

# Les auto-anticorps antinucléaires : simplifions ce casse-tête !

Farah Tamirou, Frédéric A. Houssiau

Antinuclear autoantibodies: Let's simplify these complex issues!

While antinuclear autoantibodies (ANA) are commonly searched for, their interpretation is not always easy, especially when requested in front of an atypical clinical picture. Quite often, ANA detection is in fact a chance discovery. This article aimed to review the place of ANA dosage in the clinic, as well as ANAs meaning depending on the patient's context.

## KEY WORDS

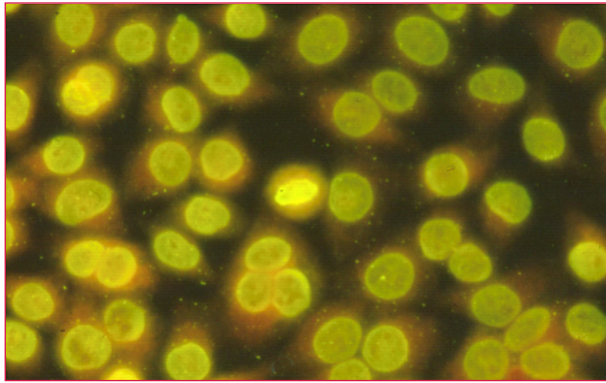
Antinuclear antibodies, connective tissue diseases

Les auto-anticorps antinucléaires (AAN) sont fréquemment recherchés mais leur interprétation n'est pas toujours aisée, en particulier lorsqu'ils sont demandés face à un tableau clinique atypique ; leur détection relève alors souvent d'une découverte fortuite. L'objectif de cet article est de revoir la place du dosage des AAN en clinique et leur signification en fonction du contexte du patient.

## SIGNIFICATION CLINIQUE DE LA DÉTECTION DES AAN

Les AAN sont des immunoglobulines dirigées contre des composants autologues du noyau et du cytoplasme (1). L'*American College of Rheumatology* (ACR) recommande, comme test de détection des AAN, une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lignée cellulaire épithéliale humaine obtenue à partir d'un carcinome laryngé) (2). En pratique, des cellules HEp2 (à différents stades du cycle cellulaire) sont fixées sur une lame de microscope et exposées au sérum du patient plus au moins dilué. Si des AAN sont présents dans le sérum, ils se fixeront sur les antigènes correspondants du noyau et/ou du cytoplasme. Pour les révéler, on incube les lames, après les avoir lavées pour éliminer les anticorps qui ne se sont pas fixés sur les cellules, avec un anticorps polyclonal marqué à la fluorescéine dirigé contre les immunoglobulines humaines (3, 4). Le résultat se lit au microscope à fluorescence. Si des AAN sont présents, les cellules HEp2 (noyau et/ou cytoplasme) sont colorées en vert car la seconde couche (anticorps fluorescents) a reconnu les auto-anticorps sériques (AAN) fixés sur les cellules HEp-2 (Figure 1). Les images observées (*pattern* de fluorescence ; 35 *patterns* ont été décrits) peuvent donner des indications sur la nature des auto-anticorps car certaines sont assez spécifiques, reconnaissant un antigène particulier (par ex. centromère). Les images les plus courantes sont homogènes, finement mouchetées, grossièrement mouchetées, nucléolaires, cytoplasmiques et centromériques (1). Le titre (*i. e.* la concentration) est déterminé par la dernière dilution du sérum (en général de deux en deux) qui permet encore d'observer la fluorescence. Bien que chaque laboratoire doive établir son propre seuil, il est recommandé d'effectuer le test de dépistage en démarrant avec une dilution  $\geq 1/160$  (5).

**FIGURE 1. Recherche d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2**



La sensibilité du test est excellente pour le lupus érythémateux disséminé (LED) (95%) et le syndrome de Sjögren (80%), un peu moins élevée dans la sclérose systémique (50%) et les myopathies inflammatoires idiopathiques (myosites) (40%) (6).

La limite de l'IFI est son manque de spécificité, avec une faible valeur prédictive positive. Dans la population générale, des AAN sont détectés chez 25-30% des individus selon les études, presque toujours en titres faibles, bien que 5% puissent présenter des titres >1/160 (2, 7). Ainsi, dans une population normale, des AAN sont retrouvés chez 31% des individus à 1/40, 13% à 1/80, 5% à 1/160 et 3% à 1/320 (5). Le test est plus fréquemment positif chez les personnes de plus de 65 ans (principalement chez les femmes) et chez les patients souffrant d'infections chroniques, de maladies hépatiques ou encore de néoplasies (1, 8). Chez la plupart des individus en bonne santé dont le sérum contient des AAN, la ou les cible(s) antigénique(s) reconnue(s) par les anticorps ne peut (peuvent) pas être identifiée(s) avec les tests standards utilisés (anti-ADN, anti-ENA, cf. *infra*). Il convient donc de banaliser la présence d'AAN quand les titres sont faibles, en l'absence de contexte clinique objectif suggestif de rhumatisme systémique et en l'absence de spécificité antigénique démontrée.

Dans ce contexte, la détection des anticorps anti-DFS70 (*Dense Fine Speckled 70*) est intéressante car elle permet, le plus souvent, de banaliser la présence d'AAN chez des patients par ailleurs en bonne santé. En IFI, ils se détectent par une image finement granulaire et irrégulièrement distribuée dans les noyaux en interphase et dans la chromatine de la métaphase (9). L'antigène, également appelé LEDGF (*lens epithelium-derived growth factor*), est un co-activateur de transcription capable d'induire certains gènes protecteurs contre le stress et l'inflammation (10). La prévalence des anticorps anti-DFS70 se situe entre 0,8 à 16,6% dans la population normale (11, 12, 13). La suspicion d'anti-DFS70, suggérée par l'image typique en IFI, se confirme par des méthodes CLIA ou ELISA destinées à les identifier spécifiquement (14). Les anticorps anti-DFS70 ont d'abord été décrits chez

les patients atteints de cystite interstitielle, dans des maladies inflammatoires chroniques et dans les néoplasies mais, surtout, chez des personnes en bonne santé (15). Il a même été rapporté dans une étude qu'aucun des sujets porteurs d'anti-DFS70 n'a présenté de symptôme(s) évocateur(s) d'une maladie rhumatismale auto-immune après un suivi clinique de 4 ans (16) ! Certaines études suggèrent donc qu'une réactivité anti-DFS70 isolée pourrait être considérée comme un biomarqueur excluant une maladie rhumatismale auto-immune chez des individus sains dont le sérum contient des AAN (17). Autrement dit, la découverte d'anti-DFS70 est essentiellement rassurante ; elle permet de banaliser la découverte, souvent fortuite dans ces cas, d'AAN.

### QUAND ET COMMENT RECHERCHER LES AAN ?

Il convient de rechercher les AAN, en particulier chez les sujets jeunes, en présence d'un tableau clinique (nécessairement objectif) suggestif de rhumatisme systémique tel qu'un rash cutané, une (poly)sérosite, une atteinte neurologique (myélite transverse, accident vasculaire cérébral, etc.), une atteinte interstitielle pulmonaire, une (des) cytopénie(s), un phénomène de Raynaud récent et lésionnel (cf. capillaroscopie pathologique ou mégacapillaires cuticulaires visibles à l'œil nu), une faiblesse musculaire proximale, une nécrose digitale ou, bien entendu, une atteinte rénale, en particulier glomérulaire. Quelques-unes de ces manifestations cliniques sont illustrées dans la Figure 2.

**FIGURE 2. Exemples de situations cliniques qui justifient la recherche d'AAN**



Face à ces manifestations cliniques, il convient d'abord de tester les AAN en IFI. S'ils sont négatifs, à moins d'une suspicion clinique extrêmement forte, on peut s'arrêter là. S'ils sont positifs, il convient de rechercher leur spécificité antigénique en demandant un dosage des anticorps anti-ADN natif dans le cadre d'une suspicion de LED (*cf. infra*) et des anticorps anti-ENA (ENA ; *anti-extractable nuclear antigen*) quand un LED ou une autre connectivite est soupçonnée. La recherche des anticorps anti-ENA s'effectue par ELISA. On réalise d'abord un anti-ENA *screen* qui teste simultanément la présence de sept auto-anticorps différents : anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl70 et anti-centromère (CENP-B). Si l'ELISA *screen* est positif, un sous-typage spécifique des sept auto-anticorps est réalisé pour identifier leur réactivité spécifique.

En cas de suspicion de myosite, un *dot* myosite sera demandé. Le *dot* est une technique immunologique de détection d'anticorps où l'antigène est fixé sur une membrane, elle-même incubée avec le sérum du patient. Si des anticorps se fixent sur l'antigène (*in casu* une protéine nucléaire ou cytoplasmique), on peut révéler leur présence par une incubation avec un anticorps anti-immunoglobulines humaines couplé à une activité enzymatique qui permet sa révélation. Le *dot* myosite utilisé aux Cliniques Universitaires Saint-Luc teste la présence d'anti-Jo1, d'anti-PL7, d'anti-PL12, d'anti-EJ, d'anti-SRP, d'anti-Mi2, d'anti-MDA5, d'anti-Ro52, d'anti-SAE1/SAE2 et d'anti-NXP2. En cas de suspicion de sclérose systémique, un *dot* sclérodémie sera réalisé. Celui utilisé aux Cliniques Universitaires Saint-Luc inclut classiquement les anti-Scl70, anti-CENP-A, anti-CENP-B, anti-PM-Scl-100, anti-PM-Scl-75, anti-Ku, anti-RNA polymérase III, anti-U1RNP, anti-Th/To et anti-fibrillarine.

## LES ANTICORPS ASSOCIÉS AU LED

Le LED est caractérisé par une grande hétérogénéité tant dans sa présentation clinique que dans son pronostic. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et sérologiques. Un titre d'ANA détecté par IIF sur cellules HEp2 >1/160 est observé chez tous les patients atteints de LED actif [entre 94 et 100% (18-20)]. Par conséquent, leur absence (titre inférieur à 1/160) rend le diagnostic de LED actif extrêmement improbable (21). Il n'est pas indiqué de contrôler régulièrement les AAN dans le suivi du LED car ils restent positifs quel que soit le niveau d'activité de la maladie. En cas de positivité des AAN et de suspicion clinique

de LED, il convient de rechercher les anti-ENA et les anti-ADN double brin. Les méthodes utilisées pour la détection de ces anticorps sont nombreuses, ce qui explique la variabilité observée en termes de sensibilité et, surtout, de spécificité. Globalement, les méthodes ELISA sont très sensibles pour détecter les anti-ADN double-brin mais elles manquent de spécificité pour le diagnostic du LED, contrairement au test d'IFI sur *Crithidia luciliae* (qui n'est quasi plus utilisé) ou le radioimmunoessai de Farr (qui n'est quasi plus utilisé). Ce dernier est particulièrement utile car il détecte les anticorps de forte affinité, qui sont précisément les anticorps pathogènes (22). Dans le LED, les taux sériques d'anticorps anti-ADN sont généralement corrélés à l'activité de la maladie (23), en particulier à une atteinte rénale glomérulaire (24). Il convient donc de rechercher les anti-ADN en cas de suspicion clinique de LED en présence d'un AAN >1/160 et de répéter régulièrement les dosages, en utilisant idéalement le même test dans le même laboratoire. Les autres auto-anticorps (anti-ENA) ne doivent pas être demandés de façon itérative car ils varient peu dans le temps. Les anti-ENA sont des marqueurs diagnostiques mais pas des marqueurs d'évolution. Les principaux AAN associés au LED sont repris dans le Tableau 1. Sont également mentionnés dans ce tableau d'autres auto-anticorps qui sont assez fréquemment observés dans le LED mais moins souvent recherchés car moins utiles en pratique clinique. Il s'agit des anti-nucléosomes, anti-histones, anti-C1q et anti-ribosome P.

## LES ANTICORPS ASSOCIÉS AU SYNDROME DE SJÖGREN

Le syndrome de Sjögren peut être primaire ou secondaire à une autre affection. Cette exocrinopathie auto-immune affecte essentiellement les femmes. Le dénominateur commun est un syndrome sec oculaire et buccal (mais aussi respiratoire et génital) objectif, dans un contexte sérologique approprié. Les auto-anticorps retrouvés dans le syndrome de Sjögren sont résumés dans le Tableau 2. Même si la détection d'AAN n'est théoriquement pas formellement requise pour poser le diagnostic de syndrome de Sjögren primaire (33), nous estimons que des titres élevés d'AAN, de spécificité anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB, doivent être détectés dans le sérum de ces patients avant de poser ce diagnostic, sous peine de diagnostics erronés chez des patients souffrant d'autres causes, beaucoup plus fréquentes, de sécheresse buccale (dépression, âge, prise de médicaments, etc.).

**TABLEAU 1. Les autoanticorps associés au LED**

Autoanticorps	Prévalence	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques cliniques
Anti-Scl70	30-42% (36)	43% (37)	90% (37)	Forme cutanée diffuse Fibrose pulmonaire
Anti-centromère	28-37% (36)	44% (37)	93% (37)	Forme cutanée limitée Hypertension artérielle pulmonaire
Anti-ARN polymérase III	4-19% (38)	38% (37)	94% (37)	Forme cutanée diffuse Crise rénale sclérodermique Peut-être paranéoplasique (! sein)
Anti-U1-RNP	5% (38)	-	-	Forme cutanée limitée Hypertension artérielle pulmonaire Chevauchement possible avec le LED ou connectivite mixte
Anti-U3-RNP = Anti-fibrillarine	1-8% (Jusqu'à 19% dans la population afro-américaine) (38)	12% (37)	97% (37)	Forme cutanée diffuse Hypertension artérielle pulmonaire
Anti-PM-Scl	3-13% (38)	13% (37)	98% (37)	Forme cutanée limitée Fibrose pulmonaire Chevauchement avec myosite Ulcères digitaux
Anti-Ku	1-5% (38)	-	-	Forme cutanée limitée Risque majoré de pneumopathie interstitielle Chevauchement avec myosite
Anti-Th/To	0.2-3% (38)	-	-	Forme cutanée limitée Hypertension artérielle pulmonaire

**TABLEAU 2. Les autoanticorps associés au syndrome de Sjögren**

Auto-anticorps	Prévalence	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques cliniques
Anti-Ro52/SSA	33-77% (34)	42% (34)	100% (34)	Bloc cardiaque congénital
Anti-Ro60/SSA	33-77% (34)	51% (34)	98% (34)	Bloc cardiaque congénital
Anti/La/SSB	23-48% (34)	29% (34)	99% (34)	Doute sur la pathogénicité

## LES ANTICORPS ASSOCIÉS A LA SCLÉROSE SYSTÉMIQUE

La sclérose systémique est une connectivite caractérisée, au minimum, par l'apparition d'un phénomène de Raynaud lésionnel (présence de mégacapillaires cuticulaires visibles à l'œil nu ou documentés à la capillaroscopie), dans un contexte sérologique approprié, résumé dans le Tableau III. La sclérose systémique est dite *limitée*, de *forme cutanée limitée* ou de *forme cutanée diffuse*, selon l'absence (*limitée*) ou la présence d'une atteinte cutanée (induration) distale (*forme cutanée limitée* ;

la face et les membres en-deçà des coudes et/ou des genoux) ou proximale (*forme cutanée diffuse* ; le tronc et/ou les membres proximale par rapport aux coudes/genoux). Cette classification est importante car elle a une valeur pronostique. Ainsi, l'évolution de la sclérose cutanée est beaucoup plus rapide et les complications viscérales plus fréquentes dans les *formes cutanées diffuses*, en particulier les atteintes interstitielles pulmonaires ou l'atteinte rénale (crise rénale sclérodermique). Les anticorps spécifiques de la sclérose systémique permettent de classer les patients dans les différents sous-groupes. Dans la sclérose systémique de *forme cutanée limitée*,

l'anticorps le plus fréquent est l'anti-centromère (anti-CENP B) alors que dans la *forme cutanée diffuse*, le plus typiquement retrouvé est l'anti-topoisomérase 1 (Scl70). D'autres auto-anticorps ont

été décrits, dont certains sont associés à certaines manifestations cliniques (Tableau 3) (35). Ils sont recherchés par la technique du *dot*.

**TABLEAU 3. Les autoanticorps associés à la sclérose systémique**

Autoanticorps	Prévalence	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques cliniques
Anti-ADN	43-92% (25)	8-54% (26)	89-99% (26)	Important dans le suivi car corrèle avec l'activité de la maladie (en particulier dans la néphrite lupique)
Anti-Sm	15-55% (25)	10-55% (29)	98-100% (29)	Anticorps le plus spécifique du LED, souvent associé aux anti-RNP  Rarement détecté (<10%)
Anti-Ro/Anti-SSA	36-64% (25)	-	-	Association à l'atteinte cutanée  Lupus néonatal, dont bloc cardiaque congénital, chez 2% des mamans porteuses de cet anticorps
Anti-La/Anti-SSB	8-34% (25)	26% (30)	97% (30)	Association à l'atteinte cutanée  Lupus néonatal, dont bloc cardiaque congénital chez 2% des mamans porteuses de cet anticorps
Anti-RNP	23-49% (25)	8-69% (29)	25-82% (29)	Pas de phénotype spécifique dans le LED  Syndrome de chevauchement
Anti-nucléosome	60-62% (27)	52-61% (27)	87-96% (27)	Corrélation avec l'activité de la maladie (en particulier le sous-type IgG3)
Anti-histone	50-81%  >90% dans le LED induit (25)	-	-	LED d'origine médicamenteuse (procaïnamide, hydralazine, quinine)  Régression du LED suite à l'arrêt du traitement
Anti-C1q	4-60% (28)	28% (31)	92% (31)	Association à la néphrite lupique
Anti-ribosome P	12-20% (25)	36% (32)	97-100% (32)	Association aux manifestations neuropsychiatriques du LED

### LES ANTICORPS ASSOCIÉS AUX MYOPATHIES INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES (MYOSITES)

Une nouvelle classification des myosites a été proposée; elle repose précisément sur l'identification d'auto-anticorps spécifiques (39). On distingue la dermatomyosite, le syndrome anti-synthétase, la myosite nécrosante immuno-médiée et la myosite

à inclusions. L'algorithme décisionnel utilisé pour établir cette nouvelle classification a démontré que les anticorps spécifiques des myosites jouaient un rôle clé dans le diagnostic, alors que les données pathologiques étaient peu utiles, car communes aux différentes entités. Les types de myosites, leurs complications cliniques et leurs auto-anticorps respectifs sont décrits dans le Tableau 4.

**TABEAU 4. Les autoanticorps associés aux myopathies inflammatoires idiopathiques**

Type de myosite	Autoanticorps	Prévalence	Caractéristiques cliniques
<b>Syndrome anti-synthétase</b>	Anti-Jo1	70% (40)	Meilleur pronostic Plus fréquemment associé à la myosite qu'à la pneumopathie interstitielle
	Anti-PL7	10% (40)	Mauvais pronostic
	Anti-PL12	15% (40)	Plus fréquemment associé à la pneumopathie interstitielle qu'à la myosite
	Anti-EJ Anti-OJ Anti-KS Anti-ZO Anti-HA	<2% (40)	-
<b>Myopathie nécrosante immuno-médiée</b>	Anti-HMGCR	12-34% (63% avec prise antérieure de statine) (41)	Peut être associé au cancer Corrèle avec l'activité de la maladie Bonne réponse au traitement (sauf pour les patients naïfs de statine)
	Anti-SRP	18-24% (41)	Corrèle avec l'activité de la maladie Associé à la pneumopathie interstitielle Mauvaise réponse au traitement
<b>Dermatomyosite</b>	Anti-TIF1-γ	13-38% (42)	Fortement associé au cancer
	Anti-NXP2	17% (42)	Peut être associé au cancer Calcinose et atrophie musculaire dans les formes juvéniles de dermatomyosite
	Anti-MDA5	10% (40% chez la population asiatique) (43)	Associé à une pneumopathie interstitielle sévère et à des ulcérations cutanées Corrèle avec l'activité de la maladie Mauvais pronostic
	Anti-SAE	7-8% (44)	Dysphagie sévère
	Anti-Mi2	18-35% (45)	Bonne réponse au traitement
<b>Myosite à inclusions</b>	Anti-CN1a	30% (46)	Seul autoanticorps décrit jusqu'à présent

## CONCLUSIONS

Le lecteur pourrait conclure que l'écheveau des AAN est de plus en plus complexe à démêler. S'il est vrai que le nombre de nouveaux auto-anticorps est impressionnant (et ne cessera d'augmenter), il faut bien reconnaître que leur détection conforte grandement le diagnostic clinique. Avoir des AAN sur cellules HEp2 est une chose mais détecter des anticorps spécifiques des myosites ou de la sclérose

systémique en est une autre, car ces derniers ne sont pas détectés dans la population générale. Autrement dit, l'apport de la sérologie auto-immune dans le diagnostic des rhumatismes systémiques est plus important que jamais. Elle permet de mieux identifier les malades et de les classer dans des sous-groupes avec des complications cliniques importantes à connaître pour pouvoir les dépister précocement.

## RÉFÉRENCES

1. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares [Antinuclear antibodies]. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):224-230.
2. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:1420-1422.
3. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, *et al*. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):801-808.
4. Bossuyt X, Claessens J, De Langhe E, *et al*. Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and solid phase assays. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e65.
5. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, *et al*. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-1611.
6. O'Sullivan M, McLean-Tooke A, Loh RK. Antinuclear antibody test. *Aust Fam Physician*. 2013;42(10):718-721.
7. Volkmann ER, Taylor M, Ben-Artzi A. Using the antinuclear antibody test to diagnose rheumatic diseases: when does a positive test warrant further investigation?. *South Med J*. 2012;105(2):100-104.
8. Wanchu A. Antinuclear antibodies: clinical applications. *J Postgrad Med*. 2000;46(2):144-148.
9. Mahler M, Parker T, Peebles CL, *et al*. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2104-2110.
10. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): what exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):684-688.
11. Şener AG, Afşar İ. Frequency of dense fine speckled pattern in immunofluorescence screening test. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(3):103-105.
12. Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D. Recognizing the dense fine speckled/lens epithelium-derived growth factor/p75 pattern on HEP-2 cells: not an easy task! Comment on the article by Mariz *et al*. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):4036-4038.
13. Bentow C, Fritzler MJ, Mummert E, Mahler M. Recognition of the dense fine speckled (DFS) pattern remains challenging: results from an international internet-based survey. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):8.
14. Carbone T, Pafundi V, Tramontano G, *et al*. Prevalence and serological profile of anti-DFS70 positive subjects from a routine ANA cohort. *Sci Rep*. 2019;9(1):2177.
15. Ochs RL, Mahler M, Basu A, *et al*. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):273-293.
16. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases [published correction appears in *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1468]. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191-200.
17. Mahler M, Hanly JG, Fritzler MJ. Importance of the dense fine speckled pattern on HEP-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):642-645.
18. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, *et al*. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(5):285-95.
19. Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feng PH. Systemic lupus erythematosus in 61 Oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. *Br J Rheumatol*. 1994;33(4):339-42.
20. Ginsburg WW, Conn DL, Bunch TW, McDuffie FC. Comparison of clinical and serologic markers in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome: a review of 247 patients. *J Rheumatol*. 1983;10(2):235-41.
21. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serological findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(2):87-94.
22. Villalta D, Bizzaro N, Corazza D, Tozzoli R, Tonutti E. Evaluation of a new automated enzyme fluoroimmunoassay using recombinant plasmid dsDNA for the detection of anti-dsDNA antibodies in SLE. *J Clin Lab Anal*. 2002;16(5):227-32.
23. Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1968;278(10):533-8.
24. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, *et al*. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):556-60.
25. Ghedira I, Sakly W, Jeddi M. Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique: à propos de 128 cas [Clinical and serological characteristics of systemic lupus erythematosus: 128 cases]. *Pathol Biol (Paris)*. 2002;50(1):18-24.
26. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, *et al*. Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2004;116(3):165-173.
27. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):97-106.
28. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, van der Voort EA, Breedveld FC. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;67(3 Pt 1):204-209.
29. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1030-1044.
30. Rao L, Liu G, Li C, *et al*. Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med*. 2013;5(6):1710-1714.
31. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, *et al*. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(1):42-49.
32. Mei YJ, Wang P, Jiang C, *et al*. Clinical and serological associations of anti-ribosomal P0 protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):703-707.

33. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16.
34. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):296-304.
35. Arlettaz L, V. Musaro, E. Dayer. Les anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique. *Caduceus Express.* 2014; 16.
36. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, *et al.* Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2017;50(7):414-421.
37. Reveille JD, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):399-412.
38. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, *et al.* Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172.
39. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, *et al.* Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 2018;75(12):1528-1537.
40. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, *et al.* The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):883-891.
41. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):996-1003.
42. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, *et al.* Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 $\gamma$ . *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2954-2962.
43. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):25-34.
44. Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M, Bassi N, Punzi L, Doria A. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods.* 2012;384(1-2):128-134.
45. Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, *et al.* Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):R48.
46. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One.* 2011;6(5):e20266.

---

## AFFILIATIONS

Service de Rhumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

DR. FARAH TAMIROU  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service de Rhumatologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
 farah.tamirou@uclouvain.be