

LES AUTO-ANTICORPS DANS LES SCLERODERMIES

Docteur Philippe MOINARD (biologiste)

LES AUTO-ANTICORPS DANS LES SCLERODERMIES

- 90 % des patients atteints de Sclérodermie ont des ACAN positifs (IFI)
- Un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic
- chez 20 à 30 % des patients avec ACAN positifs, on ne trouve pas l'antigène spécifique (recontrôler à 6 à 12 mois)
- Le plus souvent exclusif (un seul type d'auto-anticorps)
- Critère diagnostique (ACR et EULAR) - score diagnostique -



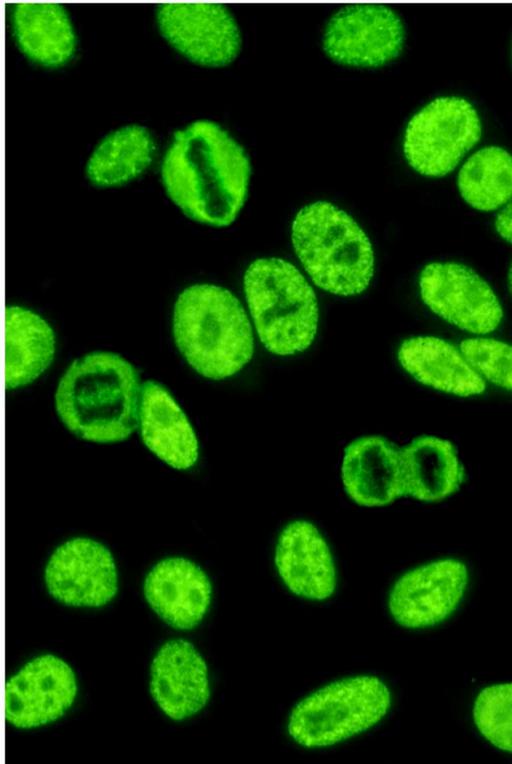
LES AUTO-ANTICORPS DANS LES SCLERODERMIES

- 3 spécificités principales :
 - Ac anti-Scl-70, Ac anti-centromères, Ac anti-ARN polymérase III
- D'autres spécificités dirigées contre des cibles nucléolaires :
 - Ac anti-fibrillarine/U3RNP, Ac anti-NOR90, Ac anti-Th/To
- Les syndromes de chevauchement :
 - Scléro-myosites (Ac anti-PM-Scl, Ac anti-Ku)
- Connectivite Mixte
 - Ac anti-U1-RNP
- Outils diagnostiques : Cellules HEp2 (ACAN) et DOT-BLOT ou ELISA



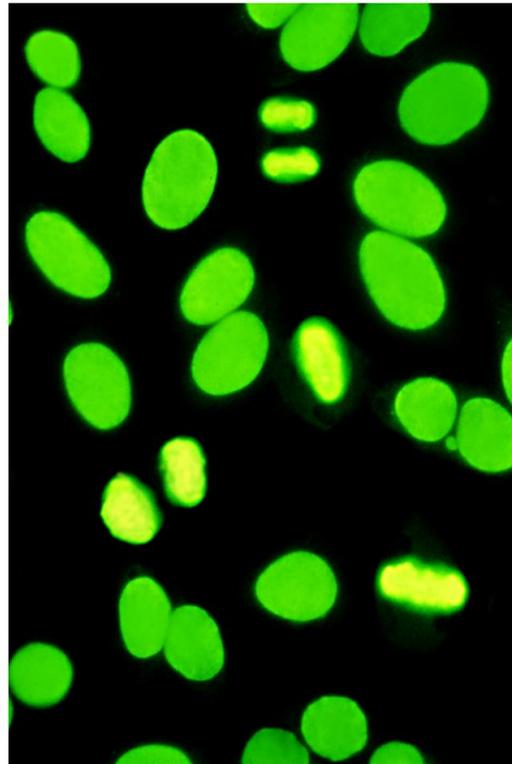
LES CELLULES HEp-2 en IFI

Moucheté



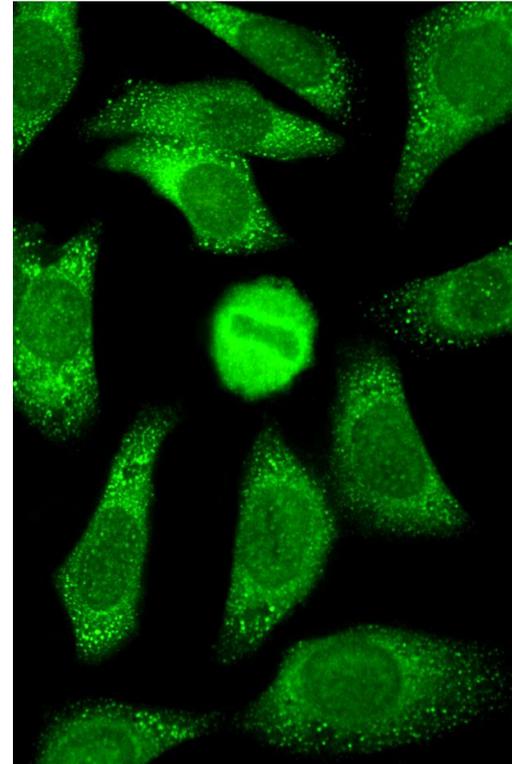
Anti-SSA ou Anti-SSB

Homogène

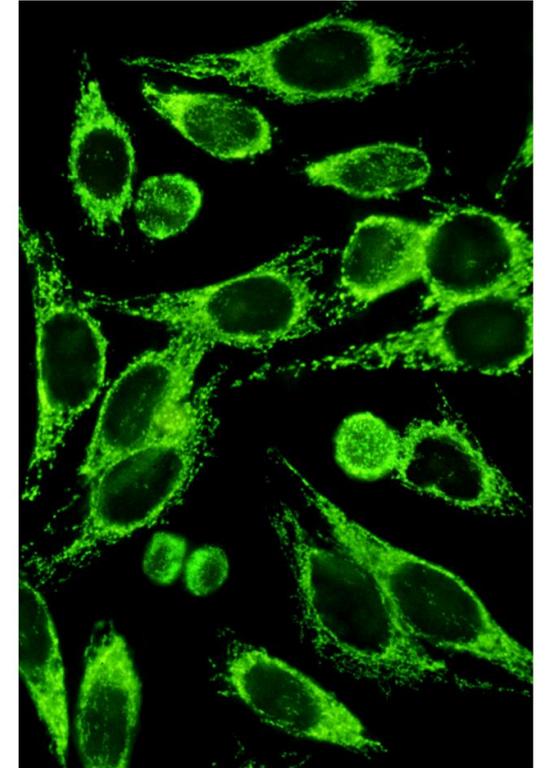


Anti-Histone ou Anti-dsDNA
ou Anti-nucléosomes

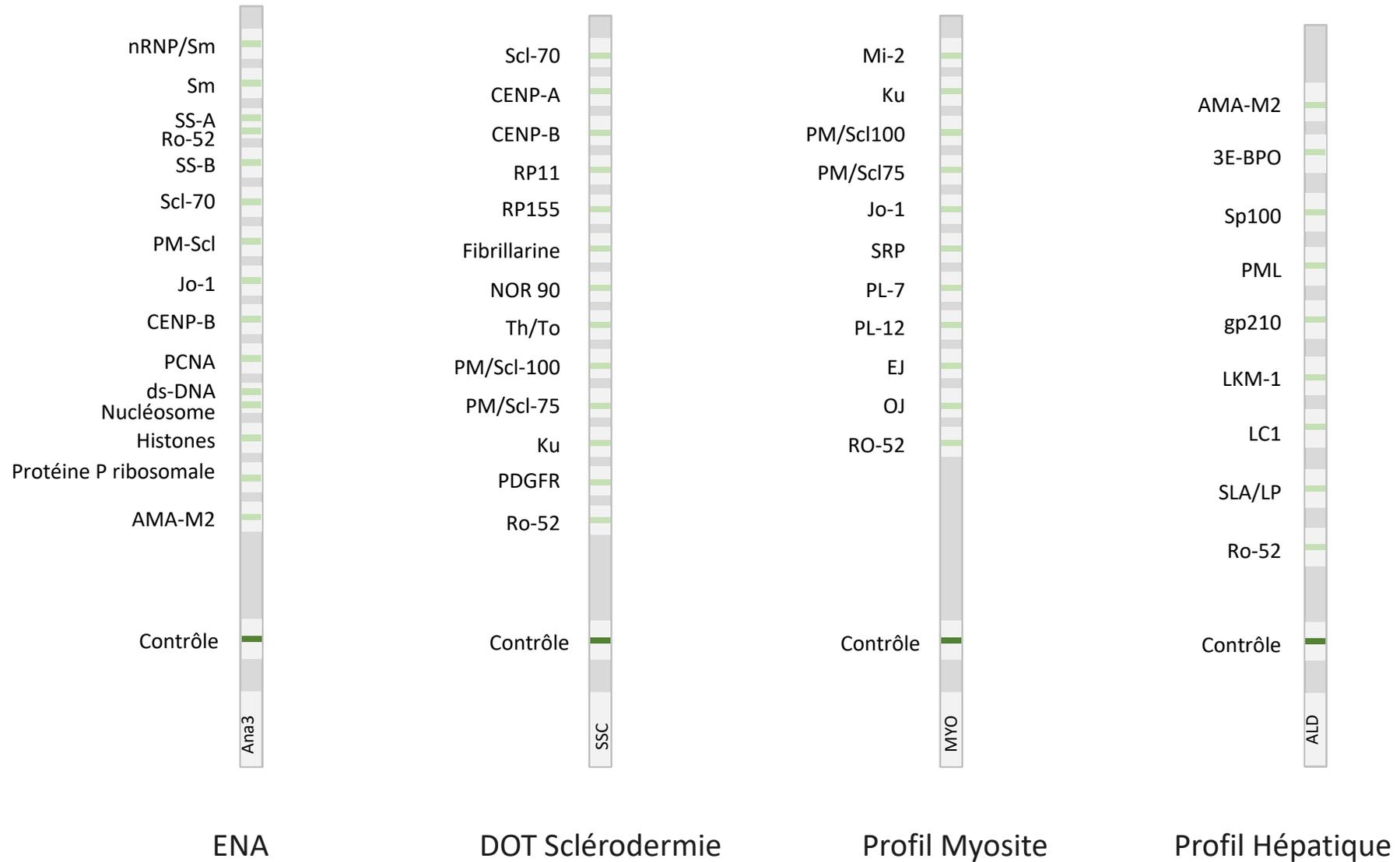
Jo-1



Mitochondries

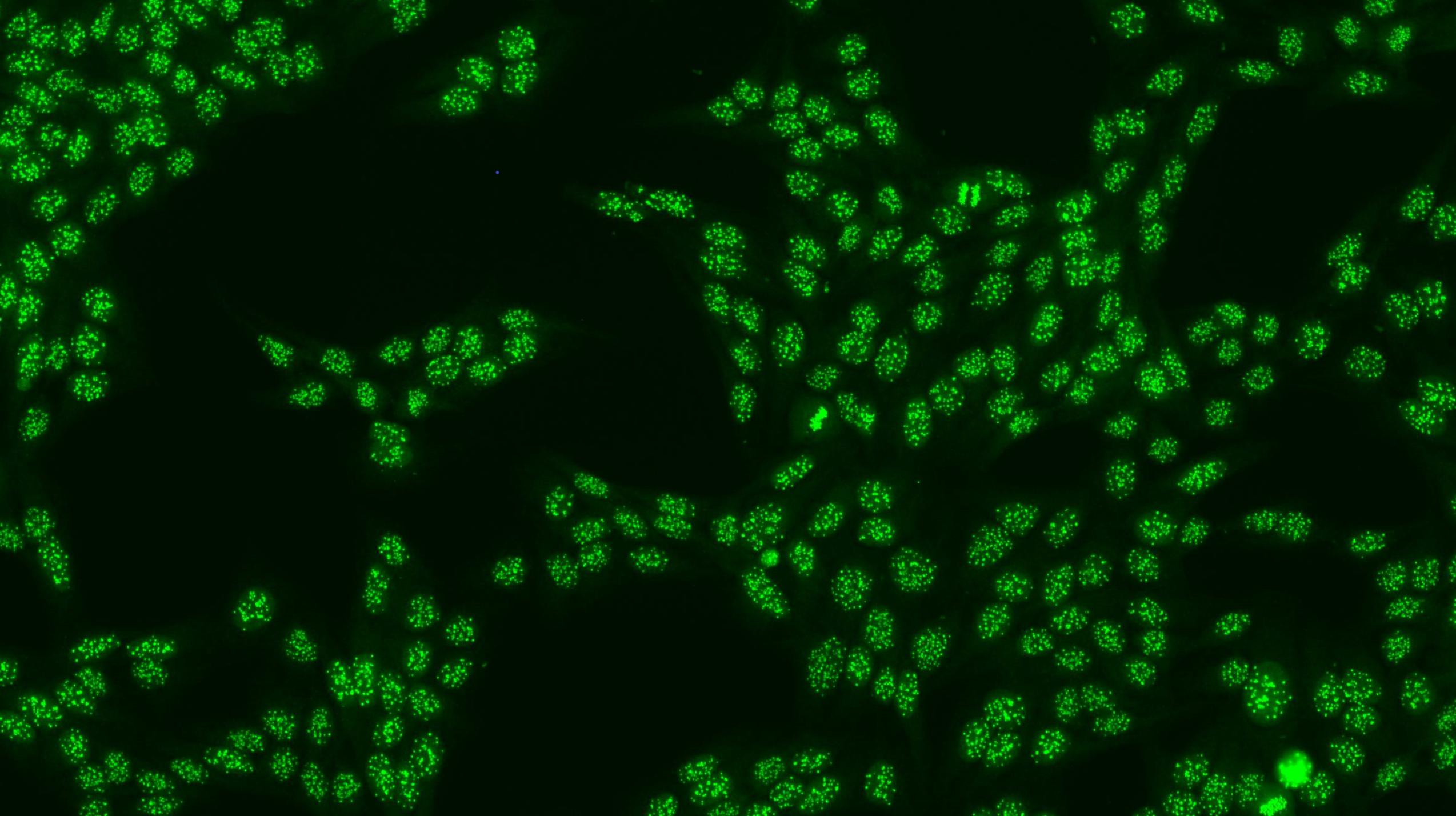


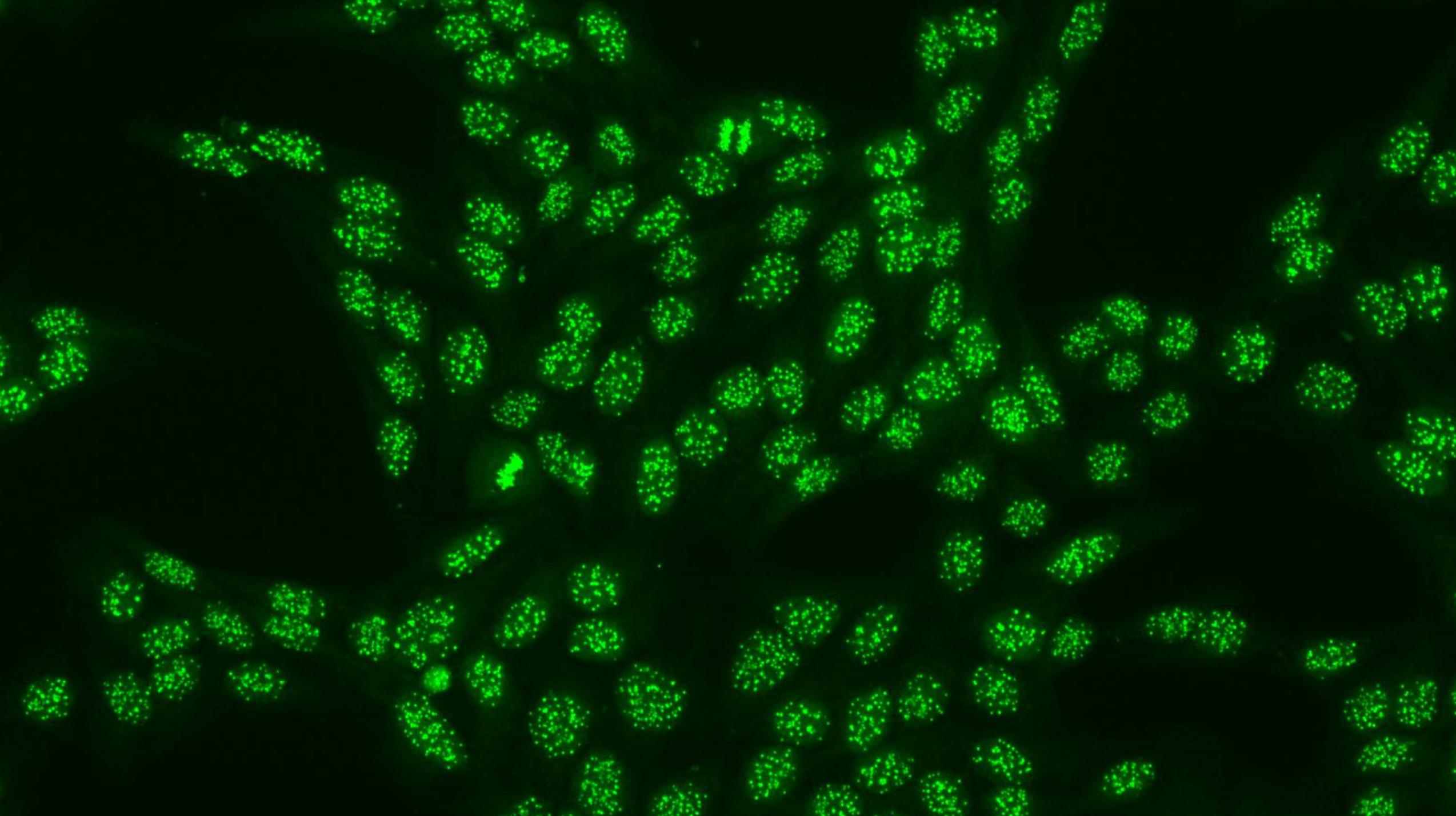
LES DOT-BLOT

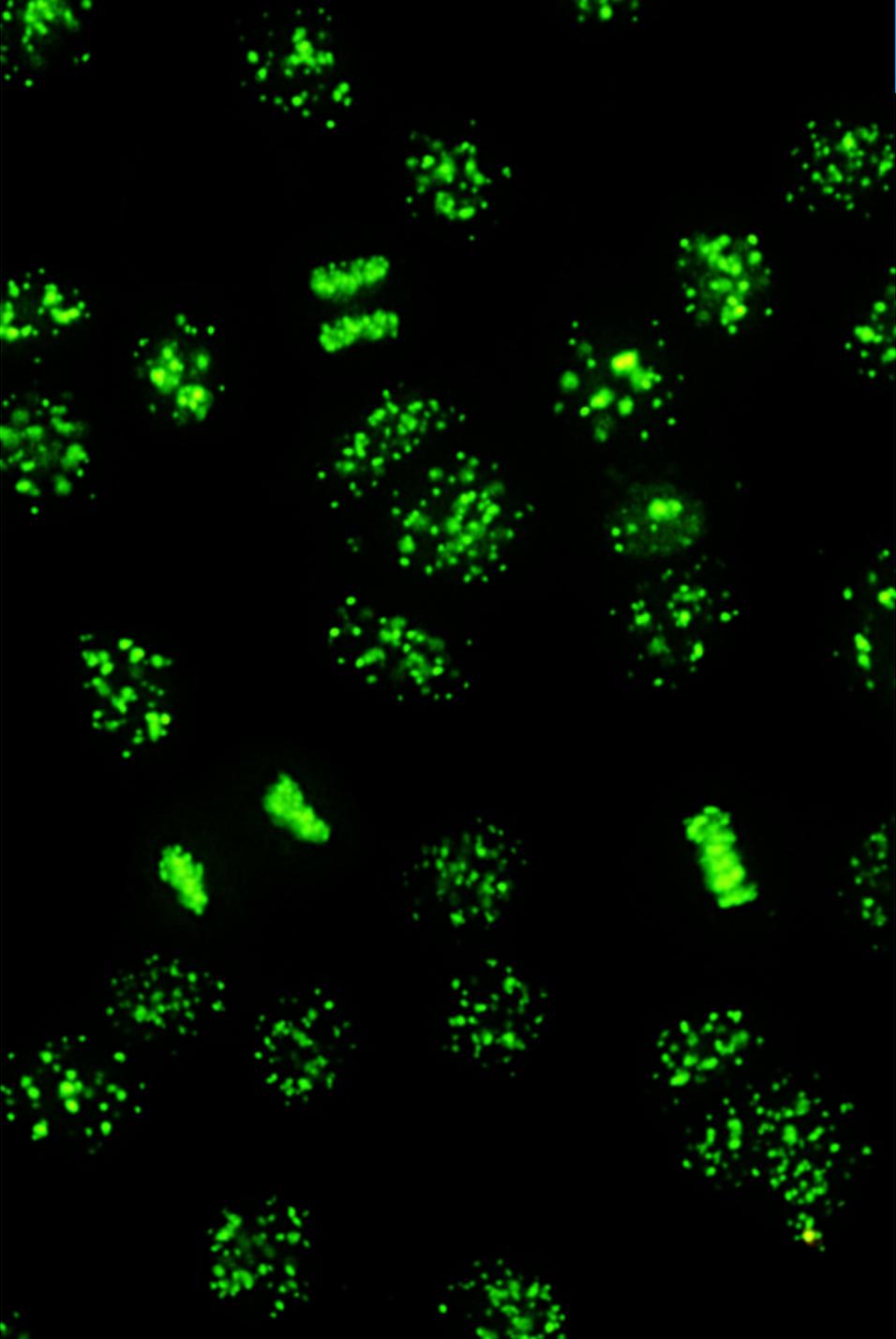


Cas clinique

- Patiente de 83 ans hospitalisée pour aggravation d'une dyspnée ancienne
- Antécédents de syndrome de Raynaud et d'anémie de Biermer
- Mise en évidence d'une HTAP importante
- Bilan immunologique :
 - ACAN > 1/1280 aspect d'anti-Centromère
 - ENA : Anti-Centromère CENP B
- Sclérodermie diffuse limitée



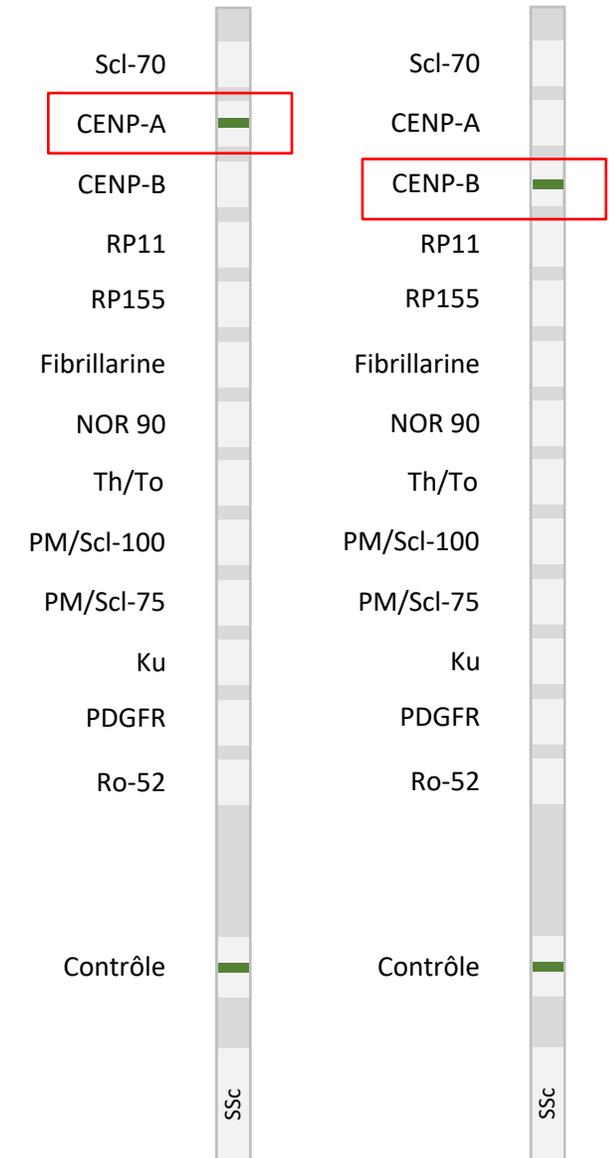




AC3- Centromère

- Interphase : fluorescence de 30 à 40 grains sur les noyaux

- Mitose : alignement des grains le long du fuseau mitotique (plaque équatoriale)



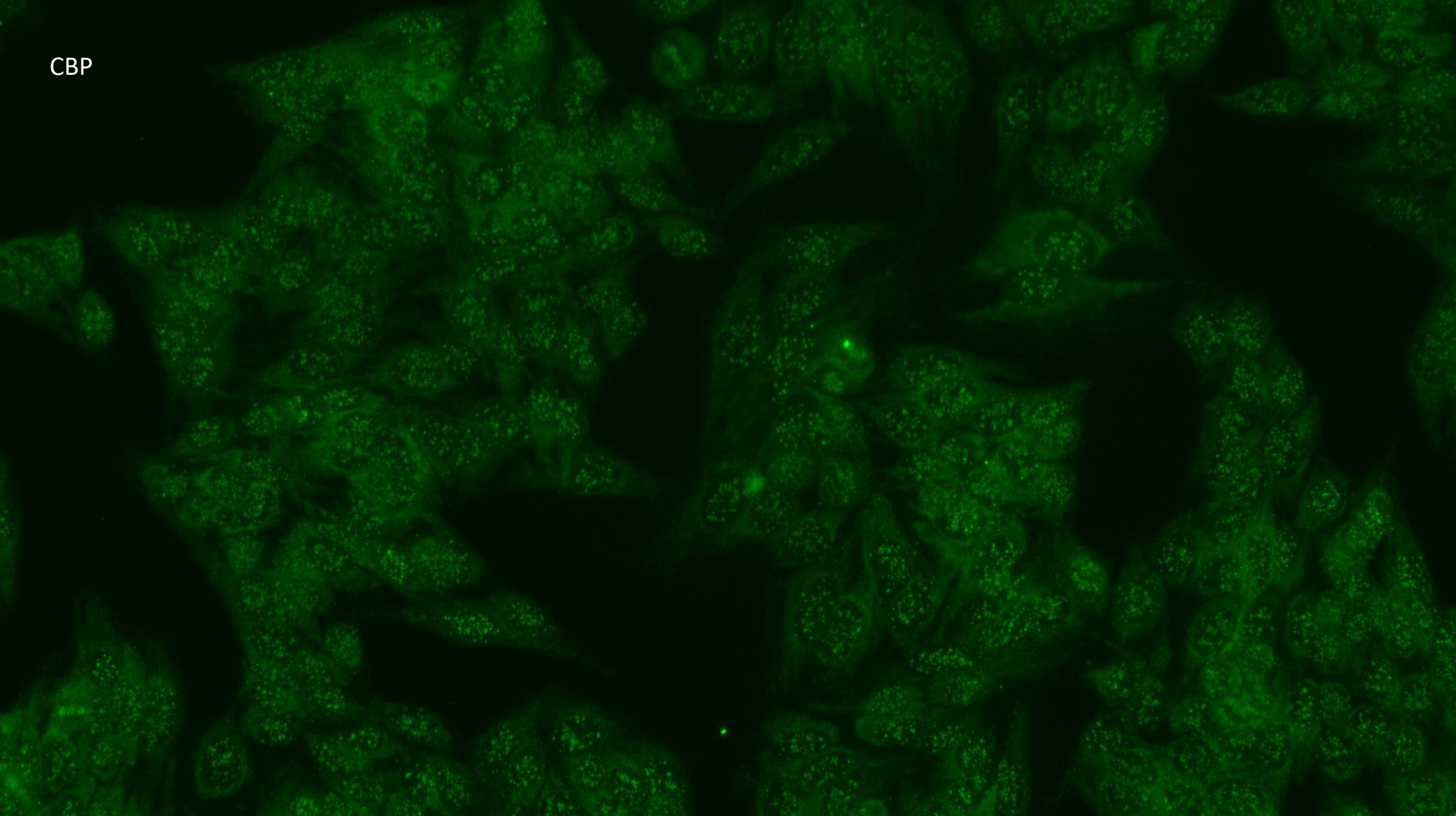
Anti-Centromères

- 4 protéines ABCD,
mais en pratique, Ac anti CENP A (+) et anti CENP B (+++)
- Spécifique des sclérodermies limitées (80 à 95%)
- Dans le syndrome de Raynaud, apparaissent avant la sclérodermie
- HTAP

- Formes diffuses (8%) et PM/Sclérodermies (12%)
- Rarement Gougerot-Sjögren, LES, PR
- Cholangite Biliaire Primitive (10 à 30%)



CBP

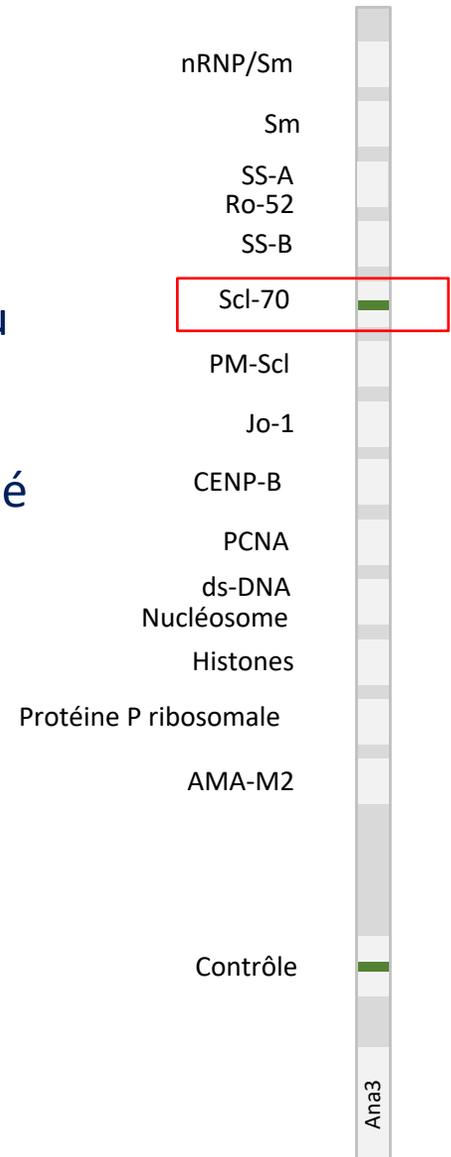


AC29 – ADN Topoisomérase I

- Aspect homogène flou ou « dépoli » ou finement moucheté

- Marquage nucléolaire peut être associé

- Cellules en mitose : la région chromosomique est marquée ou non



Anti-Scl70

- Font partie des ENA
- Spécifiques des sclérodermies diffuses (40 à 65%)
- Dans le syndrome de Raynaud, apparaissent avant la sclérodermie
- Atteinte cardiaque, rénale et musculaire
- PID sévère
- Pronostic plus sévère, mortalité élevée

- Formes limitées (5 à 15%) et PM/Sclérodermies (12%)
- Le titre n'évolue pas, donc pas d'intérêt dans le suivi



Ac anti-ARN polymérase III

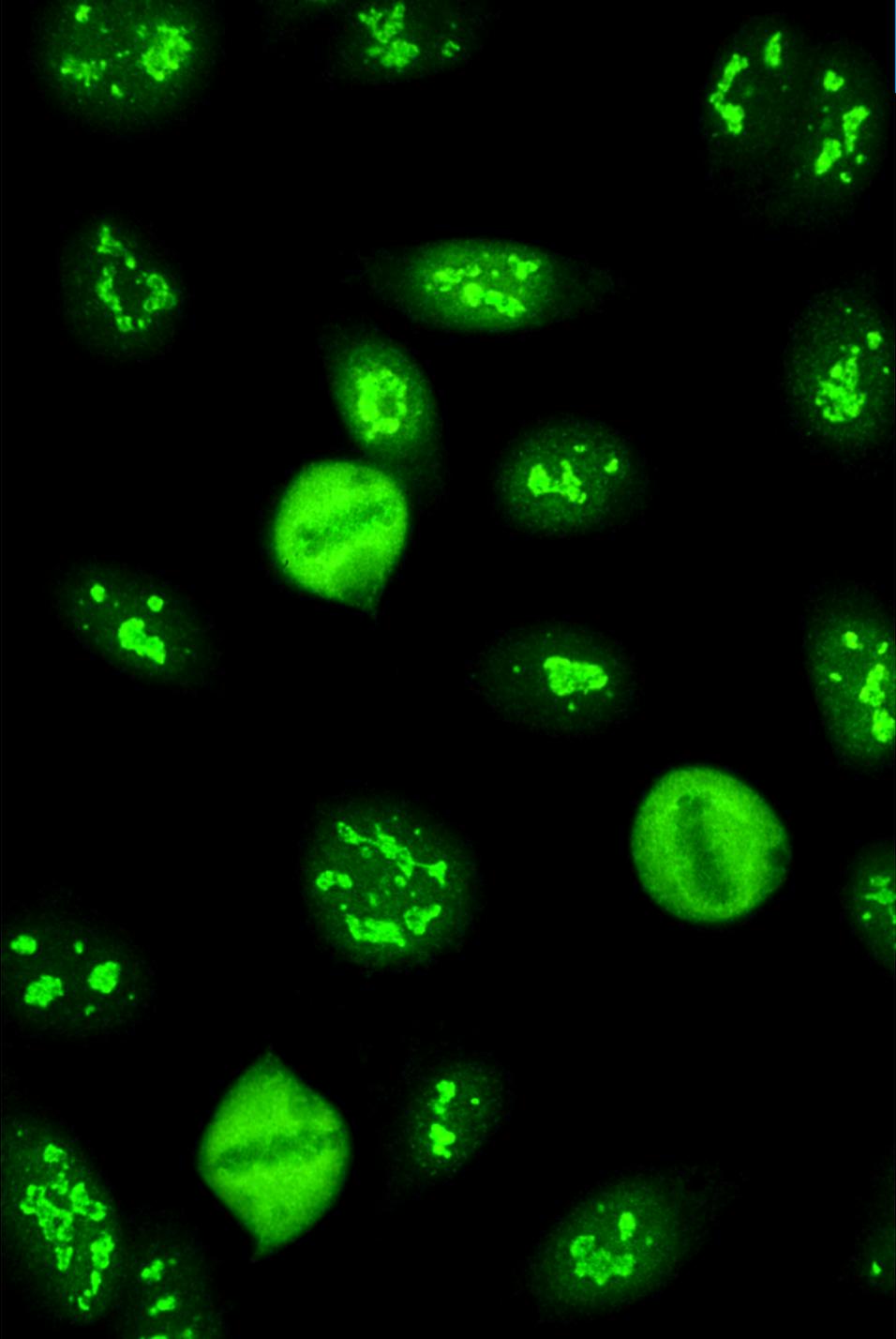
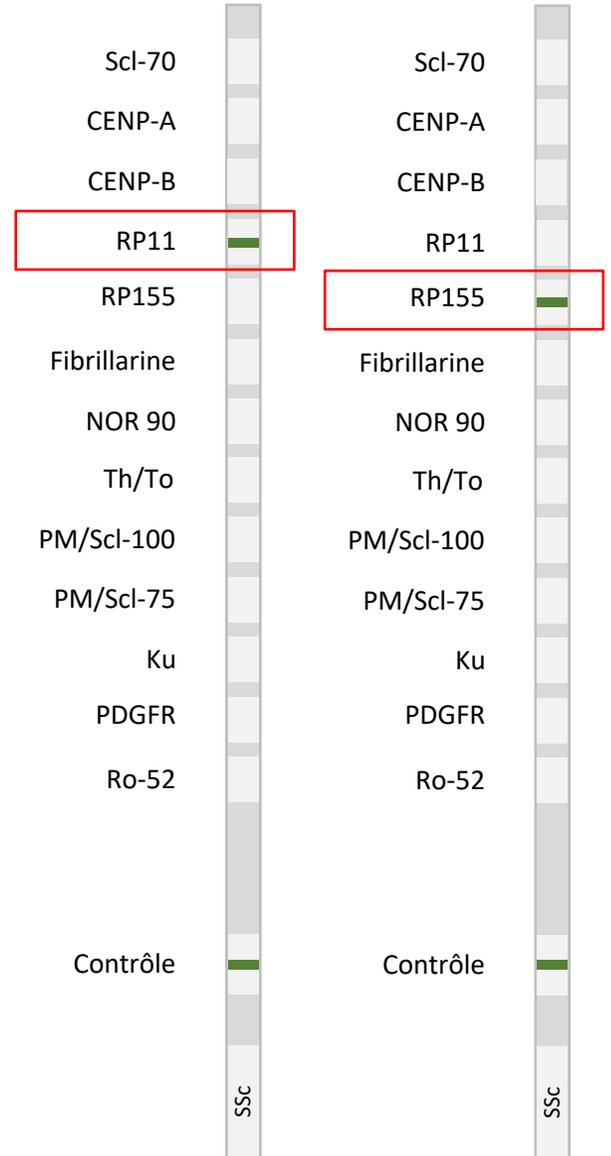
- Aspect nucléolaire de type RP11 ou RP155

- Fluorescence non typique avec plusieurs aspects possibles

- Peut être **NEGATIVE**

- ARA-III : moucheté parfois associé à un marquage nucléolaire

- ARA-I : association possible



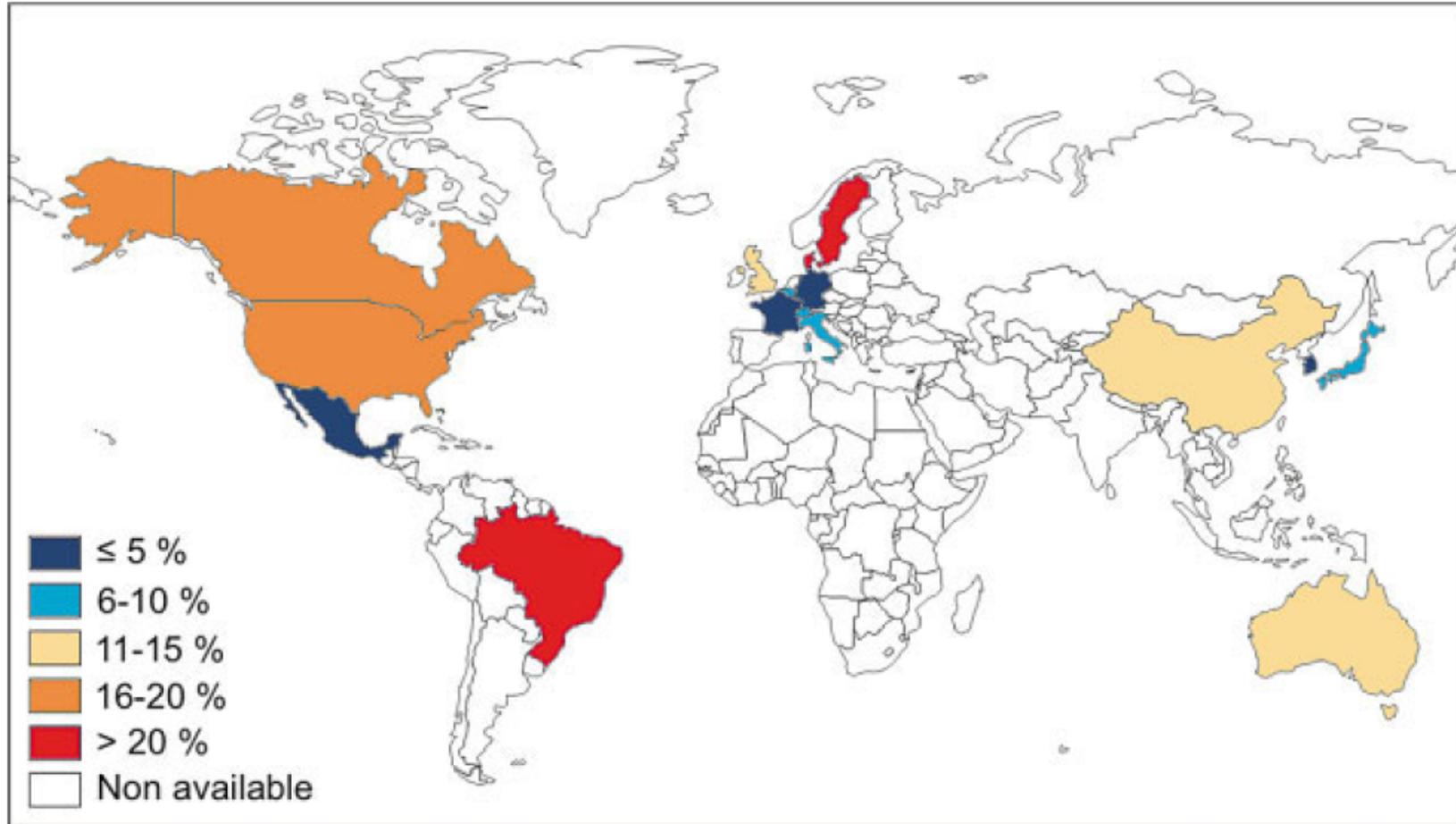
Anti-RNA-Polymérase III (ARA-III)

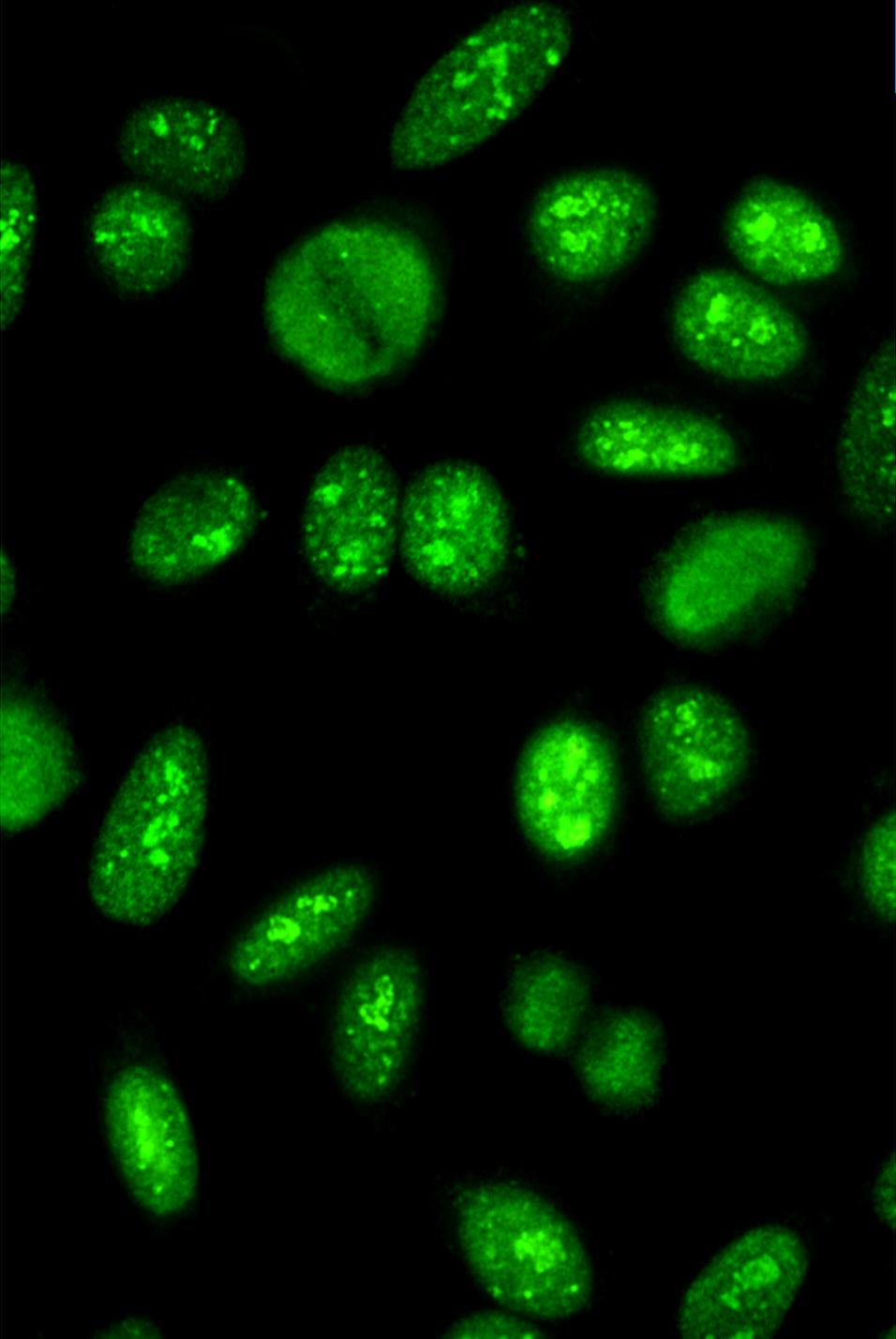
- 2 sous-unités de ARA-III : RP155 et RP11
- Les ac anti ARA-I et ARA-II ont peu d'intérêt
- Principalement dans les sclérodermies diffuses (6 à 8%)
- Atteinte cutanée sévère et progression rapide
- Crises rénales sclérodermiques plus fréquentes
- Plus d'atteinte cardiaque et articulaire, moins d'atteinte pulmonaire
- Cancers plus fréquents et précoces (11 mois)

- Intérêt diagnostique et pronostic, mortalité plus élevée



Anti-RNA-Polymérase III (ARA-III)





AC9 –Nucléolaire granulaire en mottes

- Fluorescence nucléolaire homogène
avec un aspect en gros grains

Scl-70	
CENP-A	
CENP-B	
RP11	
RP155	
Fibrillarine	■
NOR 90	
Th/To	
PM/Scl-100	
PM/Scl-75	
Ku	
PDGFR	
Ro-52	
Contrôle	■
SSC	

Anti-fibrillarine/U3-RNP

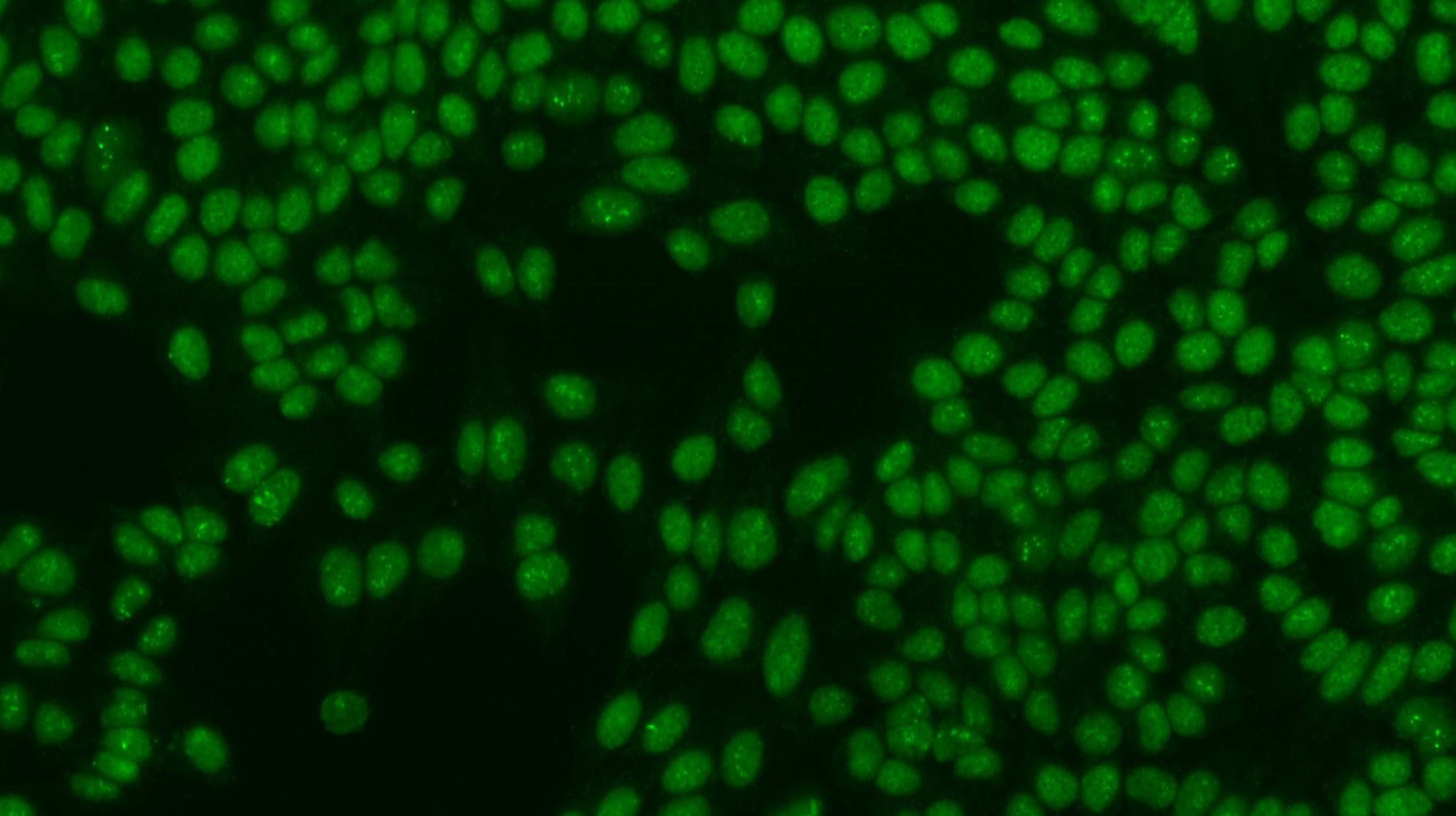
- Sclérodermies de sévérité moyenne le plus souvent
- Rares (caucasiens : 4%), plus fréquents chez les afro-américains (24%)
- Plus fréquent chez les sujets jeunes et de sexe masculin
- HTAP, PID, complications rénales ou cardiaques
- Atteintes digestives du grêle, myosites, arthralgies
- Lésions cutanées diffuses sévères

- Rarement LES, PR, GS, Sharp



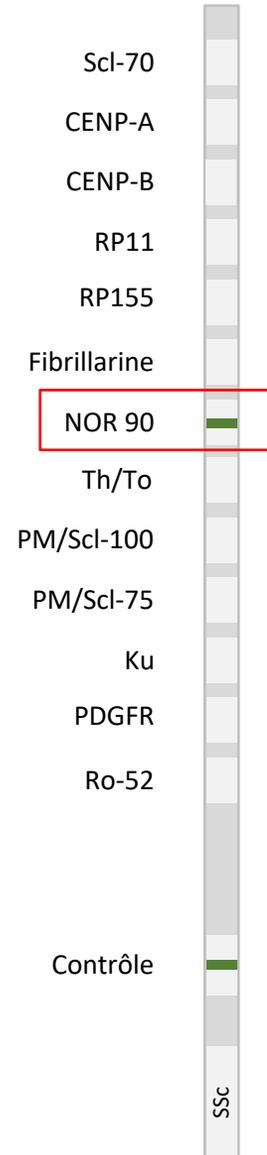
Cas clinique

- Femme de 67 ans
- Syndrome de Raynaud des doigts 2 et 3 des deux mains sans scléro-dactylie. Capillaroscopie normale.
- RGO
- Bilan immunologique :
 - ACAN : 1/1280 (aspect NOR90), ENA et dsDNA négatifs
 - Anticorps des sclérodermies : Anti-NOR90
- Sclérodermie précoce au stade de pré-sclérodermie



AC10 –Nucléolaire ponctué

- En interphase : Grains denses mais distincts dans les nucléoles des cellules
- En métaphase : aspect moucheté du nucléole et des petits dots distincts
- On peut voir jusqu'à 5 paires de régions organisatrices nucléolaires (NOR) bien marquées dans le corps de la chromatine
- Le cytoplasme des cellules en mitose peut être légèrement marqué



Anti-NOR90

- Sclérodermie associée à des PID mais de pronostic favorable
- Rare
- Peut-être associé à un lupus
- Egalement PR, carcinome hépato-cellulaire



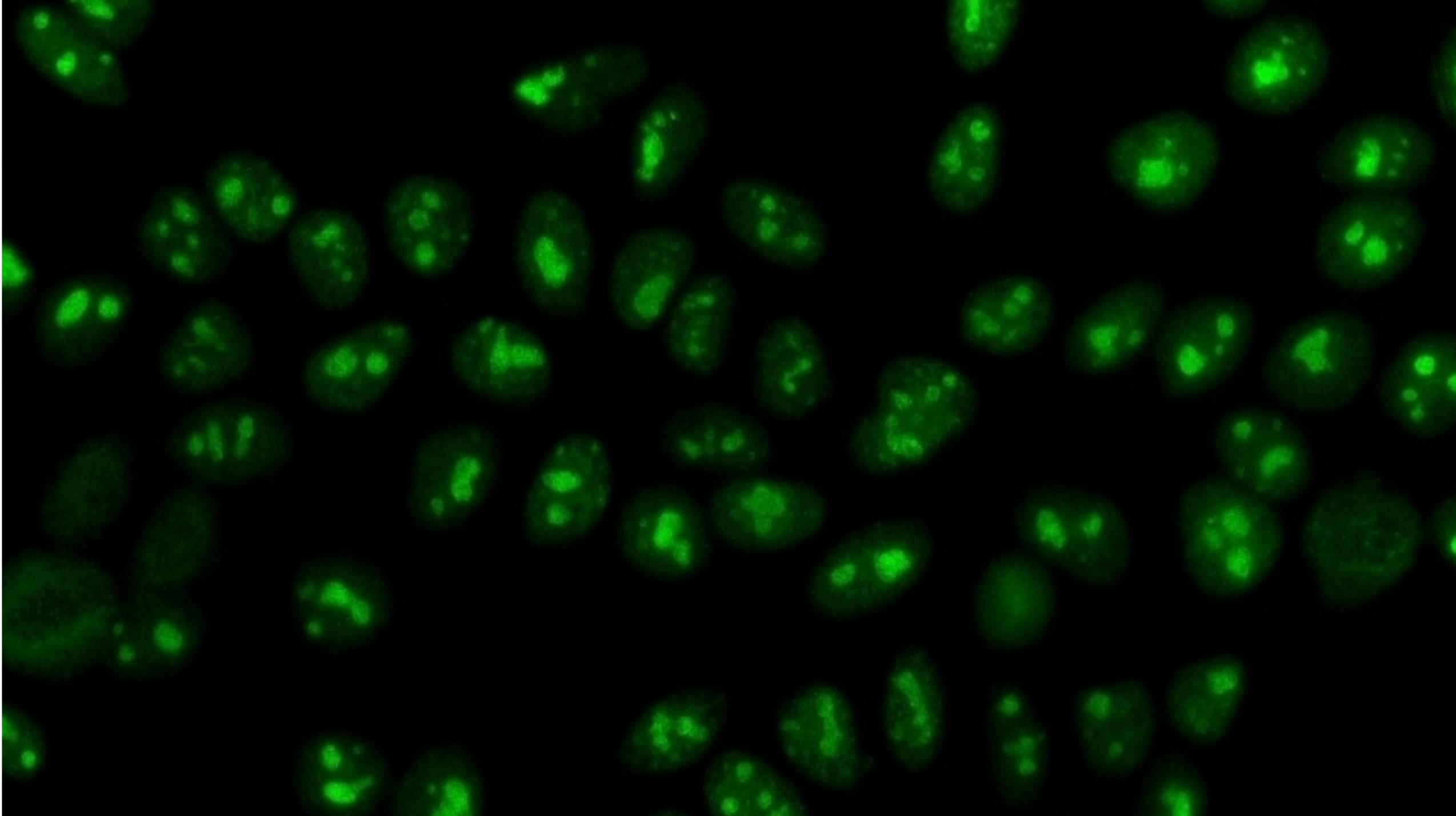
Anti-Th/To

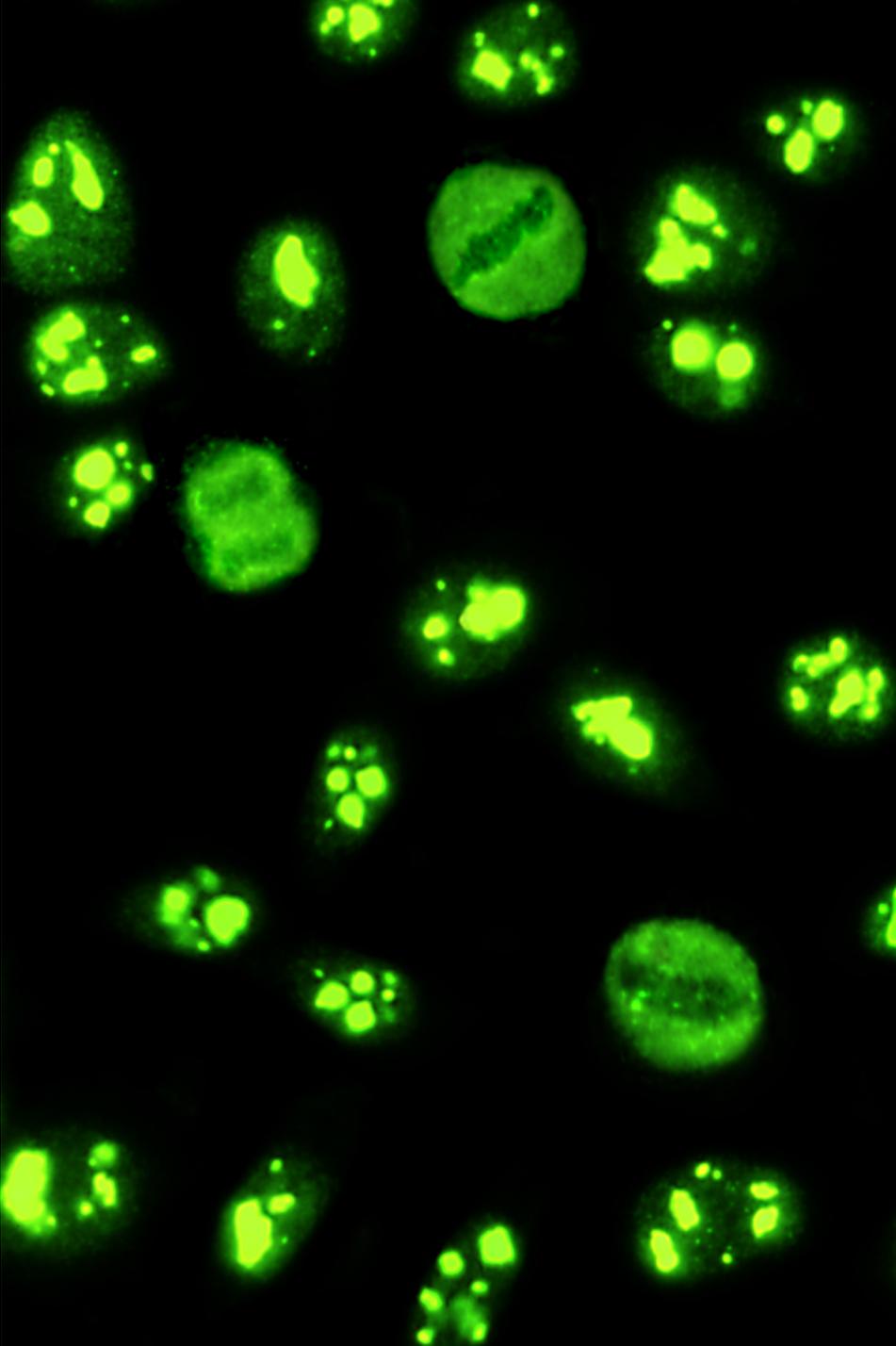
- Sclérodermies limitées
- Prévalence 2 à 5 %
- Pronostic moins bon qu'avec les Ac anti-centromères
- Fibrose pulmonaire et HTAP
- Crise rénale sclérodermique
- Aspect IFI : AC8 –Nucléolaire homogène



Cas clinique

- Patient de 69 ans
- Pneumopathie interstitielle diffuse et HTAP
- Sclérose cutanée localisée aux mains
- CPK : 2700 UI/L (39-308) et Aldolase élevée
- Bilan immunologique :
 - ACAN : 1/640 aspect nucléolaire
 - Ac anti-PM-Scl100 et anti-PM-Scl75
- Syndrome de chevauchement myosite-sclérodermie

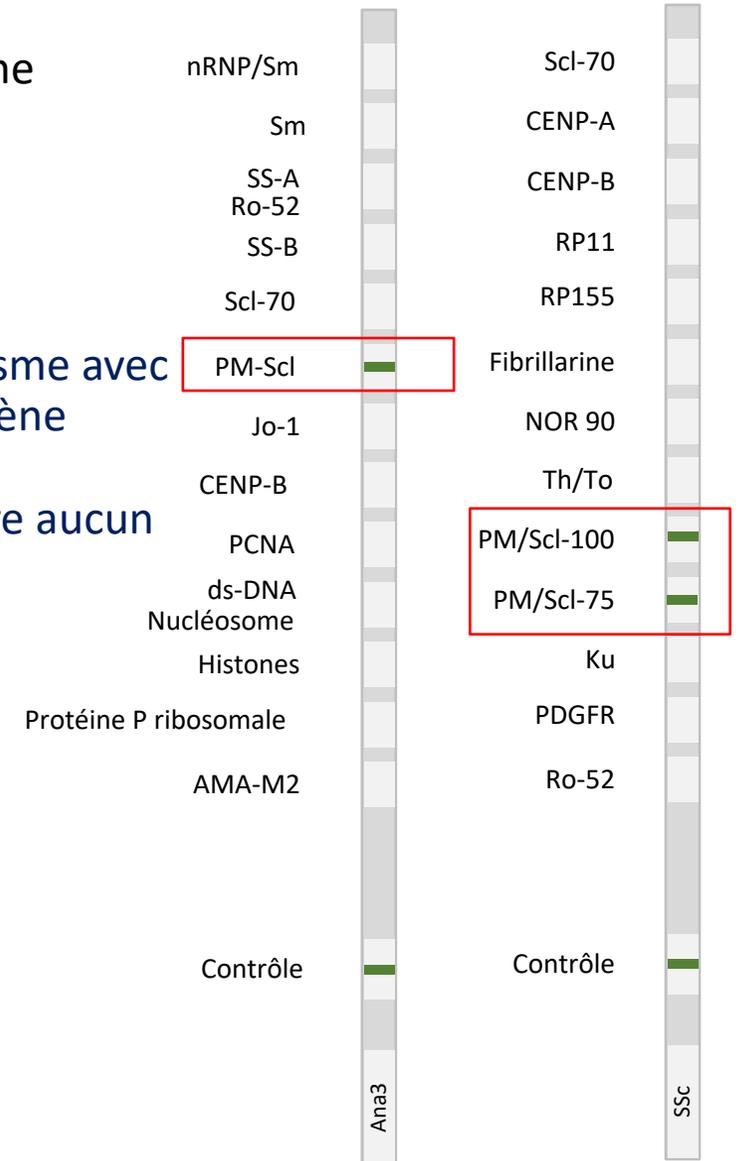




AC8 –Nucléolaire homogène

- Aspect moucheté du nucléoplasme avec un marquage nucléolaire homogène

- La plaque équatoriale ne montre aucun marquage

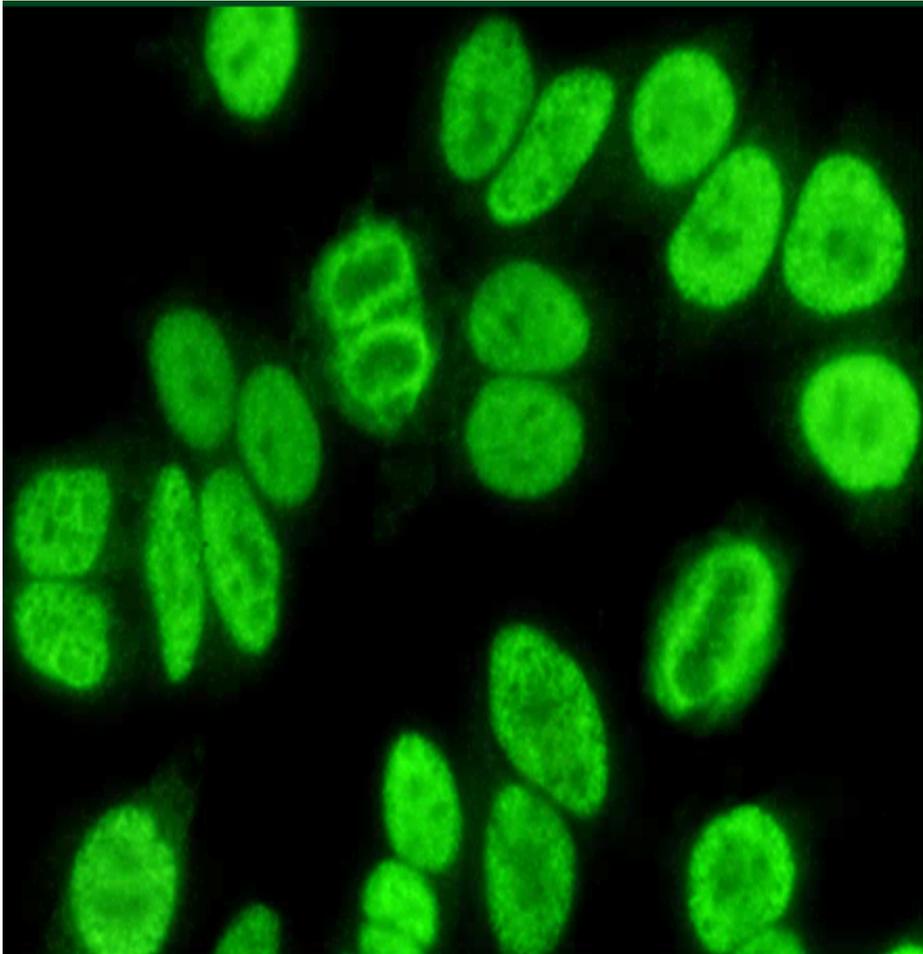


Anti-PM-Scl

- Ac anti-PM-Scl-100 et anti-PM-Scl-75 associés ou non
- 50 % des Syndrome de chevauchement : sclérodermie **et** Myosite
- Sclérodermie limitée ou Syndrome de Raynaud isolé
- Plus rarement Polymyosites ou Dermatomyosites isolées
- PID ou arthrites isolées, calcinose fréquente

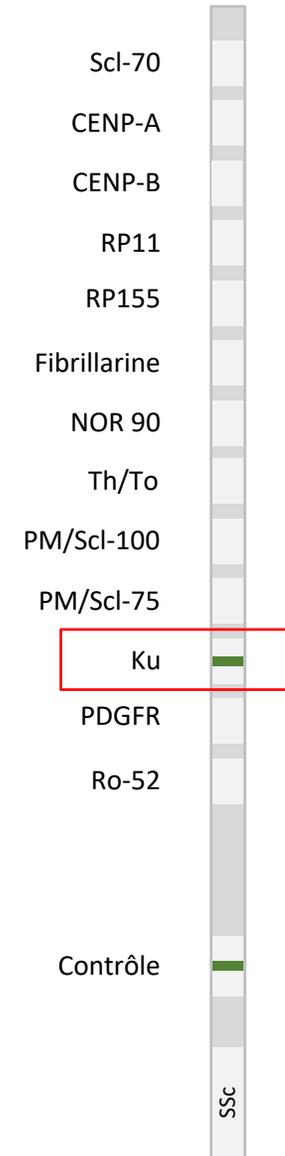
- Bon pronostic
- Que chez les caucasiens (haplotype HLA DR3-DQ2)
- Des taux faibles peuvent correspondre à des faux positifs : image IFI

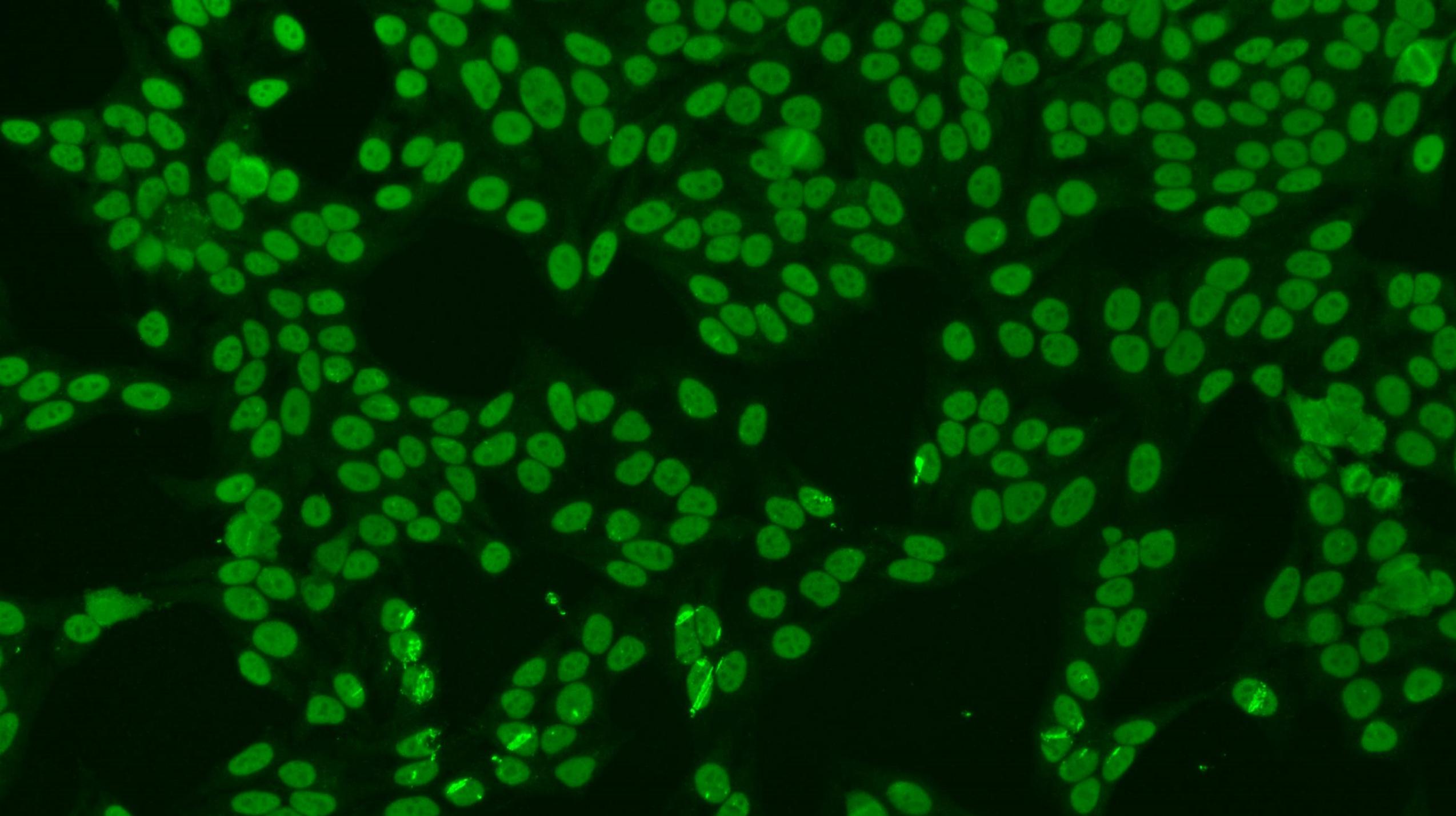




AC4-Nucléaire finement moucheté

- Très petits grains fins dans tout le nucléoplasme
- Les nucléoles peuvent être plus ou moins marqués
- Les cellules en mitose (métaphase, anaphase et télophase) ont la chromatine non marquée



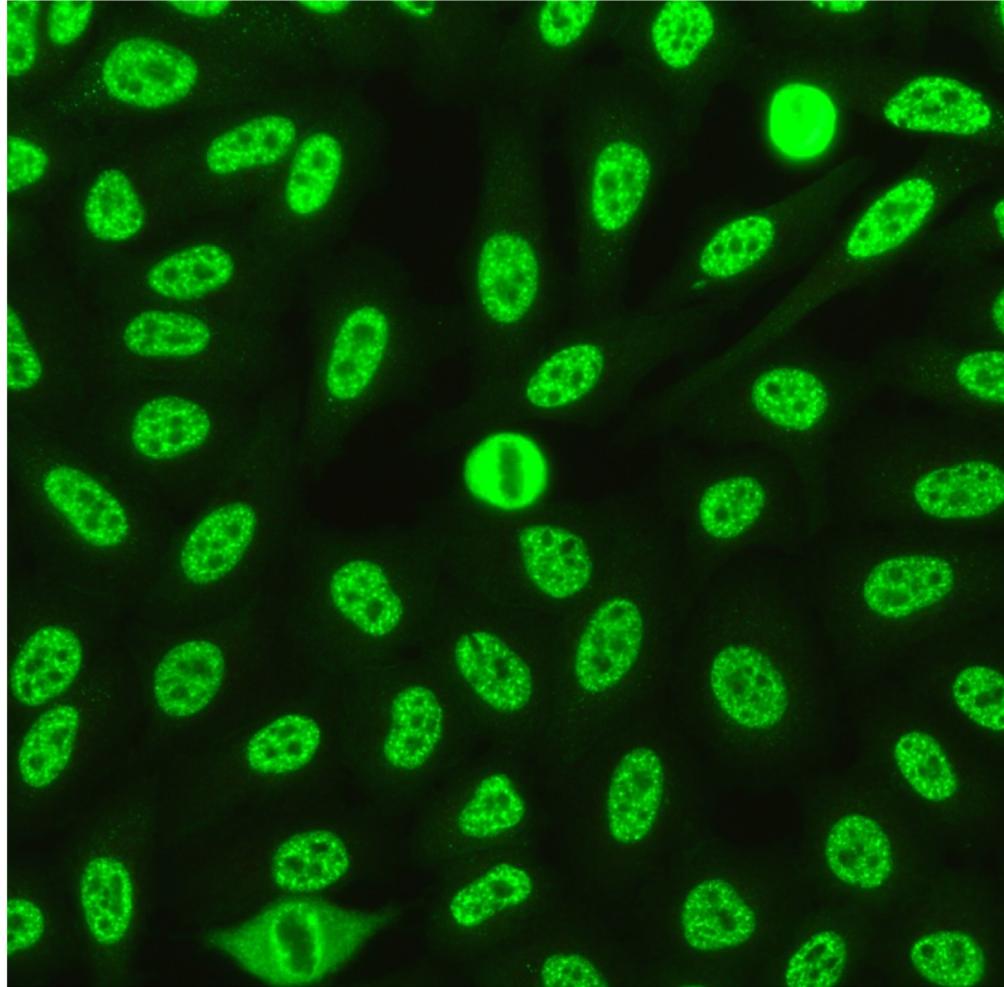


Anti-Ku

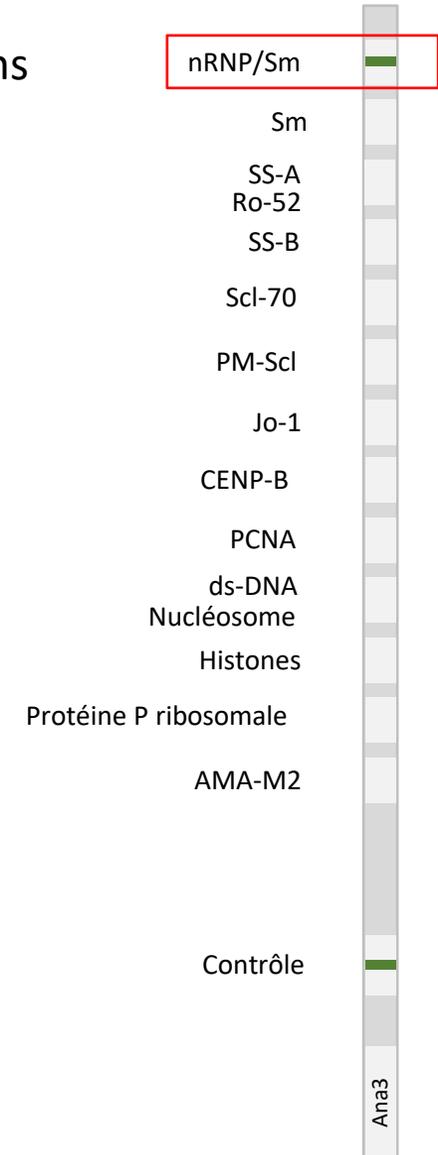
- Sclérodermie diffuse ou limitée
- Origine ethnique
- SANS ac anti-ADN double brin :
 - Syndrome de chevauchement sclérodermie/polymyosites avec myosite et PID
- AVEC ac anti-ADN double brin :
 - Sclérodermie/LES sans atteinte pulmonaire ou musculaire
- Rarement : GS, PR



AC5-Nucléaire Moucheté gros grains



- Moucheté gros grains dans tout le nucléoplasme.
- Les nucléoles peuvent être marqués ou non
- Les cellules en mitose (métaphase, anaphase et télophase) ont la chromatine non marquée.



Ac anti-U1-RNP

- Connectivite mixte (MCTD: mixed connective tissue disease)
- Titre élevé
- Sclérodermie limitée
- HTAP, myosite, arthrite
- Ac retrouvés dans de nombreuses maladies auto-immunes
- Syndrome de chevauchement Sclérodermie/LES
- Peuvent être associés à des AC anti-SSA, anti-SSB ou anti-sm



- Anticorps plus rares
- Méthodes de détection non réalisables en routine ou non validées

Ac anti-U11/U12-RNP

- Sclérodermie cutanée limitée
- Fibrose pulmonaire sévère
- Syndrome de Raynaud et atteinte gastro-intestinale

Ac anti-nucléophosmine

- Sclérodermie cutanée limitée
- HTAP et Fibrose pulmonaire
- Associés aux Ac anti-U1-RNP (50%) et Ac anti-cardiolipine
- Cellules Hep-2 : aspect nucléolaire homogène AC8



INTERPRETATION

- **Cohérence** entre clinique, IFI et ENA ou autres auto-anticorps
- **Discordances**
 - Entre techniques et entre fournisseurs
 - **Si IFI NEGATIVE ou faiblement POSITIVE :**
 - A refaire 6 à 12 mois plus tard en fonction de l'évolution de la pathologie
 - Interférences nombreuses, les résultats faiblement positifs sont souvent des FAUX POSITIFS
 - **Si IFI POSITIVE avec des Ac NEGATIFS :**
 - Dysrégulation immunitaire (infections, traitement, tumeurs, hépatopathies)
 - Terrain auto-immun : premier signe d'une maladie auto-immune
 - Sujets apparemment sains : 1/80 (10 à 15%), 1/160 (5%)
 - Aspect connu sans Ac identifiable et sans signification clinique
 - **IFI NEGATIVE avec des Ac POSITIFS :**
 - Dépend des anticorps



SUIVI

- Les Auto-anticorps ne sont pas un marqueur d'évolutivité et ne doivent pas être répétés dans le suivi de la maladie



CONCLUSION

- Les Auto-anticorps dans les sclérodermies ont donc un intérêt diagnostique, de classification et pronostique, mais également prédictifs car ils peuvent précéder la sclérodermie
- En cas de suspicion de sclérodermie avec l'IFI positive et ENA négatifs, il faut penser aux anticorps plus rares pour identifier la cible antigénique
- Nécessité d'un dialogue entre cliniciens et biologistes

