

DÉPISTAGE DES ANTICORPS DIRIGÉS CONTRE LES ANTIGÈNES NUCLÉAIRES INSOLUBLES : ANTI-NUCLÉOSOME, ANTI-ADN NATIF ET ANTI-HISTONES

Alain Chevailler ^{a,*}, Céline Beauvillain ^a, Anne Mcilroy ^a

Résumé

Parmi les nombreux antigènes nucléaires susceptibles d'être des cibles auto-antigéniques dans les connectivites, la population des antigènes insolubles dans les tampons physiologiques comporte comme antigènes d'intérêt les nucléosomes, l'acide désoxyribonucléique (ADN) et les histones. Cet article fait le point sur les trois types d'auto-anticorps : anti-ADN natif, anti-histone et anti-nucléosome, et sur les avantages et inconvénients respectifs des différentes méthodes utilisées pour les mettre en évidence. Les anticorps anti-ADN natif restent un excellent marqueur du lupus érythémateux systémique, dont la pertinence diagnostique doit cependant être tempérée par la sensibilité de la méthode de détection utilisée. Leur intérêt pronostique pour les atteintes rénales et dans le suivi des patients est désormais bien établi. Compte tenu de leur manque de spécificité, la recherche des anticorps anti-histones n'a plus d'intérêt pour différencier un lupus maladie d'un lupus iatrogène médicamenteux. Les anticorps anti-nucléosome sont des marqueurs sensibles et spécifiques du lupus érythémateux systémique, également retrouvés cependant dans les lupus induits et les hépatites auto-immunes. Leur titre est corrélé avec l'intensité de l'atteinte rénale chez les patients lupiques.

Anticorps anti-chromatine – anticorps anti-ADN natif – anticorps anti-nucléosome – anticorps anti-histone.

Summary: Measurement of antibodies against non extractable nuclear antigens: anti-nucleosome, anti-double stranded DNA and anti-histone autoantibodies

Among the numerous nuclear antigens able to become autoantigen targets in connective diseases, there is a population of insoluble antigens in physiological salt solution that include deoxyribonucleic acid (DNA), nucleosome and histones. This paper describes the three autoantibodies, namely double stranded DNA autoantibodies, antinucleosome autoantibodies, antihistone autoantibodies and the advantages and inconveniences of the used methods to detect them. The double stranded DNA autoantibodies still are an excellent marker for systemic lupus erythematosus, whose diagnostic value should be nevertheless balanced by the sensibility of the used detection method. Their prognostic value for renal involvement and for clinical activity disease's survey are now agreed by all physicians. Due to their lack of specificity, the anti-histone autoantibodies have no clinical relevance, even for the drug induced lupus. Antinucleosome autoantibodies are sensitive and specific markers for systemic lupus erythematosus, but are also found in drug induced lupus and lupoid hepatitis. These antibodies are clinically correlated with renal involvement in patient with systemic lupus erythematosus.

Double stranded DNA autoantibodies – antichromatine autoantibodies – antinucleosome autoantibodies – antihistone autoantibodies.

^a Laboratoire d'immunologie et d'allergologie
Centre hospitalier universitaire – Hôpital Larrey
49933 Angers cedex 9

* Correspondance
AlChevailler@chu-angers.fr

article reçu le 24 avril, accepté le 15 mai 2006.

© Elsevier SAS

ABRÉVIATIONS

AAH : anticorps anti-histones	ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléoprotéique	CL : <i>Crithidia luciliae</i>
Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay	IFI : Immunofluorescence indirecte
LES : lupus érythémateux systémique	PR : polyarthrite rhumatoïde
RIA : radio-immuno-assay	

1. Introduction

Les anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN) ainsi que les anticorps dirigés contre les protéines de la chromatine (histones et autres protéines) font partie des anticorps anti-antigènes nucléaires insolubles. Décrits pour la première fois en 1957, les anticorps anti-ADN natifs (anti-ADNn, encore appelés anti-ADN bicaténaire ou anti-ADN double brin ou anti-dsDNA pour double-stranded DNA) sont très spécifiques de la maladie lupique [14] ; de plus l'apparition de tels auto-anticorps peut parfois précéder le diagnostic de lupus de plus d'un an [2]. La présence d'anticorps anti-ADNn est l'un des trois désordres immunologiques entrant dans la classification du lupus érythémateux systémique (LES) (avec les anticorps anti-Sm, anti-phospholipides). La présence de tels désordres constitue l'un des 11 critères de lupus, la présence d'anticorps antinucléaires étant un autre critère [12] (voir article de Charles Masson dans ce numéro). Avec des techniques trop sensibles, on retrouve cependant des anticorps anti-ADNn en dehors du LES [22].

2. Les antigènes chromatinien

Le noyau est formé par l'association de l'ADN à des protéines, parfois des ARN, constituant ce qu'on appelle la chromatine. Celle-ci baigne dans le nucléoplasme et est entourée de la membrane nucléaire. Les protéines majoritaires du noyau sont les histones, au nombre de cinq (H1, H2A, H2B, H3 et H4) de petit poids moléculaire (11 à 28 kD) et très basiques. Parmi les protéines non-histones, les protéines HMG (high mobility group) sont quantitativement les plus importantes. Plusieurs centaines d'autres protéines minoritaires sont présentes, parfois en nombre réduit à quelques copies : enzymes, protéines de structure, protéines régulatrices de l'ADN [14].

La structure de base de la chromatine est le nucléosome, associé à des protéines non-histones. Le nucléosome, de poids moléculaire 262 kD [10], est constitué par une longueur d'ADN double-brin de 146 paires de bases correspondant à 1,75 tours de super-hélice, enroulée autour d'un noyau d'histones (2 molécules de H2A, 2 de H2B, 2 de H3 et 2 de H4) et de quelques protéines non-histones. Les nucléosomes sont reliés entre eux par de l'ADN double-brin, dit ADN de liaison de longueur variant de 20 à 60 paires de bases, formant ainsi une structure en chapelet ou collier de perles [14]. Celle-ci peut rester libre ou s'ordonner en une superstructure solénoïde, faite de 6 nucléosomes, chacun stabilisé par l'histone H1 agissant comme une agrafe. Ainsi l'ADN, long d'environ 2,5 mètres, est-il compacté dans le noyau cellulaire de quelques microns de diamètres. Le nucléosome a la forme d'un cylindre de 11 nm de diamètre et de 6 nm de hauteur : il constitue un facteur de compactage de l'ADN d'ordre 5, et le rapport ADN/protéine y est égal à 1 [1]. En interphase, l'empilement des nucléosomes forme un nucléofilament de 30 nm de diamètre. Lors de la mitose, il s'enroule pour constituer la chromatide de 700 nm de diamètre [10]. Selon l'enroulement de la double hélice, à droite ou à gauche, on distingue deux isoformes de l'ADN, B ou Z respectivement. La majorité des anticorps anti-ADNn reconnaissent la forme B [14].

3. Anticorps anti-ADN natif

3.1. Auto-antigène cible

L'ADN est associé aux histones dans les nucléosomes. Il peut se trouver soit sous forme monocaténaire (encore appelé ADN dénaturé ou

ADN simple brin ou ssDNA, pour single stranded DNA), soit sous forme bicaténaire (dsDNA, ADNn) [15].

La provenance et les caractéristiques de l'ADN utilisé dans les techniques commerciales sont diverses : thymus de veau, bactériophage (PM2), plasmide à ADN (pUC9) ou enfin *Crithidia luciliae* (CL) [20].

3.2. Interactions antigènes/auto-anticorps

Les auto-anticorps anti-ADN humains réagissent aussi avec l'ADN de la majorité des espèces [21].

On distingue ainsi trois types d'auto-anticorps anti-ADN.

1. Un premier type ne reconnaît que l'ADN natif bicaténaire ; ces anticorps anti-ADN bicaténaires sont dirigés contre des conformations seulement présentes sur l'ADN natif. Il s'agit soit de la liaison entre bases complémentaires des deux brins d'ADN, soit de structures secondaires prenant naissance lors de la conformation en double hélice. La taille de l'épitope qui se lie au paratope de l'anticorps anti-ADNn est d'environ 6 nucléotides, mais 40 à 100 paires de bases sont nécessaires pour assurer la stabilité de la liaison antigène/anticorps [20].

2. Le deuxième type reconnaît les deux types d'ADN, natif et monocaténaire ; le squelette phosphodésoxyribose en est la cible principale,

3. Le troisième ne reconnaît exclusivement que l'ADN dénaturé, les structures cibles sont les bases puriques et pyrimidiques, des polynucléotides ou des polynucléosides, des déterminants enfouis dans l'ADN bicaténaire, n'apparaissant qu'après séparation des deux brins de la double hélice.

Les deux premiers sont dits anti-ADN natif et le dernier anti-ADN dénaturé. La spécificité et la signification clinique de ces auto-anticorps ne sont pas identiques. En effet, seuls les anticorps anti-ADN natifs sont spécifiques de la maladie lupique. Les anticorps anti-ADN dénaturé sont rencontrés dans de nombreuses maladies, connectivités et infections virales entre autres et n'ont rigoureusement aucun intérêt diagnostique [10, 15].

3.3. Pathogénicité des anticorps anti-ADNn [11]

Chez les patients lupiques, le titre des anticorps anti-ADNn est en corrélation avec la fréquence et la sévérité de l'atteinte rénale. À partir de biopsies rénales, il est possible d'éluer de tels anticorps, qui se sont déposés dans le tissu rénal [16]. Cependant un titre élevé d'anticorps anti-ADNn chez un patient lupique n'est pas systématiquement associé à une glomérulonéphrite [15, 18].

Plusieurs hypothèses, non mutuellement exclusives tentent d'expliquer le pouvoir néphritogène des anticorps anti-ADNn [16].

Des complexes immuns ADN-anti-ADN [18], soit formés dans la circulation après libération normale d'ADN lors de l'apoptose cellulaire, soit formés in situ après liaison des anticorps libres circulant sur de l'ADN « planté » dans le parenchyme rénal, sont localisés sur le versant épithélial de la membrane basale glomérulaire, et sont responsables d'une fluorescence granuleuse avec des anti-sérums anti-immunoglobulines ou anti-complément à l'examen par immunofluorescence directe des biopsies rénales. Les histones cationiques permettraient la liaison du nucléosome au sein duquel l'ADN est négativement chargé, à la partie collagène de type IV ou à l'héparane-sulfate, anionique, de la membrane basale glomérulaire [4, 18].

À côté de ce modèle des complexes immuns, proche de la maladie sérique, certains auteurs privilégient une liaison des anticorps anti-ADNn soit directement à un antigène rénal non ADN par reconnaissance croisée, soit indirecte avec l'ADN servant de pont [18]. L' α -actinine, protéine intra-cellulaire, pourrait jouer ce rôle [8]. Il a été démontré que les anticorps anti-ADNn sont capables de pénétrer dans les cellules podocytaires ou mésangiales après liaison à des récep-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7665903>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7665903>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)