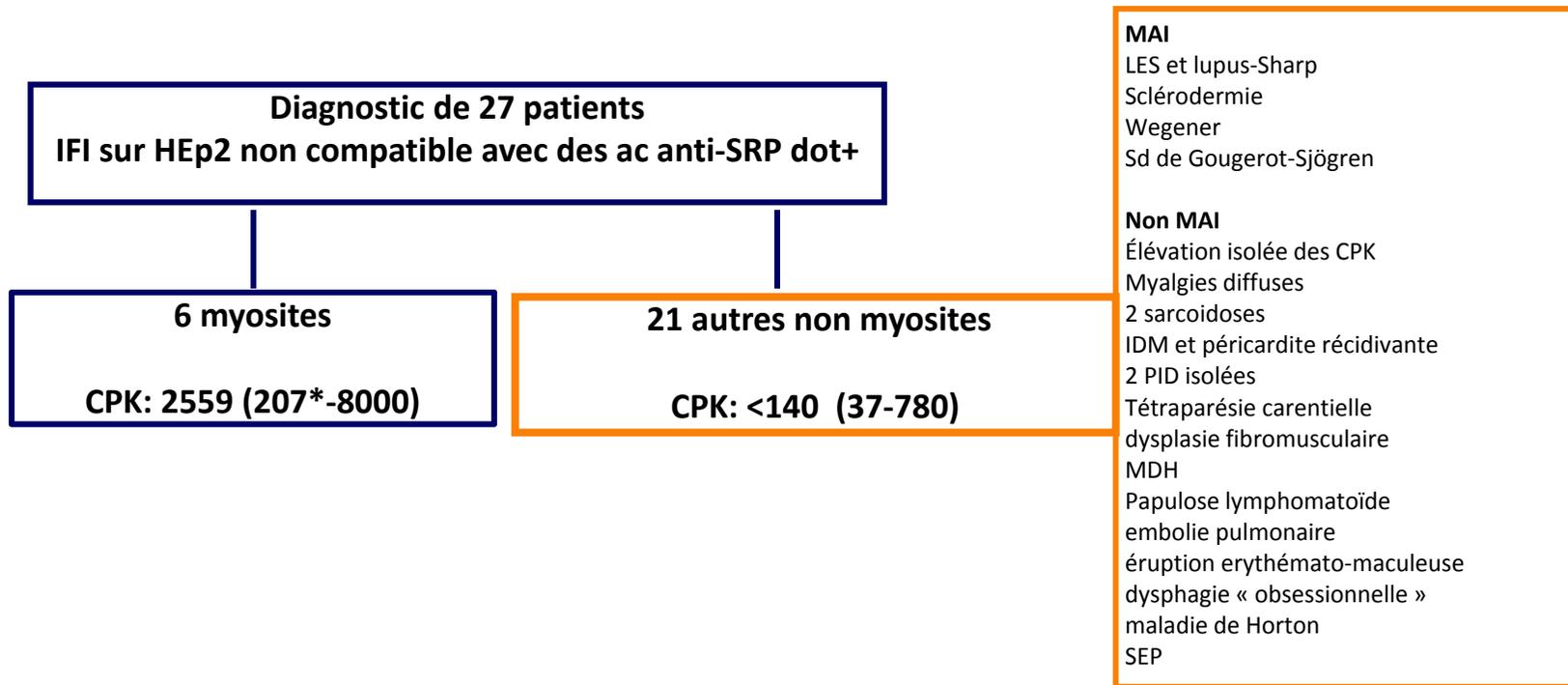
Anti-signal recognition particle autoantibody ELISA validation and clinical associations. ggarwal R, et al. Rheumatology 2015;54:1194-9

**Myopathie nécrosante à médiation immune: 5-17%**

**Myopathie nécrosante à anticorps anti-SRP**

**Rares cas de DM / DJM**

Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study.  
Picard C, Vincent T, Lega JC, Hue S, Fortenfant F, Lakomy D, Humbel RL, Goetz J, Molinari N, Bardin N, Bertin D, Johanet C, Chretien P, Dubucquoi S, Streichenberger N, Desplat-Jégo S, Bossuyt X, Sibilia J, Abreu I, Chevaillier A, Fabien N. Immunol Res. 2016;64:677-86

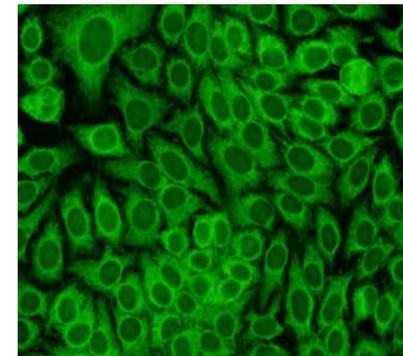


Présence d'Ac anti-SRP et intérêt diagnostique

Dot positif

ET

Fluorescence cytoplasmique sur HEp2 compatible

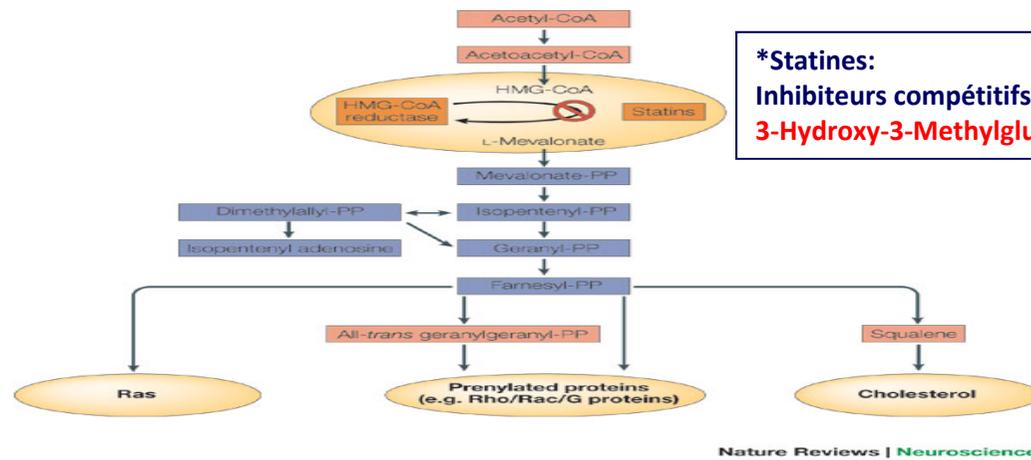


## Signes cliniques: données de la littérature et cohorte étude du GEAI

- **Myopathie** : Forme subaiguë mais aussi chronique
- **Déficit musculaire sévère**
- **CPK ++++**: > autres myosites, > 5 000 UI/L voire > 25 000 UI/L
- **Atteinte extra-musculaire controversée** : Fréquence différente en fonction des cohortes
  - Atteinte cardiaque
  - Manifestations pulmonaires (PID)
- **Résistance aux corticoïdes**
- **Corticodépendance fréquente** + association d'immunosuppresseur souvent nécessaire
- **Pronostic sévère ?**: variable selon les cohortes
  - Mortalité
  - Rechute
  - Perte de la marche
  - Pas de lien avec cancers
- **Histologie typique**

# Anticorps anti-HMG-CoAR

Découverte: myopathies persistantes après arrêt des statines



\*Statines:

Inhibiteurs compétitifs de l'enzyme clef synthèse cholestérol:

**3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A réductase (HMG-CoA Réductase)**

\*Prévalence dans les myopathies nécrosantes

6-25%

40-60% statine / 60-40% sans statine

\*Spécificité

> 99%

Mammen A.L et col. Arthritis Rheum 2011 ; Drouot L et al. Arthritis Res Ther 2014; Musset L, et al. J Immunol Res 2014

\*Corrélation taux d'anti-HMGCR / CPK +++ (7000 voire > 15000)

Werner J.L et al. Arthritis Rheum 2012; Allenbach Y et al. Medecine 2014

\* Lien cancers ++ : tout type

Allenbach Y et al. Brain 2016;

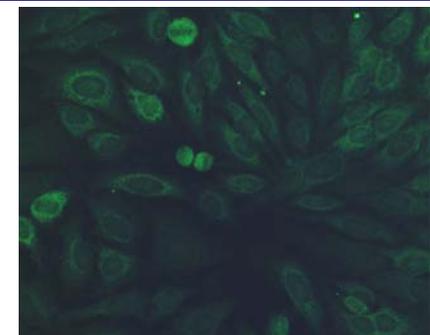
## Techniques d'identification

\*Technique de dot

\*Technique ELISA

\*Technique ALBIA et ALBIA-NAM (HMGCR + SRP) (Fabienne Jouen, Olivier Boyer, CHU ROUEN)

\*Technique de chimioluminescence

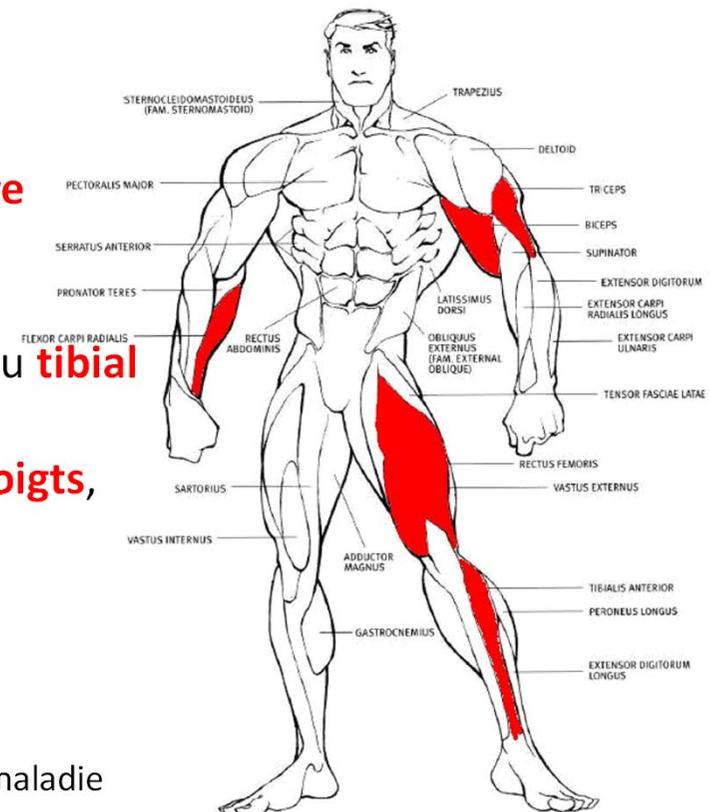


## Nouveaux Autoanticorps et Maladies systémiques auto-immunes: myosite à inclusion

- Patients > **50 ans**, myopathie acquise la plus fréquente à cet âge
- Prédominance **masculine** : 2 -3:1
- prévalence pop.générale entre 1/1 000 000 et 1/14 000, x3/population > 50 ans.
- Formes **sporadiques** : **les plus fréquentes**
- très rares cas familiaux (myosite à inclusions familiale) /jumeaux, mode d'hérédité inconnu.
- 20-33% des patients présentent **une maladie auto-immune** ou **neurologique systémique** concomitante, des infections chroniques virales (HIV, HTLV-I, hépatite C)

### Clinique

- **Déficit et atrophie musculaire d'installation progressive**
- Aréflexie
- **Asymétrique**, proximal et distal d'emblée
- Membres inférieurs : atteinte caractéristique précoce du **tibial antérieur (steppage) et quadriceps**
- Membres supérieurs : **fléchisseurs du poignet et des doigts**, palmaires, biceps et triceps
- **Dysphagie** avec risque de pneumopathie d'inhalation
- **Diagnostic différentiel**
  - ' polymyosite '
  - arthrite ou maladie du motoneurone aux stades précoces de la maladie



# Nouveaux Autoanticorps et Maladies systémiques auto-immunes: myosite à inclusion

## Auto-anticorps anti-cN-1A:

Protéine cible de 43-44 kDa/patients avec IBM cN1A : 5' nucléotidase

Enzyme cytosolique abondante dans les cellules musculaires squelettiques  
Hydrolyse groupes phosphate en position 5' des nucléotides= nucléosides  
régulation des réserves de désoxynucléotides formés /dégradation des acides nucléiques  
Métabolisme et Réparation de l'ADN

Technique ELISA

Prévalence IBM: 33-73%

Spécificité: 74-100%

PM: 95%

DM: 85%

Lupus: 80-86%

G.Sjögren: 74-77%

PR: 95%

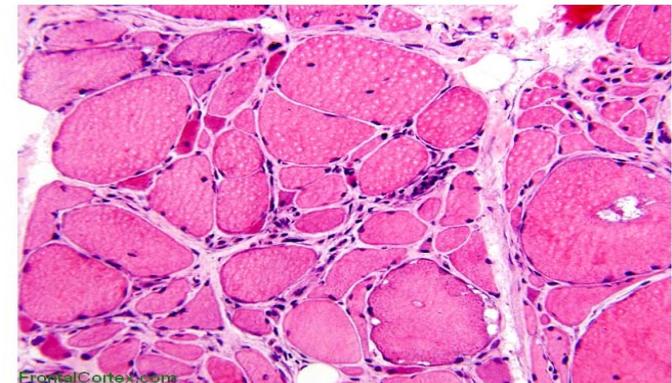
Sclérodemie: 90%

Sujets sains: 95%

## Biopsie musculaire

aspect histologique spécifique/IBM

- \*Inclusions éosinophiles:  
accumulation de protéines (défaut d'autophagie)
- \*Vacuoles « bordées »
- \*Dystrophie
- \*Endomysium fibrotique



## Maladies inflammatoires chroniques du muscle squelettique Physiopathologie?

- \* Origine mal identifiée mais rôle du système immunitaire ++  
Présence d'infiltrats inflammatoires dans les tissus musculaires  
Lymphocytes CD4+/CD8+ / + Lymphocytes B / Plasmocytes  
Autoanticorps
- \* Cytotoxicité musculaire locale médiée par **les lymphocytes T**
- \* Surexpression musculaire des antigènes HLA I
- \* **Susceptibilité génétique: et présentation antigénique CD4**  
HLA DR3/ HLA DRB1\*0301, HLA DRB1\*0701, HLA DQA1\*0301, TNFa-308A
- \* **Facteurs environnementaux**  
UV  
Streptocoques groupe A, echovirus, coxsackie,  
Hormone de croissance, IFN
- \* **Rôle direct des anticorps? Ou via cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)**

## Rôle pathogène des autoanticorps?

**Expression +++ HMG-CoAR** dans les cellules musculaires en régénération (**NCAM+**)

Rôle d'HMG-CoAR dans la différenciation/régération musculaire

Lésions initiales des cellules musculaires? Entraînant une surexpression d'HMG

Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Mammen A.L et coll Arthritis Rheum 2011

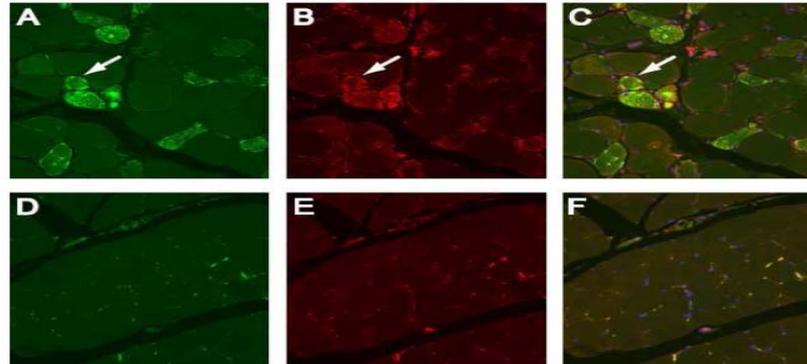
**Rôle des anticorps démontré *in vitro*:**

Atrophie des fibres musculaires (idem anti-SRP)

Inhibition de la fusion des myoblastes: inhibition de la régénération musculaire

Pathogenic role of anti-SRP and HMGR antibodies in necrotizing autoimmune myopathies. Arouche-Delaperche et coll Ann Neurol 2017

NCAM FITC  
HMGR PE



Biopsies musculaires patients  
ac anti-HMGR positifs (ABC)  
ac anti-HMGR négatifs (DEF)

**Expression +++ Jo1 et Mi2 /cellules musculaires en régénération :  
expression à la surface des cellules?**

Rôle non démontré

\*Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. Casciola-Rosen L et coll, J Exp Med 2005; 21591-601

## Hypothèse production d'autoanticorps et lien avec les cancers

**Surexpression des Ag cibles (JO1, Mi2, TIF1 $\gamma$ , HMGCR...) dans les muscles et/ou cellules tumorales**

**Rôle de certaines de ces protéines TIF1 $\gamma$ , SAE, NXP2 :**

- régulation de la transcription (co-répresseur) et régulation de la prolifération cellulaire
- apoptose et carcinogénèse

**Expression +++ Jo1 et Mi2 : cellules musculaires en régénération et cellules tumorales (cancer sein poumon)**

\*Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. Casciola-Rosen L et coll, J Exp Med 2005

**Expression +++ TIF1: cellules musculaires en régénération/peau et cellules tumorales des patients avec ac anti-TIF et cancer**

**Mutation des gènes dans les cellules cancéreuses  
codant pour**

**TIF :**

Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-associated myositis: Pinal-fernandez et al. Rheumatology; 2017

**ARN polymérase 3 :**

Association of the autoimmune scleroderma with an immunologic response to cancer: Joseph et al, Science 2014 [Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer.](#)

## Hypothèse production d'autoanticorps et lien avec les cancers

1. Cellules néoplasiques : **mutation des gènes codant / « auto »-antigènes**  
ARN Polymérase III/ TIF.

2. Expression par la tumeur des protéines « mutées »

Liaison +++ molécules HLA I

Réaction cellulaire T CD4+ (LT CD8+)

Élimination des cellules cancéreuses

Libération massive de protéines « mutées » autoantigènes

3. Réaction humorale (LB)/ production d'ac anti-ARN Polymérase III/ TIF

**Phénomène d'auto-immunité induit par un auto-antigène tumoral génétiquement modifié**

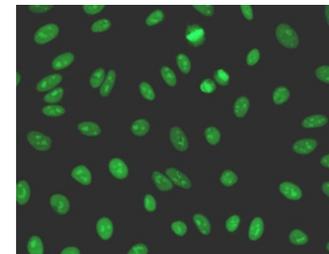
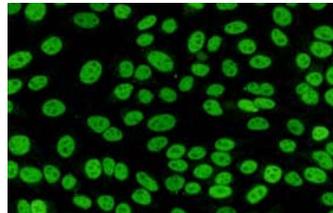
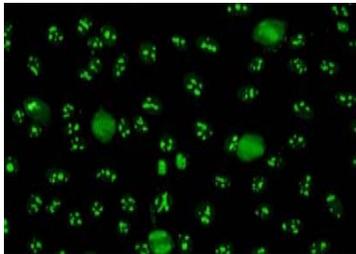
Réponse anti-tumorale contre les « auto »antigènes tumoraux

**Rôle d'élimination de la tumeur**

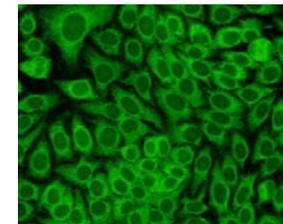
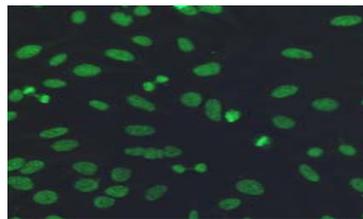
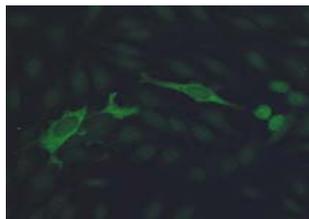
**Manifestation auto-immune...: Sclérodermie /Myosite**

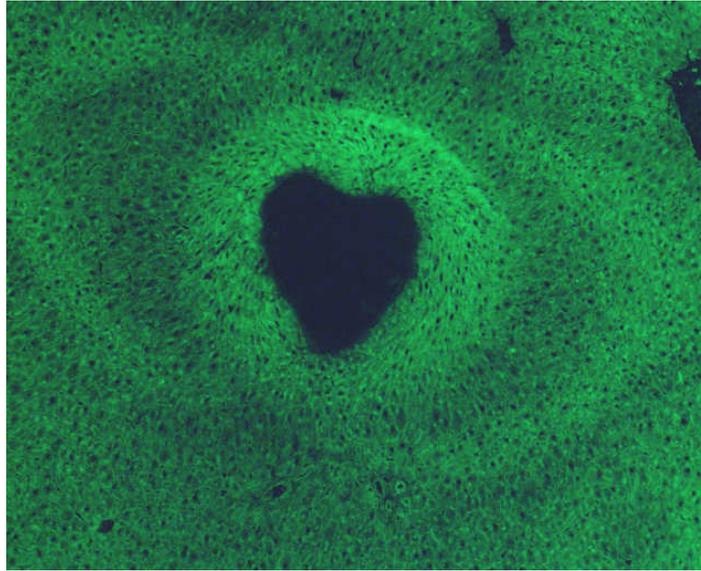
## Conclusion: Intérêts diagnostique et pronostique des « nouveaux autoanticorps »

- Ac anti-fibrillarine : **Manifestations pulmonaires, cutanées sévères, Myosite**
- Ac anti-ARN polymérase III: **Cancer associé / crise rénale**
- Ac anti-PM-Scl: **bon pronostic**



- Ac anti-MDA5 : **Manifestation pulmonaire**
- Ac anti-TIF1 $\gamma$  / NXP2 : **Cancer associé / Atteintes musculaires DJM**
- Ac anti-HMGCR: **Cancer associé**
- Ac anti-SRP: **Corticodépendance fréquente + association d'immunosuppresseur**





Lorna, Annick, Florence, Geneviève, Gilles, Marie-Agnès  
Sophie, Sophie, Christine, Anne-Marie

