

Les marqueurs de la sclérodermie

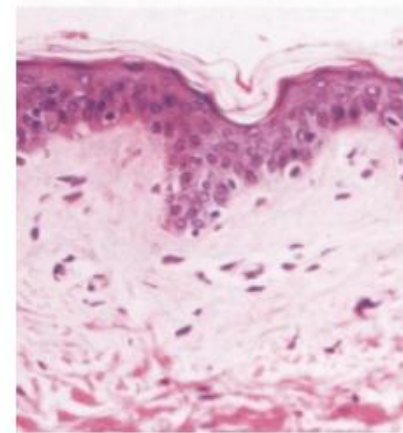
Actualités

Sclérodermie systémique (ScS)

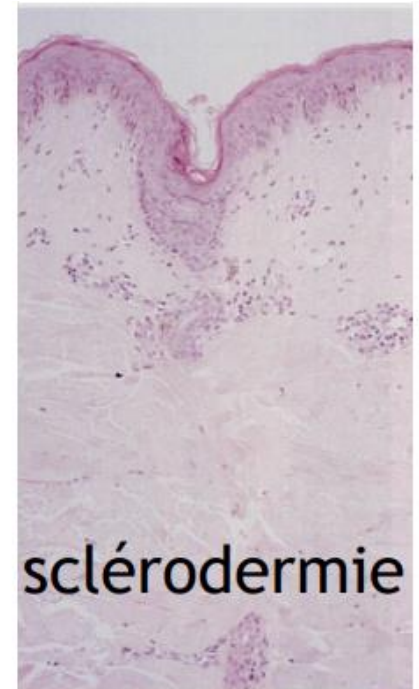
- “ Maladie rare
 - Incidence : 1 à 48 / 100 000 habitants
 - Prévalence : 1 à 12 / 100 000 habitants/an
- “ Ratio F/H : 3/1
- “ Pic de fréquence entre 45 et 60 ans

Triade pathologique

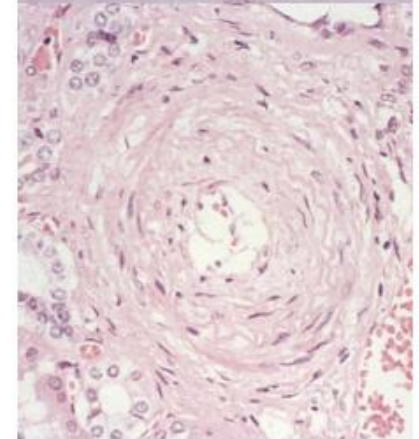
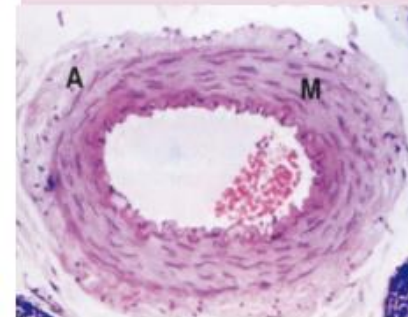
- “ Processus fibrosant
- “ Atteinte des vaisseaux sanguins
- “ Maladie « auto-immunitaire »



normal



sclérodermie



Classification

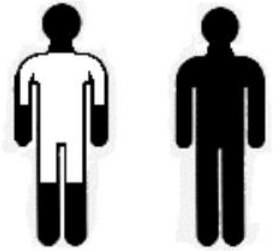
Tableau : Critères ACR/EULAR 2013 de classification de la sclérodermie systémique

Le score total est déterminé par l'addition des scores maximaux dans chaque catégorie. Les patients totalisant un score supérieur à 9 sont classés comme ayant une SSc.

DOMAINES	CRITÈRES	VALEUR
Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes (critère suffisant)		9
Epaissement cutané des doigts	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie	4
Lésions pulpaire	Ulcère digital pulpaire	2
	Cicatrices	3
Télangiectasies		2
Anomalies à la capillaroscopie		2
Atteinte pulmonaire	Hypertension artérielle pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle diffuse	2
	Phénomène de Raynaud	3
Auto-anticorps spécifique de la ScS	Anti-centromères	3
	Anti-Scl70	
	Anti-RNAP III	



Stratification



ScS cutanée limitée

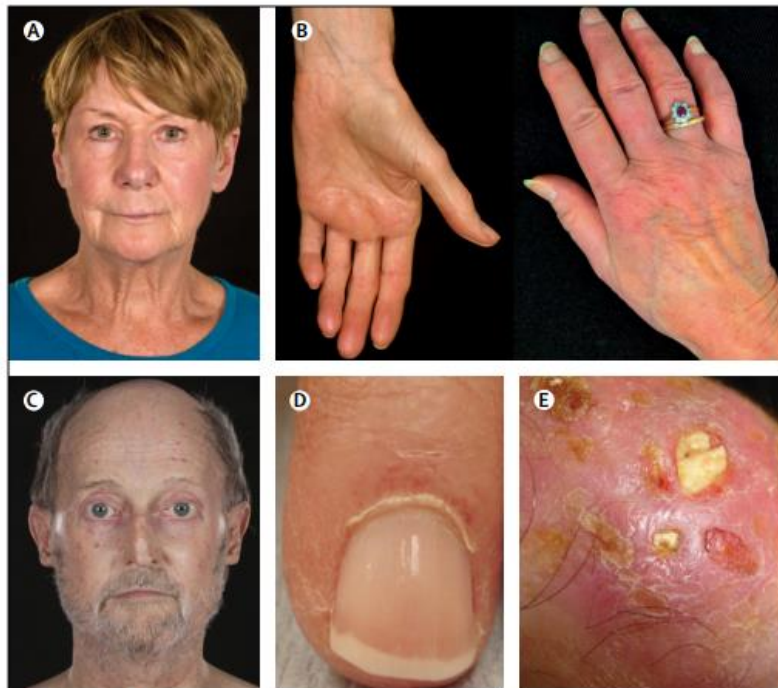


Figure 2: Limited cutaneous systemic sclerosis
 Limited cutaneous systemic sclerosis is associated with mild skin involvement distal to the elbows and knees, with or without face and neck involvement, and sparing of the chest and abdomen. (A) Perioral soft tissue loss. (B) Sclerodactyly. (C) Facial telangiectasis. (D) Dilated nailfold capillaries. (E) Extensive calcinosis cutis.

ScS cutanée diffuse

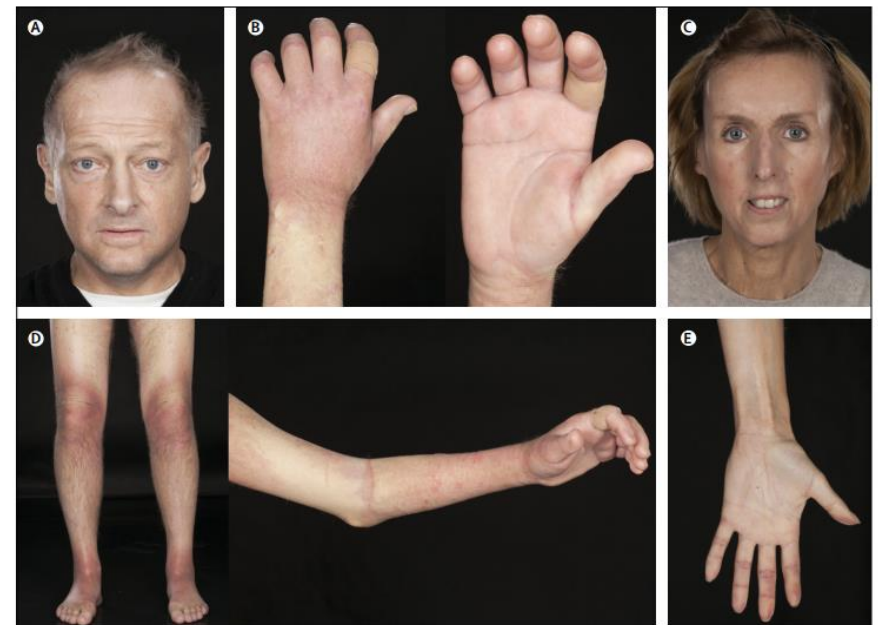


Figure 1: Diffuse cutaneous systemic sclerosis
 (A) Severe skin involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis has an effect on facial appearance. (B) Hand function is affected in these patients and is often associated with severe digital ulcers and ulceration over areas of pressure or trauma. (C) Atrophic changes of late-stage diffuse skin involvement with prominent hair regrowth. (D) Typical blanching of indurated thickened, hairless skin over the length of the limbs is shown in a patient with early diffuse systemic sclerosis and anti-RNA polymerase antibody positivity. (E) Atrophic changes of the hands in late-stage diffuse skin involvement.

Nouveaux outils de stratification

Vidéocapillaroscopie

- ” Anomalies des capillaires au niveau du pli de l’ongle
- ” Patterns capillaires “slow” et “active”
- ” Associés à activité de la maladie, degré de progression et pronostic

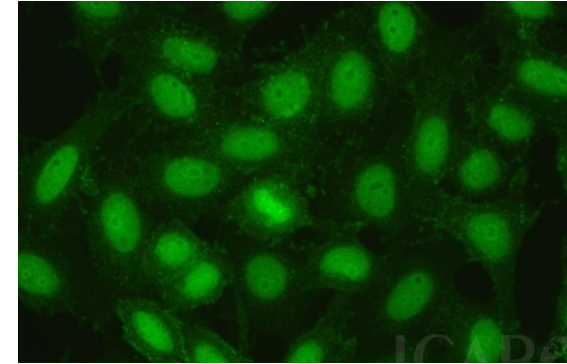
Marqueurs génétiques

- ” Profil de l’expression des gènes dans des échantillons tissulaires
- ” 4 sous-types : fibroprolifératif, inflammatoire, normal-like et limitée

AutoAc spécifiques des ScS

- ” Seuls 3 repris dans les critères ACR/EULAR 2013
- ” Environ 15 utilisés en clinique

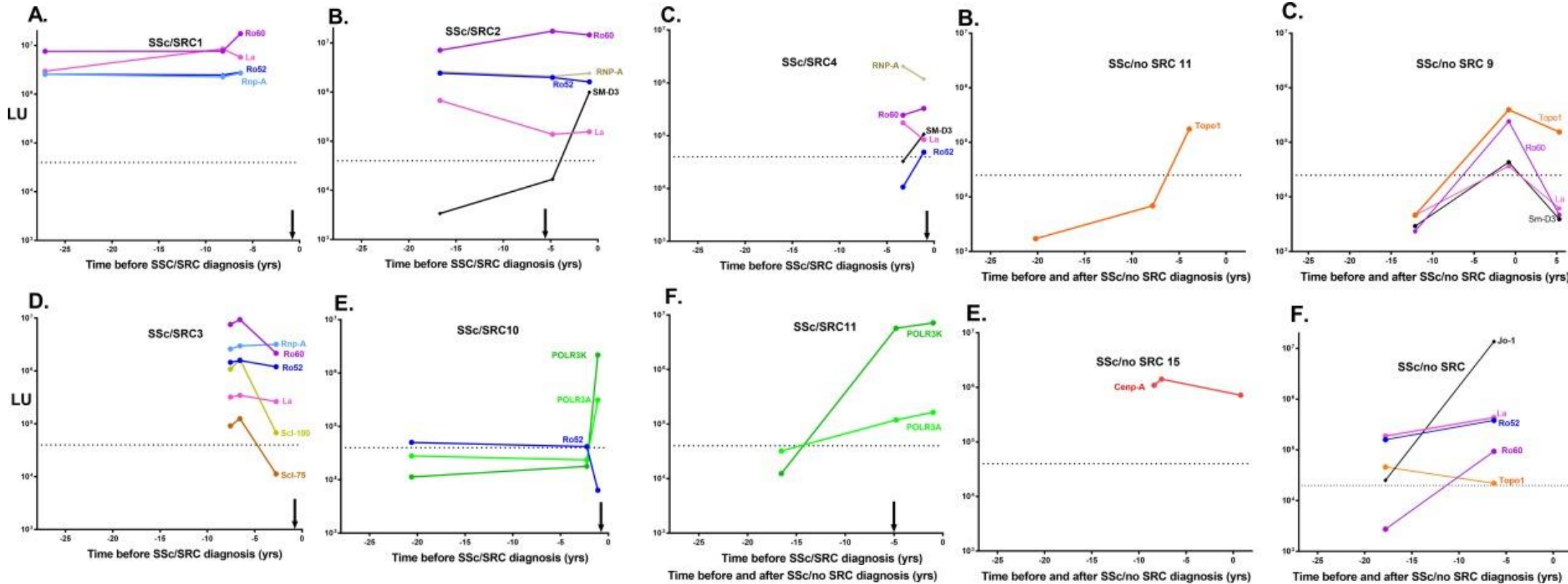
AutoAc dans la ScS



- “ AutoAc présents dans la majorité des patients atteints de ScS
- “ >95% des patients ScS présentent un test positif pour un FAN (Ac dirigés contre des Ag nucléaires)
- “ Rôle dans le **diagnostic**, l'association avec des **atteintes spécifiques** d'organes et dans le **pronostic**
 - Meilleurs prédicteurs de l'évolution de la maladie et de l'atteinte d'organe que la classification basée sur l'étendue de l'atteinte cutanée
- “ Caractéristique la plus précocement observable dans la maladie (Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(6):586-94)
 - 95% des patients présentant des AutoAc à la **présentation initiale**
 - Présence précède probablement la découverte des symptômes cliniques de plusieurs mois voir années (Plos One. 2019; 14(3):e0214202)
 - Ac restent généralement détectables au décours de la maladie, indépendamment du traitement (Curr Treat Options in Rheum. 2016; 2:239)

Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis

Peter D. Burbelo^{1*}, Sarah M. Gordon², Meryl Waldman³, Jess D. Edison⁴, Dustin J. Little², Rodger S. Stitt⁴, Wayne T. Bailey⁴, James B. Hughes⁵, Stephen W. Olson²



65% (12/16) des SSc /SRC et 40% (12/30) des SSc /no SRC étaient séropositifs pour au moins 1 AutoAc avant le diagnostic clinique (jusqu'à 27,1 ans plus tôt, moyenne = -7,4 ans).

- “ Ac les mieux définis et les plus fréquemment retrouvés :
 - **anti-centromères (ACA)**
 - **anti-topoisomérase-I (anti-Scl70)**
 - **anti-RNA polymérase III (anti-RNAPIII)**

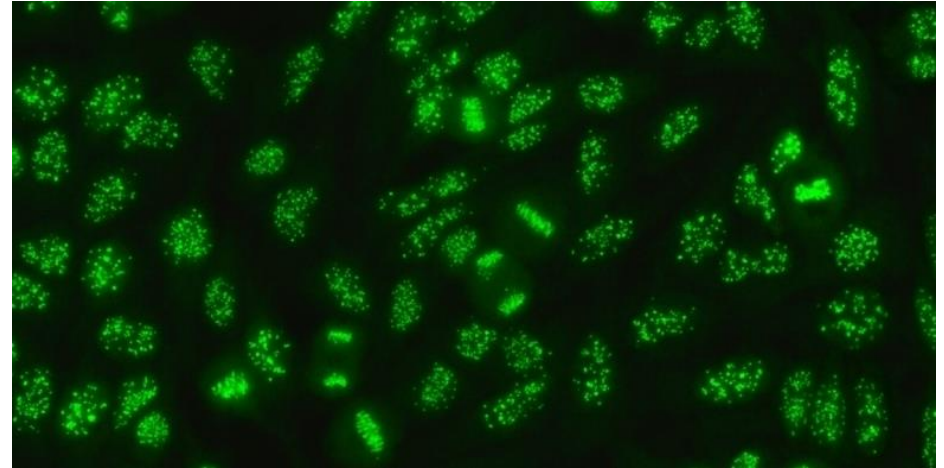
- “ Très spécifiques
- “ Ajoutés dans les **critères de classification 2013** (ACR/EULAR)
- “ Prédicatif du développement d’une ScS et de certaines de ses complications
- “ Caractéristiques cliniques distinctes

- “ Expression du **profil des gènes** associé à des **voies de signalisation** distinctes en fonction du type d’AutoAc (Rheumatology 2021; 60:929–939)
 - Pattern impliquées dans la fibrose comme la « différenciation des kératinocytes », chez les patients ACA+
 - Voies de signalisations inflammatoires comprenant la signal « NFkB », chez les patients RNAP+

Anti-centromère (ACA)

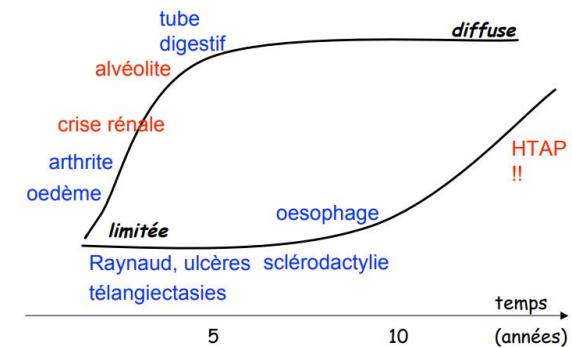
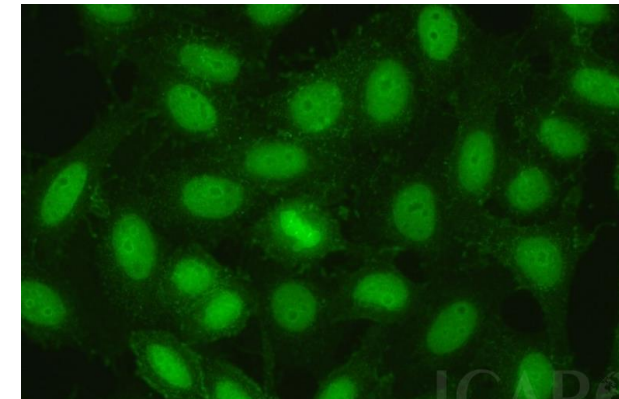


- “ 20-25% des patients
- “ Fortement associés aux formes cutanées **limitées**
- “ Gold standard = **IFI**
- “ ACA + Raynaud +/- anomalies capillaroscopiques
= facteur prédictif d'une évolution vers une ScS
[Arthritis Rheum. 2008; 58(12):3902-12]
- “ Délai d'apparition de complications viscérales plus long
- “ Taux de mortalité plus faible
- “ Moins à risque de développer une pneumopathie interstitielle ou une crise rénale sclérodermique
- “ HTAP [J Rheumatol. 2012; 39(4):787-94]



Anti-toposimérase-I (anti-Sc170)

- “ 20-40% des patients
- “ Forme cutanée **diffuse**
- “ Atteinte d'organes **précoce** (atteinte myocardique, pulmonaire, gastro-intestinales et crise rénale sclérodermique)
- “ Risque élevé de **pneumopathie interstitielle** diffuse
- “ Moins bon pronostic, taux de mortalité plus élevé
- “ Prédicatif de la **progression rapide** d'un phénomène de Raynaud isolé vers une ScS avec une présentation cutanée sévère (développement d'ulcères digitaux) [Ann Rheum Dis. 2016; 75(7):1285-92]



Anti-RNAP III

- “ 5% des patients
- “ Très spécifique de ScS (Sp 98-100%)
- “ Associé à la forme cutanée diffuse (atteinte cutanée sévère)
[International Journal of Dermatology 2016, 55, 882–885]
- “ Les plus prédictifs d'une **crise rénale sclérodermique**
[J Rheumatol. 2019 Apr 1]
- “ Faible fréquence de pneumopathies interstitielles sévères et de cardiomyopathies
[Curr Treat Options in Rheum. 2016; 2:239]
- “ Association avec ectasies vasculaires gastriques antrales (GAVE)

Renal

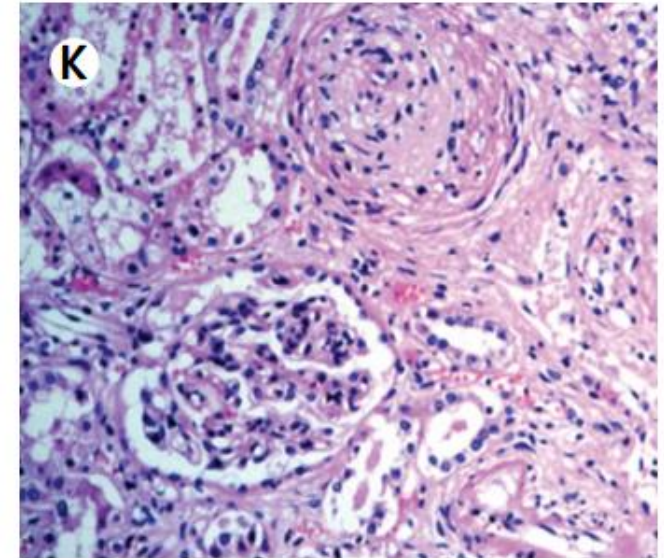


Tableau : AutoAc associés au syndrome de sclérodermie

AutoAc associés aux SSc	Antigène	Pattern de fluorescence	Prévalence	Classe de la pathologie	Atteinte d'organe et pathologies associées	Pronostic
Anti-Scl70	ADN topoisomérase I	ADN topoisomérase I (AC-29)	20-40%	Diffuse	Pneumopathie interstitielle, crise rénale, ulcères digitaux	Mauvais pronostic
Anti-centromère (ACA)	CENP-A/B (C) (Kinétochore)	Centromère (AC-3)	20–25%	Limitée	HTAP	Meilleur pronostic
Anti-RNAP III	ARN polymérase III	Nucléaire finement moucheté (AC-4) +/- Nucléolaire ponctué (AC-10)	5%	Diffuse	Risque élevé de tumeur, crise rénale, ectasie vasculaire gastrique antrale	Mortalité augmentée

AutoAc associés aux SSc	Antigène	Pattern de fluorescence	Prévalence	Classe de la pathologie	Atteinte d'organe et pathologies associées	Pronostic
Anti-U3 RNP	Fibrillarine	Nucléolaire granulaire en motte (AC-9)	4–10%	Diffuse/limitée	HTAP, crise rénale, fibrose myocardique, atteinte gastro-intestinale, myosite	Mauvais pronostic (surtout populations afro-américaines)
Anti-Th/To	Complexe ribonucléoprotéique RNase P/RNase MRP	Nucléolaire homogène (AC-8)	2–5%	Limitée	HTAP, fibrose pulmonaire	Mauvais pronostic
Anti-NOR90	hUBF (human Upstream Binding Factor)	Nucléolaire ponctué (AC-9)	5%	Limitée	Atteinte d'organe modérée <i>Utilité clinique non prouvée</i>	Meilleur pronostic
Anti-U1 RNP	Protéines spécifiques A, C, 70K associées à ARNsn U1	Nucléaire moucheté gros grains (AC-5)	6–7%	Limitée/ Overlap sd	Critère de classification pour MCTD; Pas spécifique pour ScS; associé avec syndrome de chevauchement	Meilleur pronostic
Anti-PM/Scl	Protéine kinase	Nucléolaire homogène (AC-8)	2%	Limitée/ Overlap sd	Pas spécifique pour ScS; Syndrome de chevauchement avec myosite	Meilleur pronostic
Anti-Ku	Protéines liaison ADN (70 et 80 kDa)	Nucléaire finement moucheté (AC-4)	1,5–5%	Limitée / Overlap sd	Pas spécifique pour ScS; Syndrome de chevauchement Myosite, arthrite	-

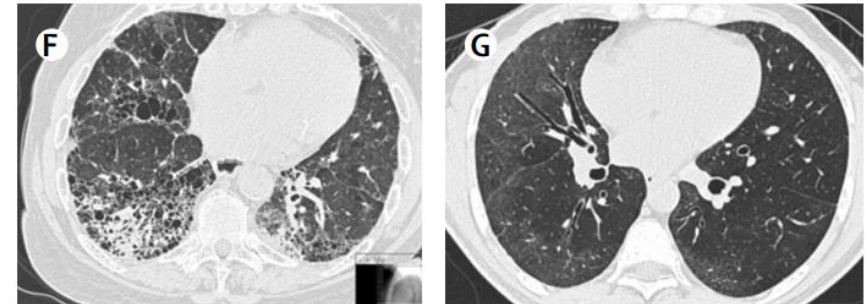
>90% des patients SSc ont un des 8 AutoAc :

anti-RNAPIII, anti-ScI70, ACA, anti-Th/To, anti-PM/Scl, anti-U1 RNP, anti-U3 RNP et anti-Ku

NOUVEAUX MARQUEURS

Anti-U11/U12 RNP (Anti-RNPC-3)

Lung fibrosis



- “ Présent chez ~4% des patients avec ScS
- “ Spécifique des ScS
- “ Associé à phénomène de Raynaud, atteinte GI
- “ Evolution en fibrose pulmonaire dans la majorité des cas, sévère et souvent fatal !

>90% des patients ScS ont un des 8 AutoAc :

- anti-RNAPIII, anti-Scl70, ACA, anti-Th/To, anti-PM/Scl, anti-U1 RNP, anti-U3 RNP et anti-Ku

~95 % des patients ScS ont un des 9 AutoAc :

- anti-RNAPIII, anti-Scl70, ACA, anti-Th/To, anti-PM/Scl, anti-U1 RNP, anti-U3 RNP, anti-Ku et **anti-U11/U12 RNP**

NOUVEAUX MARQUEURS

Anti-RuvBL1/2, anti-eIF2B, anti-BICD2

- “ Peu fréquents
- “ Associés à des phénotypes cliniques spécifiques [Curr Opin Rheumatol. 2018; 30(6):548-53]

- “ **Anti-RuvBL1/2** [Arthritis Care Res. 2014; 66(4):575-84]
 - “ populations japonaises et américaines
 - “ SSc diffuse
 - “ atteinte musculaire
 - “ prévalence est estimée à 1-2%

- “ **Anti-eIF2B** [Arthritis Rheumatol. 2016; 68(11):2778-83]
 - “ (~1%)
 - “ manifestations cutanées diffuses et pneumopathie interstitielle

- “ **Anti-BICD2** [Autoimmun Rev 2018 ;17(3):267-275]
 - “ Associés à myopathie et maladie pulmonaire interstitielle

HLA et AutoAc



- “ Contribution des HLA de classe II dans la prédisposition à la ScS
- “ Identification d’associations de certains allèles avec des **AutoAc** et avec un **sous-type clinique** de ScS

- Afro Américains (AA) :
 - **HLA-DRB1*08:04** et **HLA-DRB1*11:02** associés à un risque de ScS
 - **HLA-DRB1*08:04** associé avec Ac anti-fibrillarine et pathologie sévère
 - Allèles prédominants dans la population AA
 - Expliquent l’augmentation de la fréquence et sévérité de la ScS dans cette population
 - **HLA-DPB1*13:01** associé avec Ac anti-Scl
- Américains Européen (EA) :
 - **HLA-DPB1*13:01** associé avec Ac anti-Scl
 - **HLA-DRB1*07:01** associé avec Ac anti-CENP

- “ Associations alléliques spécifiques comme **biomarqueurs moléculaires** de la maladie et des ss-types sérologiques/cliniques
- “ Aide à la **stratification** des patients (anticiper progression avec interventions thérapeutiques spécifiques)

AutoAc et cancer

- “ Association entre cancer et ScS
- “ Relation temporelle étroite entre début de ScS et cancer avec l'**anti-RNAPIII**
 - “ Anti-RNAPIII significativement corrélé avec le diagnostic d'une tumeur
 - “ >5 fois risque de cancer **dans les 2 ans** chez les patients avec anti-RNAPIII [Arthritis & rheumatology. 2015; 67(4):1053–61]
- “ **Anti-RNPC3** (anti-U11/U12 RNP) également associé à une augmentation du risque de cancer à la présentation initiale d'une SSc (intervalle de temps médian : 0,9 an) [Arthritis Rheumatol. 2017 ; 69(6): 1306–1312]
- “ Suggestion d'un mécanisme paranéoplasique de la pathogenèse de la ScS
- “ Recommandations de dépistage régulier de cancer chez ces patients établi par experts EUSTAR [J Rheumatol. 2017; 44(5):639-47]

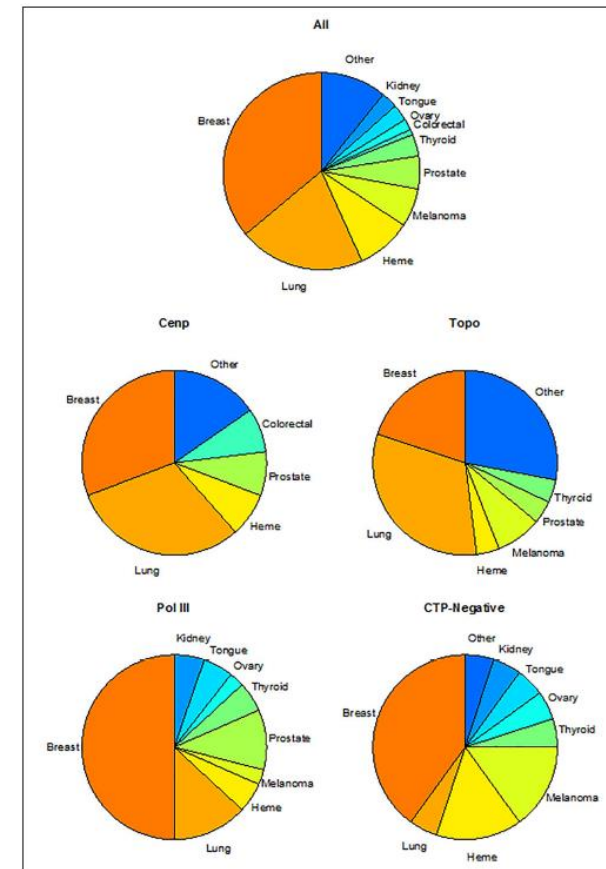


Figure. Proportions des types de cancer dans la cohorte globale de patients atteints de sclérodémie et dans chaque sous-ensemble d'AutoAc.

Nouveaux AutoAc « fonctionnels »

- “ Potentiellement impliqués dans la pathogenèse de la ScS
- “ Détectés chez 26 à 100% des patients ScS
- “ Marqueurs de risque de la progression de la maladie ?

[Ann Rheum Dis. 2011; 70(3):530-6 ; Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(6):586-94]

- “ Recherche des ces Ac non réalisée en routine (excepté pour l’anti-PDGF receptor)
 - “ Difficulté à développer technique d’identification utilisable en routine
 - “ Essai fonctionnel vs immunodosage



Progress in understanding the diagnostic and pathogenic role of autoantibodies associated with systemic sclerosis



May Y. Choi and Marvin J. Fritzler

Functional antibody	% Frequency	Pathogenic role in SSc	Other clinical associations
Antiendothelial cell antibodies	44–84	Activation of endothelial cell apoptosis and stimulation of proinflammatory and profibrotic cytokines release in the microvasculature. Mediate endothelial damage and dermal fibroblast activation	More severe disease manifestations, for example, vascular, perivascular, and pulmonary diseases such as PAH
Antifibroblast antibodies	26–58	Target glycolytic enzyme α -enolase and induce proadhesive and proinflammatory phenotypic changes in fibroblasts by upregulating ICAM-1 expression, IL-6 production, and enhanced U937 cell adhesion	Associated with antitopoisomerase I, prevalence of ILD and PAH
Antifibrillin-1	>50	Activate fibroblasts <i>in vitro</i> . Simulate release of TGF- β in extracellular matrix. Conflicting data regarding primary or secondary role in pathogenesis	Higher levels detected in certain ethnic groups
Anti-MMP-1 and 3	49–52	Inhibit MMP collagenase activity, thereby prevention degradation of excessive collagen and extracellular matrix components	Specific for SSc; correlates with degree of fibrosis in skin, lung, and renal blood vessels
Anti-PDGF receptor	33–100	Activation of the PDGFR. Stimulation of reactive oxygen species and collagen production, and converting resting fibroblasts into activated myofibroblasts. Shown to induce skin fibrosis <i>in vivo</i>	Potential therapeutic target for therapies such as rituximab, nintedanib, imatinib, and nilotinib
AT1 receptor and endothelin-1 type A receptor	82–83	Induce TGF- β , vascular cell adhesion molecule-1, IL-8, and chemokine ligand 18. They work by increasing intracellular calcium and neutrophil transendothelial migration and reduce regenerative capacity of endothelial cells	Associated with early and severe disease, PAH, digital ulcers, and renal crisis, diffuse SSc, lung fibrosis. Predicts SSc-related mortality, PAH, response to therapy, and incidental DU
IFI16	18	Enrichment of IFI16 in CD31-positive vascular endothelial cells from SSc biopsies and circulating progenitor cells	Majority (77%) had lcSSc, longer disease duration and decreased DLCO. Associated with vasculopathy/DU

Intérêt dans le suivi ?

- “ Peu de données sur la stabilité de ces AutoAc
- “ Intérêt du suivi de mesures quantitatives de ces AutoAc : **non démontré**

- “ Seuls les taux d'**anti-Scl70** et **anti-RNAP III** ont été associés à l'évolution clinique de la pathologie
[Curr Treat Options in Rheum. 2016; 2:239]
 - Taux corrélé à l'**activité** et à la **sévérité** de la maladie [Autoimmun Rev. 2012; 12(2):114-20]
 - Augmentation des taux d'Ac anti-Scl70 associé au développement de **complications sévères** et à la **sévérité de l'atteinte cutanée** (épaississement important de la peau) [Arthritis Rheum. 2007; 56(8):2740-6]

CONCLUSION

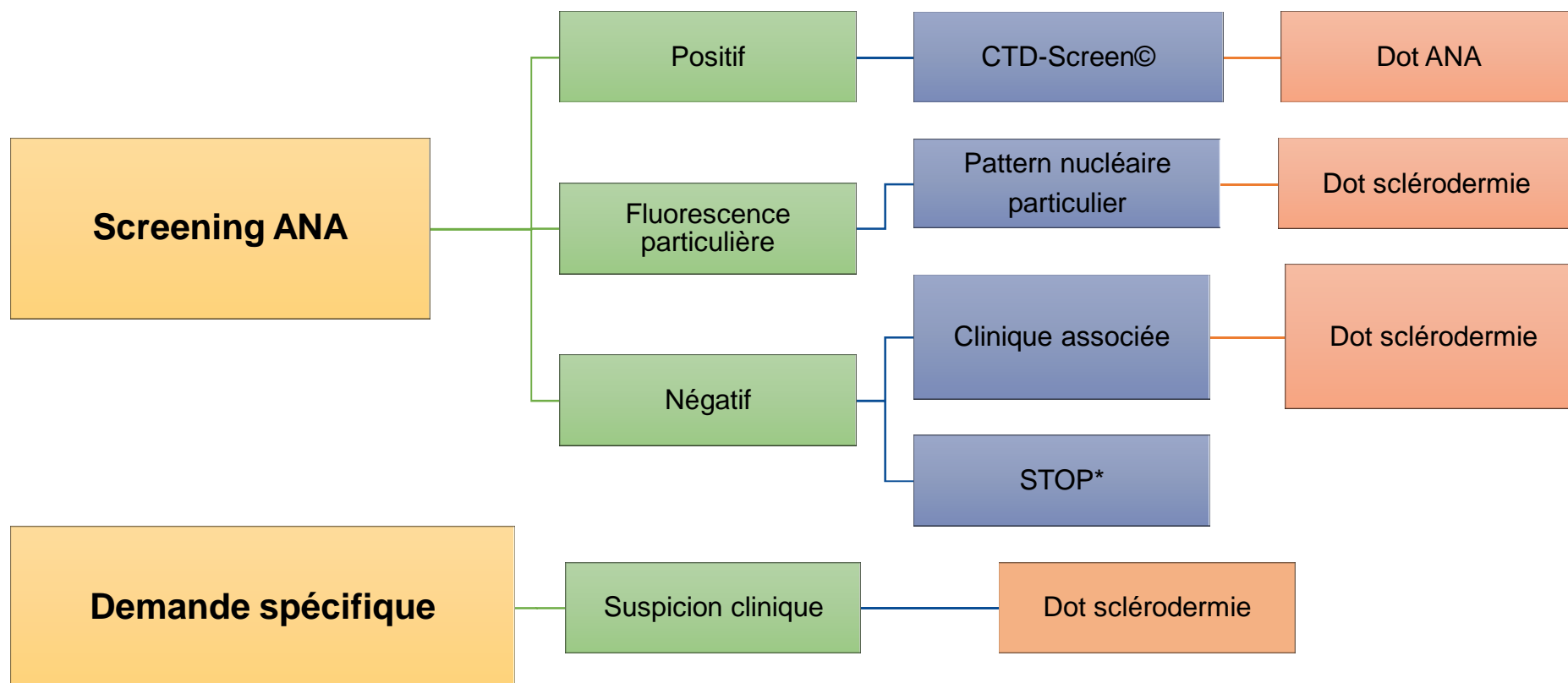
- ” AutoAc = outils pour le **diagnostic**, la **classification** et le **pronostic** de la pathologie
- ” Peuvent aider pour le **design** de futures études cliniques (options thérapeutiques)
- ” Aide pour la stratification
 - Si mutuellement exclusifs
 - Disponibilité d’immunoessais **standardisés**
- ” Approche **multispécifique** = évaluation standard
 - Associations complexes d’AutoAc
 - Difficulté d’interprétation

Merci pour votre attention !



Identification des AutoAc ScS au laboratoire

Algorithme

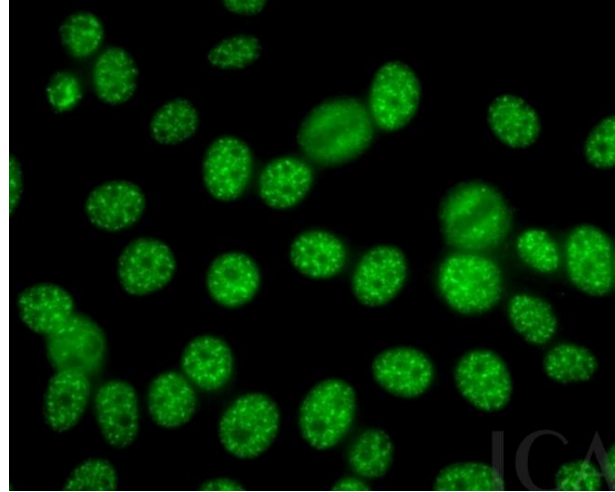


Screening ANA

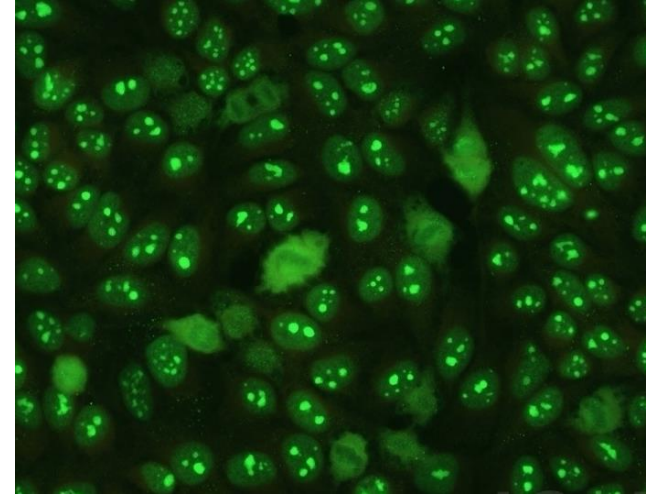
- “ IFI sur cellules Hep-2
- “ Haute Se

anti-RNAP III,
anti-U11/U12 RNP,
anti-Ku, Anti-U1
RNP, anti-RuvBL1/2

AC-5 - Nucléaire
moucheté gros grains

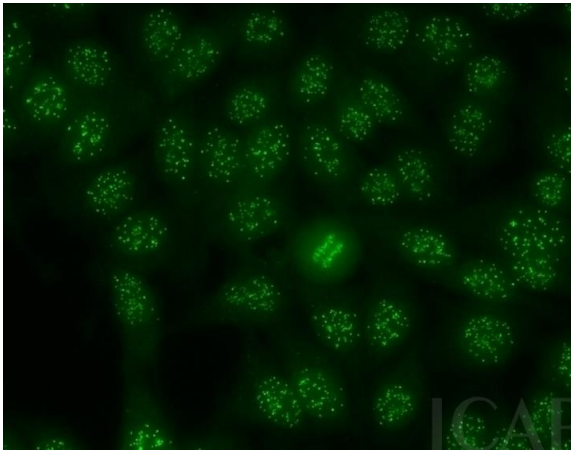


AC-8 - Nucléolaire homogène



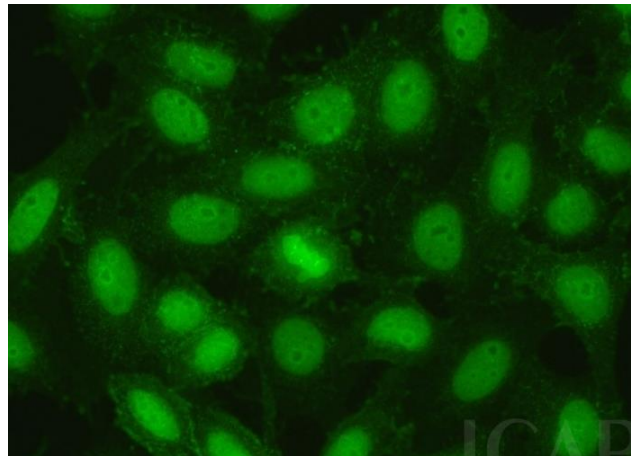
PM/Scl-75,
PM/Scl-100,
Th/To,

AC-3 - Centromère



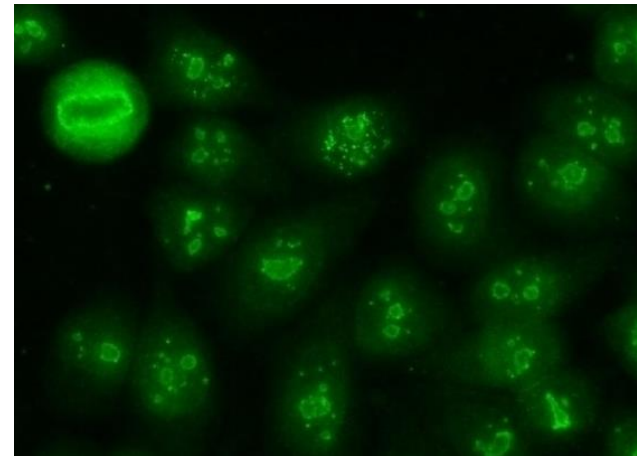
ACA (CENP-A/B (C))

AC-29 - ADN topoisomerase I



anti-Scl70

AC-9 - Nucléolaire granulaire en motte



U3-RNP
/fibrillarine

SCREENING	IDENTIFICATION		
CTD screen	Dot ANA	Dot Scléro	Dot Myosite
	Sm		
RNP/ Sm	RNP/ Sm		
SSA (Ro60)	SSA (Ro60)		
SSA-52 (Ro52)	SSA-52 (Ro52)	SSA-52 (Ro52)	SSA-52 (Ro52)
SSB	SSB		
Scl-70	Scl-70	Scl-70	
Jo-1	Jo-1		Jo-1
PM/Scl	PM- Scl	PM-Scl 75 & 100	PM-Scl 75 & 100
PCNA	PCNA		
Ku	Ku	Ku	Ku
Th/To		Th/To	
ARN pol III		RP11 & RP155	
CEN	CENPB	CENPA/B	
Mi-2	Mi-2		Mi-2 alpha & beta
Rib-P	Rib-P		
dsDNA	dsDNA		
	Nucl	Fibrillarine	TIF1g
	Hist	NOR-90	MDA5
	M2	PDGFR	NXP2
	DFS70		SAE1
			SRP
			PL-7
			PL-12
			EJ
			OJ

- “ **Identification par immunodot** (Euroline de Euroimmun®)
- “ Semi-quantitatif
- “ 13 Ac associés aux SSc
Scl70, CENP A, CENP B, RP11 et RP155 (RNAP III), U3-RNP, NOR90, Th/To, PM/Scl100, PM/Scl75, Ku, PDGFR, Ro52

EUROIMMUN



EUROLINE: Systemic Sclerosis (Nucleoli) Profile



Annexe



Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening

Maria-Grazia Lazzaroni, Ilaria Cavazzana, Enrico Colombo, Rucsandra Dobrota, Jasmin Hernandez, Roger Hesselstrand, Cecilia Varju, Gabriella Nagy, Vanessa Smith, Paola Caramaschi, Valeria Riccieri, Eric Hachulla, Alexandra Balbir-Gurman, Emmanuel Chatelus, Katarzyna Romanowska-Próchnicka, Ana Carolina Araújo, Oliver Distler, Yannick Allanore, Paolo Airò, and EUSTAR co-authors



Proposed Recommendations	Mean	SD
Screening for synchronous malignancies is recommended	8.73	1.70
Screening for synchronous breast cancer in female patients is recommended with mammography (or US/MRI when needed)	9.02	1.35
Screening for other malignancies should be guided by clinical suspicion and patient age. Noninvasive tests (e.g., fecal occult blood, gynecological evaluation, prostatic-specific antigen) may be considered in all patients	8.63	1.48
Serum tumor markers are NOT useful for screening in every patient	8.59	2.18
A period of 2–5 yrs of tight surveillance for cancer is recommended	8.26	2.01
If the screening tests for cancer performed at the diagnosis of scleroderma are negative, tests for breast cancers should be repeated (e.g., annually); other tests should be repeated in case of clinical suspicion	7.90	2.14
PET/CT may be considered when unspecific systemic signs suggest the possible presence of neoplasms	8.00	2.02
Further tight surveillance for cancer is not recommended after a period of 2–5 yrs	7.10	2.27
Prospective studies are needed to clarify how long the tight surveillance should last and which examinations are most indicated for screening of cancer in these patients	9.56	1.04

Degree of agreement with the proposed recommendations about screening for synchronous cancer in anti-RNAP3+ patients with SSc among 82 EUSTAR experts (1–10, with 10 = fully agree).

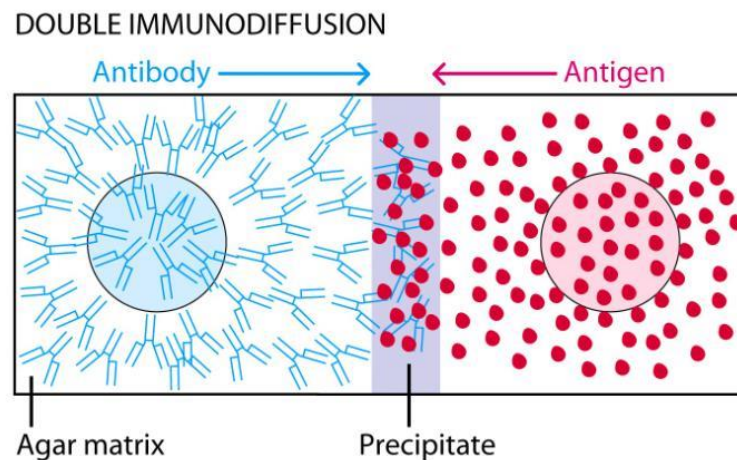
Table 2. Overview of detection methods for autoantibodies in systemic sclerosis

	ELISA	FEIA	CIA	Multiplex	PMAT	LIA
Centromere	Broadly available	Broadly available	Broadly available	Broadly available	Research use	Limited to certain geographies
Topoisomerase I (Scl-70)	Broadly available	Broadly available	Broadly available	Broadly available	Research use	Limited to certain geographies
RNA Polymerase III	Broadly available	Limited to certain geographies	Not available	Not available	Research use	Limited to certain geographies
PM/Scl	Limited to certain geographies	Limited to certain geographies	Not available	Not available	Research use	Limited to certain geographies
U3-RNP (Fibrillarin)	Not available	Limited to certain geographies	Not available	Not available	Under development	Limited to certain geographies
U1-RNP	Broadly available	Broadly available	Broadly available	Broadly available	Research use	Limited to certain geographies
Ro52/TRIM21	Broadly available	Limited to certain geographies	Broadly available	Limited to certain geographies	Research use	Limited to certain geographies
Th/To	Not available	Not available	Not available	Not available	Research use	Limited to certain geographies
BICD2	Limited to certain geographies	Not available	Not available	Not available	Research use	Not available
Ku	Not available	Not available	Not available	Not available	Research use	Limited to certain geographies
NOR-90	Not available	Not available	Not available	Not available	Research use	Limited to certain geographies
RNPC-3 (U11/U12)	Not available	Not available	Not available	Not available	Under development	Not available
RuvBL1/2	Not available	Not available	Not available	Not available	Research use	Not available
IFI-16	Not available	Not available	Not available	Not available	Research use	Not available

IMMUNOESSAIS

Identification des AutoAc au laboratoire

- ” Technique de référence = Immunodiffusion
 - ” Technique en gel détectant l’interaction Ag-Ac
 - ” Haute sensibilité et résolution
 - ” Charge de travail conséquente
 - ” Ne permet l’étude que d’un patient et d’un Ac à la fois



NOMBRE DE PATIENS	CENP	ScI70	RNAPIII	U3-RNP	Th/To	NOR90	PM/Scl	Ku	PDGFR
	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337
Positif pour Ac	38	6	6	14	12	6	36	6	0
	34	5	5	12	11	5	32	5	0
Positif pour 1 Ac uniquement	23	6	4	5	5	3	25	4	0
Positif pour ≥ 2 Ac	15	0	2	9	7	3	11	2	0
Ajustement	15	0	0	9	6	1	7	0	
Ac associés aux sclérodermies	5	0	2	2	4	2	4	2	0
Ac associés aux myosites	1 (n=6)	0 (n=1)	0 (n=4)	2 (n=7)	2 (n=5)	1 (n=3)	2 (n=11)	0 (n=6)	0
Autres Ac non spécifiques	10	0	0	8	3	1	6	2	0

Tableau : Identifications des Ac associés aux Ac anti-SSc

IDENTIFICATION Ac	CENP	Scl70	RNAPIII	U3-RNP	Th/To	NOR90	PM/Scl	Ku	PDGFR
Ac associés aux sclérodermies	RNAPIII PM/Scl NOR90 Th/To Ku	/	CENP Th/To	PM/Scl Ku	PM/Scl RNAPIII CENP NOR90	CENP PM75	Th/To CENP U3RNP NOR90	U3RNP CENP	/
Ac associés aux myosites	PM/Scl	/	/	PL12 PM/Scl	PM/Scl	PM/Scl	SRP Jo1	/	/
Autres Ac non spécifiques	dsDNA nucl. SSA52 SSA60 SSB	/	/	dsDNA nucl. Sm SSA52 SSA60 Rib P	dsDNA SSA52	SSA60	dsDNA nucl. SSA52 SSA60	dsDNA nucl.	/

❖ Utilisation des techniques **multispécifiques**

- Plus grand nombre d'Ac détectés
- Augmentation de la sensibilité

❖ Perspectives : à mettre en relation avec la **clinique** (Spécificité de ces Ac ? Ac isolé vs plusieurs marqueurs ?)

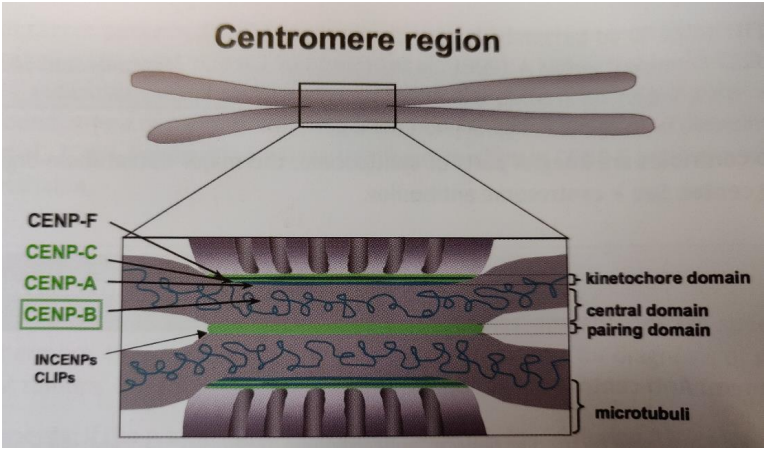
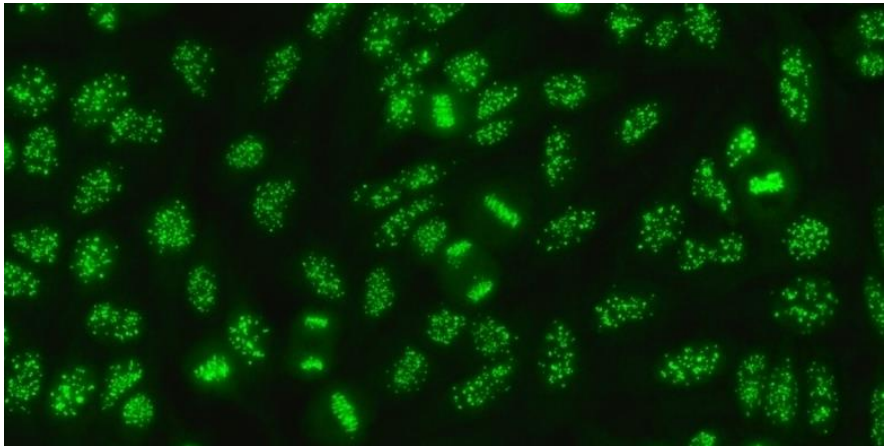
- Influence sur les caractéristiques cliniques ?
- Evolution de la pathologie ?
- Réponse au traitement ?

Tableau : Fréquence des AutoAc anti-SSc et associations

Fréquence d'identification des AutoAc pour les patients pour lesquels la recherche d'AutoAc anti-SSc a été demandée au LHUB-ULB entre 1/01/2014 et 30/09/2018.

*pour lesquels un dot spécifique AutoAc anti-myosite était demandé

NOMBRE DE PATIENTS	CENP	Scl70	RNAPIII	U3-RNP	Th/To	NOR90	PM/Scl	Ku	PDGFR
	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337
Positif pour Ac	38	6	6	14	12	6	36	6	0
Positif pour 1 Ac uniquement	23	6	4	5	5	3	25	4	0
Positif pour ≥ 2 Ac	15	0	2	9	7	3	11	2	0
Ac associés aux sclérodermies	5	0	2	2	4	2	4	2	0
Ac associés aux myosites	1 (n=6)	0 (n=1)	0 (n=4)	2 (n=7)	2 (n=5)	1 (n=3)	2 (n=11)	0 (n=6)	0
Autres Ac non spécifiques	10	0	0	8	3	1	6	2	0
% DE PATIENTS	CENP	Scl70	RNAPIII	U3-RNP	Th/To	NOR90	PM/Scl	Ku	PDGFR
	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337	n=337
Positif pour Ac (% du n total)	11	2	2	4	4	2	11	2	0
Positif pour 1 Ac uniquement (% des positifs)	61	100	67	36	42	50	69	67	0
Positif pour ≥ 2 Ac (% des positifs)	39	0	33	64	58	50	31	33	0
Ac associés aux sclérodermies (% des positifs)	13	0	33	14	33	33	11	33	0
Ac associés aux myosites (% des positifs*)	17	0	0	29	40	33	18	0	0
Autres Ac non spécifiques (% des positifs)	26	0	0	57	25	17	17	33	0

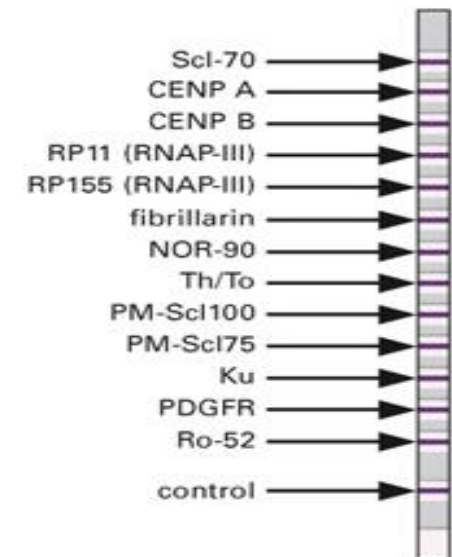


Mono-spécificité ?

- “ AutoAc liés à la SSc ont longtemps été considérés comme **mono-spécifiques** et mutuellement **exclusifs**
- “ Apparition de nouvelles technologies d'identification d'Ac / utilisation de techniques multiplexes
 - Nombreux patients présentent ≥ 2 Ac
 - Complexité dans l'interprétation des marqueurs

ETUDE RÉTROSPECTIVE

- Ac anti-SSc des échantillons analysés au LHUB-ULB (n = 337 patients)
- Période de 4 ans (1/01/2014 à 30/09/2018)
- Test Euroline de Euroimmun®
 - anti-Scl70, CENP, RNAP III, U3-RNP, Th/To, NOR90, PM-Scl, Ku, PDGFR et Ro-52
- Pour chaque patient présentant un Ac anti-SSc positif, nous avons investigué si la présence de cet Ac était **isolée** ou **associée à la présence d'autres Ac** (Ac associés aux SSc, aux myosites, ou autre)



Fréquence des AutoAc anti-SSc et associations

% DE PATIENTS	CENP	ScI70	RNAPIII	U3-RNP	Th/To	NOR90	PM/ScI	Ku	PDGFR
Positif pour Ac	11	2	2	4	4	2	11	2	0
Positif pour 1 Ac uniquement	61	100	67	36	42	50	69	67	0
Positif pour ≥ 2 Ac	39	0	33	64	58	50	31	33	0
Ac associés aux sclérodermies	13	0	33	14	33	33	11	33	0
Ac associés aux myosites	17	0	0	29	40	33	18	0	0
Autres Ac non spécifiques	26	0	0	57	25	17	17	33	0

- > **50%** des cas, les Ac anti-CENP, ScI70, RNAPIII, PM/ScI et Ku sont retrouvés de façon **isolée**
- **Anti-ScI70** particulièrement **mono-spécifique**
- **≥ 2 Ac** associés aux SSc pour l'ensemble des Ac associés aux SSc, excepté pour les anti-ScI70
- Perspectives : à mettre en relation avec la **clinique**
 - Influence sur les caractéristiques cliniques ? Evolution de la pathologie ? Réponse au traitement ?