



LES ANTICORPS ANTICENTROMERES EN PRATIQUE : CONCORDANCE DES TECHNIQUES DE DETECTION ET PERTINENCE CLINIQUE

Lalla Mariem Hamza (1), Sabrina Mejdoub (2), Mohamed Lemine Salem@ (3), Abir Ayedi (2), Amina Bouzid (2), Sawsan Feki (2), Hatem Masmoudi (2), Hend Hachicha (2)

(1) Laboratoire de Biologie médicale, Hôpital militaire, Nouakchott, Mauritanie

(2) Laboratoire d'Immunologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

(3) Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, Nouakchott, Mauritanie

Digital Object Identifier (DOI): <https://doi.org/10.5281/zenodo.15184066>

RESUME

Introduction : Les anticorps anti-centromères (ACA) peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2 (aspect particulier de la fluorescence) ou par immunodot (ID) en utilisant comme antigène cible, la protéine centromérique B (CENP-B).

Notre objectif était d'évaluer la concordance IFI/ Immunodot et la pertinence clinique de la positivité des ACA.

Patients et méthodes : Durant une période de 2 ans, les patients ayant bénéficié d'une recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN) par IFI sur cellules Hep-2 et d'un typage par ID (Euroimmun®) ont été recensés. Ceux présentant une positivité des ACA par IFI et/ou ID ont été inclus.

Résultats : Les ACA étaient détectés dans 63 cas (2,1 % des tests de recherche d'AAN (IFI+ID)). L'âge moyen était de 39,7 ans ; le sex-ratio était de 7 hommes/56 femmes. Les demandes étaient adressées par le service de Médecine interne dans 31,7% des cas. Le titre des AAN variait de 1/160 (1,5%) à 1/1280 (61,9%). Les ACA étaient positifs par IFI et ID dans 18 cas (28,5%). Pour les discordances, il s'agissait de 2 cas ACA-IFI+/ACA-ID- et 43 cas ACA-IFI-/ACA-ID+. Pour ces 43 cas, l'aspect des AAN (IFI)

était moucheté (34 cas), moucheté nucléolaire (6 cas) ou homogène (3 cas); les ACA(ID) étaient faiblement positifs(26 cas), positifs(7 cas) ou fortement positifs(10 cas). Aucune spécificité antigénique, autre que CENP-B, n'a été détectée par ID dans 30 cas. Dans les autres cas, les spécificités les plus fréquemment associées étaient : anti-Ro52(n=10), anti-SSA(n=7), anti-M2(n=7) et anti-DFS70(n=7). Parmi les 18 patients dont les renseignements cliniques étaient disponibles, le diagnostic de connectivité (sclérodémie systémique, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde) a été retenu chez 3 patients.

Conclusion : L'IFI, indiquée en première intention pour le dépistage des AAN, a certaines limites (opérateur-dépendante ; un aspect de fluorescence peut être masqué par un autre). L'ID est utile pour confirmer la spécificité antigénique, dans la limite des antigènes utilisés. L'interprétation de ces tests repose principalement sur le contexte clinique.

Mots-clés : anticorps anti-centromères, anticorps anti-nucléaires, immunofluorescence, immunodot

ABSTRACT

Introduction: Anti-centromere antibodies (ACA) can be detected by indirect immunofluorescence (IIF) on Hep-2 cells (particular staining pattern) or by immunodot (ID) using CENP-B antigen.

We aimed to evaluate IIF/ID concordance and clinical relevance of ACA positivity.

Patients and methods: We conducted a retrospective study (2 years) concerning patients who underwent antinuclear antibodies (ANA) testing by IIF on Hep-2 cells and ID (Euroimmun®). Those who had positive ACA by IIF and/or ID were included.

Results: ACA were detected in 63 cases (2.1 % of ANA testing requests (IIF+ID)). The mean-age was 39.7 years; the sex-ratio was 3 men/60 women. Requests were addressed from internal medicine department in 31.7% cases. ANA-IIF titers ranged from 1/160 (1.5%) to 1/1280 (61.9%). Concerning ACA detection, IIF and ID results were concordant in 18 cases (28.5%). Discordant results included 2 IIF+/ID- cases and 43 IIF-/ID+ cases. For these 43 cases, IIF nuclear pattern was speckled (34 cases), speckled and nucleolar (6 cases) or homogenous (3 cases). ACA by ID were weakly positive(26 cases), positive(7 cases) or highly positive(10 cases). No ANA antigenic specificity (other than CENP-B) was detected by ID in 30 cases. In the remaining cases, anti-Ro52(n=10), anti-SSA(n=7), anti-M2(n=7) and anti-DFS70(n=7) were the most frequent associated specificities.

Among the 18 patients with available clinical data, connective tissue diseases (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) were diagnosed in 3 cases.

Conclusion: IIF, the first-line technique for ANA detection, has certain limitations (operator-dependent, one fluorescence pattern may be masked by another) while ID is useful to confirm antigenic specificity, within the limits of the tested antigens. Interpretation of these tests' results relays mainly on clinical context.

Keywords: Anti centromeres antibodies, antinuclear antibodies, indirect immunofluorescence, immunodot

Introduction :

Les anticorps (Ac) anti-nucléaires (AAN) représentent les auto-Ac les plus fréquemment prescrits en pratique clinique. Ces Ac sont dirigés contre différentes cibles antigéniques du noyau cellulaire (1). Leur recherche est utile pour le diagnostic des connectivites qui incluent le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie systémique (ScS), les myopathies inflammatoires idiopathiques et la connectivite mixte (2).

La recherche des AAN se fait classiquement en deux étapes : une première étape de dépistage par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2 permettant, en cas de positivité, de préciser le titre des AAN et l'aspect de la fluorescence, et une deuxième étape de typage des AAN permettant d'identifier la ou les cibles antigéniques reconnues par ces Ac (3).

Parmi ces AAN, les Ac anti-centromères sont dirigés, comme leur nom l'indique, contre la zone du chromosome au niveau de laquelle, pendant la mitose, les deux chromosomes frères restent attachés avant de se séparer (4). Plus précisément, les Ac anti-centromères reconnaissent différentes protéines du kinétochore, une structure qui permet l'arrimage des chromosomes sur les fibres du fuseau mitotique pour permettre leur migration vers les deux pôles de la cellule (4).

Ces Ac anti-centromères peuvent être identifiés à l'IFI sur cellules Hep-2 par un aspect de fluorescence particulier mais également par d'autres techniques utilisant des protéines centromériques (CENP) comme antigènes (Ag) cibles (4)(5).

Concernant leur intérêt clinique, les Ac anti-centromères ont été rapportés comme étant des marqueurs spécifiques de la ScS ; toutefois, leur spécificité a été contesté par certains auteurs (6).

Notre étude a pour objectifs d'évaluer la concordance de deux techniques utilisées pour la détection des Ac anti-centromères, à savoir l'IFI sur cellules Hep-

2 et l'immunodot et de déterminer la signification clinique de la positivité des Ac anti-centromères détectés par ces techniques.

Patients et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective concernant une période de 2 ans. Parmi les demandes de recherche sérique des AAN adressées au Laboratoire d'Immunologie du CHU Habib Bourguiba de Sfax (Tunisie), celles ayant bénéficié à la fois d'un dépistage par IFI sur cellules Hep-2 et d'un typage par immunodot ont été recensées.

Nous avons inclus les patients présentant une positivité des Ac anti-centromères par IFI et/ou par immunodot. Ces deux techniques ont été réalisés en utilisant des kits commercialisés « IIFT : HEp-2 (IgG) » et « Euroline ANA Profile 3 plus DFS70 (IgG) », respectivement.

Pour chaque patient inclus, nous avons relevé les données suivantes : âge, sexe, service prescripteur, titre des AAN, aspect de la fluorescence et spécificités antigéniques identifiées par l'immunodot ainsi que les renseignements cliniques disponibles.

L'analyse statistique a été faite en utilisant Microsoft Excel. Le test Chi-deux a été utilisé pour comparer la fréquence d'une variable qualitative entre deux groupes. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

Résultats :

Durant la période d'étude, 63 cas de positivité des Ac anti-centromères (par IFI et/ou par immunodot) ont été inclus, soit 2,1 % des tests de recherche des AAN (par IFI et immunodot) (Figure 1). L'âge moyen était de 39,7 ans ; le sex-ratio était de 7 hommes/56 femmes. Les demandes étaient adressées par le service de Médecine interne dans 31,7% des cas.

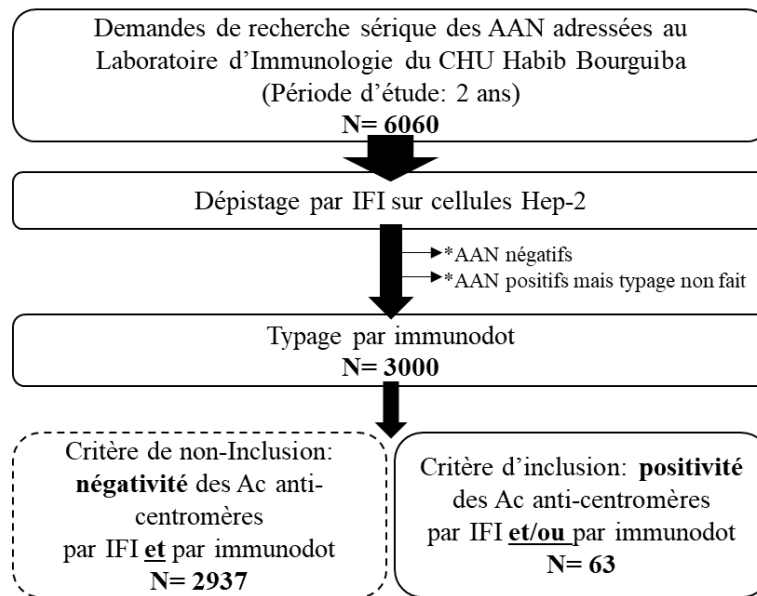


Figure 1 : Population d'étude

Des Ac anti-centromères ont été détectés par IFI sur cellules Hep-2 dans 20 cas (31,7%). Dans 3 cas/20, la fluorescence centromérique était associée à une fluorescence nucléaire moucheté. Les autres aspects de fluorescence observés étaient de type moucheté (34 cas ; 54%), moucheté nucléolaire (6 cas ; 9,5%) ou homogène (3 cas ; 4,8%). Le titre des AAN variait de 1/160 (1,5%) à 1/1280 (61,9%).

Des Ac anti-centromères de type anti-CENP-B ont été détectés par immunodot dans 61 cas (96,8%). Ces Ac étaient faiblement positifs (+ : 29 cas), positifs (++ : 8 cas) ou fortement positifs (+++ : 24 cas). Aucune spécificité, autre que CENP-B, n'a été détectée par immunodot dans 30 cas. Dans les autres cas, les spécificités les plus fréquemment associées étaient : anti-Ro-52 (n=10), anti-SS-A (n=7), anti-M2 (n=7) et anti-DFS70 (n=7).

Les résultats de recherche des Ac anti-centromères (par IFI) et des anti-CENP-B (par immunodot) étaient concordants dans 18 cas (positivité des Ac anti-centromères par les deux techniques) mais également dans 2937 cas non inclus dans notre étude (négativité des Ac anti-centromères par les deux techniques) soit une concordance des deux techniques dans 98,5% des cas. Pour les discordances, il s'agissait de 2 cas IFI+/Immunodot- et 43 cas IFI-/Immunodot+.

Pour les 2 cas IFI+/Immunodot-, l'aspect centromérique était observé de façon isolée avec un titre de 1/320 dans un cas et 1/1280 dans l'autre cas. Le typage par immunodot était négatif pour toutes les spécificités antigéniques testées.

Pour les 43 cas IFI-/Immunodot+, les résultats des deux techniques ont été résumés dans le tableau I et comparés avec les cas IFI+/Immunodot+. Une positivité des Ac anti-CENP-B à 2 ou 3 croix était significativement plus fréquente en cas d'IFI + (15/18 ; 83,3%) qu'en cas d'IFI- (17/43 ; 39,5%) (p=0,002). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant à l'association des Ac anti-CENP-B à d'autres spécificités antigéniques à l'immunodot (55,6% versus 53,5% ; p=0,883).

Tableau I : Comparaison des résultats du dépistage et du typage des AAN chez les patients avec Ac anti-centromères détectés par IFI et immunodot ou par immunodot uniquement

	Ac anti-centromères IFI+ / Immunodot+ (n=18)	Ac anti-centromères IFI- / Immunodot+ (n=43)	p
IFI :			
Aspect des AAN	Centromérique : 15 Moucheté centromérique : 3	Moucheté : 34 Moucheté nucléolaire : 6 Homogène : 3	-
Titre des AAN			
1/160	0	1 (2,3%)	
1/320	2 (11,1%)	8 (18,6%)	-
1/640	3 (16,7%)	9 (20,9%)	
1/1280	13 (72,2%)	25 (58,2%)	
Immunodot :			
Ac anti-CENP-B			
+	3 (16,7%)	26 (60,5%)	
++	1 (5,5%)	7 (16,3%)	0.002
+++	14 (77,8%)	10 (23,2%)	
Autres spécificités			
aucune	8 (44,4%)	20 (46,5%)	0.883
une ou plusieurs	10 (55,6%)	23 (53,5%)	
<i>Sm/RNP</i>	1 (5,5%)	4 (9,3%)	
<i>Sm</i>	0	1 (2,3%)	
<i>SS-A</i>	2 (11,1%)	5 (11,6%)	
<i>Ro-52</i>	3 (16,7%)	7 (16,3%)	
<i>SS-B</i>	1 (5,5%)	1 (2,3%)	
<i>Scl-70</i>	0	2 (4,6%)	
<i>PM-Scl 100</i>	1 (5,5%)	1 (2,3%)	
<i>PCNA</i>	0	3 (7%)	
<i>Nucléosomes</i>	0	3 (7%)	
<i>Histones</i>	0	5 (11,6%)	
<i>DFS70</i>	2 (11,1%)	5 (11,6%)	
<i>Jo-1</i>	1 (5,5%)	1 (2,3%)	
<i>AMA-M2</i>	4 (22,2%)	3 (7%)	

AAN: anticorps anti-nucléaires; IFI: immunofluorescence indirecte; Valeur de p significative si p<0.05

Les renseignements cliniques étaient disponibles pour 18 patients. Les principaux motifs mentionnés étaient des manifestations hématologiques (33%), articulaires (27%) et cutanées (27%). Le diagnostic de connectivite (ScS, LES, Polyarthrite rhumatoïde) a été retenu chez 3 patients (Tableau II).

Tableau II : Profil des patients chez qui un diagnostic de connectivite a été retenu

Diagnostic	Sexe	Age (ans)	AAN par IFI sur cellules Hep-2	Anticorps anti-CENP-B par immunodot	Reste du typage par immunodot
Sclérodémie systémique	Féminin	20	1/1280 moucheté	+++	Nucléosome, Histones, Sm, Sm/RNP, SSA, Ro52, Scl70
Lupus érythémateux systémique	Féminin	24	1/1280 moucheté	+	Nucléosome, Histones, Sm/RNP
Polyarthrite rhumatoïde	Féminin	29	1/1280 moucheté	+	Négatif

Discussion :

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la positivité des Ac anti-centromères par IFI et/ou par immunodot en pratique clinique. Nos résultats ont montré une séroprévalence de 2,1 % parmi les demandes de recherche sérique des AAN ayant bénéficié à la fois d'un dépistage par IFI sur cellules Hep-2 et d'un typage par immunodot. Cette fréquence est comparable à celle rapportée par Kaaouch H et al (11/821 ; 1,3%) (7) et Pakunpanya K et al (40/3233 ; 1,23%) (8).

Un des paramètres influençant la fréquence de détection des auto-Ac est la technique utilisée pour leur détection. Dans notre travail, les Ac anti-centromères étaient détectés par IFI et/ou par immunodot.

Concernant l'IFI sur cellules Hep-2, cette technique représente le gold standard pour la recherche des AAN (9). En effet, les cellules Hep-2 représente le substrat de choix car leurs noyaux sont de grande taille avec plusieurs nucléoles permettant une meilleure définition des aspects de fluorescence nucléaire. Le frottis comprend de nombreuses cellules en cours de division avec des cellules à différents stades du cycle cellulaire ce qui facilite la détection des AAN dirigés

contre des cibles antigéniques présentes uniquement à certaines phases du cycle cellulaire (centromère, PCNA, structures mitotiques). De plus, le cytoplasme des cellules est abondant, permettant la détection d'Ac anti-cytoplasmiques (mitochondrie, ribosome, ...). En outre, les cellules sont fixées d'où la préservation des Ag dans leur conformation naturelle. L'IFI sur cellules Hep-2 constitue ainsi une technique sensible qui permet de détecter de nombreux auto-Ac en même temps. Toutefois, c'est une technique opérateur-dépendante et subjective. Pour harmoniser les différentes appellations et descriptions des aspects de fluorescence observés, un consensus a été élaboré conduisant à la distinction de 15 aspects de fluorescence nucléaire (AC-1–AC-14 et AC-29), 9 aspects de fluorescence cytoplasmique (AC-15–AC-23) et 5 aspects de fluorescence mitotique (AC-24–AC-28) (10). Chaque aspect oriente vers une ou plusieurs cibles antigéniques mais la règle n'est pas absolue (5)(10). Il peut s'observer de manière isolé ou associé à d'autres aspects. Contrairement aux autres aspects de fluorescence nucléaire, l'aspect centromérique (AC-3) à l'IFI permet de retenir la positivité des Ac anti-centromères sans nécessité de confirmation par une technique mono-spécifique (10).

Concernant l'immunodot, il s'agit d'une technique immuno-enzymatique, sensible, qui permet la détection d'un nombre d'Ac spécifiques en parallèle selon le nombre d'antigènes différents déposés sur la bandelette. Le kit utilisé dans notre travail permet de détecter, outre les Ac anti-CENP-B, 15 autres types d'auto-Ac. Les antigènes utilisés sont de nature recombinante (CENP-B, Ro-52, PM-Scl 100, PCNA, DFS70) ou natifs purifiés (nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1, ADN natif, nucléosomes, histones, protéine ribosomale P, AMA-M2) et d'origine humaine (pour les Ag recombinants) ou animale (pour les Ag purifiés). L'interprétation est facile par la visualisation d'une bande plus ou moins intense au site de la réaction Ag-Ac et elle est rendue plus objective par la lecture des résultats par scanner. Le résultat est semi-quantitatif selon l'intensité de la bande.

Dans notre étude, les résultats de recherche des Ac anti-centromères (par IFI) et des anti-CENP-B (par immunodot) étaient concordants dans 98,5% des cas. Les cas de discordance (45 cas soit 1,5%) correspondaient dans la majorité des cas à une négativité des Ac anti-centromères à l'IFI et une positivité des Ac anti-CENP-B à l'immunodot (43 cas/45). D'une part, ceci peut être expliqué par le fait qu'un aspect de fluorescence peut en masquer un autre ; l'aspect centromérique pourrait donc être masqué par une fluorescence nucléaire moucheté ou homogène lorsque cette dernière est d'intensité identique ou supérieure. D'autre part, la présence ou non d'une fluorescence centromérique à l'IFI pourrait dépendre du titre des Ac anti-centromères. En effet, une positivité des Ac anti-CENP-B à 2 ou 3 croix était significativement plus fréquente en cas d'IFI + qu'en cas d'IFI-.

Les autres cas de discordance, moins fréquents, correspondaient à une positivité des Ac anti-centromères à l'IFI et une négativité des Ac anti-CENP-B à l'immunodot (2 cas/45). Cette situation peut être expliquée par la présence d'Ac anti-centromères de spécificité autre que la protéine centromérique B. En effet, la protéine CENP-B représente l'auto-Ag majeur reconnu par les Ac anti-centromères ce qui justifie d'ailleurs son inclusion dans le panel « classique » d'Ag testés en routine pour le typage des AAN. Cependant, d'autres auto-Ag peuvent être reconnus par les Ac anti-centromères, notamment CENP-A, CENP-C, CBX5 et MIS12C (11). Kajio *et al.* ont identifié d'autres cibles antigéniques des Ac anti-centromères comme CENP-HIKM, CENP-TWSX, CENP-OPQR, CENP-LN, NDC80C, KNL1C et le complexe Astrin-SKAP (12). Ces auteurs ont montré que 14%–23% des patients avec ScS, syndrome de Gougerot-Sjögren ou cirrhose biliaire primitive avaient des auto-Ac dirigés contre plusieurs antigènes centromériques mais pas d'Ac anti-CENP- B (12).

En plus de l'IFI et de l'immunodot, d'autres techniques permettent la détection des Ac anti-centromères (anti-CENP-B et/ou anti-CENP-A) comme le western blot (13) et l'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (14)(15).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la comparaison de ces différentes techniques et de différents kits commercialisés. Le degré de concordance est variable selon la population testée et le seuil de positivité considéré (13) (14)(15).

Outre les aspects techniques, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques cliniques des patients ayant des Ac anti-centromères positifs.

Sur le plan démographique, nous avons noté une nette prédominance féminine (89%) ce qui est concordant avec les résultats d'autres études menées au Maroc (81,8%) (7), en Thai (85%) (8), en Espagne (90,3%) (16) et au Japon (94%) (17). De façon générale, les maladies auto-immunes se caractérisent par le fait qu'elles sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (18). Ceci serait expliqué par l'action des hormones stéroïdes sexuelles mais également par des facteurs génétiques liés au chromosome X (18)(19).

Concernant l'âge des cas inclus dans notre étude, il était en moyenne de 39,7 ans alors qu'il était plus élevé dans d'autres études (50 ans pour l'étude de Kaaouch H et al (7), 60 ans pour l'étude de Tsukamoto M et al (17), 64 ans pour l'étude de Alende-Castro V et al (16). A noter que dans notre étude, des cas pédiatriques de positivité des Ac anti-centromères ont été notés.

Sur le plan clinique, les patients ayant des Ac anti-centromères positifs présentaient des manifestations diverses (articulaires, cutanées, pulmonaires, ...) et étaient suivis principalement au service de médecine interne mais aussi par d'autres spécialités médicales. En effet, depuis leur première description en 1980, les Ac anti-centromères ont été associés à la ScS (20) ; la ScS étant une maladie auto-immune systémique, faisant partie du groupe des connectivites, avec une expression clinique hétérogène et possibilité d'atteintes de différents organes. La positivité des Ac anti-centromères fait partie des critères de classification ACR/EULAR pour la ScS (21). Ces auto-Ac sont détectés chez 20 à 30 % des patients atteints de ScS (22). Toutefois, une fréquence moindre (6,5%) a été rapportée dans une population tunisienne (23). Si leur sensibilité est relativement faible, leur spécificité a été rapportée comme étant élevée (>95%) (24).

Néanmoins, certains auteurs ont contesté la haute spécificité des Ac anti-centromères pour la ScS (6). Le pourcentage des patients atteints de ScS parmi ceux ayant des Ac anti-centromères était de 25% pour Pakunpanya K et al (8), 36% pour Tsukamoto M et al (17), 55,9% pour Alende-castro V et al (16), 67% pour Roberts-Thomson PJ et al (25) et 70% pour Miyawaki S et al (26). La divergence des résultats entre ces différentes études pourrait être expliquée par une variabilité technique mais également par la population étudiée, le degré de suspicion clinique motivant la recherche de ces auto-Ac (probabilité pré-test) et les critères adoptés pour le diagnostic de ScS.

Notre étude, bien que limitée par le faible nombre de cas avec des renseignements cliniques disponibles, rejoint l'idée que les Ac anti-centromères ne sont pas spécifiques de la ScS. En effet, ces Ac ont été rapportés dans d'autres maladies auto-immunes notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren (27), le LES (28), la polyarthrite rhumatoïde (29) et la cholangite biliaire primitive (30). Par ailleurs, d'authentiques syndromes de chevauchement entre ScS et autre maladie auto-immune peuvent s'observer.

Sur le plan sérologique, des auto-Ac associés à différentes maladies auto-immunes peuvent être détectés de façon concomitante chez le même patient. Dans notre travail, la positivité des Ac anti-CENP-B, était associée à la détection par immunodot d'une ou plusieurs autres spécificités antigéniques dans 33 cas, en particulier les anti-Ro-52, anti-SS-A (associés au syndrome de Gougerot-Sjögren et au LES) et anti-M2 (marqueurs de la cholangite biliaire primitive). Il est à noter que les anti-CENP-B et les anti-Scl70 étaient détectés de façon concomitante dans deux cas alors que ces auto-anticorps sont rapportés comme étant mutuellement exclusifs (31). Il est également rapporté que les Ac anti-centromères sont associés à la forme cutanée limitée de la ScS contrairement aux Ac anti-Scl70 qui sont plutôt associés à la forme cutanée diffuse de la maladie (22). Toutefois, la fréquence de coïncidence de ces deux types d'auto-Ac est de 0,5 à 0,6% (32)(33).

Etant donné que la positivité des Ac anti-centromères a été rapportée aussi bien chez des patients ayant des maladies auto-immunes (ScS et autres) que chez des patients avec d'autres conditions, certains auteurs se sont intéressés aux facteurs pouvant déterminer la pertinence clinique des Ac anti-centromères. Certains ont montré que des titres plus élevés des Ac anti-centromères (par IFI sur cellules Hep-2) étaient plus fréquemment observés dans le groupe avec maladies auto-immunes par rapport au groupe sans maladies auto-immunes sans que la différence soit statistiquement significative (8). D'autres ont noté que les taux des Ac anti-CENP-B par ELISA étaient significativement plus élevés dans le groupe ScS par rapport aux groupes des autres maladies (26). Dans cette dernière étude, il a également été noté qu'une positivité isolée des Ac anti-centromères était plus fréquente chez les patients avec ScS et sans syndrome de chevauchement alors que des Ac anti-centromères associés à d'autres spécificités des AAN étaient plus fréquemment observés chez les patients avec autres maladies ou syndromes de chevauchement (26). Tsukamoto M et al ont souligné l'importance de la présentation initiale pour déterminer l'entité clinique (17) : pour les patients chez qui le diagnostic de maladie auto-immune a été porté, le phénomène de Raynaud, la sclérodactylie, l'anémie et la thrombopénie étaient significativement plus fréquents ; les taux des immunoglobulines IgG, IgA et IgM étaient significativement plus élevés (17). Il est à noter que, dans le cadre d'un phénomène de Raynaud isolé, les Ac anti-centromères ont un intérêt prédictif d'une évolution vers une sclérodermie. Ces Ac sont particulièrement associés avec le syndrome de CREST, forme clinique de la ScS limitée associant calcinose sous-cutanée, phénomène de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies, et où ils sont retrouvés dans 57 à 82 % des cas (34). Ainsi, l'interprétation d'une positivité des Ac anti-centromères doit tenir en compte du titre de ces Ac, de leur positivité isolée ou associée à d'autres auto-Ac et surtout du contexte clinique.

Conclusion :

Notre étude montre une bonne concordance entre l'IFI sur cellules Hep-2 et l'immunodot utilisant le CENP-B comme Ag pour la détection des Ac anti-centromères. La connaissance des avantages et des limites de chaque technique permet d'expliquer les cas de discordance rencontrés en pratique. L'IFI, indiquée en première intention pour le dépistage des AAN, a plusieurs avantages mais également certaines limites (opérateur-dépendante; un aspect de fluorescence peut être masqué par un autre). L'immunodot est utile pour confirmer la spécificité antigénique, dans la limite des antigènes utilisés. La confrontation des résultats avec les renseignements cliniques est nécessaire pour une meilleure interprétation de ces tests.

Bibliographie

1. Pasquali JL, Goetz J. Que faire en présence d'anticorps antinucléaires chez l'adulte ? In: Lupus érythémateux. 2013. p. 103.
2. Masson C, Bouvard B, Houitte R, Petit A, Manach L, Hoppe E, et al. Intérêt clinique des anticorps antinucléaires: L'attente du rhumatologue au cours des maladies systémiques. Rev Francoph Lab. 2006;(384):71-6.
3. Bossuyt X, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2020;
4. Goulvestre C. Anticorps antinucléaires. Presse Médicale. 2006;35(2):287-95.
5. Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruart V. Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ? Réanimation. 2005;14(7):651-6.
6. Roberts-Thomson P. Specificity of anti-centromere antibodies for scleroderma. Rheumatol Int. 2007;28:197-8.
7. Kaaouch H, Bhallil O. Anti-centromere antibodies and associated autoimmune diseases. Qatar Med J. 2023;2023(2):1-2.
8. Pakunpanya K, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Pisitkun P, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, et al. Incidence and clinical correlation of anticentromere antibody in Thai patients. Clin Rheumatol. 2006;25(3):325-8.
9. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1420-2.

10. Damoiseaux J, Eduardo L, Andrade C, Carballo OG, Conrad K, Luiz P, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. 2019;879-89.
11. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis : an Update. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;2-8.
12. Kajio N, Takeshita M, Suzuki K, Kaneda Y, Yamane H, Ikeura K, et al. Anti-centromere antibodies target centromere – kinetochore macrocomplex : a comprehensive autoantigen profiling. 2021;651-9.
13. Bonroy C, Praet J Van, Smith V, Steendam K Van, Mimori T, Deschepper E, et al. Optimization and diagnostic performance of a single multiparameter lineblot in the serological workup of systemic sclerosis. J Immunol Methods. 2012;379(1-2):53-60.
14. Mahler M, You D, Baron M, Taillefer SS, Hudson M, Scleroderma C, et al. Anti-centromere antibodies in a large cohort of systemic sclerosis patients : Comparison between immuno fluorescence , CENP-A and CENP-B ELISA. Clin Chim Acta. 2011;412(21-22):1937-43.
15. Alkema W, Koenen H, Kersten BE, Kaffa C, Dinnissen JWB, Damoiseaux JGMC, et al. Autoantibody profiles in systemic sclerosis; a comparison of diagnostic tests. Autoimmunity. 2021;54(3):148-55.
16. Alende-castro V, Vázquez-triñanes C, Rodríguez-fernández S. Significance of Anti-Centromere Antibodies. Int J Med Sci Health Res. 2020;4(03):147-58.
17. Tsukamoto M. Initial presentation determines clinical entity in patients with anti - centromere antibody positivity. Int J Rheum Dis. 2018;(August):1-5.
18. Le Guern V. Hormones sexuelles et auto-immunité. Presse Médicale Form. 2020;1(1):36-41.
19. Miquel CH, Youness A, Guéry JC. Female predominance of autoimmune diseases: Do lymphocytes have a sex? Rev Rhum Monogr. 2021;88(1):3-7.
20. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigerwald J, Tan EM. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980;77(3 I):1627-31.
21. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1747-55.
22. Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis : News and perspectives. J Scleroderma Relat Disord. 2018;3(3):201-13.

23. Salah R Ben, Frikha F, Hachicha H, Chabchoub I, Dammak C, Snoussi M, et al. Clinical and serological profile of systemic sclerosis in Tunisia: A retrospective observational study. *Presse Med.* 2019;
24. Damoiseaux J, Potjewijd J, Smeets RL, Bonroy C. Autoantibodies in the disease criteria for systemic sclerosis : The need for specification for optimal application. *J Transl Autoimmun.* 2022;5(January):100141.
25. Roberts-Thomson PJ, Nikoloutsopoulos T, Cox S, Walker JG, Gordon TP. Antinuclear antibody testing in a regional immunopathology laboratory. *Immunol Cell Biol.* 2003;81(5):409-12.
26. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1488-94.
27. Bournia V, Kalliopi K, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome : a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12.
28. Respaldiza N, Wichmann I, Ocan C. Anti-centromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:290-4.
29. Kuramoto N, Ohmura K, Ikari K, Yano K, Furu M, Yamakawa N, et al. Anti-centromere antibody exhibits specific distribution levels among anti-nuclear antibodies and may characterize a distinct subset in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-8.
30. Liberal R, Grant CR, Sakkas L, Bizzaro N, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;
31. Kikuchi M, Inagaki T. Bibliographical Study of the Concurrent Existence of Anticentromere and Antitopoisomerase I Antibodies. *Clin Rheumatol.* 2000;19:435-41.
32. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:121-7.
33. Heijnen IAFM, Foocharoen C, Bannert B, Carreira PE, Caporali R, Smith V, et al. Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis : a EUSTAR group-based study. *Exp Rheumatol.* 2013;(11):96-102.
34. Admou B, Essaadouni L, Amal S, Arji N, Chabaa L, Aouad R El. Autoanticorps au cours de la sclérodémie systémique : intérêt clinique et approche diagnostique. *Ann Biol Clin.* 2009;67(3):273-81.