

DESRIPTIF

Madame M, 55 ans, est hospitalisée en médecine interne pour un bilan de syndrome de Cushing. En effet, elle présente biologiquement une hypokaliémie associée à une hypertension artérielle, une hypercortisolémie à 8 heures de 1302 µg/L (100-200 µg/L) et une ACTH à 357 µg/L (10-55 µg/L).

L'examen clinique est pauvre. La patiente se plaint de céphalées, présente un visage érythrosique et bouffi depuis environ 6 mois ainsi qu'une altération de l'état général.

La poursuite des explorations en endocrinologie montre un syndrome de Cushing ACTH dépendant.

D'un point de vue immunologique, le tracé immunoelectrophorétique est dans les limites de la normale. Aucune anomalie qualitative ni quantitative des immunoglobulines n'est observée.

La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule HEp-2 est positive avec un titre de 1/1 280. De nombreux noyaux sont négatifs ; les autres sont fortement marqués avec les aspects caractéristiques récapitulés dans la *figure 1*.

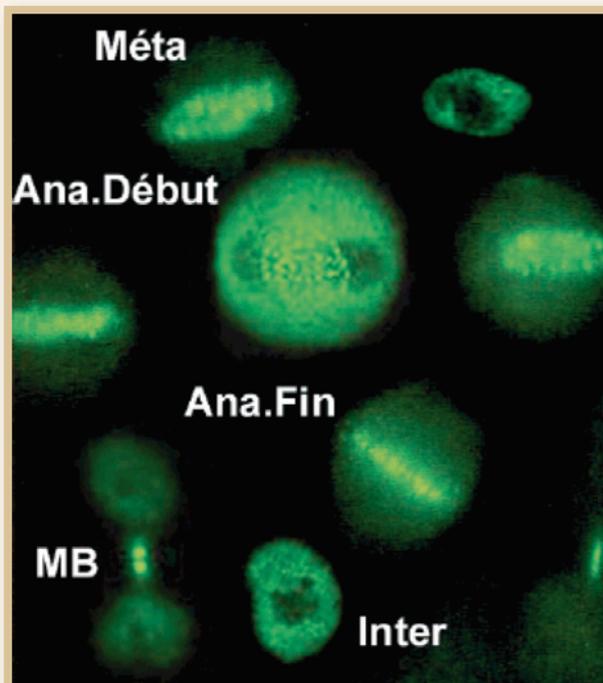


Figure 1 – IFI sur cellules HEp2 sérum au 1/100^e, conjugué polyvalent couplé au FITC (fluoresceine iso thio cyanate) anti-immunoglobulines humaines. Lecture au microscope à fluorescence équipé en épi illumination (Axioskop, Zeiss). Grossissement x400.
Photo : JC Monier, 6^e Colloque du GEAI (Groupe d'étude de l'auto-immunité), Institut Pasteur, Paris, 12 juin 2008 ; Rev Fr Lab, 2008;404bis:48-52.
Méta : métaphase ; Ana : anaphase ; Inter : interphase ; MB : « midbody ».

QUESTIONS

1. Décrivez cet aspect d'immunofluorescence.
2. Quel auto-anticorps suspectez-vous ?
3. Faut-il réaliser d'autres analyses pour le confirmer ?
4. Quelles pathologies faut-il rechercher ?

RÉPONSES AU VERSO



a Laboratoire d'immunologie et d'allergologie
Centre hospitalier universitaire
4, rue Larrey
49333 Angers cedex 9

*Correspondance

AlChevailler@chu-angers.fr

Guillaume Aubin^a,
Céline Beauvillain^a,
Pascale Jeannin^a,
Gilles Renier^a,
Alain Chevailler^{a,*}

© 2009 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

RÉPONSES

- R1** On observe une fluorescence dont l'aspect change en fonction de la phase du cycle cellulaire où se trouve la cellule. Pour les cellules en interphase, la fluorescence nucléaire est d'intensité très variable, absente ou très faible sur un grand nombre de cellules et forte ou intermédiaire sur les autres avec un aspect granulaire diffus, sauf au niveau des nucléoles qui sont négatifs. Pour les cellules en division, à partir de la métaphase, la fluorescence est granulaire, suivant le fuseau mitotique, puis en anaphase elle est diffuse avec un renforcement équatorial pour n'être plus visible en télophase précoce qu'au niveau du sillon de division entre les deux cellules filles et en télophase tardive au niveau du pont intercellulaire (corps intermédiaire ou « midbody ») [1].
- R2** Il s'agit d'une fluorescence, complexe mais caractéristique, d'AAN de type anti-MSA3 (Mitotic Spindle Apparatus) également appelé anti-CENP-F (CENTromère Protéine de type F) [2]. La protéine CENP-F est une protéine apparentée à la famille des « chromosomal passenger proteins » de 3210 acides-aminés d'environ 350 kDa. De localisation subcellulaire et associée au kinétochore, elle est exprimée de façon transitoire. Sa synthèse et sa localisation sont variables en fonction du cycle cellulaire [2]. En phase G1, elle est absente. En phase S, elle est présente à un très faible taux au niveau nucléaire. En phase G2 précoce, la protéine est sous forme soluble donnant un aspect granulaire au noyau à l'exclusion des nucléoles puis une petite partie des protéines se concentre au niveau de l'enveloppe nucléaire, la majorité restant soluble dans le noyau. En phase G2 tardive, la protéine s'accumule au niveau de l'enveloppe nucléaire. En phase M, sa répartition se fait comme suit : i) prophase : la protéine se trouve au niveau des prékinétochores ; ii) métaphase : elle est associée aux kinétochores ; iii) anaphase : le CENP-F migre au niveau du fuseau mitotique ; iv) télophase précoce : il se situe sur le sillon de division donnant une structure en forme de ceinture ; v) télophase tardive : il se concentre au niveau du pont intercellulaire flanquant le midbody. À la fin de la mitose, CENP-F est rapidement protéolysé après farnésylation et ubiquitination [3]. CENP-F possède une fonction mitotique. Il joue un rôle dans la maturation et la fonction du kinétochore, l'alignement des chromosomes et leur séparation, la régulation des points de contrôle de la métaphase, la stabilisation du fuseau lors de l'anaphase, la signalisation des points de contrôle d'assemblage du fuseau et la cytokinèse [2, 3].
- R3** L'IFI suffit en général pour identifier des anticorps anti-CENP-F : l'aspect des anticorps anti-MSA3 au cours des différents stades de la mitose est suffisamment caractéristique pour ne nécessiter aucun test complémentaire. En pratique quotidienne et si l'on n'en a pas l'expérience, une confirmation par un laboratoire de référence, disposant dans sa sérothèque de sérums témoins, suffira à lever le doute. Plus rarement, on peut utiliser des techniques d'immunoblot ou d'immunoprécipitation. Ces anticorps sont majoritairement de type IgG [4, 5].
- R4** L'expression spécifique du CENP-F au niveau de la mitose, sa localisation subcellulaire ainsi que sa dégradation rapide à la fin du cycle cellulaire en font un marqueur de prolifération [4]. On retrouve les anticorps anti-CENP-F majoritairement chez des patients de plus de 50 ans. Ces auto-anticorps sont principalement associés à diverses néoplasies ; tumeurs solides (cancers du sein et du poumon le plus souvent) [5] ou proliférations hématologiques (lymphomes non-hodgkiniens surtout folliculaires, lymphome B de la zone marginale, et MALT) [6]. L'observation d'une fluorescence de type MSA3 doit donc impérativement faire envisager la présence d'un cancer sous-jacent. La présence d'anticorps anti-CENP-F est un facteur de mauvais pronostic avec des taux de survie globale et de survie sans métastases réduits lorsque l'auto-anticorps est présent. Cependant, la fréquence totale des anti-CENP-F parmi les patients atteints de différents types de cancers est très faible, inférieure à 1 % [4]. Des anticorps anti-CENP-F apparaissent également durant la transition d'une hépatite chronique virale ou auto-immune vers un carcinome hépatocellulaire [7], lors de rejet chronique d'allogreffe rénale ou dans la maladie de Crohn [3]. Les titres en sont moins élevés que ceux associés à des néoplasies [4]. De très rares cas associés à des connectivites indifférenciées ont été rapportés [8]. Ainsi chez cette patiente, une thrombopénie a motivé la réalisation d'un myélogramme sur lequel on a noté un envahissement médullaire évoquant un cancer à petites cellules. À cela s'ajoute une anémie arégénérative normocytaire d'origine centrale. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien a permis de découvrir une tumeur pulmonaire avec des métastases pulmonaires et hépatiques, ainsi que des adénopathies intra-abdominales. Ceci confirme l'origine paranéoplasique des manifestations endocrines et immunologiques, secondaires à une probable tumeur neuroendocrine pulmonaire comme cela a déjà été précédemment rapporté [9].

Références

- [1] Monier JC. Autoanticorps anti-appareil mitotique. Rev Fr Lab 2008;404 bis:48-52.
- [2] Rattner JB, Rao A, Fritzler MJ, Valencia DW, Yen TJ. CENP-F is a ca 400 kDa kinetochore protein that exhibits a cell-cycle dependent localization, Cell Motil Cytoskeleton 1993;26(3):214-26.
- [3] Liao H, Winkfein RJ, Mack G, Rattner JB, Yen TJ. CENP-F is a protein of the nuclear matrix that assembles onto kinetochores at late G2 and is rapidly degraded after mitosis. J Cell Biol 1995;130(3):507-18.
- [4] Casiano CA, Humbel RL, Peebles C, Covini G, Tan EM. Autoimmunity to the cell cycle-dependent centromere protein p330d/CENP-F in disorders associated with cell proliferation. J Autoimmun 1995;8(4):575-86.
- [5] Rattner JB, Rees J, Whitehead CM, Casiano CA, Tan EM, Humbel RL, Conrad K, Fritzler MJ. High frequency of neoplasia in patients with autoantibodies to centromere protein CENP-F. Clin Invest Med 1997;20(5):308-19.
- [6] Bencimon C, Salles G, Moreira A, Guyomard S, Coiffier B, Bienvenu J, Fabien N. Prevalence of anticentromere F protein autoantibodies in 347 patients with non-Hodgkin's lymphoma. Ann N Y Acad Sci 2005;1050:319-26.
- [7] Zhang JY, Zhu W, Imai H, Kiyosawa K, Chan EK, Tan EM. De-novo humoral immune responses to cancer-associated autoantigens during transition from chronic liver disease to hepatocellular carcinoma. Clin Exp Immunol 2001;125(1):3-9.
- [8] Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Bukilica M, Urosevic I, Nikolic M. Autoantibodies to mitotic apparatus: association with other autoantibodies and their clinical significance. J Clin Immunol 2006;26(5):438-46.
- [9] Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer 2008;113(1):5-21.