



Atelier B3 avec la participation de Werfen

Actualité sur myosites et auto-anticorps

Rita Creidy - CHIC Créteil

JFBM 2^{èmes} Journées Francophones
de Biologie Médicale

17/10/2018



Définition des myosites ou myopathies inflammatoires idiopathiques

- Les myosites auto-immunes : maladies systémiques caractérisées par des lésions inflammatoires de différents muscles squelettiques (polymyosite, dermatomyosites et myosites à inclusions) et une entité plus récemment décrite sans caractère inflammatoire à l'histologie, la myopathie nécrosante auto-immune
- Physiopathologie complexe. Maladies à médiation cellulaire avec la présence d'auto-anticorps de spécificité variée utiles au diagnostic et au pronostic de certaines entités cliniques

Définition des myosites ou myopathies inflammatoires idiopathiques

- La polymyosite est observée à tous les âges mais surtout chez l'adulte
- La dermatomyosite :
 - * plus fréquente que la polymyosite
 - * observée à tous les âges avec deux pics entre 10 et 20 ans puis entre 40 et 60 ans
 - * chez l'adulte, souvent associée à un cancer
- La myosite à inclusions

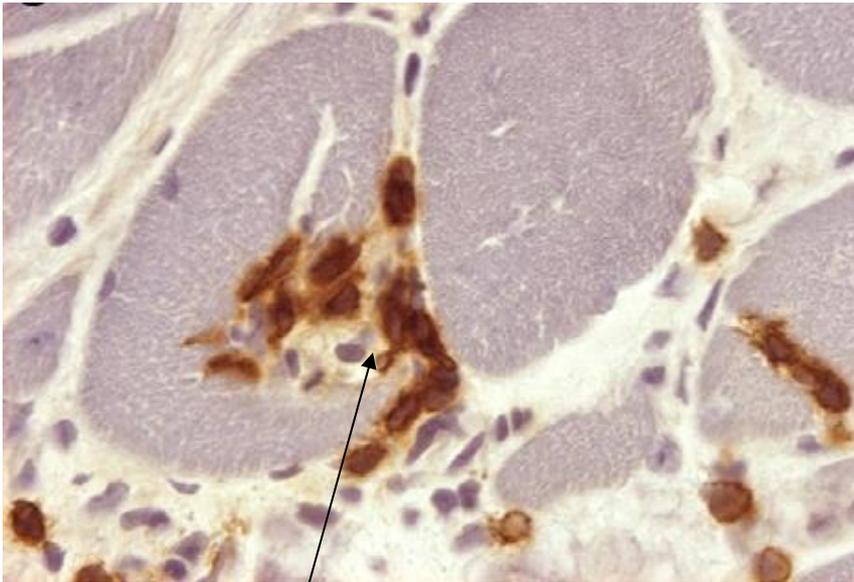
Classification des myopathies inflammatoires

Diagnostic + si 4 critères présents + lésions dermatologiques pour les dermatomyosites :
polymyosite ou dermatomyosite

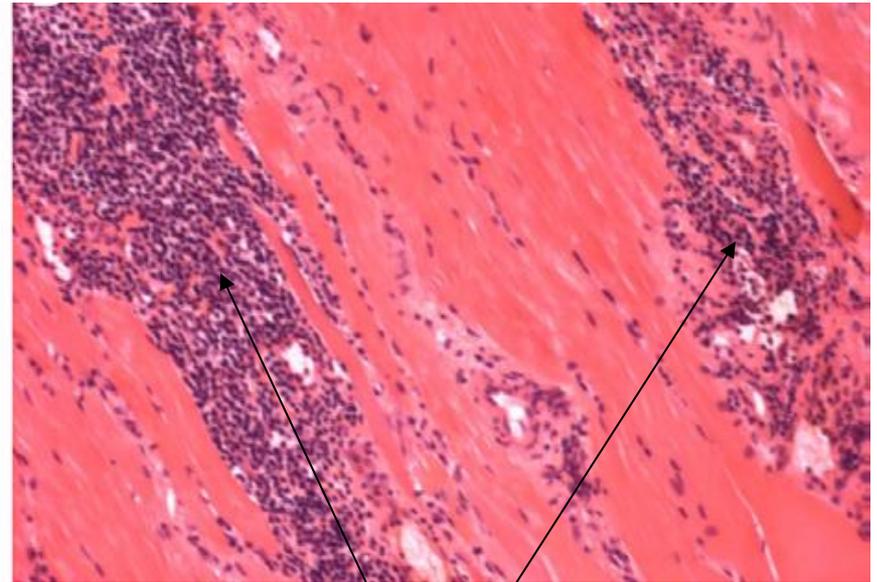
- 1- Déficit moteur proximal progressif bilatéral et symétrique avec ou sans dysphagie ou atteinte des muscles respiratoires
- 2- Élévation des CPK (mais aussi transaminases et/ou LDH)
- 3- Électromyogramme évocateur
- 4- Biopsie musculaire caractéristique : nécrose des fibres musculaires, phagocytose, atrophie péri fasciculaires et exsudats inflammatoires interstitiels (polymyosite : infiltrats T CD8+ et macrophages en zone endomysiale; dermatomyosite : infiltrats B et T CD4+ en zone péri vasculaire)

(Bohan A et al., N Engl J Med, 1975)

Classification des myopathies inflammatoires



Fibre partiellement
infiltrée par des Ly T CD8+



Infiltrat inflammatoire
endomysial

(Benveniste O et al., Rev Med Int, 2007)

Classification des myopathies inflammatoires

5- Rash cutané caractéristique : érythème périorbitaire en lunette prédominant sur les paupières supérieures et/ou érythème douloureux, squameux péri-inguéal ou de la face d'extension des articulations (papules de Gottron)

(Bohan A et al., N Engl J Med, 1975)

Classification des myopathies inflammatoires



Érythème violacé des paupières supérieures



Érythème du pourtour des ongles



Papules de Gottron

Classification des myopathies inflammatoires

- 1995 : description de la myosite à inclusions
- Atteinte musculaire (pas nécessairement symétrique ni proximale) à début insidieux et à évolution lente associée à des inclusions histologiques « de vieillesse » au niveau des fibres musculaires en plus de l'infiltration inflammatoire (T CD8+ endomysiaux)
- Augmentation des CPK
- Apparaît chez l'adulte lors de la 5^{ème} décennie
- Cette forme de la maladie est résistante et aggravée par les traitements immunosuppresseurs et non associée à des auto-anticorps (actuellement des auto-anticorps sont décrits anti-CN-1A)

(Griggs RC et al., Neurological Progress, 1995)

Classification des myopathies inflammatoires

Cette classification INCOMPLETE s'est progressivement affinée en tenant compte :

- Atteinte isolée du muscle ou non
- Association à un cancer
- Des critères histologiques supplémentaires
- Des critères biologiques : la détection d'auto-anticorps

(Trojanov Y et al., Medecine, 2005 ; Benveniste O et al., Rev Med Int, 2007)

Classification des myopathies inflammatoires

NOUVELLE classification :

NOUVELLES entités histologiques

- Dermatomyosites pures (amyopathique)
- Polymyosites pures
- Myosites à inclusions
- Myosites de chevauchement
- Myosites nécrosantes auto-immunes

NOUVELLE entité clinique

- Le syndrome des anti-synthétases caractérisé par des atteintes extramusculaires et fréquemment associé à d'autres maladies auto-immunes

NOUVEAUX auto-anticorps

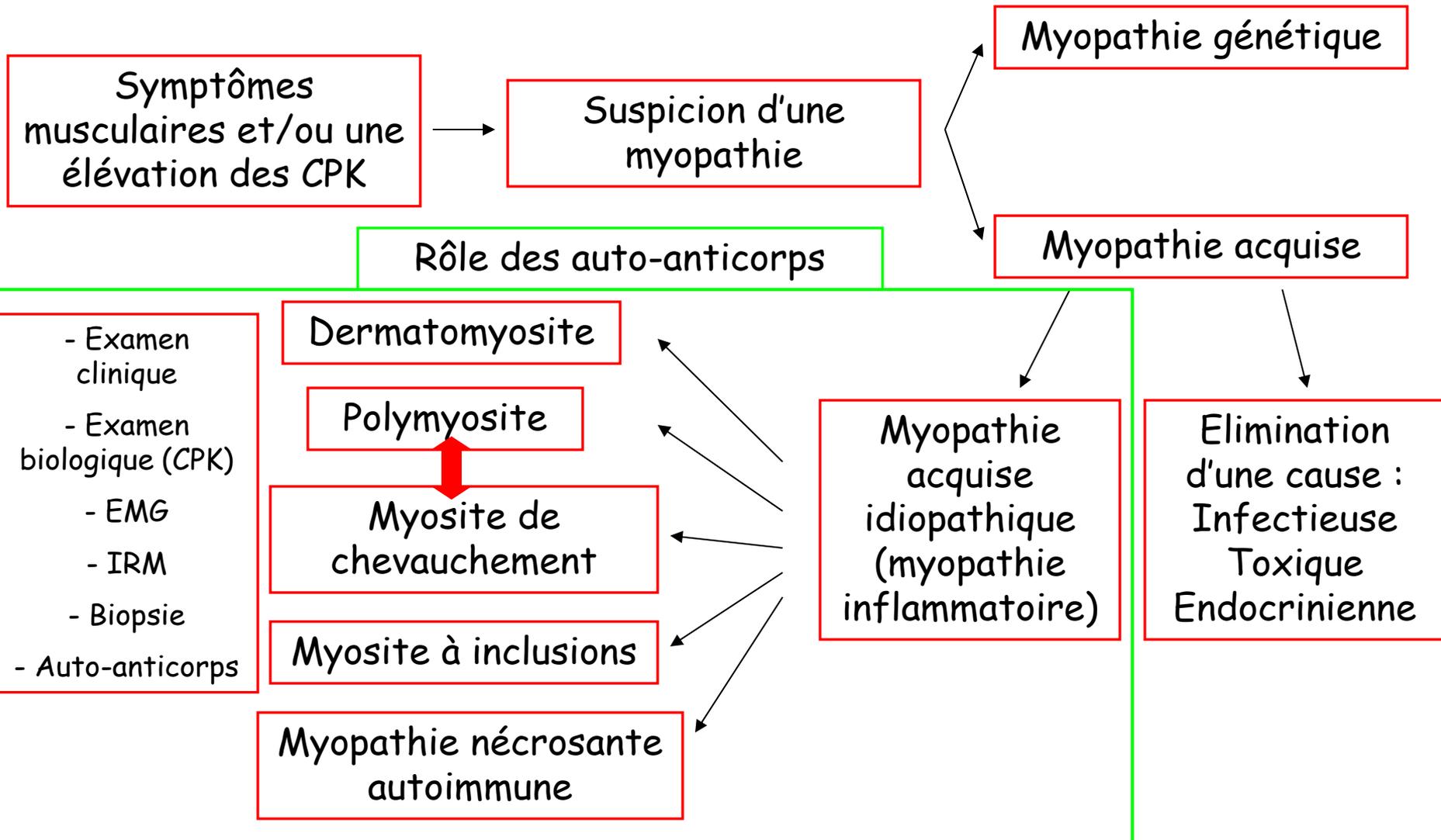
Antisynthétases, anti-Mi-2, anti-SRP, anti-HMGCR et d'autres

Classification des myopathies inflammatoires

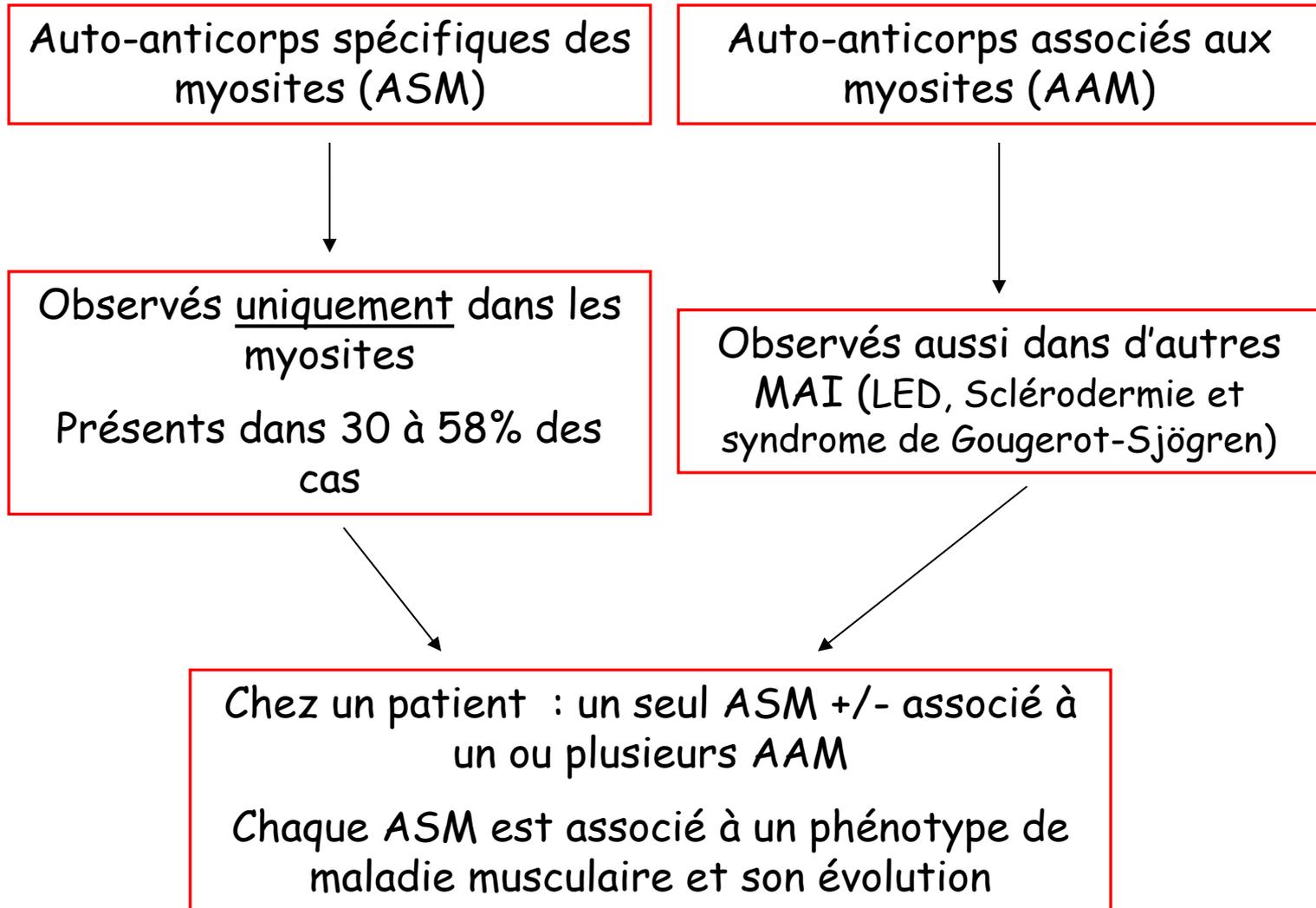
NOUVELLE classification simplifiée :

- Dermatomyosites :
 - * 30% paranéoplasiques
 - * Anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF1- γ
- Polymyosites
- Myosites de chevauchement (selon Troyanov) :
 - * Myosites associées à une connectivite
 - * Myosites à auto-anticorps associés (anti-PM-Scl, anti-Ku...)
 - * Myosites à auto-anticorps spécifiques (anti-synthétases)
- Myosites nécrosantes auto-immunes parfois paranéoplasiques (Anti-SRP et Anti-HMGCR)
- Myosites à inclusions

Quand suspecter une myopathie inflammatoire?



Auto-anticorps et myosites



Auto-anticorps et ex « polymyosites »

ASM : les anticorps anti-synthétases

- Cible antigénique : aminoacyl-ARNt-synthétases, enzymes permettant la liaison de chaque aa à son ARNt lors de la synthèse protéique
- 8 ASM anti-synthétases sont identifiés : seuls Jo-1 (le plus fréquent), PL7, PL-12, EJ et OJ sont détectables en routine
- Phénotype clinique particulier, « le syndrome des anti-synthétases » : myosite, PID (80%), phénomène de Raynaud (48%), arthralgies (77%), hyperkératose des mains (27%) et fièvre

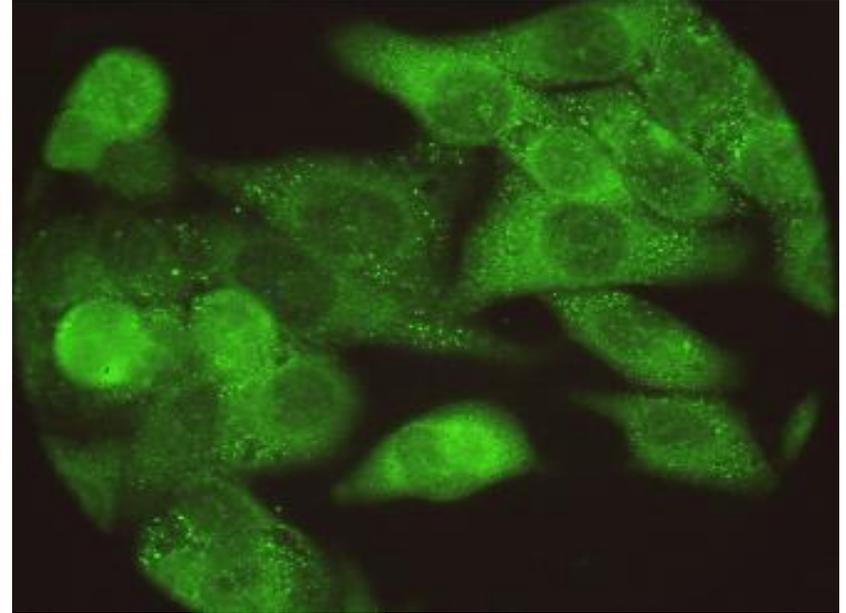
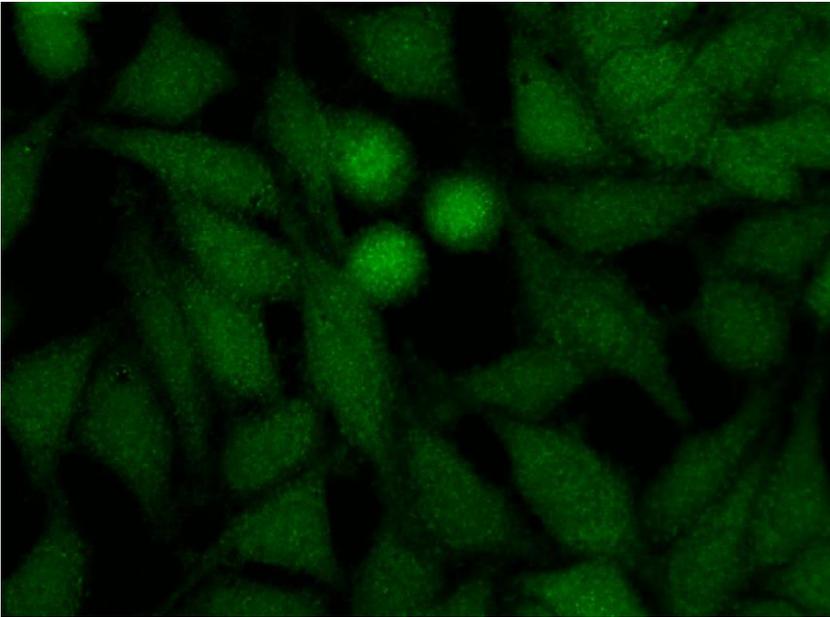
Auto-anticorps et ex « polymyosites »

ASM : les anticorps anti-synthétases

- Différences phénotypiques au sein des anti-synthétases :
 - * anti-Jo-1 : myosite + PID avec un titre corrélé à l'activité de la maladie
 - * anti PL-7 et PL-12 : PID++, atteinte musculaire moins fréquente
- Ces ASM sont détectables par IFI sur Hep2 et identifiables par différentes techniques (Dot, ELISA, ALBIA, immunodiffusion et radio-immunoprécipitation)

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

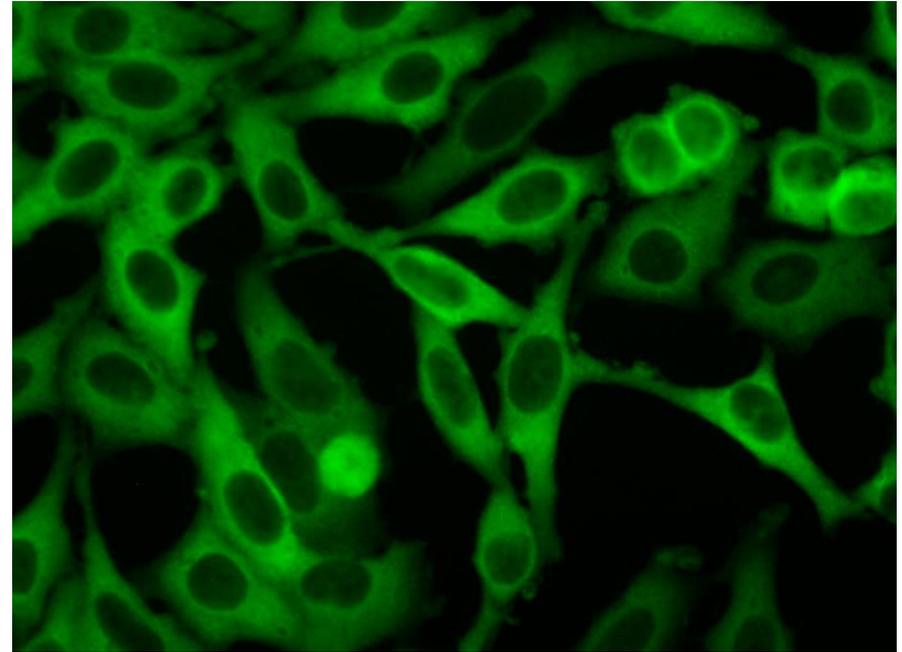
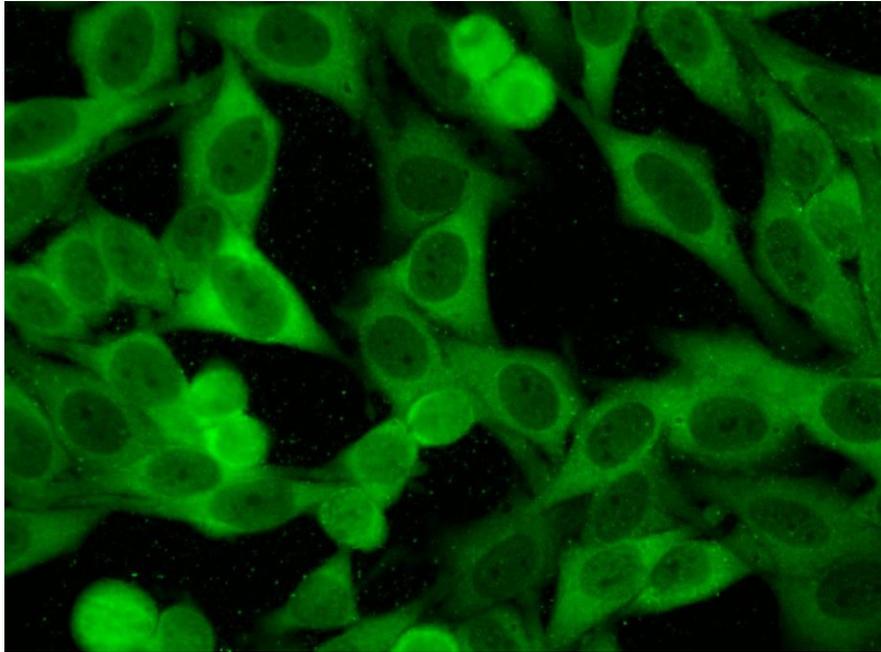
ASM : anti-Jo-1



- Aspect sur Hep2 : fines granulations cytoplasmiques
- Attention les Ac anti-Jo1 ne « sortent pas » sur HEp2 dans 70% des cas

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

ASM : anti-PL-7 et PL-12



- Aspect sur Hep2 : fluorescence cytoplasmique diffuse, +/- homogène +/- dense de l'ensemble des cellules

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

AAM : anti-PM-Scl, anti-Ro-52, anti-SSA, anti-Ku, anti-U1RNP
et anti-Mito2

- Il existe deux situations cliniques distinctes :
 - * les signes musculaires sont inauguraux (intérêt diagnostique de la polymyosite++)
 - * les signes musculaires surviennent chez des patients déjà suivis pour une MAI
- Ces auto-anticorps sont détectés par IFI sur cellules Hep2 et confirmés par des techniques utilisées en routine : Dot, ELISA et ALBIA

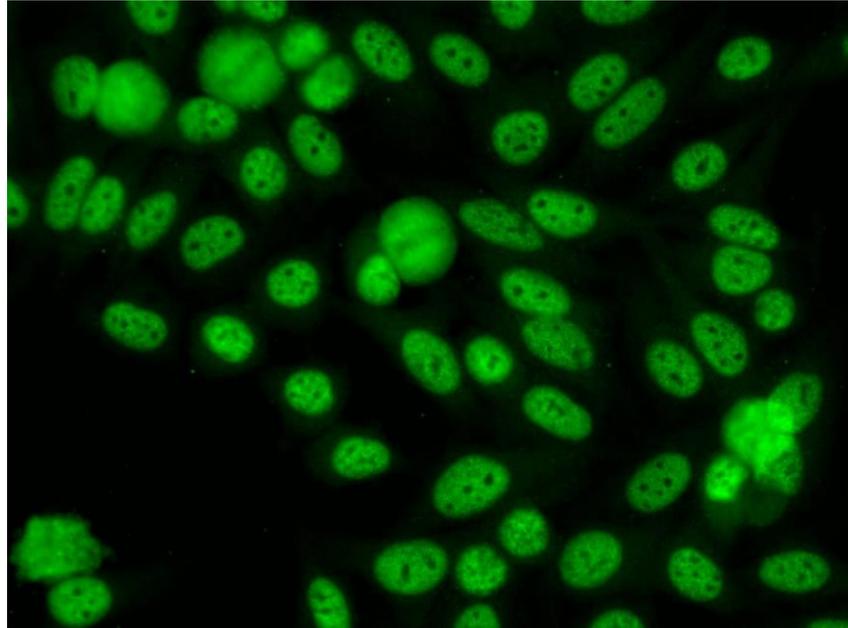
Auto-anticorps et ex « polymyosites »

AAM : anti-Ro-52, anti-SSA, anti-SSB, anti-Ku, anti-U1RNP, anti-PM-Scl et anti-Mito2

Nom de l'Ac	Cible Ag	Fréquence au cours des polymyosites (%)	Aspect de la fluorescence sur Hep2	Associations possibles
Ro-52/TRIM-21	Ro-52/TRIM-21	30	Nucléaire : moucheté fin	LES, SS, GSJ
SSA	Ro-60	11	Nucléaire : moucheté fin	LES, SS, GSJ, PR
SSB	La	13	Nucléaire : moucheté fin	LES, SS, GSJ, PR
Ku	Ku	23	Nucléaire	LES, SS, GSJ
U1RNP	Peptide U1 du complexe RNP	15	Nucléaire : moucheté, grosses granulations	Syndrome de Sharp
PM-Scl	Complexe PM-Scl	9	Nucléolaire	LES, SS
Mitochondrie 2	Pyruvate déshydrogénase	10	Cytoplasmique : granuleux	CBP

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

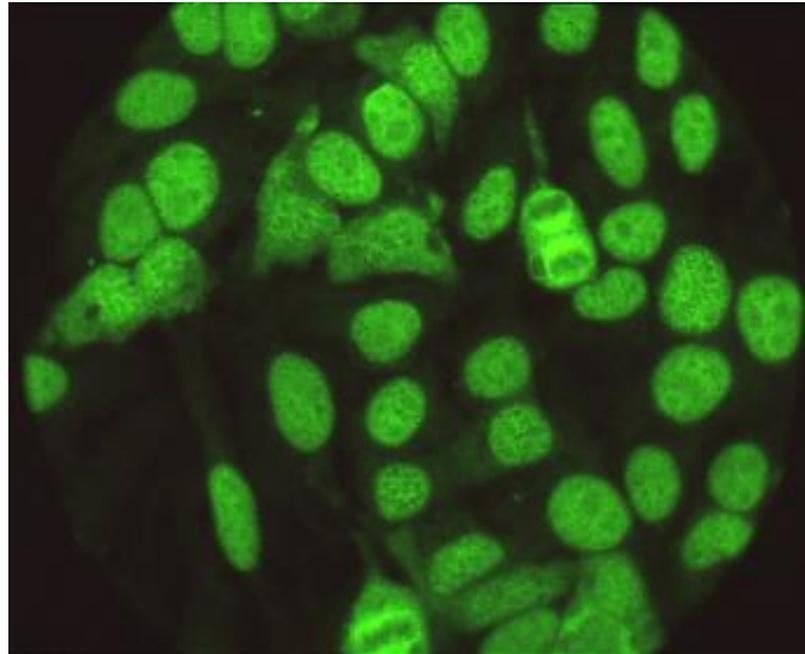
AAM : anti-Ro-52, anti-SSA et anti-SSB



- Syndrome de chevauchement entre les myosites et le lupus
 - Aspect nucléaire finement granulaire

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

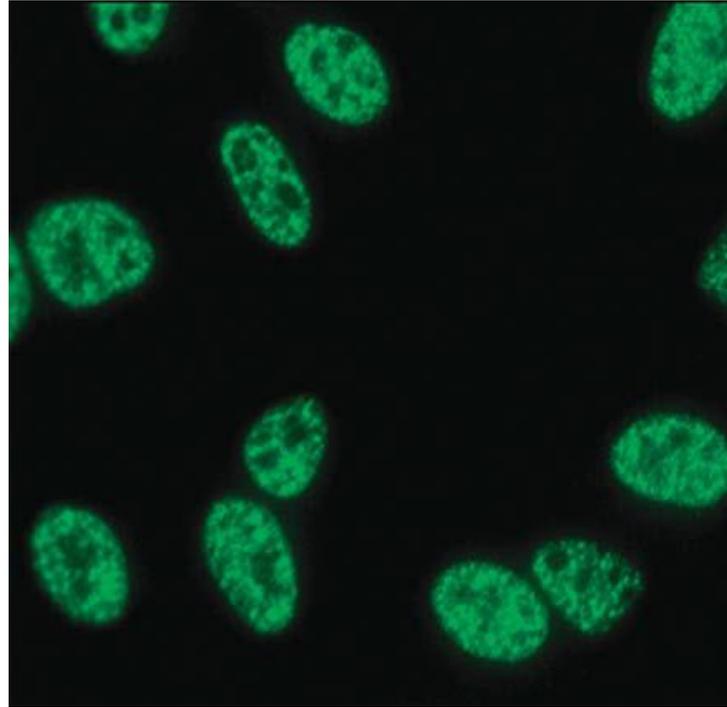
AAM : anti-Ku



- Syndrome de chevauchement entre les myosites et le lupus ou la Sclérodermie
- Phénotype proche de celui des anti-synthétases avec une atteinte pulmonaire
 - Marquage du bord des mitoses
 - Marquage nucléolaire dans quelques cellules
 - Aspect finement granulaire

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

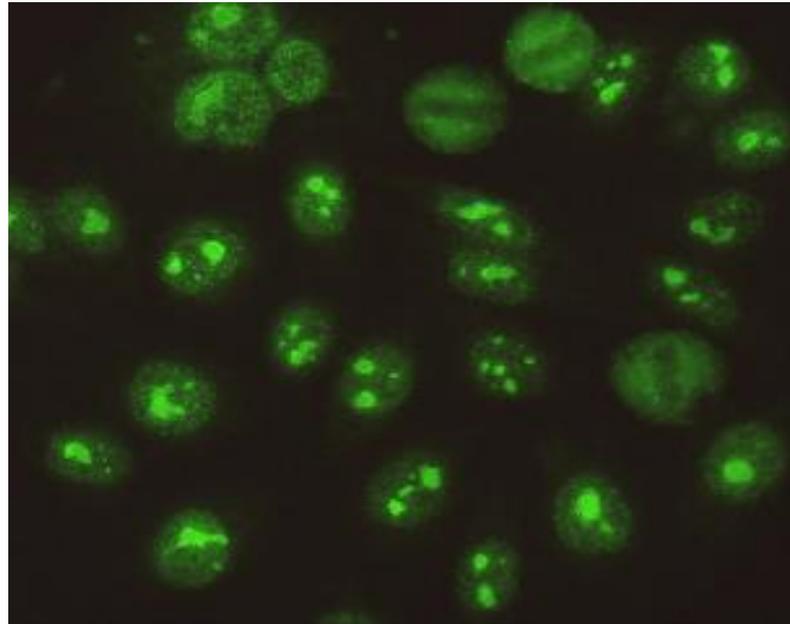
AAM : anti-U1RNP



- Syndrome de Sharp
- Phénotype de myosite de bon pronostic
- Marquage nucléaire moucheté : noyau recouvert de grosses granulations

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

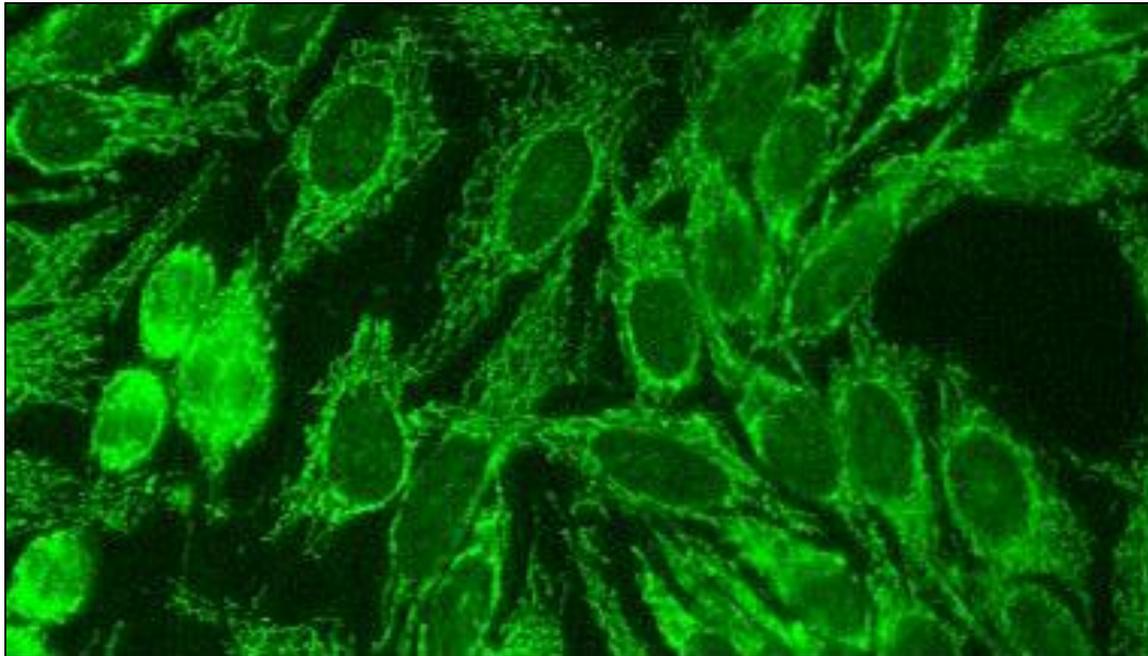
AAM : anti-PM-Scl



- Marqueur de syndrome de chevauchement entre les polymyosites et les sclérodermies
 - Marquage nucléolaire (+ finement moucheté)

Auto-anticorps et ex « polymyosites »

AAM : anti-Mitochondrie 2



- Syndrome de chevauchement entre les myosites et la cirrhose biliaire primitive
 - Myosites faiblement évolutives avec atteinte cardiaque
- Marquage cytoplasmique granulaire à confirmer sur triple substrat

Auto-anticorps (ASM) et dermatomyosites

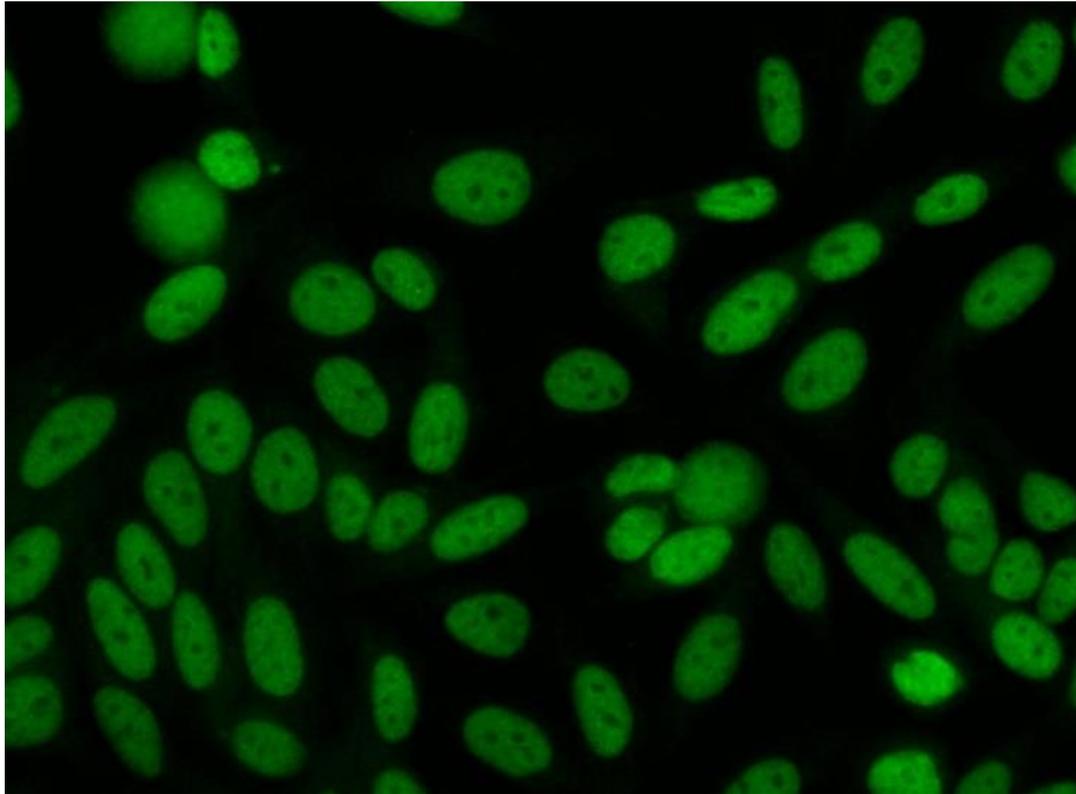
- La dermatomyosite est définie par une atteinte cutanée et histologiquement par une myosite
- Le phénotype est hétérogène puisqu'elle peut être associée à une atteinte pulmonaire interstitielle ou un cancer (cancer retrouvé dans 30% des dermatomyosites) en dehors des formes juvéniles
- La découverte de nouveaux ASM a permis de définir des sous-groupes plus homogènes
- Des ASM sont retrouvés chez 20% des malades avec dermatomyosite

ASM et dermatomyosites

Nom de l'Ac	Cible Ag	Fréquence au cours des dermatomyosites (%)	Aspect de la fluorescence sur Hep2	Phénotype
Mi-2	NURD	5	Nucléaire peu caractéristique	Forme classique pure Peu associée à un cancer Bonne réponse au traitement
TIF1-γ	TIF1-γ	11-20	Nucléaire finement moucheté « sablé »	Forme associée à un cancer (chez l'adulte) Absence d'atteinte pulmonaire
MDA5	CADM 140/MDA5	7-30	Cytoplasmique (quelques cellules), finement granuleuses	Forme classique amyopathique Associée à une PID rapidement progressive et réfractaire Peu associée à un cancer Titre de l'Ac corrélé à l'activité de la maladie
SAE	SAE	5	Nucléaire finement moucheté « sablé »	Atteintes musculaires et cutanées sévères + dysphagie Absence d'atteinte pulmonaire Peu associé à un cancer Dermatomyosite juvénile (rare)
NXP-2	NXP2	5-25	Nucléaire avec dots	Dermatomyosite juvénile (2-50%) Chez l'adulte associé à un cancer Associé à une calcinose

Les anti-MDA5, anti-SAE et anti-NXP-2 sont très peu détectés par IFI

Auto-anticorps (ASM) et dermatomyosites



Anti-TIF1- γ fluorescence nucléaire
finement moucheté mais loin d'être
typique...!!!

Auto-anticorps (ASM) et myopathie nécrosante auto-immune

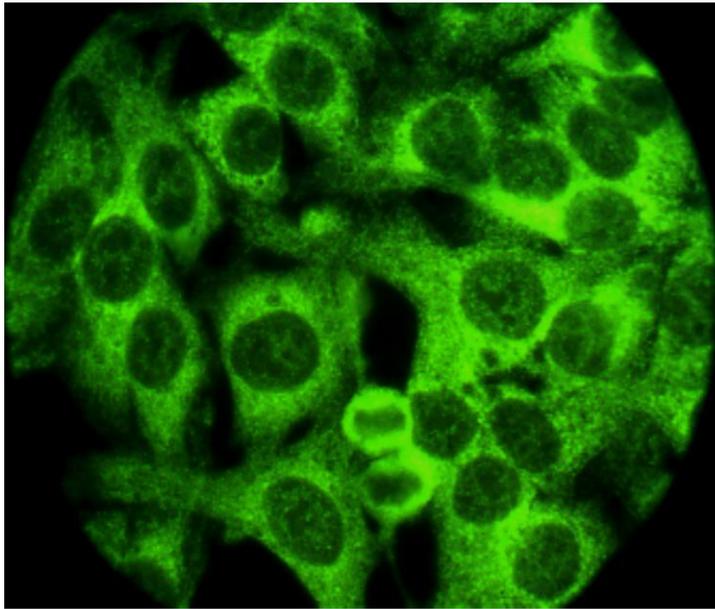
- Définition histologique : fibres musculaires en nécrose et d'autres en régénération
- Dans le cadre de myopathies toxiques, le diagnostic est plus aisé que dans les vrais cas de myopathies acquises auto-immunes
- Les myopathies nécrosantes représentent 17% des myopathies inflammatoires
- Ces myopathies sont associées principalement à deux ASM : les anticorps anti-SRP et les anti-HMGCR
- Le traitement de ces myopathies nécrosantes est efficace

Auto-anticorps (ASM) et myopathie nécrosante auto-immune

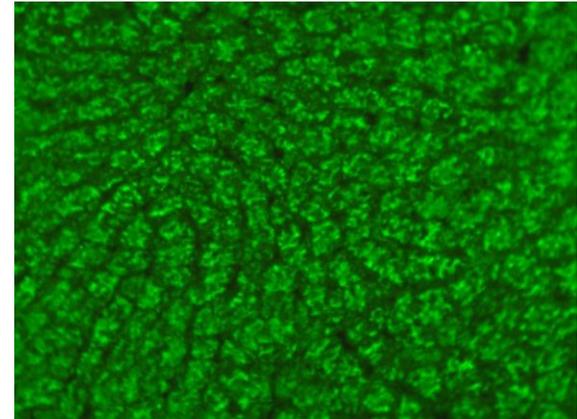
Nom de l'Ac	Cible Ag	Fréquence au cours de la myopathie nécrosante (%)	Aspect de la fluorescence sur Hep2	Phénotype
SRP	NURD	13-54	Cytoplasmique dans toutes les cellules avec un aspect finement granulaire	Déficits moteurs sévères et aigus CPK très élevés Rares formes d'installation lente (intérêt de la recherche des anti-SRP) Rares associations avec un cancer ou une atteinte pulmonaire Le titre de l'anti-SRP est corrélé à l'activité de la maladie
HMGCR	HMGCoAR	6-25	Cytoplasmique uniquement dans quelques cellules en amas	Atteinte musculaire sévère et aiguë CPK très élevés Prise de statine chez 75% des patients Rares formes d'installation lente Rares associations avec un cancer ou une atteinte pulmonaire Le titre de l'anti-HMGCR est corrélé à l'activité de la maladie

En l'absence d'anti-SRP et/ou d'anti-HMGCR : penser aux formes paranéoplasiques!!

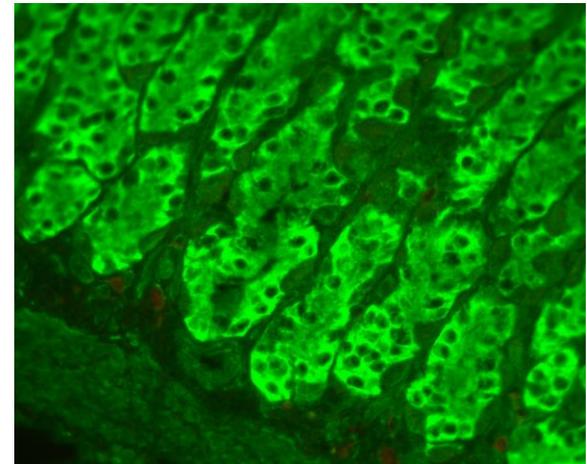
Auto-anticorps (ASM) et myopathie nécrosante auto-immune : anti-SRP



Sur Hep2 : fluorescence
cytoplasmique dans toutes les cellules
avec un aspect finement granulaire
(identique aux anti-ribosomes)

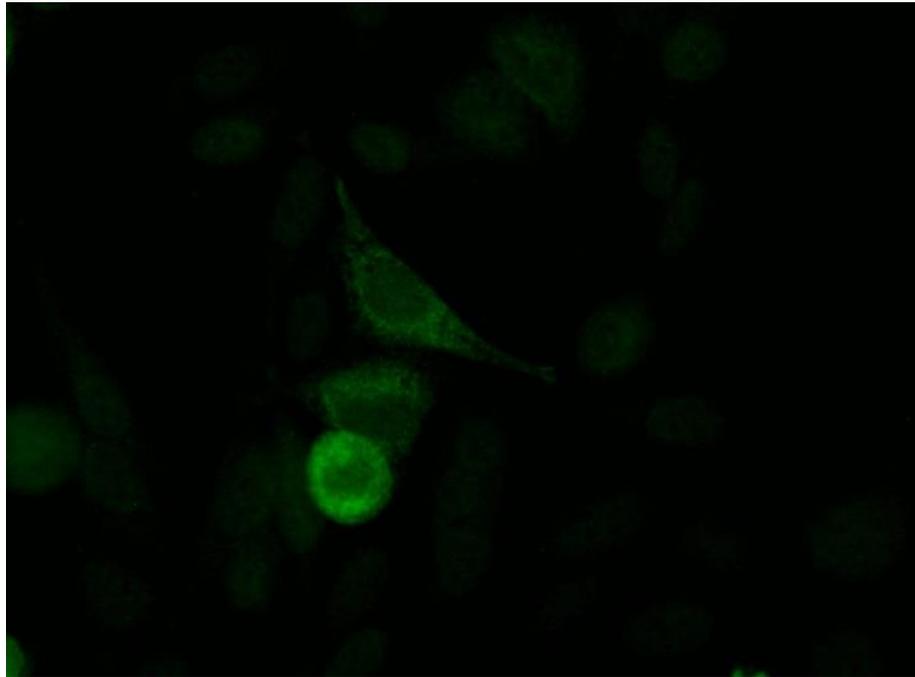


Sur TS de rat : hépatocytes recouverts de
grosses inclusions irrégulières



Sur TS de rat : cytoplasme des cellules
principales positif

Auto-anticorps (ASM) et myopathie nécrosante auto-immune : anti-HMGCR



Sur Hep2 (quand ça sort...!!!) :
fluorescence cytoplasmique uniquement
dans quelques cellules en amas

Auto-anticorps (ASM) et myosite à inclusions

- Définition clinique : déficit musculaire asymétrique proximal et distal du sujet âgé
- Définition histologique : présence de vacuoles bordées au niveau des fibres musculaires
- Le traitement de ces formes est inefficace
- Des ASM commencent à émerger (anti-cN-1A et anti-Mup 44 retrouvés chez 1/3 des patients atteints de myosite à inclusions)

Cas clinique : 1

- Une patiente de 65 ans présentait, 6 mois après l'introduction d'une statine, une cytolyse hépatique et une augmentation du taux de créatine phosphokinase (CPK) à plus de 2000 UI/L
- Malgré l'arrêt du traitement 5 mois auparavant, apparaissaient des myalgies inflammatoires et un déficit musculaire proximal progressif
- L'EMG révélait un tracé myogène et la biopsie une myosite nécrosante sans infiltrat inflammatoire. Il n'y avait pas d'autre atteinte d'organe, le bilan étiologique à la recherche d'une cause secondaire (cancer, connectivite, toxique ou virale) était négatif

Quel est le diagnostic le plus probable??



Cas clinique : 1



Une myopathie nécrosante auto-immune!
Que faire?

Cas clinique : 1

- La **recherche d'anticorps anti-HMGCR**. Le taux était fortement positif à 1925,5 U/mL (normale inférieure à 13)
- Il s'agit d'une myopathie nécrosante liée aux statines
- Une trithérapie associant corticothérapie/méthotrexate/IGIV était introduite. L'efficacité biologique était rapide avec une normalisation des CPK dès le premier mois. L'efficacité clinique était retardée du fait de la fonte musculaire majeure et donc de la nécessité d'une kinésithérapie prolongée.

Cas clinique : 2

- Une patiente âgée de 60 ans sans antécédents pathologiques notables, qui présentait depuis quatre mois un érythroedème périorbitaire bilatéral, un érythème en V du décolleté, des lésions vésiculeuses et bulleuses au niveau du tronc, du cuir chevelu, des membres supérieurs et inférieurs



Cas clinique : 2

- Cette symptomatologie cutanée était associée à des myalgies spontanées et provoquées avec un déficit musculaire des ceintures dans un contexte d'asthénie et d'amaigrissement non chiffré. Le reste de l'examen clinique était normal



Quel est le diagnostic le plus probable??

Cas clinique : 2

Bah... Une **dermatomyosite**!!

Quels **anticorps** faut-il
rechercher?

Et quelle **pathologie sous
jacente**?



Cas clinique : 2

- Les auto-anticorps associés aux dermatomyosites : anti-Mi-2, TIF1- γ , MDA5, SAE et NXP-2
- En effet, seul **l'anti-TIF1- γ était fortement positif**
- Un cancer sous jacent est à rechercher
- En effet, la patiente avait un cancer de l'ovaire à un stade avancé et est décédée suite à son cancer/dermatomyosite



Un grand merci au **CHIC** :
Biologistes
Cliniciens (les Dr Froissart et De Lacroix)
Techniciens!!

MERCI