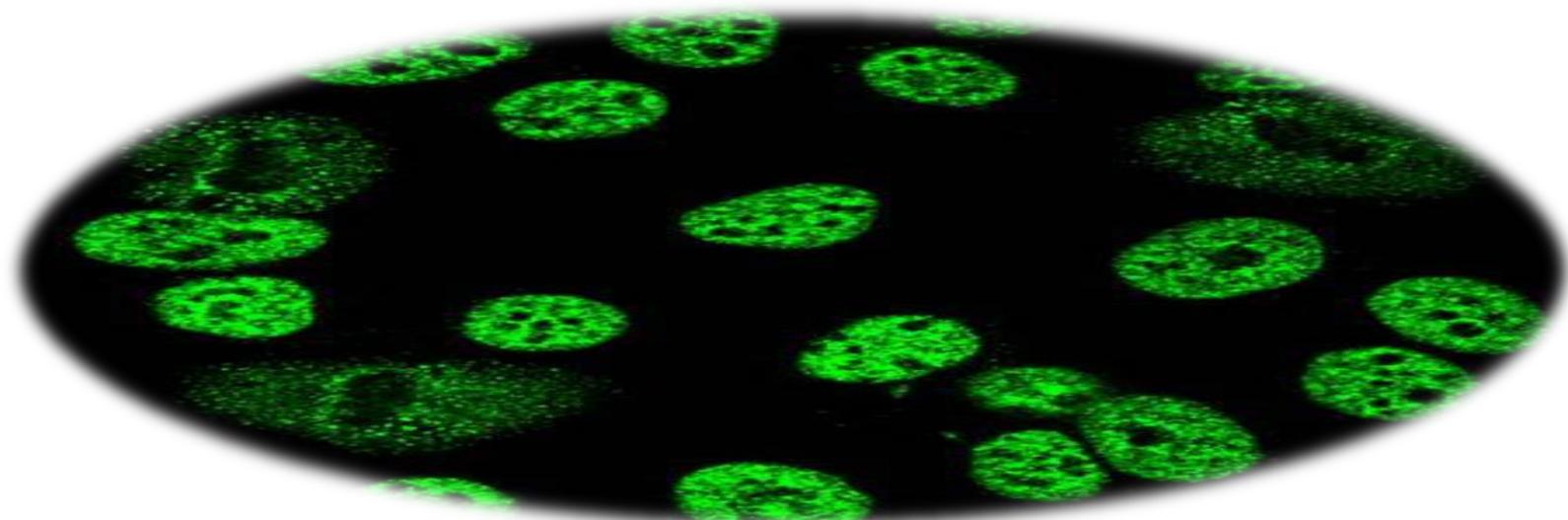


MALADIES AUTO IMMUNES NON SPÉCIFIQUES D'ORGANES (MAINSO)



PLAN

I. INTRODUCTION

II. CONNECTIVITES

1. Polyarthrite Rhumatoïde (PR)
2. Syndrome de Sjögren (SS)
3. Lupus érythémateux Systémique (LES)
4. Sclérodermie systémique
5. Myopathies inflammatoires idiopathiques
6. Connectivite mixte

III. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

1. Dépistage (screening)
2. Identification des cibles antigéniques
3. Associations cliniques

Introduction

MALADIES AUTO-
IMMUNES

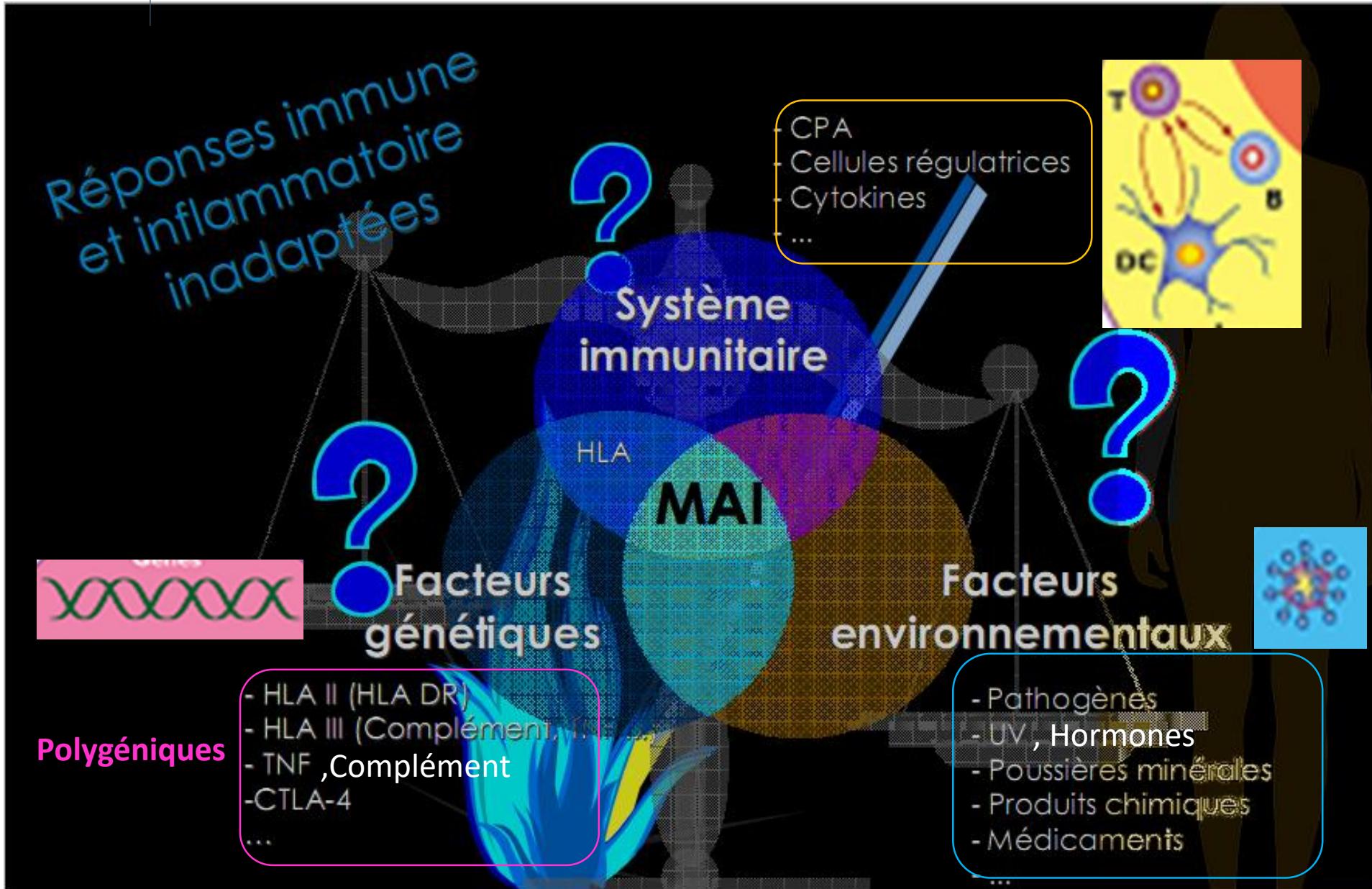


Conséquence d'une rupture des mécanismes de tolérance du SI vis-à-vis des constituants du SOI (auto-antigènes) conduisant à un processus pathologique

Classification des maladies auto-immunes:

MAI Spécifiques d'organes (MAISO)	MAI non spécifiques d'organes « Maladies de système » (MAINSO)
1. Glandes endocrines <ul style="list-style-type: none">• Basedow, Hashimoto• DID• Addison	1. Connectivites <ul style="list-style-type: none">a. Lupus Erythémateux Systémique (LES)b. Syndrome de Gougerot SJÖGREN (SS)c. Polyarthrite rhumatoïde (PR)d. Sclérodermiee. Myopathies inflammatoires idiopathiques acquises (MIIA)f. Connectivite mixte (MCTD)
2. Foie et Tube Digestif <ul style="list-style-type: none">• CBP, HAI• MICI• Maladie Coeliaque• Maladie de Biermer	
3. Système Nerveux <ul style="list-style-type: none">• SEP ,NMO• Myasthénie Grave	
4. Peau <ul style="list-style-type: none">• Dermatoses bulleuses• Vitiligo	2. Vascularites à ANCA
5. Pneumo-rénales : <ul style="list-style-type: none">• Syndrome de Good Pasture	3. SAPL: syndrome des antiphospholipides.

Mécanisme physiopathologique: Pathologies Multifactorielles!!!



Aspects immuno-pathologiques des MAI:

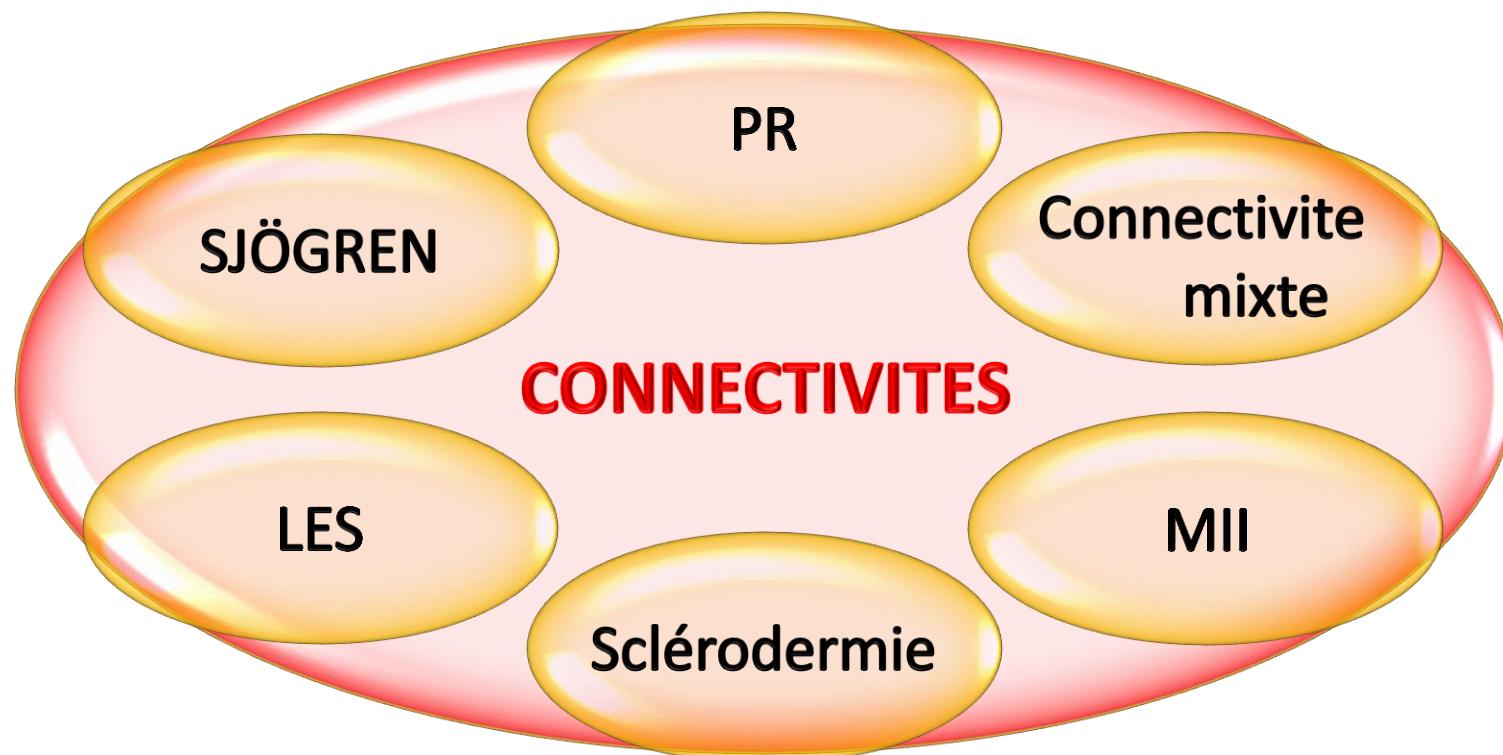
Nous retrouvons les 3 types de la classification des hypersensibilités (HS) de Gell et Coombs:

Mécanisme	Acteurs
HS TYPE II	<ul style="list-style-type: none">✓ Fixation des auto-Ac sur des Ag de la membrane des cellules, sur la matrice extracellulaire ou sur des récepteurs cellulaires.✓ Ce sont des Ac cytotoxiques: activation du complément ou ADCC (NK, macrophage) <p>Ex: Cytopénies auto-immunes (LES), Syndrome de Good Pasture, pathologies thyroidiennes (anti TSH-R)</p>
HS TYPE III	<ul style="list-style-type: none">✓ Formation de complexes immuns circulants ou in situ <p>Ex: Néphropathie du LES due aux complexes immuns anti DNA-DNA.</p>
HS TYPE IV	<ul style="list-style-type: none">✓ A médiation cellulaire: LyT, monocytes et macrophages, NK <p>Ex: DID, thyroidites AI, sclérodermie systémique.</p>

CONNECTIVITIES

Connectivites

- ✓ MAI chroniques caractérisées par une atteinte du tissu conjonctif
- ✓ Diffuses: atteinte de nombreux organes :maladies de système ou systémiques
- ✓ Inflammatoires (-ite)
- ✓ Evolution par poussées-rémission
- ✓ Production d'auto-Anticorps



Connectivites

Epidémiologie :

Connectivité	Prévalence	Incidence (nouveaux cas/an)	Pic « age of onset »	Sex-Ratio
PR	0,5-1%	20-140/100.000H	40-60 ans	3F:1H
SGS	0,01-0,72%	4-6,2/100.000 H	55-65 ans	10F:1H
LES	15-60/100.000 H	1-10/100.000 H	15-35 ans	8F:1H
ScS	0,4-24,2/ 100.000 H	0,6-23/1.000.000 H	45-60 ans	4F:1H
MI	14/ 100.000 H	7,98/ 100.000 H	5-15 ans et 40 ans	2F:1H
MCTD	2,7 et 3,8/100.000 H	Peu étudiée	20-40ans	8-9F:1H

Facteur hormonal
+++

Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

- Rhumatisme inflammatoire chronique le **plus fréquent**.
- Touchant plusieurs articulations du corps, prédominant aux mains, aux pieds et aux genoux: érosion et destruction.
- Destruction de ces articulations aboutissant à une impotence fonctionnelle parfois majeure.
- Des manifestations extra articulaires sont possibles: pulmonaires, nodules rhumatoïdes, vascularites...
- Évoluant par poussée-rémission.



Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

Critères diagnostiques d'une PR débutante selon
l'ACR/EULAR (2009)

Type d'atteinte articulaire (0-5)	
• 01 Articulation moyenne ou grosse	0
• 2-10 Articulations moyennes ou grosses	1
• 1-3 Petites articulations	2
• 4-10 Petites articulations	3
• >10 Articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
• Ni FR ni ACPA	0
• Au moins un test faiblement positif	2
• Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
• <6 semaines	0
• >6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
• Ni CRP ni VS élevée	0
• CRP ou VS élevée	1

Si score ≥ 6



Le diagnostic de PR est posé

FR: facteur rhumatoïde
ACPA: Ac anti peptides citrullinés (anti CCP)

Syndrome de Sjögren (SS)

- ❖ Seconde plus fréquente Connectivite après la PR.
 - Connectivite affectant le système exocrine (exocrinopathie AI).
 - Caractérisée par la présence d'infiltrats lymphocytaires dans les glandes salivaires et lacrymales==**sécheresse occulo-buccale**.
 - Manifestations extra-glandulaires possible: pulmonaires, articulaires, neurologiques, cutanées...
 - Complication (à redouter) : développement de **lymphomes**.

Syndrome de Sjögren (SS)

Syndrome de Sjögren primitif ou isolé

Syndrome de Sjögren secondaire ou associé

- Polyarthrite rhumatoïde*
- Lupus systémique érythémateux*
- Sclérose systémique*
- Connectivite mixte*
- Maladie cœliaque
- Thyroïdite auto-immune
- Cirrhose biliaire primitive
- Rare: maladie de Crohn, anémie de Biermer, myasthénie grave

Secondaire

Associé

Le diagnostic repose sur des éléments cliniques,
biologiques, histologiques et radiologiques

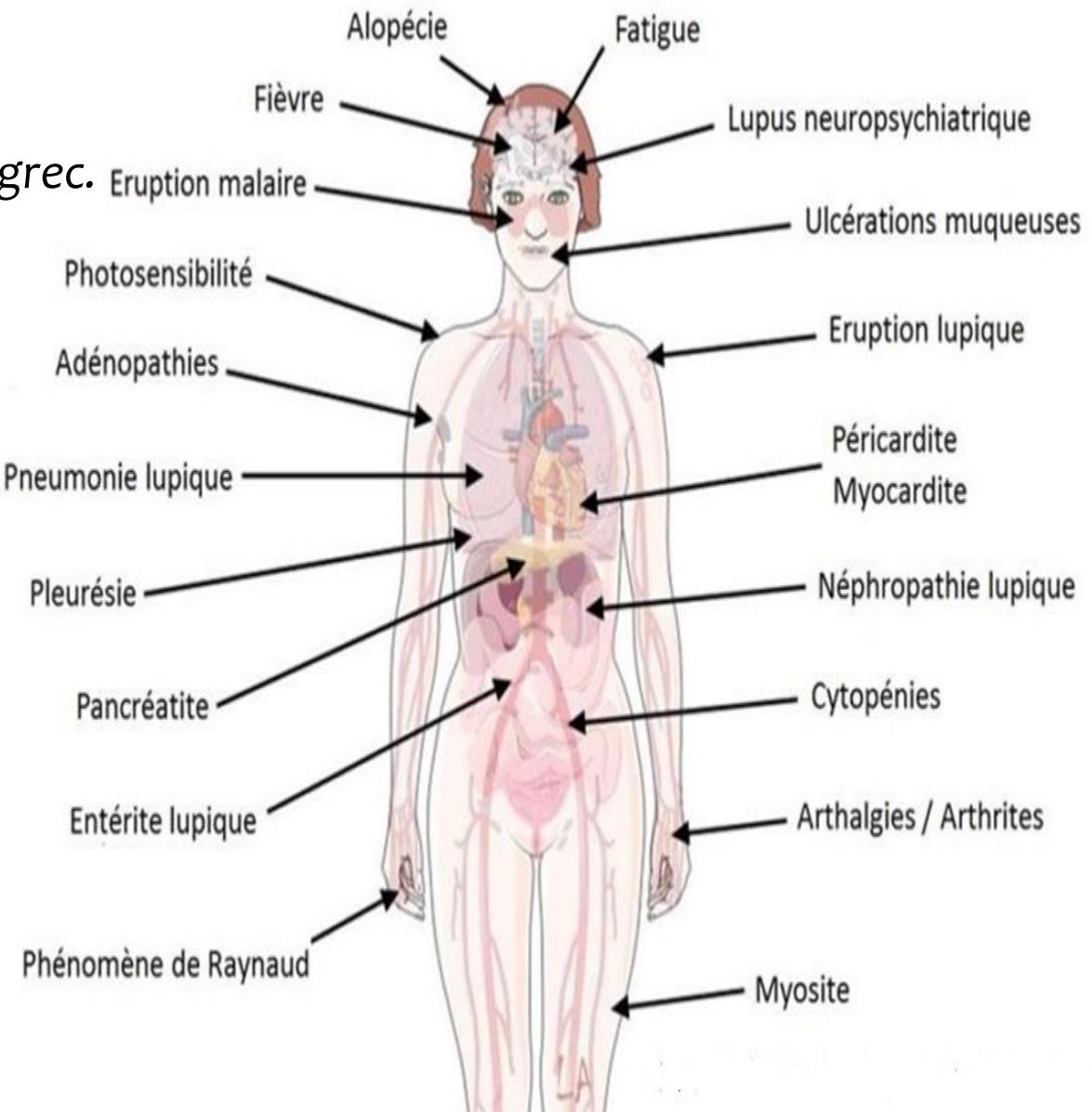
Syndrome de Sjögren (SS)

Critères diagnostiques

Critères du groupe de consensus ACR/EULAR	
1. Symptômes oculaires	<ul style="list-style-type: none">Yeux secs de façon quotidienne, gênante et persistante (> 3 mois).Sensation récidivante d'avoir du sable dans les yeux.Utilisation de larmes artificielles (>3 fois/jour).
2. Symptômes buccaux	<ul style="list-style-type: none">Sensation quotidienne de bouche sèche (> 3 mois).Survenue à l'âge adulte d'un gonflement persistant ou récidivant des glandes salivaires.Prise de liquides pour aider à avaler des aliments solides.
3. Signes objectifs d'atteinte oculaire	<ul style="list-style-type: none">Test de Schirmer ≤ 5 mm en 5 minutes.Test au rose bengale ≥ 4 (score de Van Lijsterveld).
5. Signes objectifs d'atteinte buccale	Atteinte objective et évidente des GS définie par au moins un test positif parmi les 3 suivants: <ul style="list-style-type: none">Scintigraphie salivaire montrant une captation retardée, une concentration réduite ou une sécrétion réduite du traceur.Sialographie parotidienne montrant des ectasies canaliculaires sans signes d'obstruction.Débit salivaire sans stimulation ≤ 1,5 ml en 15 minutes.
5. Données histopathologiques	<ul style="list-style-type: none">Score focal ≥ 1 sur la BGSA. <p>Le score focal est défini par le nombre de foyers sur 4 mm² de tissu glandulaire. Un foyer est défini par l'agglomération d'au moins 50 cellules mononucléées.</p>
6. Auto-anticorps	Présence d'au moins un type des anticorps sériques anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) .

Lupus Erythémateux Systémique (LES)

- « Lupus » : Loup, en latin, « Érythémateux » : Rouge, en grec.
- Prototype des MAINSO
- Clinique polymorphe avec atteinte multiviscérale.
- Age de survenue : 20 – 30 ans.
- Sexe-ratio: 8F/1H



Auto Ac au cours du LES

Autoanticorps	Cible	Fréquence LES	Sensibilité	Spécificité	Intérêt	Atteintes associées
Anti-ds DNA	E. conformationnel	90%	52%	89-99%	Score SLICC 2012 Suivi (le seul)	Rénale
Anti-nucléosome	E. conformationnel	60%	52-61%	87,5-95,7%	// AAN>1/160 sans anti-dsDNA	Rénale
Anti-histone	H1, H2A/B, H3, H4				iel LES t	-
Anti-U1RNP	A, C o				ifique	P. Raynaud et myosite
Anti-Sm	Sm D 1 (Spécifique)				.2	-
Anti-SSA	-				anti-dsDNA	
Anti-SSB	-				N (HEp-2)	Lupus discoïde Cytopénies Arythmies Lupus néonatal
Anti-P ribosomale	Déterm commun: phosphoprotéines P0, P1 et P2					Neurolupus
Anti-C1q	Partie « collagène-like » de la molécule C1q	4-60%	28% NL	92% NL	-	Prédicteurs d'une poussée rénale: VPN 100%

Autres:

- APL: 29-46% liés à des manifestations thrombotiques
- FR: 20%, sujet âgé, moins d'atteintes rénales
- Anticorps dirigés contre les éléments figurés du sang: anti-PQ, anti-GR. Directement à l'origine des cytopénies

Lupus érythémateux disséminé

Critères diagnostiques

SLICC (Systemique Lupus International Collaborating Clinics) 2012

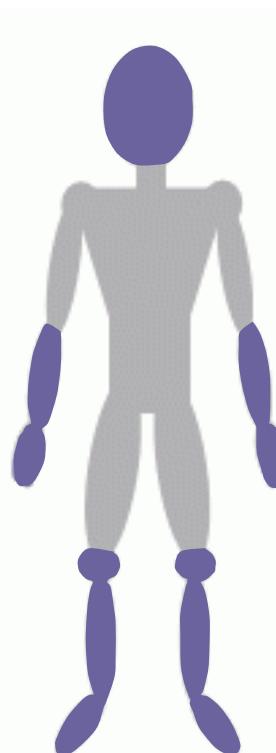
Critères cliniques	Critères immunologiques
-1- Lupus cutané aigu	-1- Titres des AAN supérieure à la norme du laboratoire
-2- Lupus cutané chronique	-2- Ac anti-ADN natif supérieure à la norme du laboratoire
-3- Ulcères buccaux	-3- Présence d'un Ac anti Sm
-4- Alopécie non cicatricielle	-4- Ac anti phospholipides (APL): anti B2GP1(IgG,IgM), ou anti cardiolipine (IgG,IgM), ou anticoagulant lupique (+)
-5- Synovite	-5- Diminution du complément : C3,C4,CH50
-6- Sérites	-6- Test de Coombs direct (+) en absence d'anémie
-7- Atteinte rénale	hémolytique
-8- Atteinte neurologique	
-9- Anémie hémolytique	
-10- Leucopénie	
-11- Thrombopénie	

4 Critères (au moins **un critère clinique ET au moins un critère immunologique**)

OU Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)

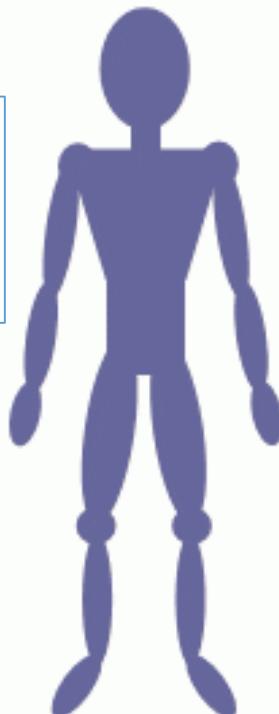
Sclérodermie Systémique

- « *Sclero* » : Dur, en grec, « *Dermis* » : Peau.
- Connectivite caractérisée par une fibrose cutanée et viscérale.
- Dysfonctionnement des cellules immunitaires, des fibroblastes et des cellules endothéliales.
- Il existe 2 principales formes :
 - Limitées;
 - Diffuses.

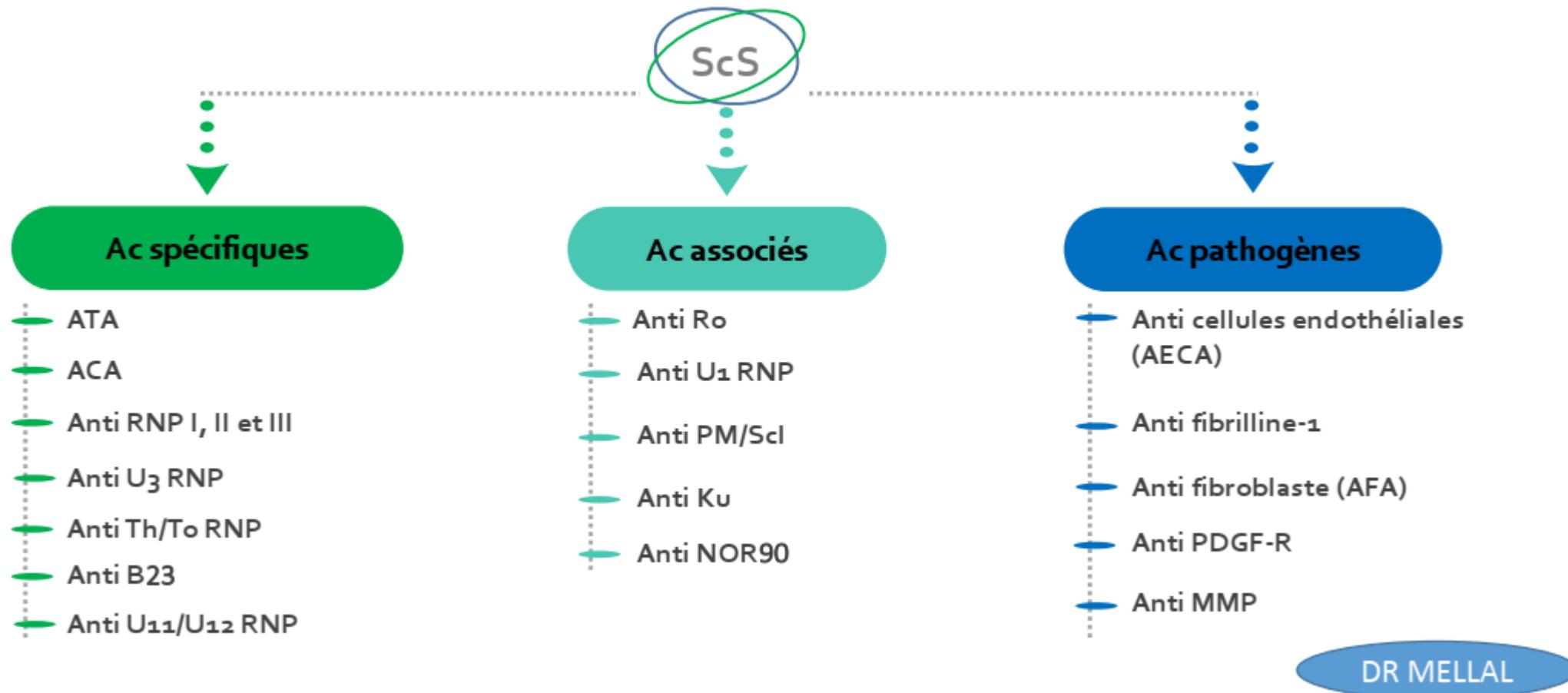


Formes limitées:
Atteinte cutanée distale
Atteintes viscérales +/-

Formes diffuses:
Atteinte cutanée proximale et distale
Atteintes viscérales +++



Auto Ac de la Sclérodermie Systémique



Sclérodermie Systémique

Critères diagnostiques

l'ACR/EULAR (2013)

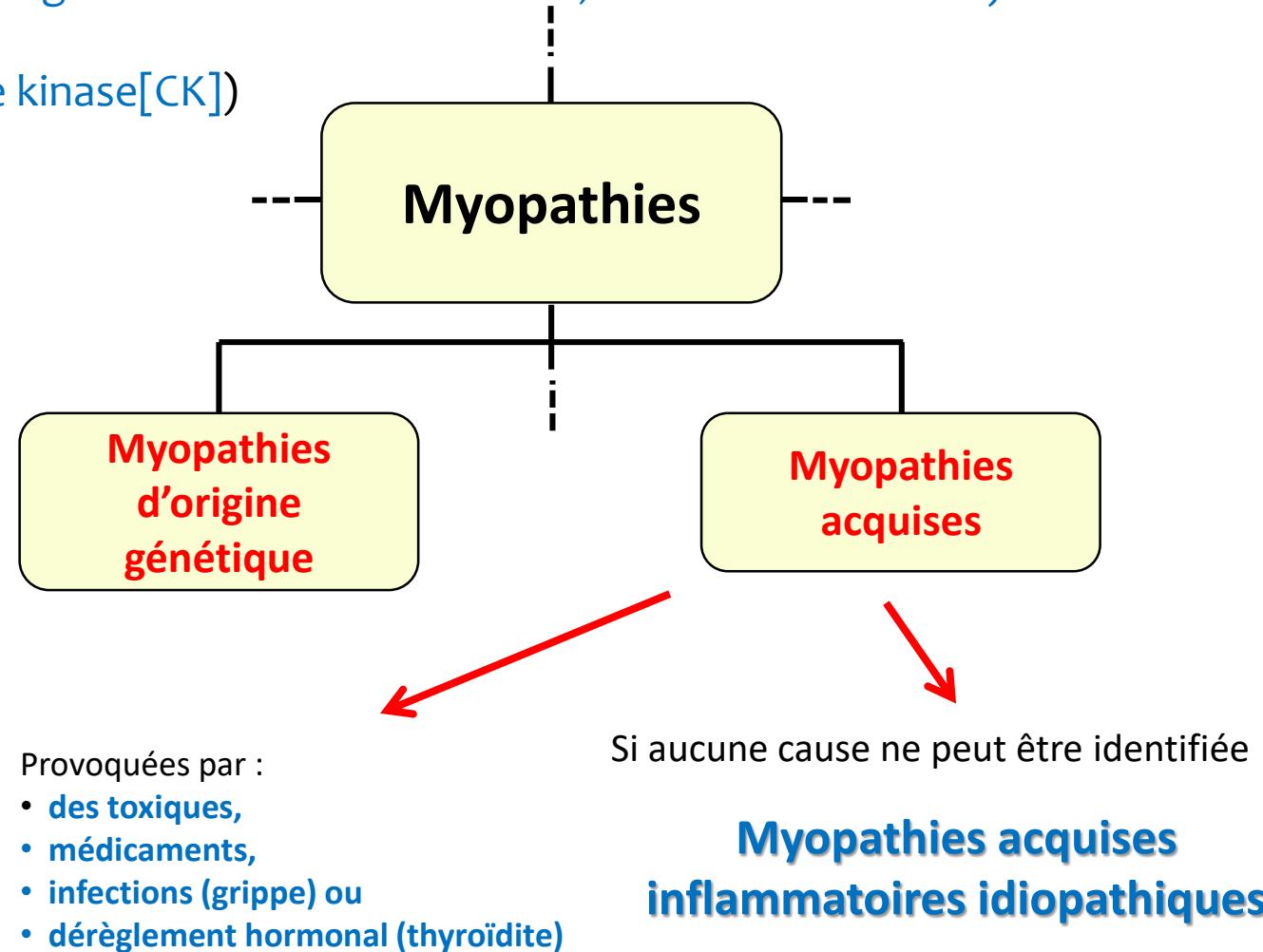
Items	Sous-items	Score
Épaississement cutané (prendre en compte le score le plus élevé)	<ul style="list-style-type: none">• Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant au-delà des articulations métacarpophalangiennes (MCP)• Doigts boudinés• Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP (sclérodermie)	9 (critère suffisant) 2 4
Lésions pulpaires (prendre en compte le score le plus élevé)	<ul style="list-style-type: none">• Ulcères pulpaires digitaux• Cicatrices déprimées pulpaires	2 3
Télangiectasies	/	2
Anomalies capillaroscopiques	/	2
Atteinte pulmonaire (score max 2)	<ul style="list-style-type: none">• Hypertension artérielle pulmonaire• Pneumopathie infiltrative (fibrose pulmonaire)	2 2
Phénomène de Raynaud	/	3
Autoanticorps (aAc) associés aux ScS	<ul style="list-style-type: none">• aAc anti-centromères, anti-Scl-70, anti-ARN polymérase III	3

Un total ≥9 points permet de diagnostiquer une sclérose systémique

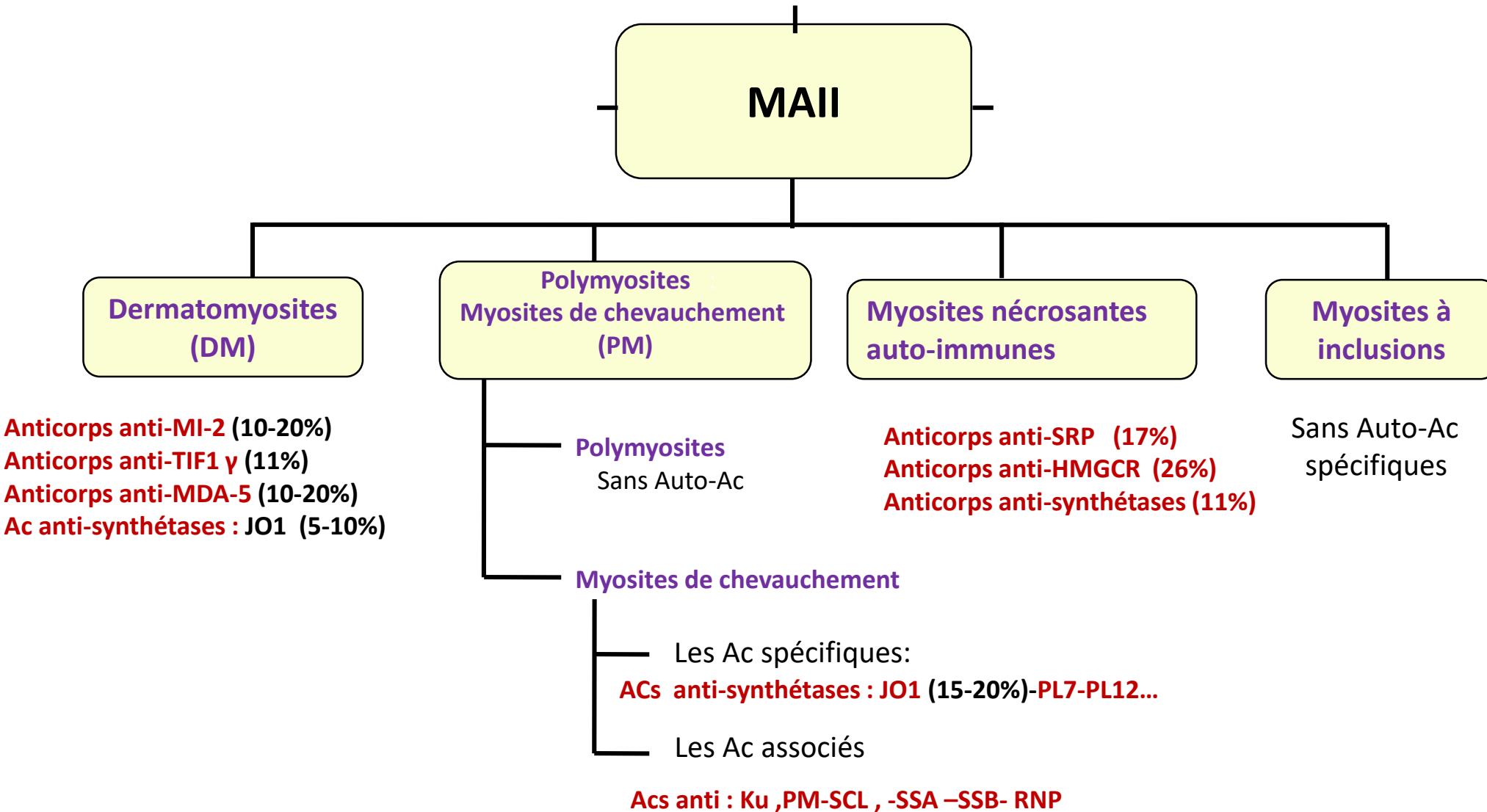
Myopathies acquises inflammatoires idiopathiques

Les myopathies sont définies par la présence :

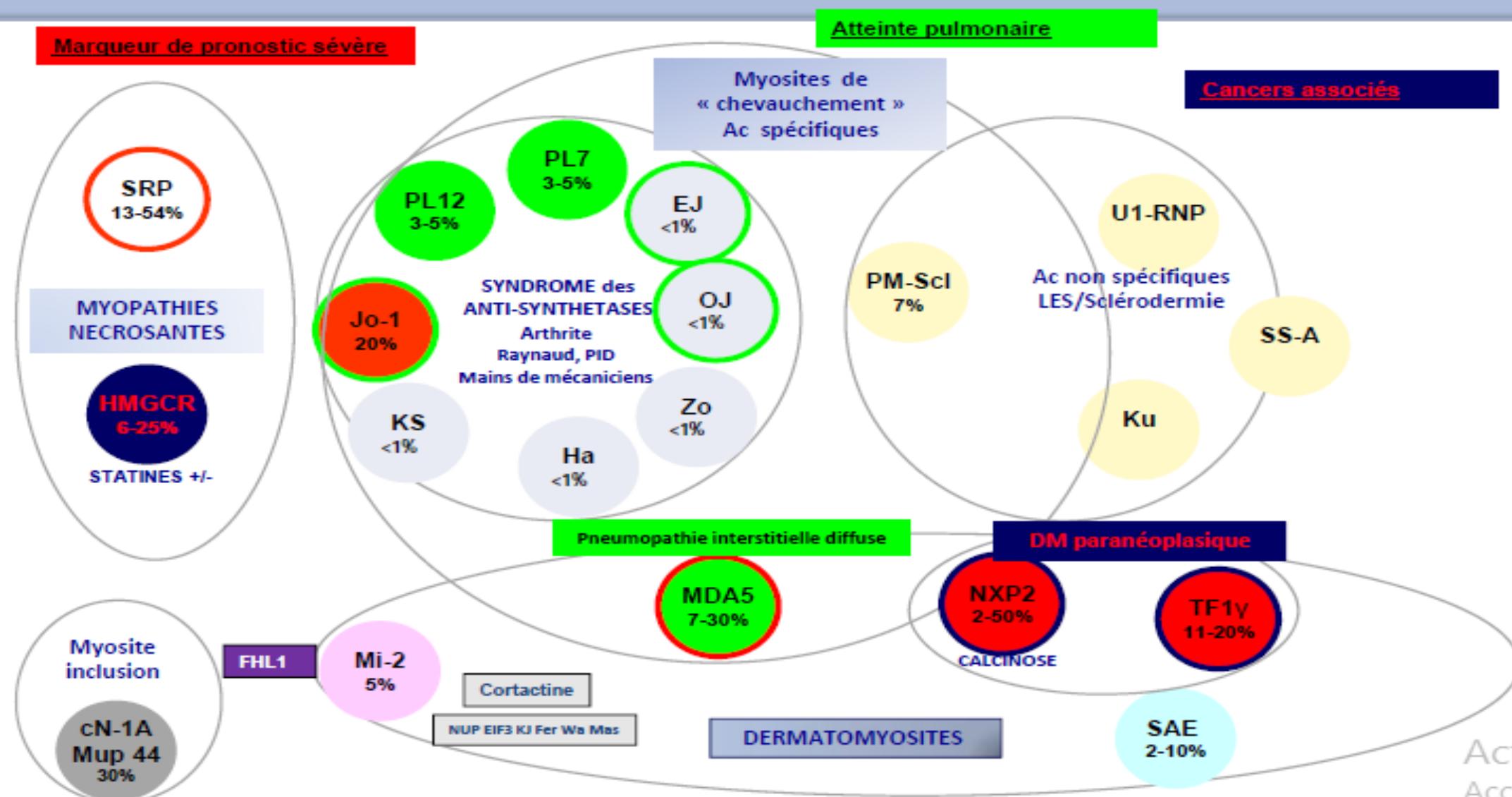
1. De signes fonctionnels musculaires (myalgies, fatigabilité musculaire à l'effort, faiblesse musculaire).
2. Une élévation des enzymes musculaires (créatine kinase[CK])



Myopathies acquises inflammatoires idiopathiques (MAII)



Myopathies acquises inflammatoires idiopathiques (MAII)

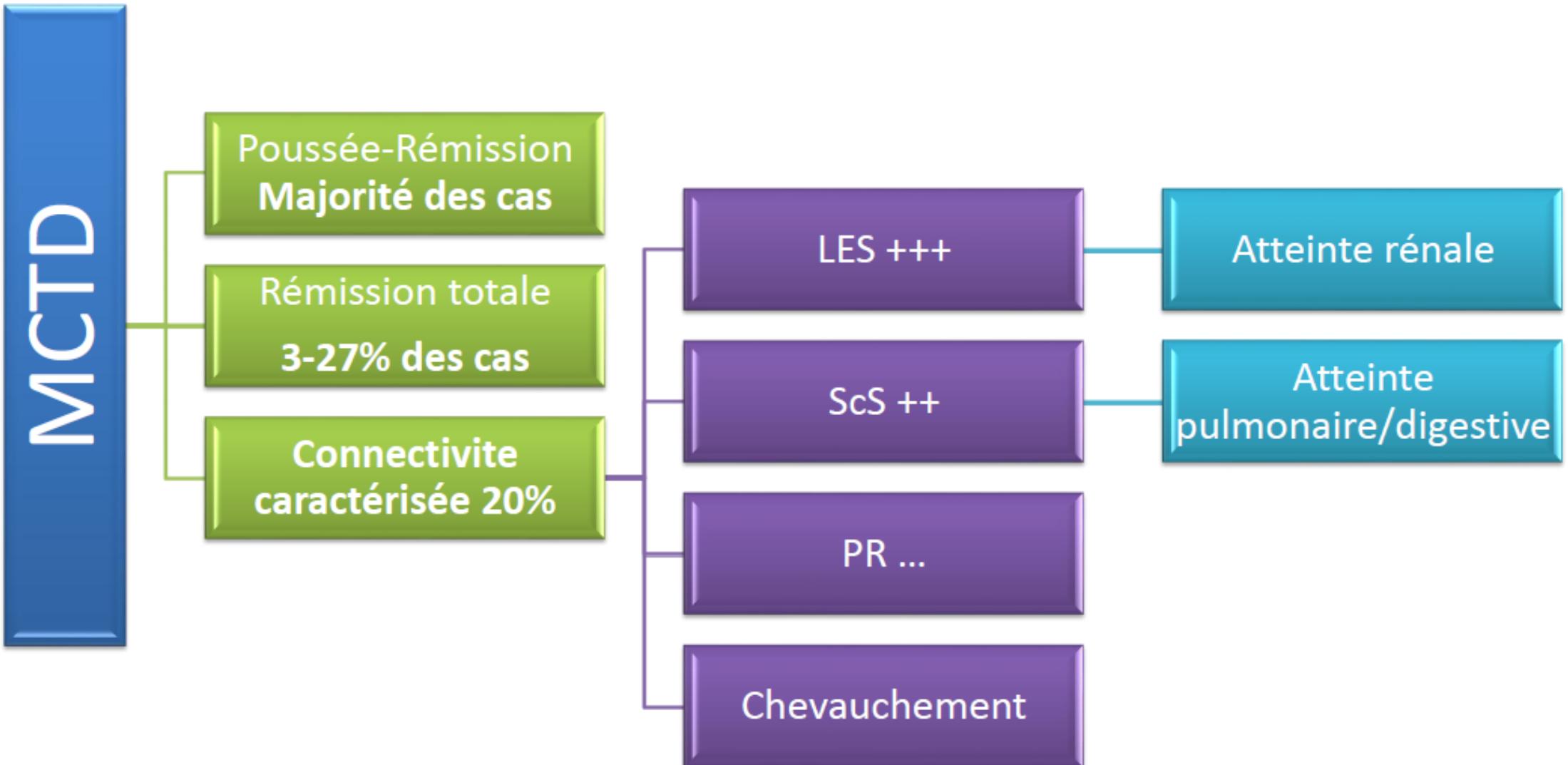


Adapté D'après Betteridge et al. J Inter Med 2016 online
Lega et al. Eur Resp Rev 2015;24:216

Connectivite mixte (MCTD)

- Une entité clinico-biologique dénommée « *Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)* ».
- Caractérisée par *l'association de critères d'au moins 2 connectivites*: LES, Sclérodermie, PM/DM et PR
- Cette connectivite est associée à la production d'un **auto-Ac anti-U1RNP à titre élevé**.

Connectivite mixte (MCTD): Evolution



**RECHERCHE DES AUTO
ANTICORPS LORS D'UNE
SUSPICION D'UNE
CONNECTIVITE**

Connectivites



Production d'auto anticorps qui ciblent

Des antigènes du noyau
AAN=Ac anti nucléaires

Des antigènes du cytoplasme

Autres :
-FR
-ACPA (anti CCP)
-APL

Ac anti cellules

Selon le contexte clinique, les tests de première intention sont:

➡ **Anticorps anti cellules: AAN, anti cytoplasme**

➡ **Facteurs rhumatoïdes / ACPA (anti CCP)**

Quelle démarche adopter pour la recherche des Ac anti cellules ?

1

Dépistage

2

Identification



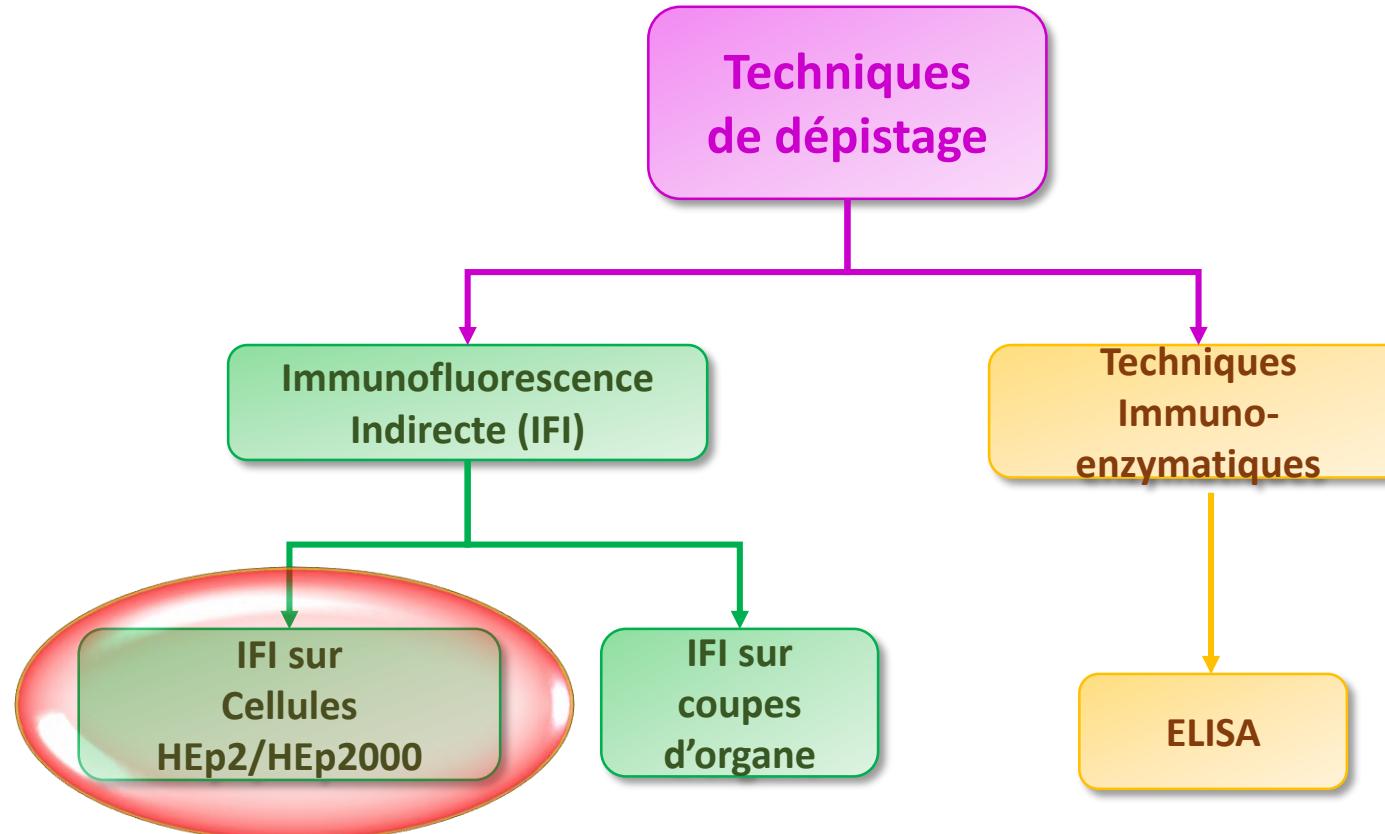
Techniques Poly-spécifiques:

Permettent de déceler simultanément un grand nombre d'auto-Ac.

Techniques Mono-spécifiques

ÉTAPE 1 : DÉPISTAGE

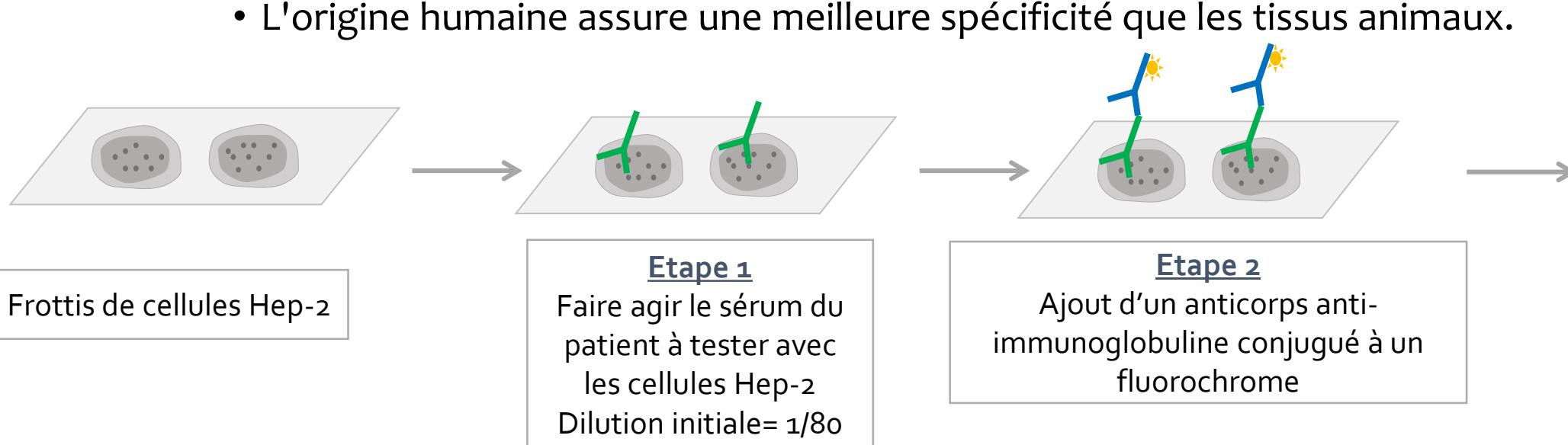
Étape 1 : Dépistage (screening)



Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

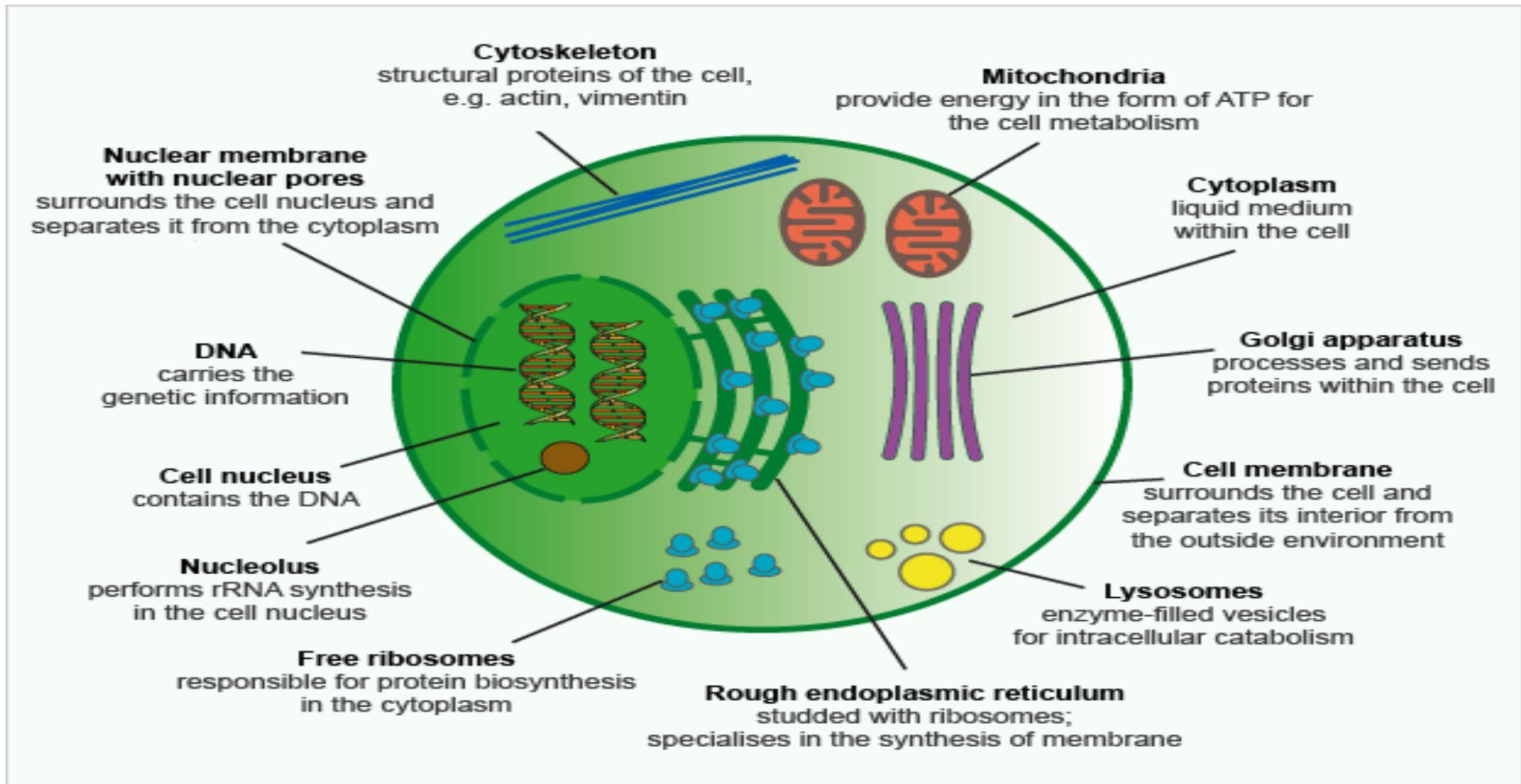
- Cellules HEp2 issues d'une lignée tumorale d'adénocarcinome du larynx humain.
- Cellules HEp2000 → cellules HEp2 transfectées avec le gène SSA 60 KDa.
- Choix du substrat :
 - Rapport nucléocytoplasmique élevé (noyau de grande taille) ;
 - Multiple nucléoles;
 - Cellules à différents stades de division.
 - L'origine humaine assure une meilleure spécificité que les tissus animaux.



Microscope à F*

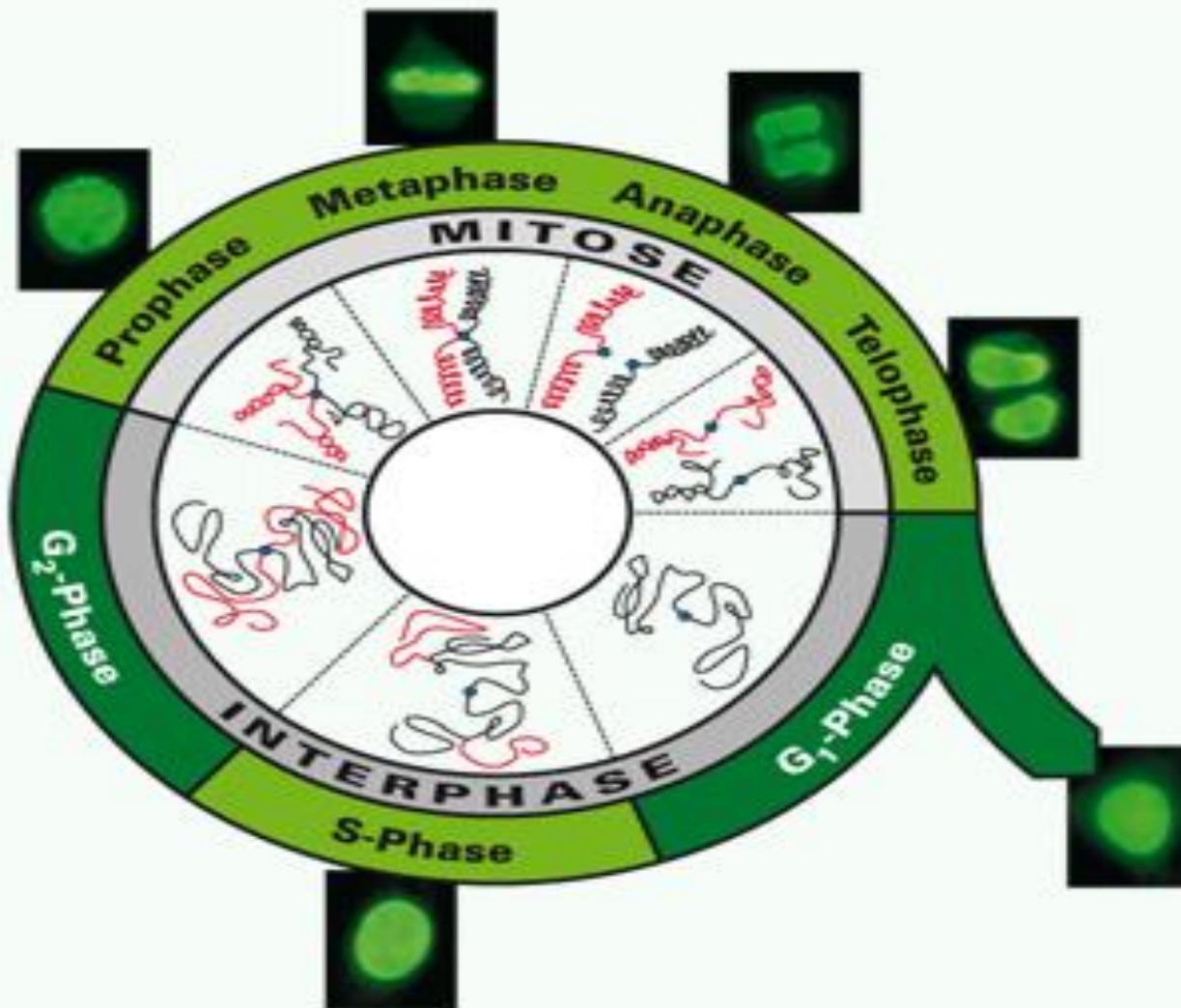
Étape 1 : Dépistage (screening)

Constituants d'une cellules HEp2/HEp2000



Étape 1 : Dépistage (screening)

Rappel des étapes du cycle cellulaire



Étape 1 : Dépistage (screening)

Aspects de Fluorescence les plus fréquemment rencontrés sur HEp2 au cours des connectivites

1

Fluorescence Nucléaire

2

Fluorescence Nucléolaire

3

Fluorescence Cytoplasmique

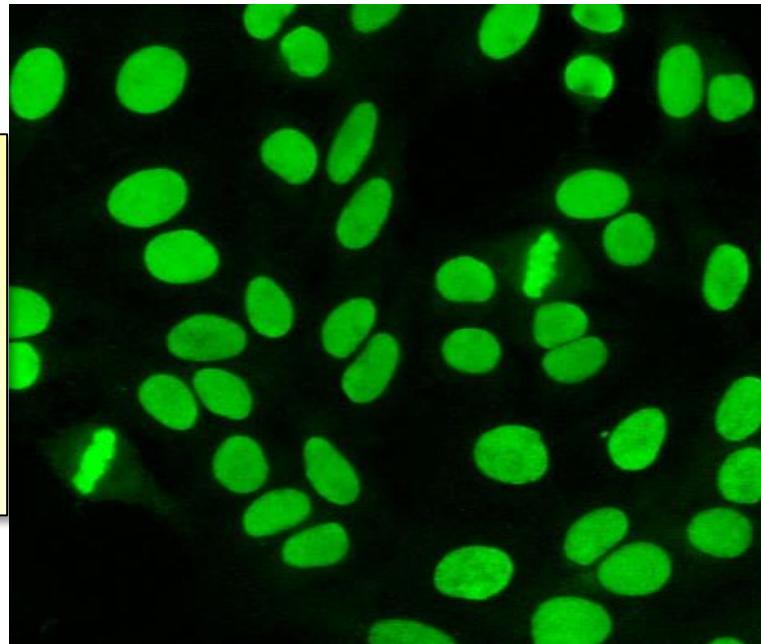
Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

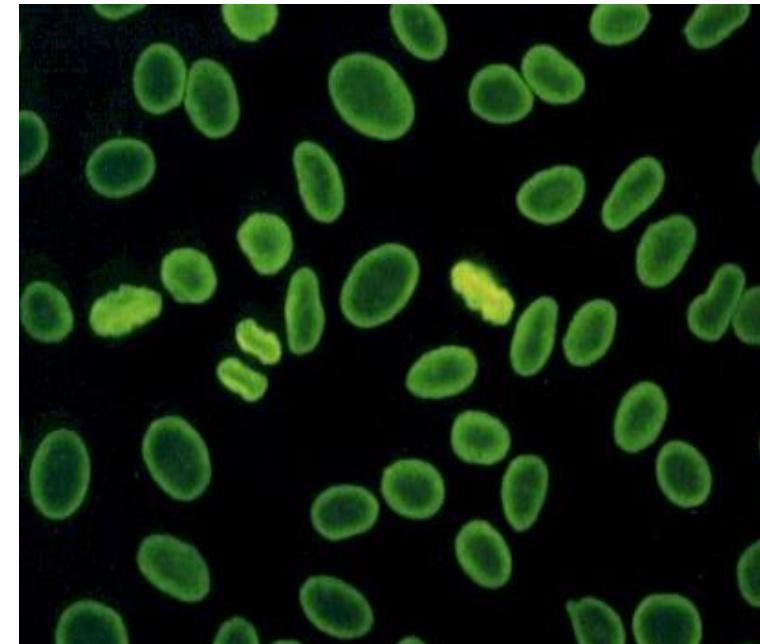
1. Fluorescence Nucléaire

- ✓ Anti DNA natifs
- ✓ Anti nucléosomes
- ✓ Anti Histones

Association. Clinique:
LES
Lupus induit (anti histones)



Homogène



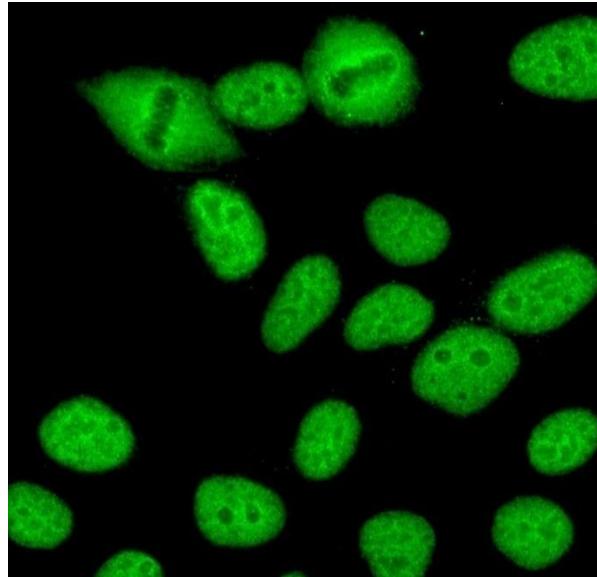
Homogène périphérique

- Fluorescence uniforme du noyau, recouvrant ou non les nucléoles.
- Cellules en mitose (métaphase, anaphase, télophase):
Fluorescence plus importante des chromosomes uniquement.

Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

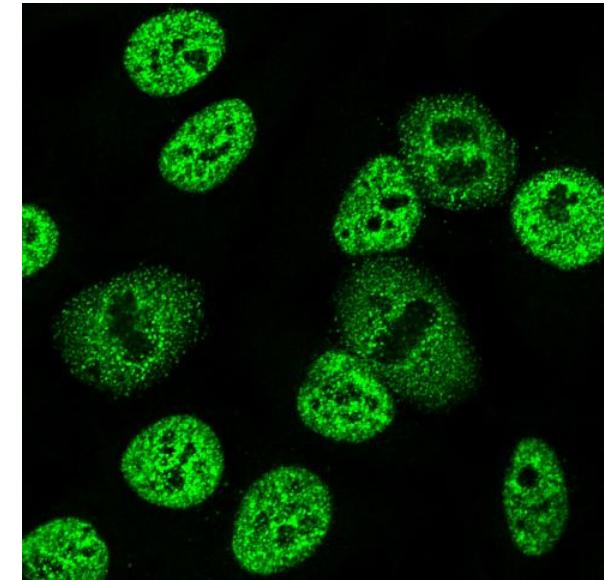
1. Fluorescence Nucléaire



Moucheté à granulations fines

Oriente vers:

- anti SSA/Ro;
- anti SSB/La ;
- anti Mi2
- anti Ku
- anti TIF1 γ



Moucheté à granulations grossières

Oriente vers:

- anti Sm
- anti U1RNP
- ARN polymérase III

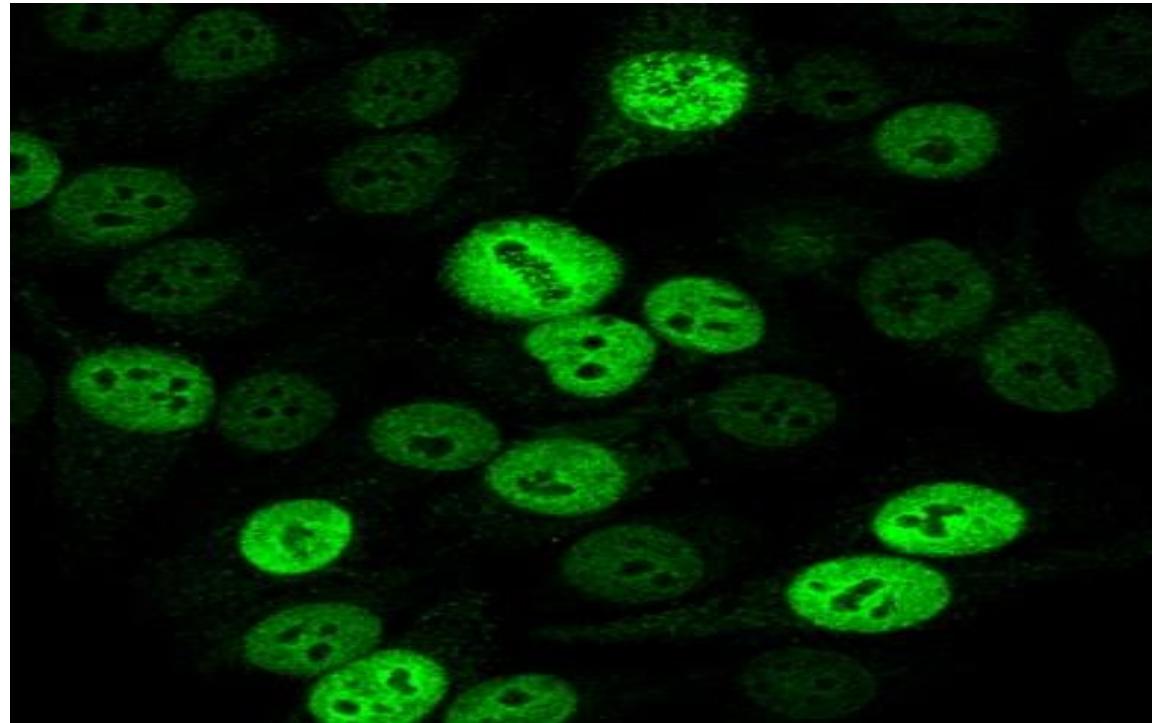
- La fluorescence est de type granulaire, recouvrant la totalité du noyau. Les granulations peuvent être grossières ou au contraire fines.
- Au niveau des cellules en mitose, la région chromosomique n'est pas marquée

Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

1. Fluorescence Nucléaire

Ass. Clin. :
Très spécifique de LES



Anti-PCNA proliferating cell nuclear antigen

- Une fluorescence nucléaire mouchetée pléomorphe.

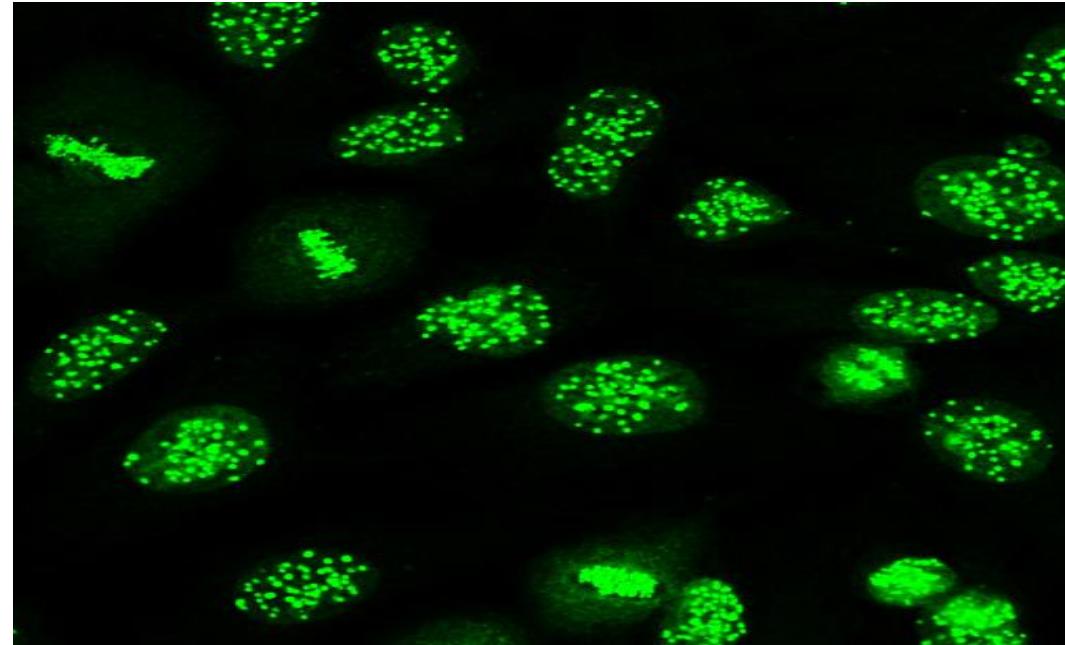
Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

1. Fluorescence Nucléaire

Antigène :

- CENP B (80 KDa)
++++
- CENP A (17KDa)
- CENP C (140 KDa)



Ass. Clin. :

- Sclérodermie (60%)
- Sd de Reynolds: CBP+ Sclérodermie

Anti-Centromère

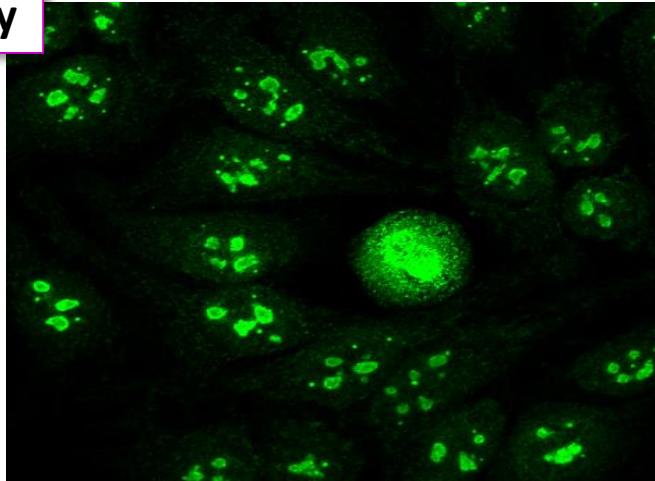
- 46 grains brillants, ovoïdes, répartis dans le noyau des cellules en interphase.
- Dans les cellules en mitose, ces granules sont regroupés dans la région chromosomique.

Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

2. Fluorescence Nucléolaire

Clumpy

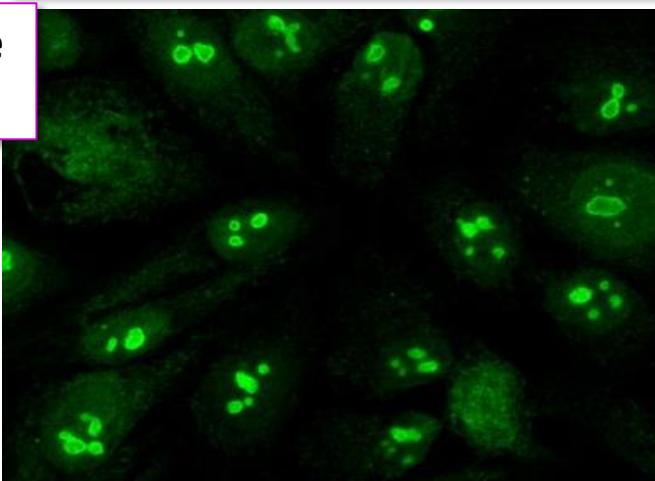


Ag :
Fibrillarine
Ass. Clin. :
Sclérodermie
(HTAP)

Nucléolaire
Moucheté

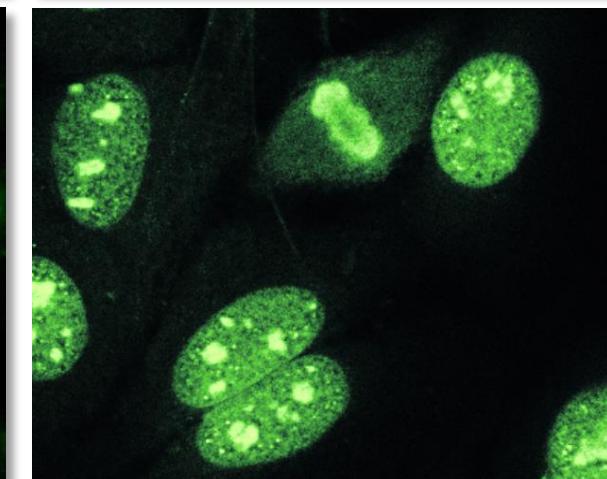
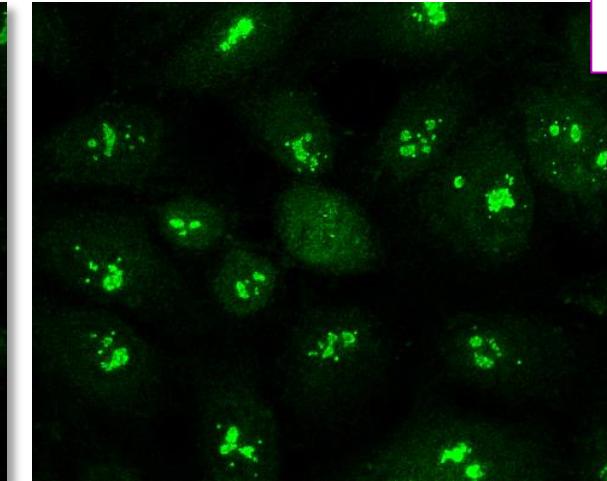
Ag : ARN Polymérase I
Ass. Clin. :
Sclérodermie

Nucléolaire
Homogène



Anti PM/Scl
Ass. Clin. :
PM,
Sclérodermie

Nucléolaire
+
Homogène



Anti Scl 70
Ag : Topo-isomerase I
Ass. Clin. :
Sclérodermie

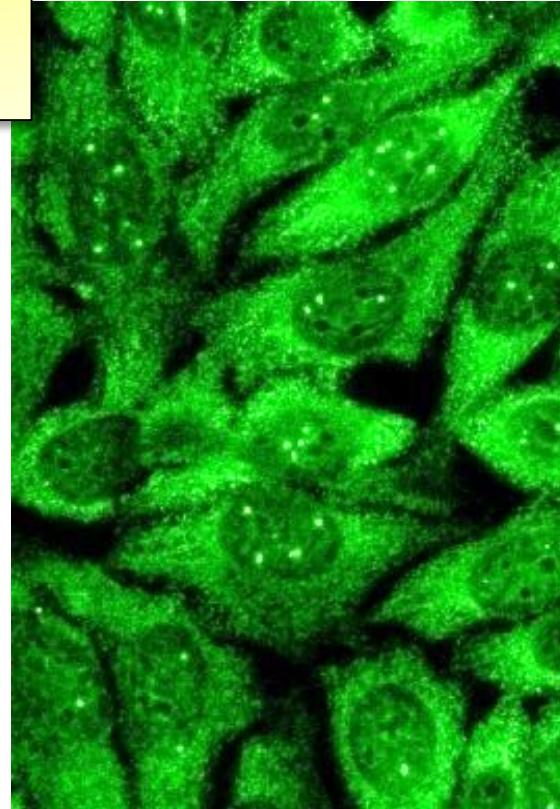
Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

3. Fluorescence Cytoplasmique

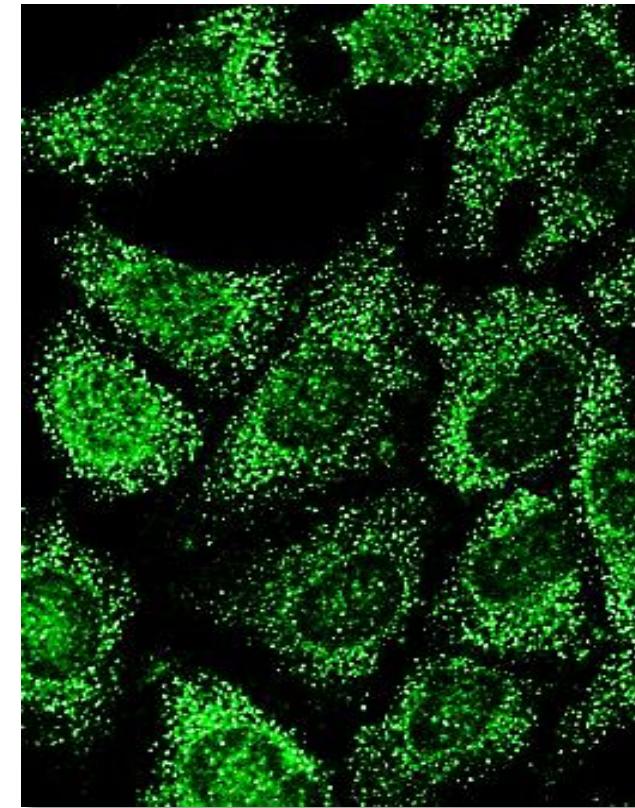
Ass. Clin. :

- LES (Neuro-lupus)



Anti-Ribosome P

Ass. Clin. :
• PM/DPM



Anti-Jo1

Étape 1 : Dépistage (screening)

IFI sur cellules HEp2/HEp2000

- Déterminer le titre des auto Ac sur HEp2:HEp2000:

Dilution initiale du sérum
à 1:80

Si fluorescence positive



Effectuer plusieurs dilutions du sérum du 1:2 au 1:2
(1:160, 1/320, 1/640, 1/1280...) et noter la dernière dilution
donnant une fluorescence positive

=

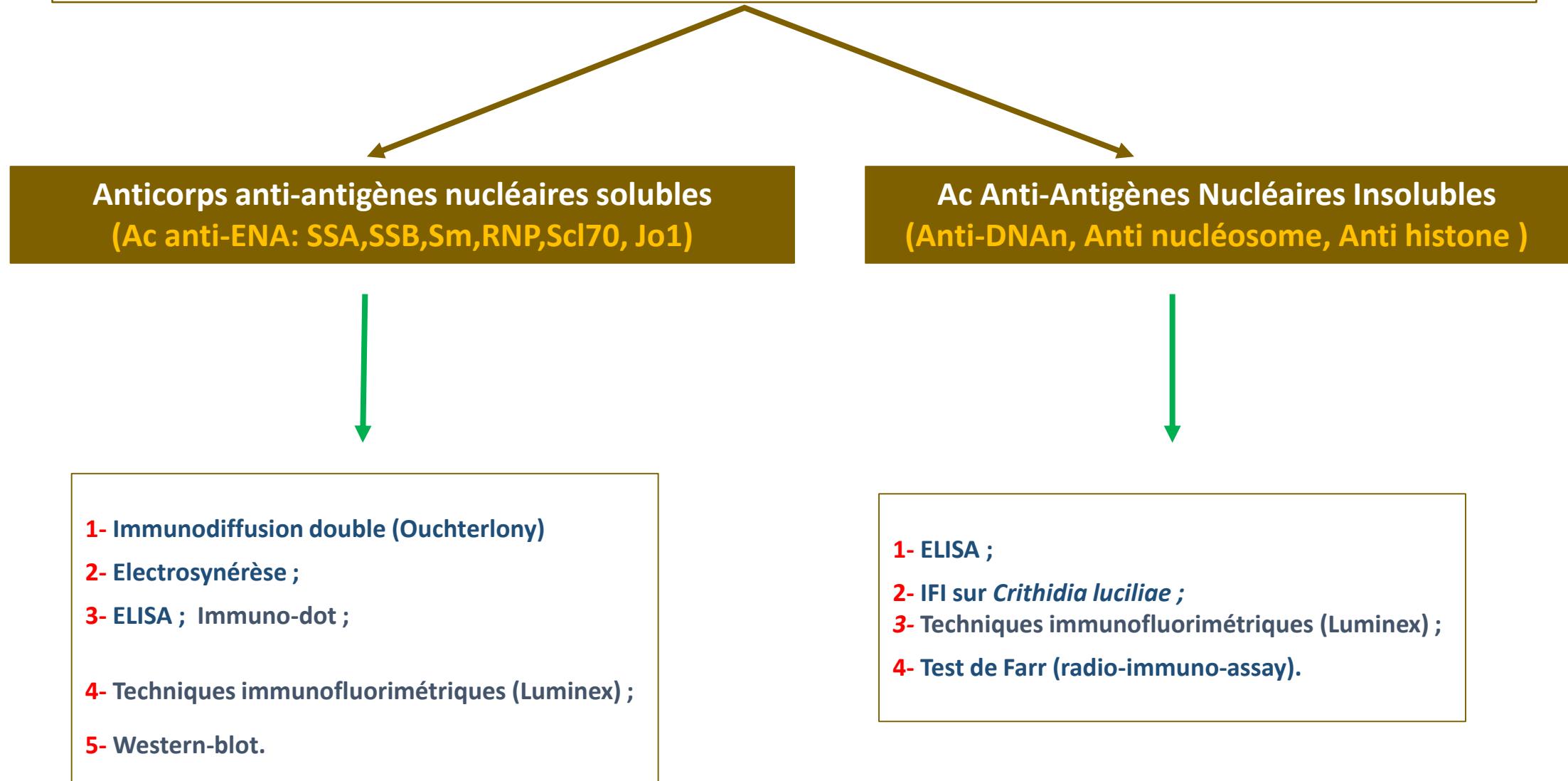
Titre des auto Ac: ex: 1/640

ÉTAPE 2 : IDENTIFICATION DES CIBLES ANTIGÉNIQUES DES AUTO AC



Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

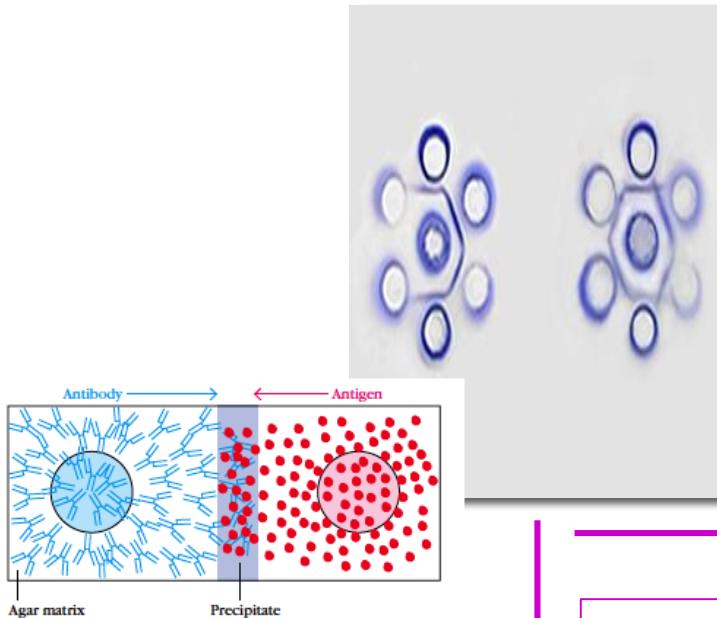
Techniques d'identification des Anticorps anti-Antigènes Nucléaires (AAN)



Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

Ac anti-antigènes nucléaires solubles ENA

Ouchterlony



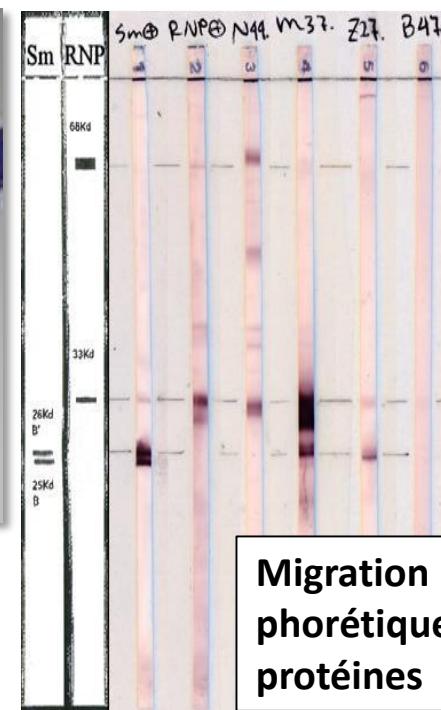
ELISA



Immuno-dot



Western blot



Dépistage des ENA

Migration
électro-
phorétique
des
protéines

Identification

Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

Ac anti-anticorps nucléaires solubles ENA

Technique immunofluorimétrique (Luminex®)

Chaque bille qui porte un code couleur donné passe dans le faisceau de deux lasers d'un cytomètre, appelé également Fluorimètre en Flux.

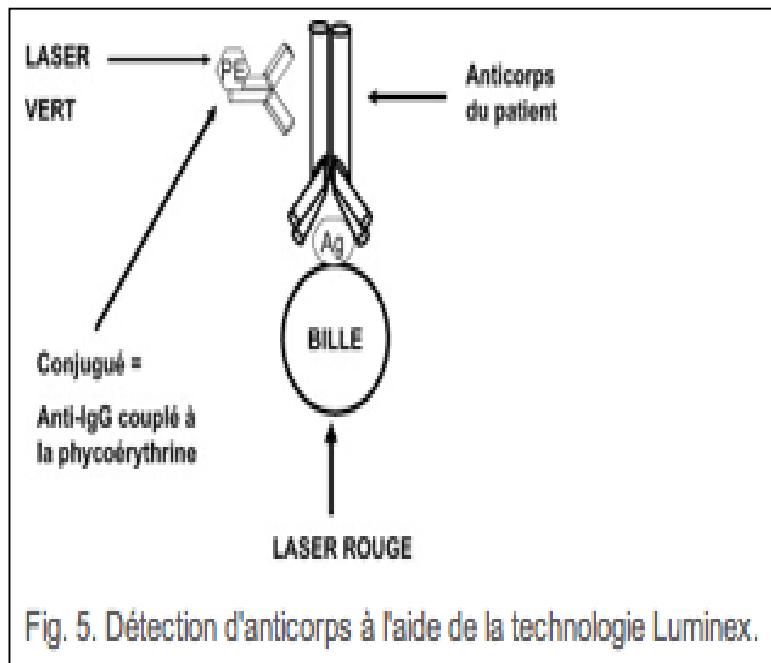
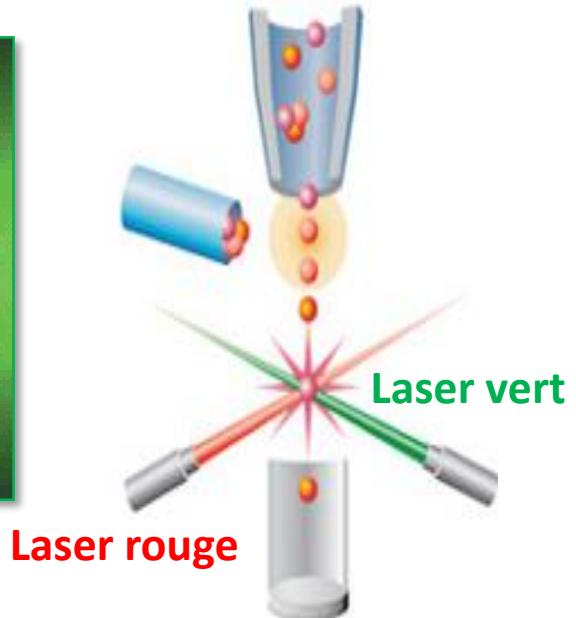
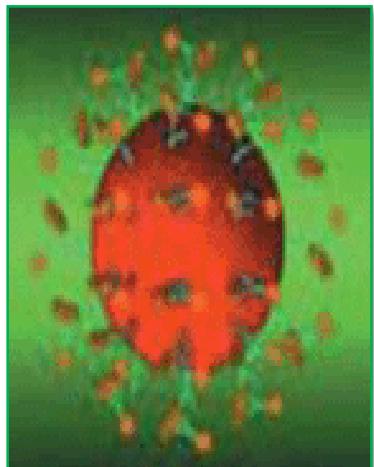


Fig. 5. Détection d'anticorps à l'aide de la technologie Luminex.

Le laser rouge (635 nm) identifie le code couleur de la bille, donc, l'auto-antigène par sa fluorescence intrinsèque.

Le laser vert (532 nm) mesure la quantité de conjugué, donc, d'AAN fixés à la surface de la bille.

Antigène	Nature de l'antigène
SSA	Purifié (Thymus de veau) SSA 60 KDa SSA 52 KDa (TRIM21)
SSB	Recombinant 30-47KDa
Sm	Recombinant BB'
RNP	Recombinant A, C 68KDa
Scl70	Recombinant 102KDa
Jo1	Recombinant 58KDa
Ribosome	Purifié(thymus de lapin)

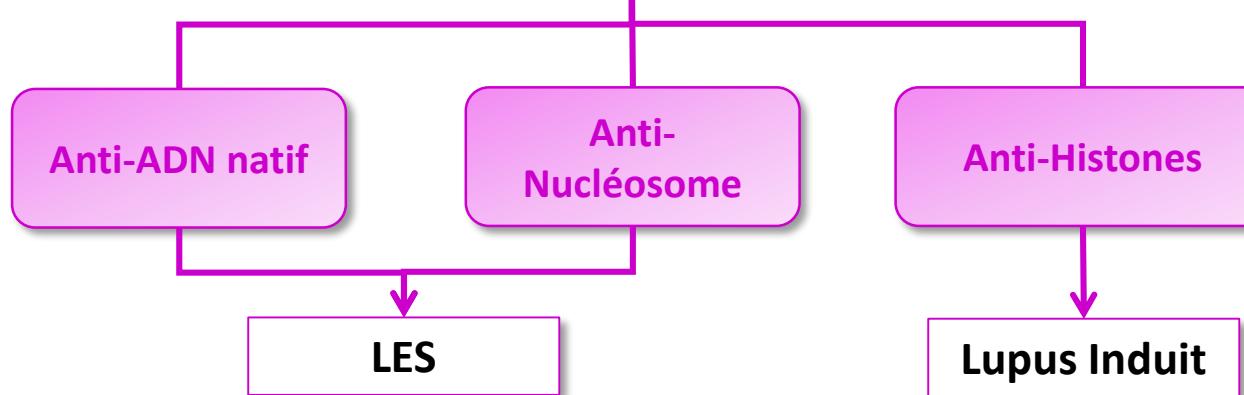
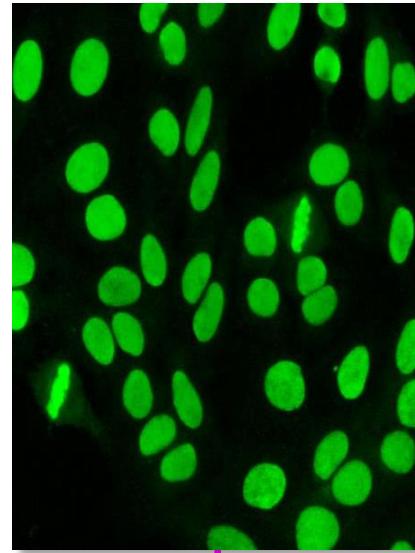
Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

Comparaison entre les différentes techniques d'identification

Technique	Épitope	Avantages	Inconvénients
Immuno diffusion double (IDD)	Conformationnel Linéaire	<ul style="list-style-type: none"> •Spécificité ↗ •Analyse simultané plusieurs Ag •Identifie de nouvelles cibles antigéniques 	<ul style="list-style-type: none"> •Longue •Sensibilité ↘ •Interprétation subjective
Électro-synthèse (CIE)	Conformationnel Linéaire	<ul style="list-style-type: none"> •Spécificité ↗ •Analyse simultanée de plusieurs Ag •Identifie de nouveaux Ag 	<ul style="list-style-type: none"> •Sensibilité ↘ •Interprétation subjective
ELISA	Conformationnel Linéaire	<ul style="list-style-type: none"> •Automatisable •Quantitative •Rapide •Sensibilité ↗ •Détermination des isotypes •Moins opérateur-dépendant 	<ul style="list-style-type: none"> •Faux positifs
Immuno- dot	Linéaire	<ul style="list-style-type: none"> •Spécificité ↗ •Identifie de nouveaux Ag 	<ul style="list-style-type: none"> •Sensibilité ↘
Luminex®	Conformationnel Linéaire	<ul style="list-style-type: none"> •Automatisable •Rapide, reproduitble •Analyse simultanée de plusieurs Ag •Quantitatif, sensible et spécifique 	<ul style="list-style-type: none"> •Ne détecte pas les nouveaux antigènes

Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

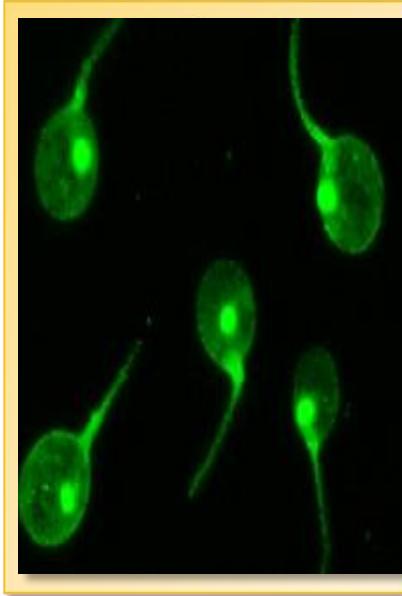
Ac anti-antigènes nucléaires insolubles



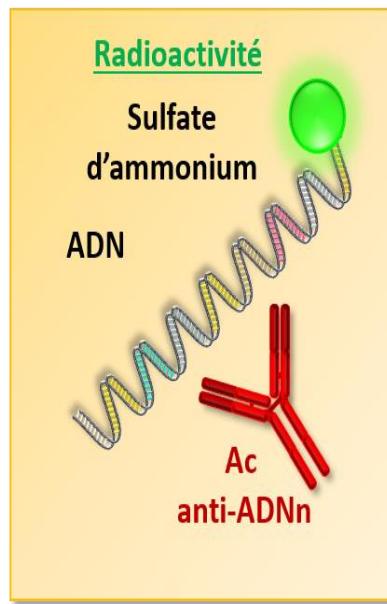
Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

Ac anti-antigènes nucléaires insolubles

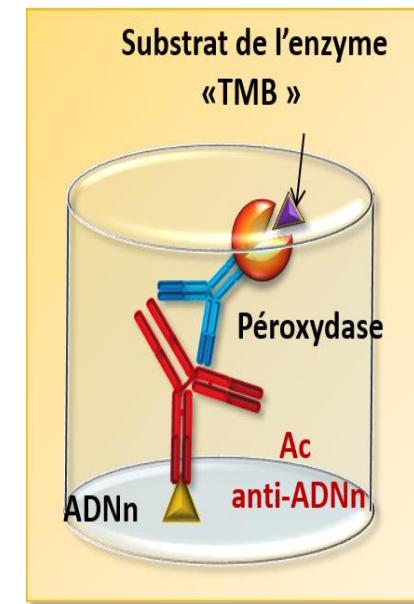
IFI sur Crithidia Luciliae



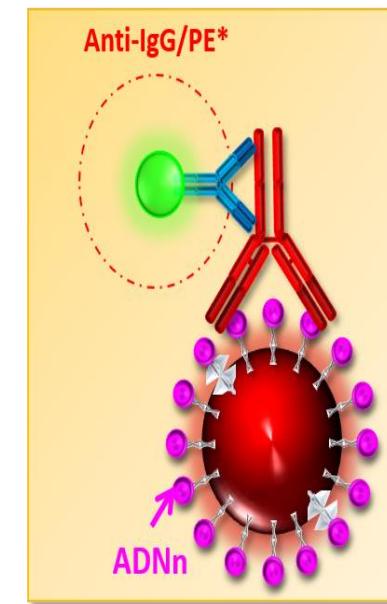
Test de Farr



DNA-LISA de haute avidité



Multiplex



anti-DNA avidity

LOW

HIGH

ELISA

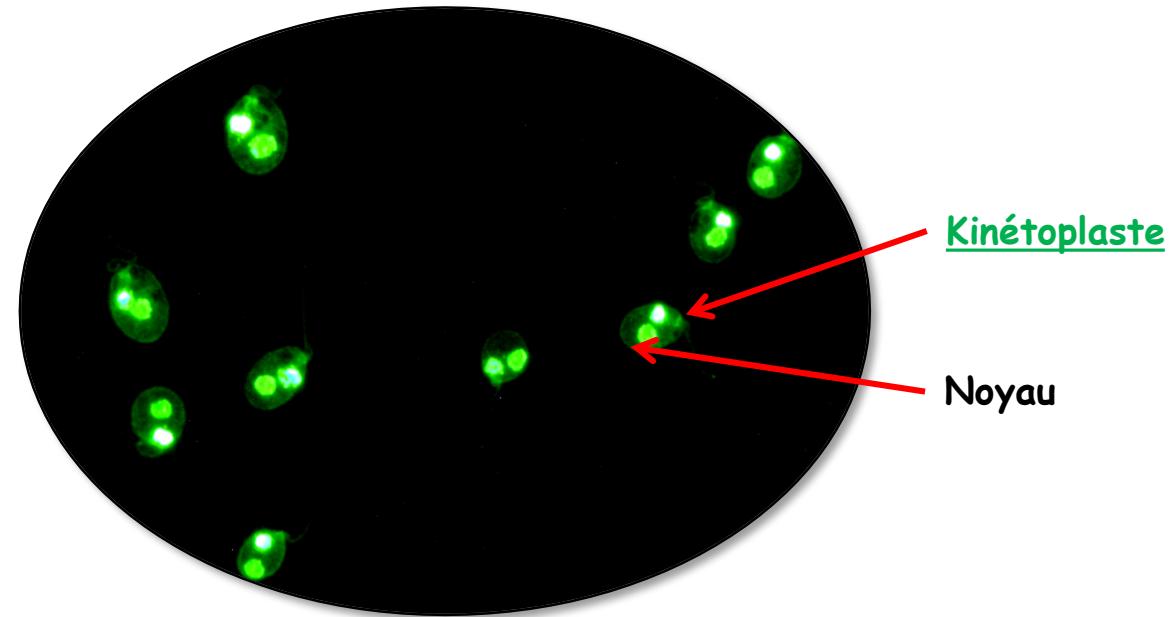
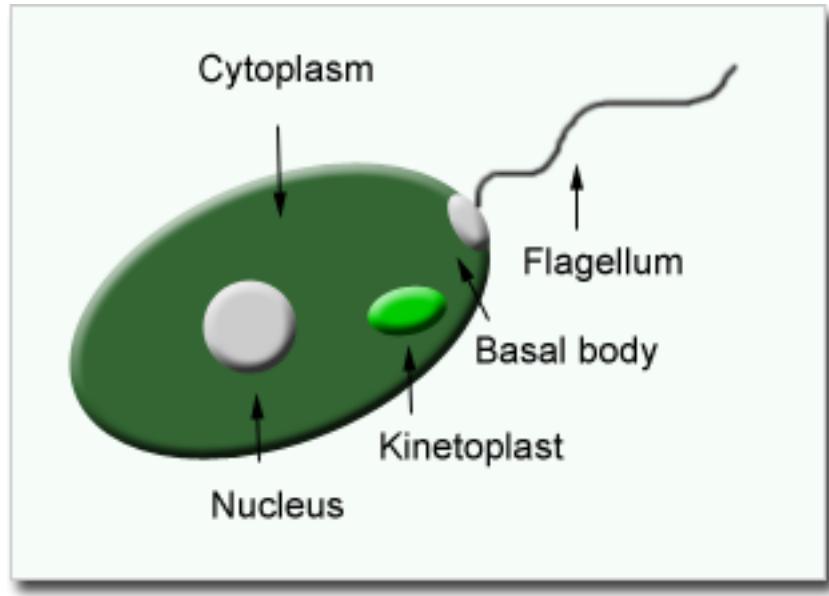
CLIFT

Farr assay

Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

Ac anti-antigènes nucléaires insolubles

IFI sur *Crithidia Luciliae*



Crithidia Luciliae : Parasite de mouche

Possède un Kinétoplaste:

→ ADN natif double brin

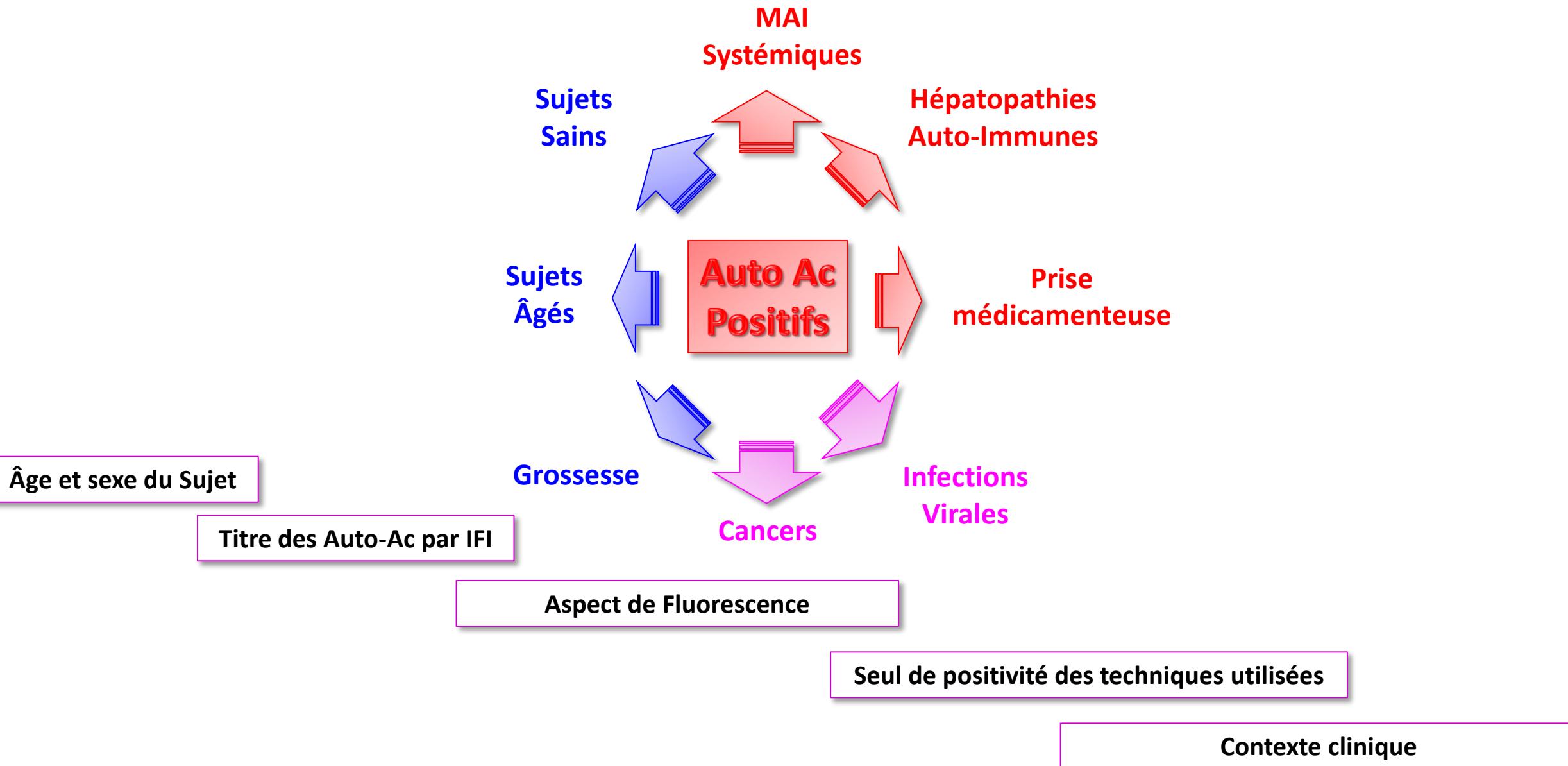
POSITIF > 1/10 → titration.

Étape 2 : Identification des cibles antigéniques

Ac anti-antigènes nucléaires insolubles

	Technologie multiplex	IFI sur <i>Crithidia luciliae</i>	DNA-LISA
Principe	Fluorimétrie en flux	Immunofluorescence Indirecte	Technique Immuno-enzymatique
Antigène	Billes en polystyrène recouvertes d'ADN natif	Parasites <i>Crithidia luciliae</i>	ADN natif
Origine	Thymus de veau	Parasites de mouche (Protozoaires)	Thymus de veau
Conjugué	Anti-sérum de chèvre anti-IgG humaines couplé à la PE	Anti-sérum de mouton anti-IgG humaines couplé au FITC	Anti-sérum de mouton anti-IgG humaines couplé à la Peroxydase
Sensibilité	++++	+/-	++++
Spécificité	++++	++++	+++

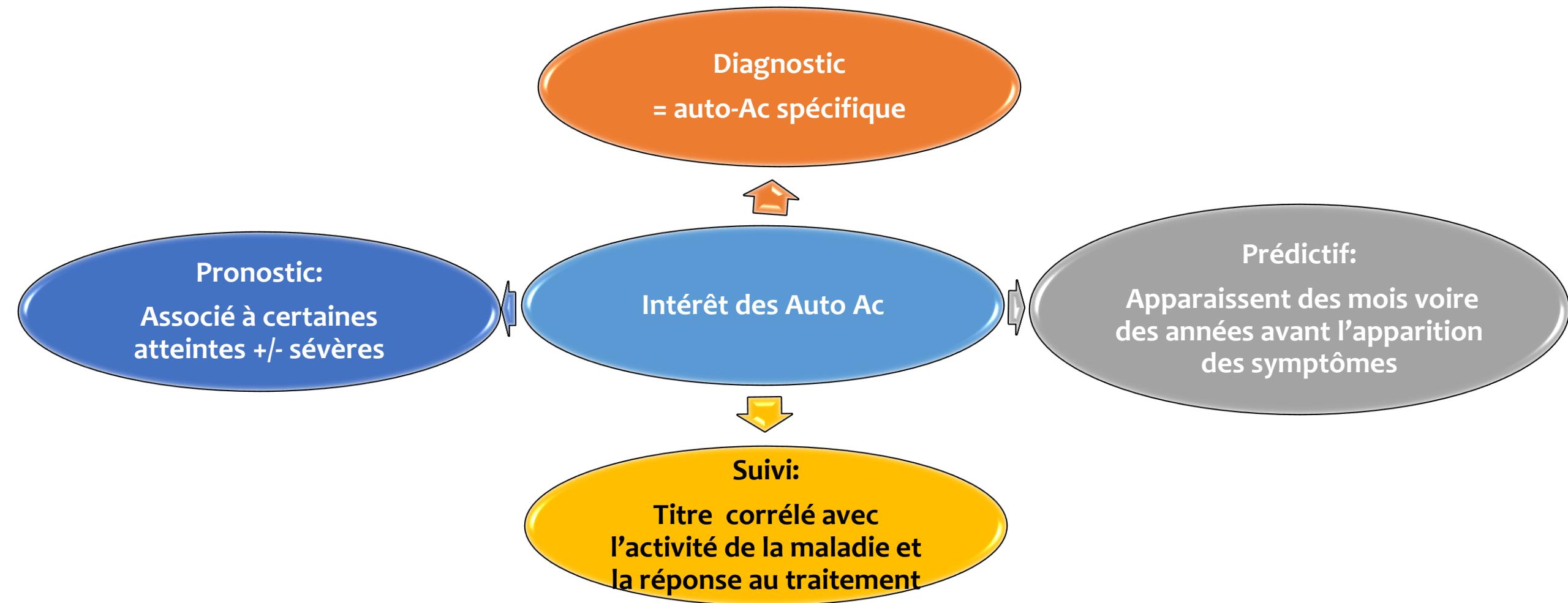
Résultats & Interprétation



Associations Cliniques

Aspect	Cibles Antigéniques	Pathologies associées
Homogène	DNA Nucléosome Histone	LES LES Lupus induit
Moucheté	SSA SSB Sm U1-RNP Ku Mi-2 RNA polymérase III	LES, LES néonatal, Syndrome de Sjögren LES, LES néonatal, Syndrome de Sjögren LES MCTD, LES LES, Polymyosite/Sclérodermie Dermatomyosite Sclérodermie
Nucléolaire	Fibrillarine, NOR-90, SCL70 PM/Scl(70-100)	Sclérodermie Polymyosite/Sclérodermie
Centromérique	CENP-A, CENP-B, CENP-C	Sclérodermie
PCNA	PCNA	LES
Cytoplasmique	Jo1, PL7, PL12...: tRNA synthétase Ribosome P Appareil de Golgi	Syndrome des anti-synthétases LES/Neuro-lupus SGS

Intérêt des Auto-Ac



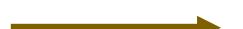
Intérêt des Auto-Ac

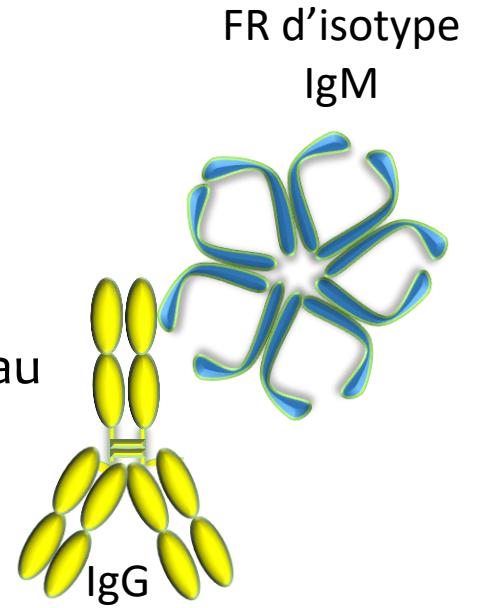
Ac anti -	Maladies associée et prévalence (principales)	Signification cliniques
ADNdb	LES : 60-70%	Valeur diagnostique et pronostique et suivi
Histones	Pathologies diverses	Sans intérêt en pathologie
Nucléosome	LES : 67-85%	Valeur diagnostique et prédictive
Ro/SS-A 60	SGS: 30-70% , LES :20-30%	Valeur diagnostique
La/SS-B	SGS: 30-40% , LES :10-20%	Valeur diagnostique
U1-RNP	Connectivite mixte : 100%	Valeur diagnostique
Sm (D)	LES: 2 à 10% <u>chez caucasiens</u>	Valeur diagnostique +++
PCNA	LES: 2-5%	Valeur diagnostique +++
Mi-2	Dermatomyosites : 10-20%	Valeur diagnostique
PM-Scl	Myosite-sclérodermie: 25%	Valeur diagnostique et pronostique
Scl-70	Sclérodermie systémique :20-75%	Valeur diagnostique +++
ARNt synthetase (Jo-1,PL7,PL12..)	Polymyosites : 25-30%	Valeur diagnostique et pronostique

Recherche du facteur rhumatoïde (FR)

Définition du FR:

- C'est un auto-Ac dirigé contre le fragment Fc des IgG,
- Retrouvé chez les malades atteints de PR ou ils favorisent l'inflammation au niveau synovial,
- Retrouvé aussi dans d'autres connectivites (SS, LED...).
- Isotype :

- IgM (++)  Latex, Waaler-Rose, Néphélémétrie laser, ELISA
- IgG, IgA (+/-)  ELISA



Recherche du facteur rhumatoïde (FR)

Techniques de recherche:

Technique	Principe	Isotypes	IgG	Sensibilité	Spécificité	Quantitative
Latex	Agglutination	IgM	Humaines	75%	75%	NON
Waaler rose			Animales	65%	90%	NON
Néphéliémétrie Laser	Immunoprécipitation en milieu liquide	IgM	Humaines et/ou animales	80%	90%	OUI
Elisa	Immuno-enzymatique	IgM, IgA ou IgG	Humaines et/ou animales	75_85% origine du substrat	90%	OUI

Techniques quantitatives recommandées

Recherche du facteur rhumatoïde (FR)

Fréquence des facteurs rhumatoïdes (en %) :

Polyarthrite rhumatoïde	60 - 80
Gougerot-Sjögren	70 - 90
Lupus érythémateux disséminé	25 - 40
Sclérodermie	20 - 30
Périartérite noueuse	10 - 20
Syndrome lymphoprolifératif	10 - 20
Fibrose pulmonaire	10 - 30
Affection autoimmune du foie	10 - 50
Endocardite infectieuse	30 - 50
Leishmaniose	50 - 80
Hépatite C chronique	50 - 75
Syphilis	15 - 25
Infections virales (EBV...)	20 - 60
Sujets «normaux» <30ans	1
30-65ans	5
>65ans	15

Manque de spécificité =
Nécessité de lui associer la recherche des ACPA pour le diagnostic de la PR

Intérêt pronostic:
- Associé à l'apparition des manifestations extra-articulaires
- Associés aux formes destructrices et érosives à titre élevé

Rôle pathogène:
Favorise l'inflammation au niveau de la membrane synoviale

Recherche des ACPA

- Ac anti peptides cycliques citrullinés d'isotype IgG = anti CCP
- Techniques de recherche:
ELISA, Luminex, chimiluminescence
- Sensibilité: 67% et augmente avec l'évolution de la PR, Spécificité :95%

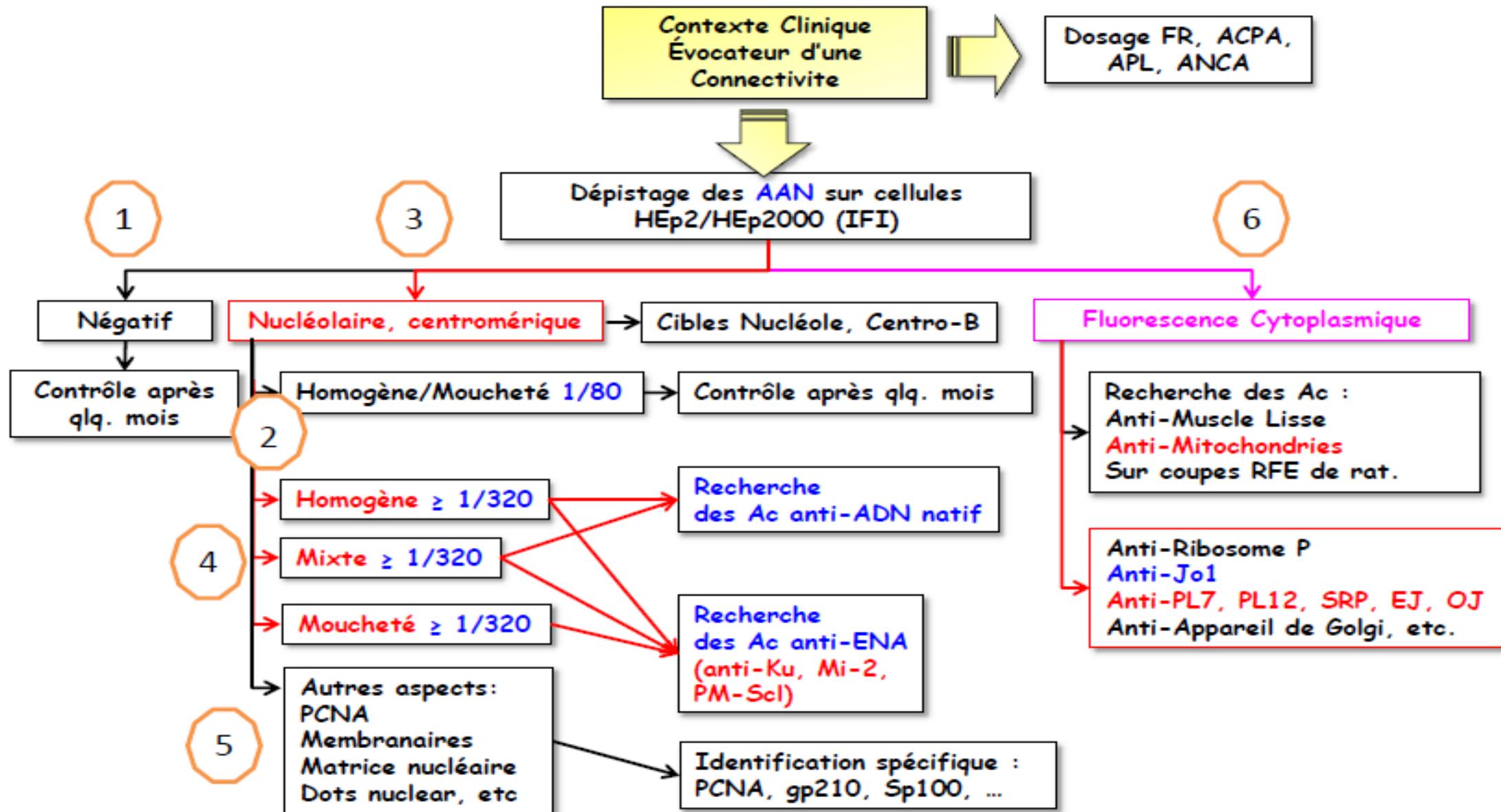
Intérêt diagnostic de la PR

Intérêt pronostic :
Associé à des formes érosives et déformantes de PR

Rôle pathogène:
Favorise l'inflammation au niveau de la membrane synoviale

Intérêt prédictif:
Précède l'apparition des signes cliniques de la PR de plusieurs années.

Récapitulation





Merci pour

votre attention