

Pneumopathies interstitielles: qu'attendre des investigations immunologiques

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,
Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris
Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



Fibrose pulmonaire d'allure idiopathique : quelles maladies systémiques rechercher ?

- **Sclérodermie systémique**
- **Syndrome de Sjögren**
- **Myopathies inflammatoires**
- **Polyarthrite rhumatoïde**
- **Syndrome SHARP/connectivites mixtes**
- **Lupus érythémateux systémique**

- **Vascularites ANCA-positives**

PID: quels autoanticorps ?

- Ac anti-nucléaires
- Ac anti-ADN natif double brin
- Ac anti-ECT
- Anti-JO1
- Facteur rhumatoïde, anti-CCP
- ANCA (anti-MPO)

- Ac anti-périplakine

Anticorps anti-nucléaires

- Titre: $\geq 1/160$

- Répartition:

 - homogène

 - mouchetée

 - nucléolaire

 - centromérique

➤ Pas de corrélation entre le titre des AAN et la sévérité de la maladie (lupus érythémateux systémique)

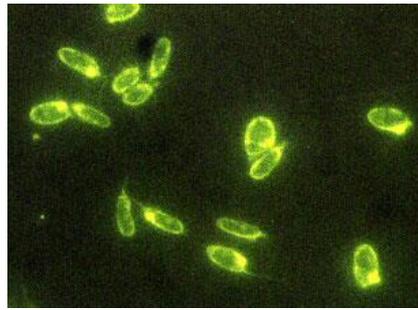
➤ Les aspects en IFI manquent de spécificité, chevauchement entre les différents aspects de fluorescence

Sensibilité et spécificité des anticorps anti-nucléaires au cours de certaines connectivites

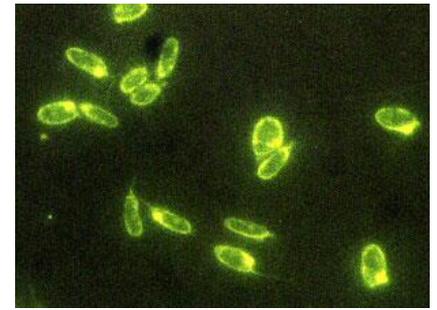
Table 1. Sensitivity and specificity of antinuclear antibody (ANA) tests in certain connective tissue diseases.¹

Disease	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Polymyositis/dermatomyositis	61	63
Rheumatoid arthritis	41	56
Scleroderma	85	54
Secondary Raynaud	64	41
Sjögren's syndrome	48	52
Systemic lupus erythematosus	93	57

➤ **Faible spécificité des AAN au cours des connectivites**



Anti-ADN natif



- Ne faire les anti-ADN et anti-ECT que lorsque les AAN sont positifs (sauf exception)
- Interprétation du résultat des anti-ADN en fonction de la technique et du contexte clinique (*Chritidia luciliae*, Test de Farr*, ELISA « maison »)
- Seules les IgG anti-ADN ont une valeur diagnostique
- Titre des anti-ADN: marqueur d'activité du LED
- L'absence d'anti-ADN n'élimine pas le diagnostic de LED (faible valeur prédictive négative).

Sensibilité et spécificité des anticorps anti-nucléaires

Antigène	Associated Condition	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Anticentromere	Limited cutaneous systemic sclerosis	65	99.9
Anti-dsDNA antibody	Systemic lupus erythematosus	57	97
Anti-SSB/La antibody	Sjögren's, subacute cutaneous lupus erythematosus, neonatal lupus syndrome	16-40	94
Anti-SSA/Ro antibody	Sjögren's, subacute cutaneous lupus erythematosus, neonatal lupus syndrome	8-70	87
Anti-Smooth muscle antibody	Systemic lupus erythematosus	25-30	High*
Anti-U3-RNP antibody	Scleroderma	12	96
Scl-70	Systemic sclerosis	20	100

* Precise data not available.

➤ **Anti-antigène nucléaire soluble: forte spécificité au cours des collagénoses**

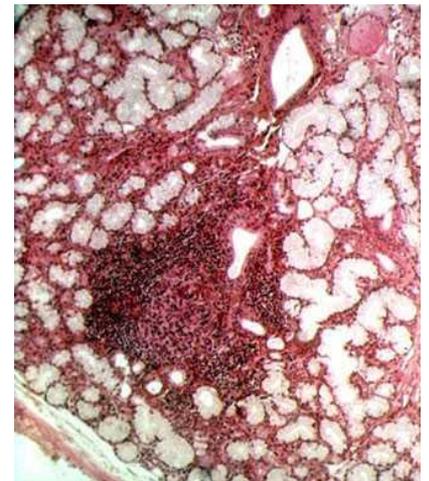
SGS: critères diagnostiques (critères Européens)

1. Symptômes oculaires
2. Symptômes buccaux
3. Signes cliniques ophtalmologiques
4. Atteinte des glandes salivaires (flux, scinti)

5. BGSA

6. Anticorps anti-SSA ou anti-SSB

4/6 critères et au moins critère 5 ou 6
présents



2013 classification criteria for SSc: an ACR/EULAR collaborative initiative (I)

- Skin thickening of the fingers extending proximal to the metacarpophalangeal joints: SSc;
- If that is not present, 7 additive items apply:
 - skin thickening of the fingers,
 - fingertip lesions,
 - telangiectasia,
 - abnormal nailfold capillaries,
 - interstitial lung disease or pulmonary arterial hypertension,
 - Raynaud's phenomenon,
 - SSc-related autoantibodies.

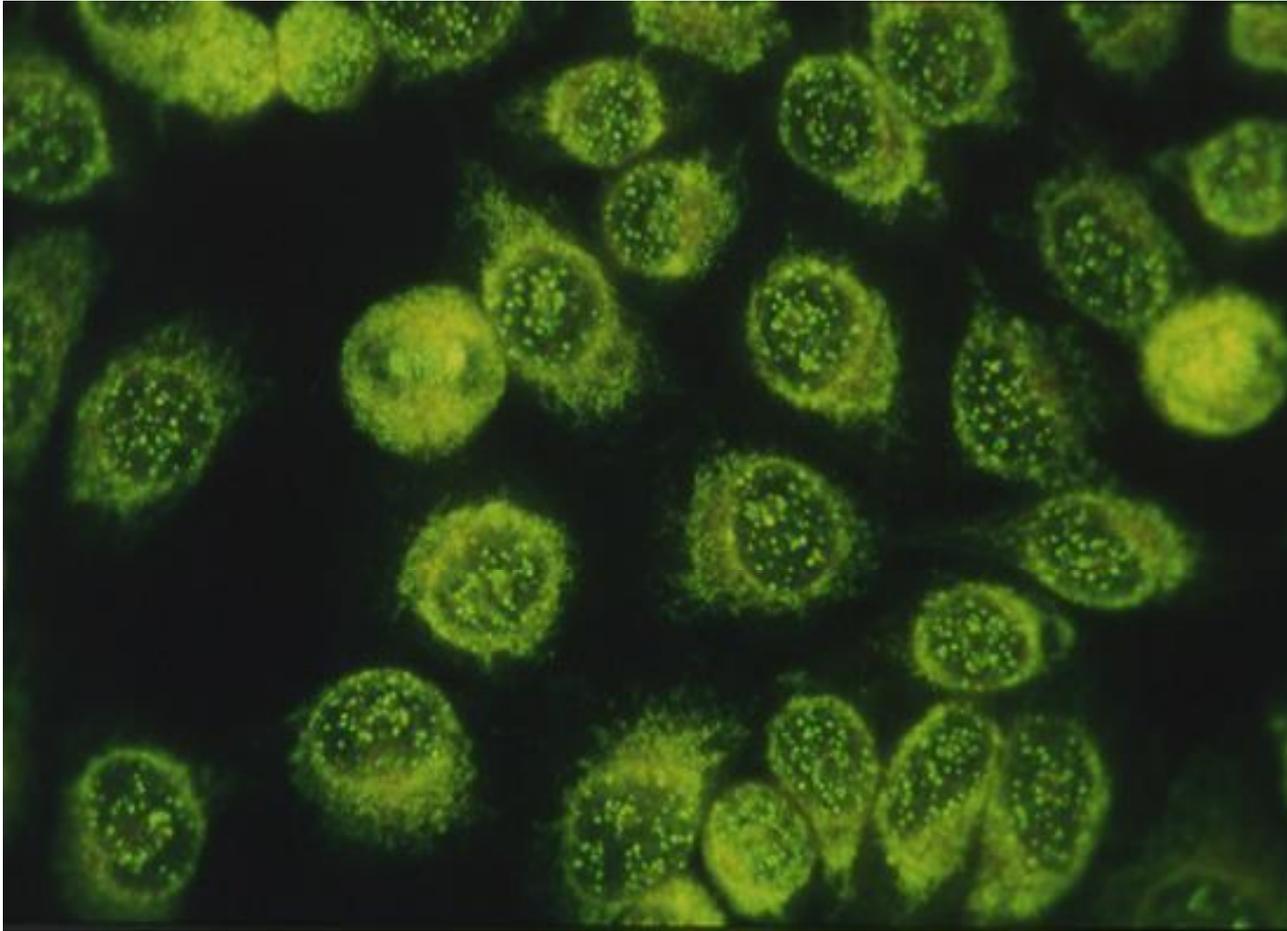
Anti-centromere

Anti-topoisomerase I

Anti-RNA polymerase III

Score = 3

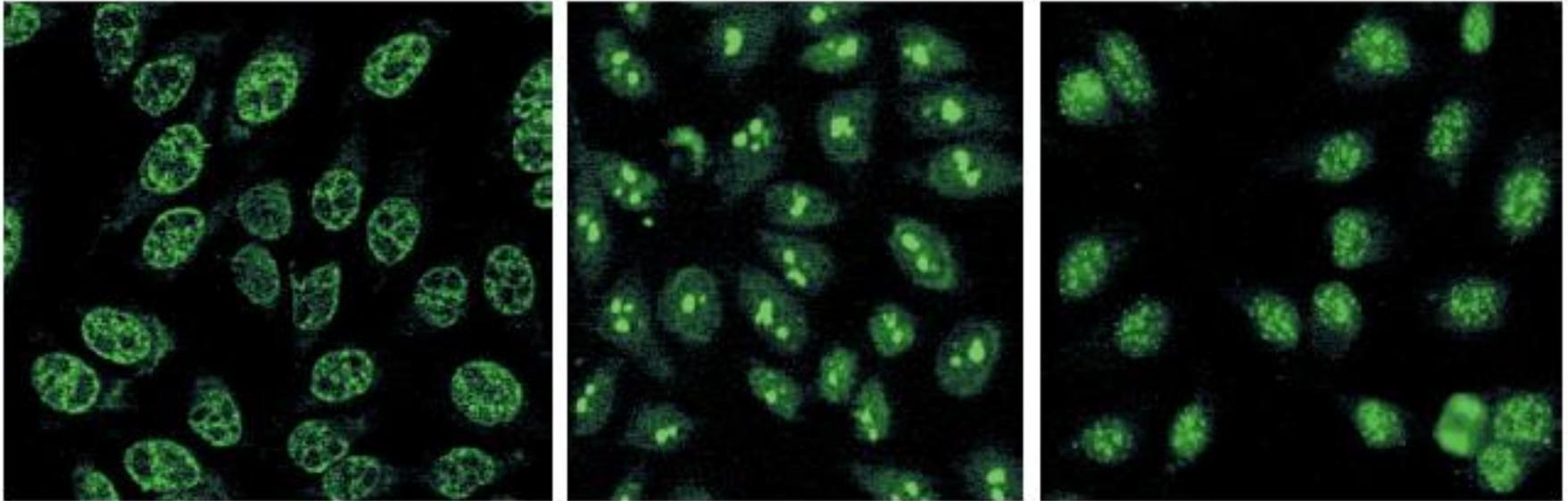
Ac anti-centromère



Antigen	Associated Condition	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Anticentromere	Limited cutaneous systemic sclerosis	65	99.9

Autoantibodies in scleroderma

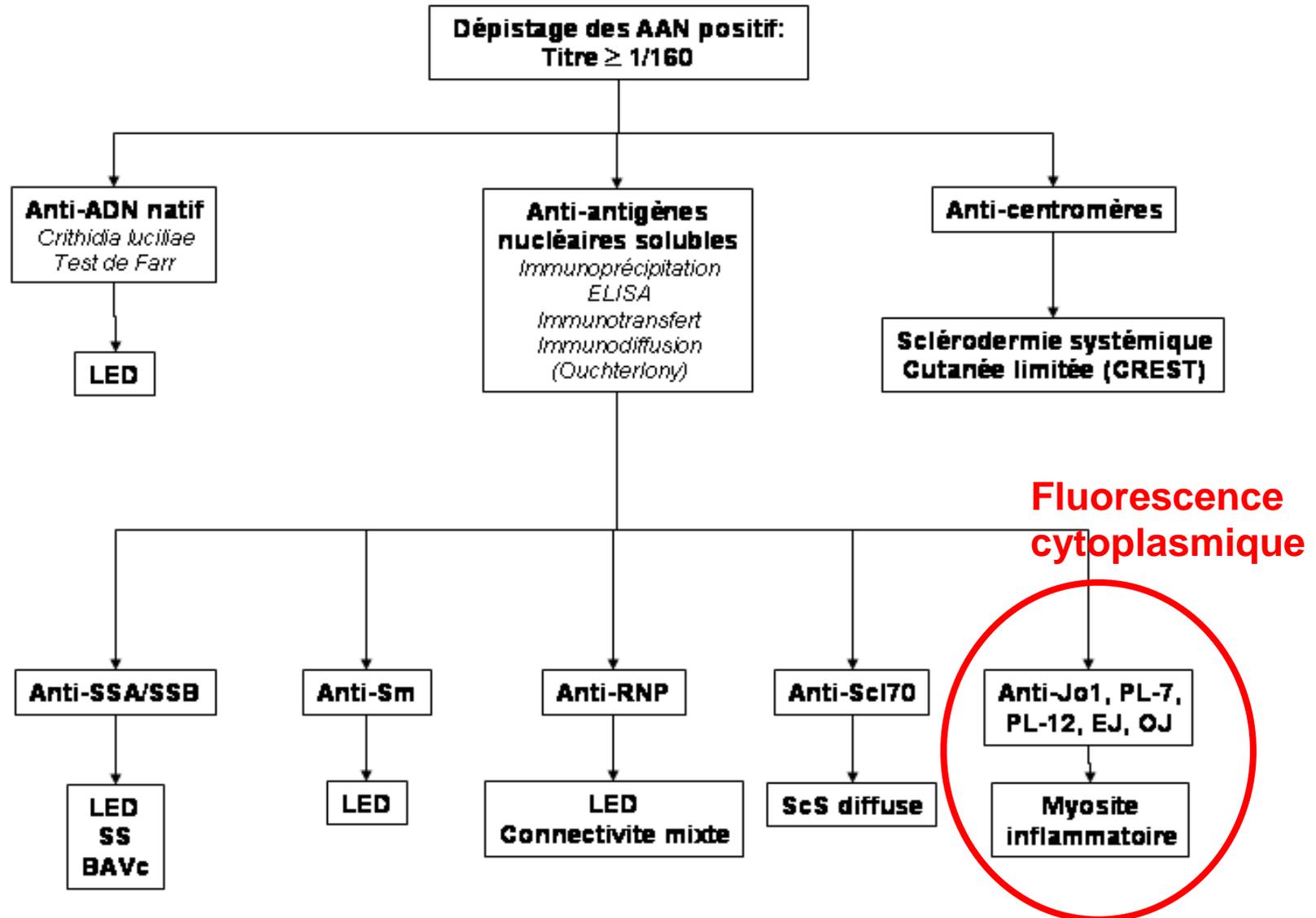
A



B

Classic Autoantibodies	Clinical Features	New Autoantibodies	Role
Anti-topoisomerase I	Diffuse cutaneous scleroderma	Anti-endothelial cell	Induce apoptosis of endothelial cells
Anticentromere proteins	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary hypertension	Anti-FBN 1	Activate normal human fibroblasts
Anti-RNA polymerase I/II	Diffuse cutaneous scleroderma, renal involvement	Anti-MMP 1 and 3	Prevent degradation of ECM proteins
Antipolymyositis, sclerosis	Polymyositis, calcinosis	Anti-PDGFR	Stimulate normal human fibroblasts through Ha-Ras-ERK1/2-ROS
Antifibrillar (U3RNP)	Diffuse cutaneous scleroderma, internal-organ involvement	Anti-Nag-2	Induce endothelial-cell apoptosis
Anti-Th/To	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary fibrosis		

Conduite à tenir devant la mise en évidence d'Ac anti-nucléaires



Ac anti-synthétase

➤ Myopathies inflammatoires

✓ AutoAc: 56% (muscle spécifiques: 38%)

✓ Ac anti-Jo-1 (histidyl-ARNt-synthétase): 18-20%

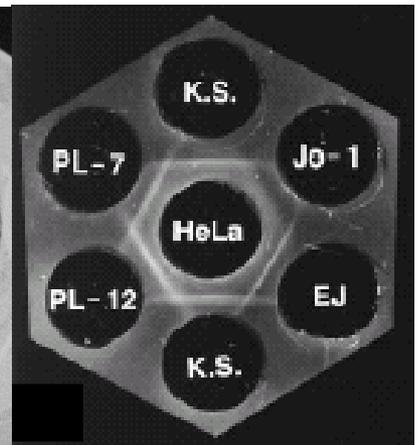
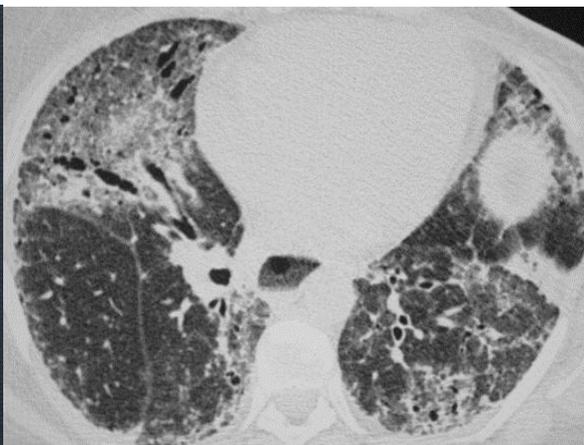
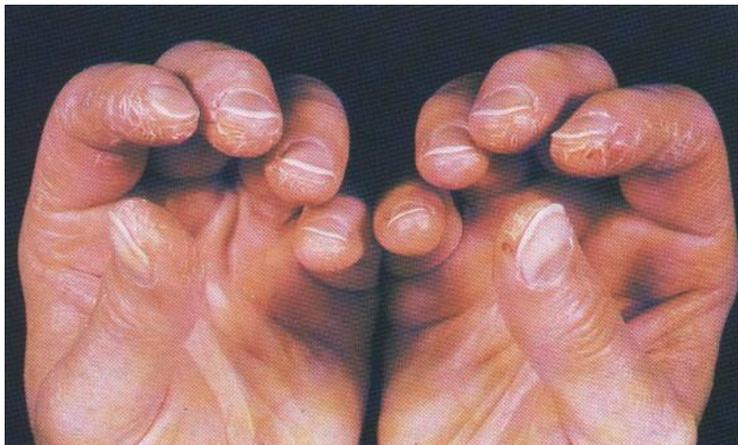
✓ Autres Ac anti-synthétase PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS: 3-6%

➤ Techniques

✓ ELISA, Immunodot, Immunodiffusion

➤ Clinique

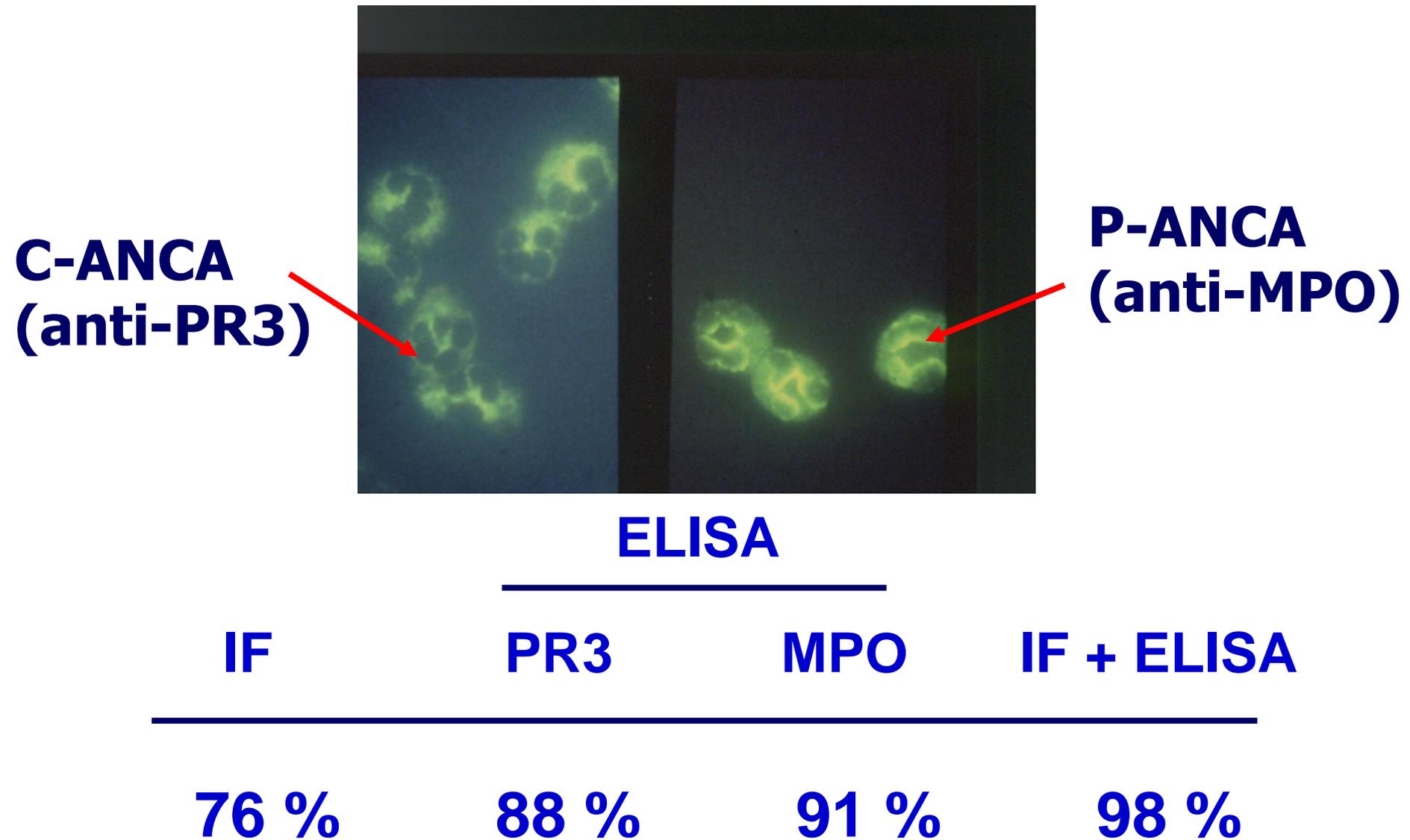
✓ Arthrites, PID, myosite, main de mécanicien



Désignation de la cible antigénique (alias)	Aspect à l'immuno-fluorescence indirecte	Fréquence approximative dans groupe (%)	Associations décrites; (+) = risque augmenté; (-) = risque réduit
Myopathies inflammatoires et syndromes de chevauchements			
MI-2 (NuRD)	Cytoplasmique	5-10	Dermatomyosite adulte; (-) néoplasie; (-) pneumopathie interstitielle
TIFI- γ	Nucléaire	5-10	Dermatomyosite; (+) néoplasie sous-jacente
MDA-5	Cytoplasmique	5-10	Dermatomyosite; (+) pneumopathie interstitielle; (+) atteinte cutanée marquée; (-) myosite manifeste
NXP-2 (MJ)	Nucléaire	5-10	Dermatomyosite; (+) forme juvénile; (+) calcinoses; (+) néoplasies chez l'adulte mâle (?)
SRP	Cytoplasmique	5	Myosite nécrosante immuno-médiée; (-) réponse au traitement
HMGCR	Cytoplasmique	5	Myosite nécrosante immuno-médiée; (+) traitement de statines préalable
Jo-1 (histidine-t-ARN-S) PL-7 (thréonine-t-ARN-S) PL-12 (alanine-t-ARN-S) EJ (glycine-t-ARN-S) OJ (isoleucin-t-ARN-S) Autres antisynthétases	Cytoplasmique	15-20 5 1 < 1 < 1 < 1	Syndrome des anticorps antisynthétase (myosite, arthrites, pneumopathie interstitielle, syndrome de Raynaud, mains de mécanicien); parfois, tableau de myopathie nécrosante; parfois, tableau de dermatomyosite; (-) réponse au traitement
Ro52kD	Moucheté	30	Toutes myopathies inflammatoires; LES; SS; (+) pneumopathie sévère si associé aux antisynthétases
Ro60kD (SSA)	Moucheté	10	Toutes myopathies inflammatoires; LES; SS; PR
La (SSB)	Moucheté	10	Toutes myopathies inflammatoires; LES; SS; PR
UI-RNP	Moucheté	15	Connectivites mixtes; lcSSc; LES; (+) hypertension artérielle pulmonaire
Ku	Moucheté fin	10	Myopathies inflammatoires; lcSSc; LES

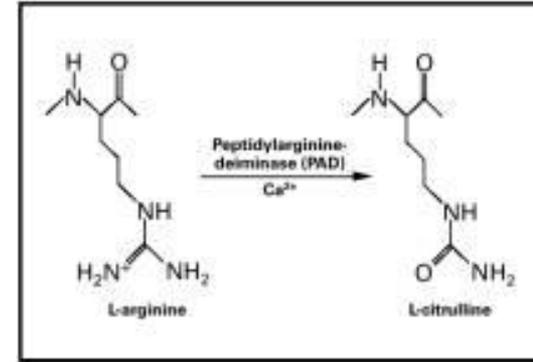
Autres anticorps antisynthétases: anti-KS (asparagine-t-ARN-synthétase), anti-YRS (Ha) (tyrosine-t-ARN-synthétase), anti-Zo (phénylalanine-t-ARN-synthétase); dcSSc: sclérose systémique avec atteinte cutanée diffuse; GAVE: gastric antral vascular ectasia; HMGCR: 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase; lcSSc: sclérose systémique avec atteinte cutanée limitée; LES: lupus érythémateux systémique; MDA5: melanoma differentiation-associated gene 5; NuRD: nucleosome remodelling deacetylase complex; NXP2: nuclear matrix protein 2; PR: polyarthrite rhumatoïde; SRP: signal recognition particle; SS: syndrome de Sjogren; TIFI: transcriptional intermediary factor 1.

Valeur diagnostique des ANCA



Ac anti-CCP (I)

- Ac anti-peptide cyclique citrulliné
- ELISA (tests de deuxième génération)
- Marqueurs spécifiques de polyarthrite rhumatoïde
 - ✓ Très spécifiques (89-98%), bonne sensibilité (41-88%) pour le diagnostic de PR
 - ✓ **Sensibilité** (74.0% vs 69.7%) et spécificité (94.5% vs 81.0%) des Ac anti-CCP **meilleure que FR** au cours de la PR
- Prédicatif de la survenue d'érosions
- Intérêt au cours des PR « séronégatives »
 - ✓ Spécificité 92%, sensibilité 60%
 - ✓ Une PR sans FR et sans anti-CCP n'est pas une PR



Forslind K, Ann Rheum Dis 2004; 63:1090-5.
Herold M, Clin Dev Immunol; 12:131-5
Sauerland U, Ann NY Acad Sci, 2005;1050:314-8.
Quinn MA, Rheumatology 2005 (e pub ahead of print)

Ac anti-CCP (II)

➤ **Faux positifs moins fréquents avec anti-CCp qu'avec FR**

- ✓ **LED: 18.3% (FR) vs 12.7% (CCP)**
- ✓ **Syndrome de Sjögren: 73.3% (FR) vs 3.3% (CCP)**
- ✓ **Hépatite chronique: 24.7% (FR) vs. 1.3% (CCP)**

Autres faux positifs

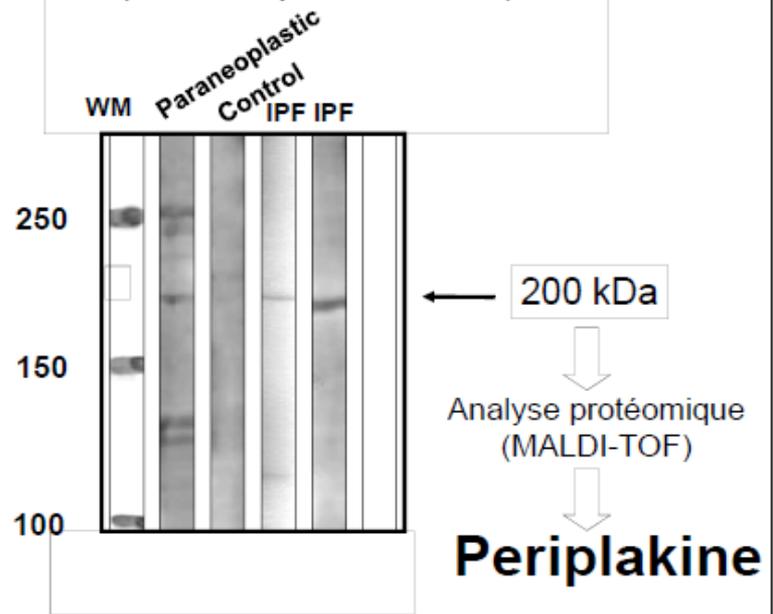
- ✓ **Rhumatisme psoriasique (7.8%)**
- ✓ **Sclérodermie systémique (< 2%)**

Anti-CCP + raideur matinale: spécificité 99% pour le diagnostic de PR

Vander Cruyssen B, Ann Rheum dis, 64:1145-9
Herold M, Clin Dev Immunol; 12:131-5
Sauerland U, Ann NY Acad Sci, 2005;1050:314-8.
Avouac, Ann Rhum Dis 2006

Ac anti-periplakine dans les PID idiopathiques

Immunoblot (extraits placentaires)



Les Ac anti-périplakine sont associés à une maladie plus sévère

	Ab (+) (n=16)	Ab (-) (n=24)	p
CPT [% pred]	56 ± 3	68 ± 3	0.008
CVF [% pred]	66 ± 3	79 ± 5	0.02
DLCO [% pred]	32 ± 3	47 ± 5	0.03
PaO ₂ [mmHg]	62 ± 4	73 ± 2	0.05

➡ Étude prospective N=150 (CIRC APHP, Cohorte COFI)

Conclusion

- On ne trouve que ce qu'on cherche: devant une PID d'allure idiopathique, rechercher les arguments en faveur d'une connectivite associée
- Faible spécificité des Ac anti-nucléaires
- Forte spécificité des anti-ADN natif et des anti-antigènes nucléaires solubles
- Anti-synthétase: pas seulement les anti-JO1
- Dot myosites
- ANCA : IFI+ELISA – anti-MPO
- Anti-CCP dans la PR
- Ac anti-periplakine dans les PID idiopathiques



Hôpital Cochin Paris

www.vascularites.org

Referral Center for
Rare Systemic and
Autoimmune Diseases

