



# **AUTOIMMUNITÉ**

## **ET**

# **AUTOANTICORPS**

**Ouvrage réalisé sous la direction de :**

**Docteur Bach-Nga PHAM, Hôpital Beaujon, Clichy**  
**Professeur Jean-Louis PREUD'HOMIVIE, CHU de Poitiers**

**Et**

**Sous l'égide de la Société Française d'Immunologie**  
**Institut Pasteur, Paris**

**Toute reproduction, même partielle, ne peut être faite**  
**qu'après autorisation des auteurs**

# LISTE DES AUTEURS

- Jean Louis PREUD'HOMME  
Président de la sous-section 47-03, Immunologie,  
du Conseil National des Universités  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Laboratoire d'Immunologie et Immunopathologie  
CNRS ESA 6031 Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers  
La Milètrie  
BP 577  
86021 POITIERS CEDEX
  
- Jacques CLOT  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Laboratoire d'Immunologie  
Hôpital Saint-Éloi  
34295 MONTPELLIER CEDEX 5
  
- Jean-Louis PASQUALI  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Service d'Immunologie Clinique  
Clinique Médicale A  
Hôpital civil Centre Hospitalier Universitaire  
BP 426  
67091 STRASBOURG CEDEX
  
- Pierre YOUINOU  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Laboratoire d'Immunologie  
Centre Hospitalier Universitaire  
BP 824  
29609 BREST CEDEX
  
- Alain SARAUX  
Praticien Hospitalier Universitaire  
Service de Rhumatologie et Médecine Interne  
Centre Hospitalier Universitaire  
BP 824  
29609 BREST CEDEX
  
- Paul LE GOFF  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Service de Rhumatologie et Médecine Interne  
Centre Hospitalier Universitaire  
BP 824  
29609 BREST CEDEX
  
- Lucile MUSSET  
Praticien Hospitalier  
Laboratoire d'Immunochimie  
Hôpital Pitié-Salpêtrière  
47-83 bd de l'Hôpital  
75013 PARIS

*Les maladies autoimmunes affectent tous les tissus, tous les organes, et elles représentent une partie importante de la pathologie à laquelle sont confrontés non seulement l'interniste et le généraliste, mais aussi les spécialistes de toutes les disciplines médicales. La fréquence de certaines maladies autoimmunes augmente réellement depuis quelques décennies (et pas simplement à cause d'une meilleure approche diagnostique). Ceci a conduit à une multitude d'études aussi bien dans des modèles animaux de mieux en mieux compris qu'en pathologie humaine. Ces travaux ont considérablement augmenté les connaissances sur les mécanismes de l'induction des maladies autoimmunes et les mécanismes effecteurs de la destruction de l'organe ou du tissu cible et en ont révélé l'extrême complexité, sans pour autant encore bouleverser une thérapeutique largement empirique, parfois peu logique, non exempte de dangers.*

*La gravité de certaines maladies autoimmunes, la signification pronostique en terme de maladie chronique invalidante d'autres, la toxicité de certains traitements implique que le diagnostic soit porté sur des bases rigoureuses. Pathognomonique n'existe pas en autoimmunité et le diagnostic repose sur l'intégration par un clinicien compétent de nombreuses données cliniques et biologiques, sans attendre une certitude d'un résultat biologique souvent considéré à tort comme spécifique (il est, par exemple, établi depuis une vingtaine d'années que la présence d'un titre élevé d'anticorps anti-ADN natif ou d'anticorps anti-Sm s'observe, certes très rarement, en dehors du lupus dans d'autres maladies autoimmunes caractérisées) ou de l'arithmétique curieuse (et parfois manifestation erronée) de l'addition de critères individuellement plus ou moins spécifiques, fussent-ils définis par une association prestigieuse.*

*Le premier écueil est que la réactivité contre le soi n'est pas pathologique mais inhérente à la physiologie du système immunitaire. C'est ainsi que les anticorps dits naturels, car produits chez les sujets normaux en l'absence de stimulation, réagissent souvent avec des autoanticorps. Par exemple, tous les sérums normaux contiennent des facteurs rhumatoïdes (anticorps anti-IgG) qui jouent un rôle dans l'homéostasie du système immunitaire (et il a été suggéré que la délétion de gènes variables codant des facteurs rhumatoïdes pourrait être impliquée dans l'apparition de maladies autoimmunes) et les récepteurs d'antigènes d'un pourcentage notable de lymphocytes B circulants normaux ont la même spécificité anti-IgG, avec des implications dans la réponse normale contre des antigènes exogènes. Pourtant, dans certaines conditions, des facteurs rhumatoïdes sont pathogènes. De plus, par divers mécanismes, des stimulations antigéniques fortes et prolongées (comme au cours de certains processus infectieux) augmentent la production d'autoanticorps. Ce n'est donc en général pas la simple présence d'autoanticorps qui est pathologique, mais leurs caractéristiques en termes d'affinité, isotypie, concentration, etc.*

*Un autre problème est que l'éventail des approches diagnostiques biologiques en autoimmunité est largement représenté par les autoanticorps alors même que la majorité des lésions autoimmunes sont médiées par des lymphocytes T et éventuellement des cytokines. Il n'est pas contestable que certains autoanticorps sont la cause directe des lésions, avec des preuves expérimentales solides, mais ceci est loin d'être la règle et ce n'est pas parce qu'un autoanticorps est présent dans le sérum à une dilution de l'ordre du millionième qu'il est nécessairement pathogène. Il peut néanmoins avoir, alors, un intérêt diagnostique.*

*Le dernier écueil est l'imperfection des outils dont dispose le biologiste. Les choses ont certes beaucoup changé au cours des deux dernières décennies, avec l'apparition de techniques nouvelles telles que l'ELISA, la caractérisation fine de nombreux autoanticorps et les avancées du génie génétique qui ont permis l'élaboration de tests beaucoup plus spécifiques. Mais certaines techniques de base, immunofluorescence indirecte par exemple, ont peu évolué et conservent une grande valeur d'orientation. La principale évolution est peut-être ailleurs. Les examens immunologiques étaient autrefois surtout effectués par des laboratoires spécialisés utilisant des techniques artisanales. Cette époque, où nous fabriquions nous-mêmes nos antisérums, est révolue (ce qui ne dispense pas de l'obligation de contrôler la spécificité des réactifs commerciaux, avec parfois des constatations ahurissantes). La disponibilité de troussees commerciales a fait entrer ces examens dans les laboratoires généralistes et, ce qui est plus grave, dans ceux de spécialistes d'autres disciplines biologiques, qui revendiquent l'exécution d'explorations qui relèvent de l'immunologie tout en ayant une culture toute différente, phénomène facilité par une nomenclature incohérente et les pressions en faveur d'une automatisation forcenée de certains penseurs de ministères ou agences européennes. Pour des raisons de coût, et surtout pour pouvoir contrôler les différents paramètres, beaucoup d'immunologistes préfèrent des techniques artisanales à l'emploi de troussees ; et ce malgré la réglementation. Le GBEA valide sans examen l'utilisation des troussees et pas les techniques « maison ». Pourtant, en l'absence de toute évaluation scientifique préalable, la mise sur le marché des réactifs commerciaux n'apporte aucune garantie de qualité. Il est par exemple scandaleux que l'immense majorité des coffrets ELISA commerciaux soit dépourvue de puits contrôles sans antigène. Ils ne détectent pas les « faux positifs » dus à la liaison directe du sérum au puits, situation non exceptionnelle, notamment dans la recherche des anticorps anti-ADN (voir ci-dessous). Nous avons récemment comparé plusieurs troussees ELISA de caractérisation des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles avec la même batterie de sérums pathologiques bien caractérisés. Les résultats étaient sensiblement différents, pour des autoanticorps à forte signification diagnostique. Il faut noter que l'évaluation préalable des réactifs commerciaux ne résoudrait pas tous les problèmes en raison de leur variabilité et d'éventuels accidents de parcours tels qu'un séjour prolongé au soleil dans un avion ou un train bloqué par une grève. Autre exemple, les antigènes utilisés pour la détection de certains anticorps anti phospholipides donnent des résultats différents non seulement d'un fournisseur à l'autre, mais aussi d'un lot à l'autre chez le même fournisseur. Un changement de lot nous conduit à refaire tous les contrôles et à étudier une centaine de sérums normaux pour redéfinir les valeurs normales. Toutes ces observations soulignent l'importance des contrôles internes obligatoirement inclus dans chaque expérience.*

*Le présent cahier, largement dû à l'inépuisable énergie du Dr B.N. Pham, ne vise ni à l'exhaustivité ni à la description détaillée de techniques (il existe pour cela d'excellents manuels). Il espère donner quelques indications sur les principes des méthodes et l'interprétation des résultats. Pour les facteurs rhumatoïdes, il s'agit de la synthèse de l'expérience de deux groupes alors que, pour les anticorps anti-nucléaires, nous avons laissé s'exprimer des sensibilités différentes au risque de quelques redondances.*

Professeur J.L. Preud'homme

## AUTOIMMUNITÉ ET AUTOANTICORPS

<b>LES FACTEURS RHUMATOÏDES : MÉTHODES DE DÉTECTION ET INTERPRÉTATION</b> .....	11
<b>I - INTRODUCTION</b> .....	13
<b>II - MODALITÉS DE PRÉLÈVEMENT</b> .....	14
<b>III - DÉTECTION ET DOSAGES DES FACTEURS RHUMATOÏDES</b> .....	14
Principes généraux .....	14
Méthodes d'agglutination passive .....	14
Méthodes de précipitation ; turbidimétrie-néphélémétrie .....	16
Méthodes immunoenzymatiques.....	17
<b>IV - INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS</b> .....	19
Remarques générales.....	19
Les facteurs rhumatoïdes physiologiques .....	19
Les facteurs rhumatoïdes en pathologie.....	20
<b>V - RÔLE PATHOGÉNIQUE</b> .....	22
<b>VI - BIBLIOGRAPHIE</b> .....	23
 <b>LES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES</b> .....	 25
<b>I - QUELLES SONT LES INDICATIONS DE LA RECHERCHE         DES ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES ?</b> .....	 27
La situation du problème .....	27
La pratique médicale courante .....	28
Les indications de l'examen.....	29
<b>II - COMMENT METTRE EN ÉVIDENCE         LES ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES ?</b> .....	 30
Le dépistage des anticorps anti-nucléaires .....	30
La recherche des anticorps anti-nucléaires contre les antigènes nucléaires insolubles.....	32
L'analyse des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles .....	33

<b>III - COMMENT ORIENTER LE DIAGNOSTIC</b> .....	34
Anticorps anti-ADN et anti-ARN.....	34
Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles.....	34
<b>IV - BIBLIOGRAPHIE</b> .....	36

<b>LES ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES : MÉTHODES DE DÉTECTION ET INTERPRÉTATION</b> .....	39
<b>I - GÉNÉRALITÉS</b> .....	41
<b>II - STRUCTURES NUCLÉAIRES ET PRINCIPALES CIBLES     RECONNUES</b> .....	42
La membrane nucléaire.....	42
Les constituants de la chromatine.....	43
Les constituants du nucléole.....	46
Les ribonucléoprotéines.....	46
<b>III - DÉPISTAGE ET IDENTIFICATION     DES ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES</b> .....	47
Dépistage des anticorps anti-nucléaires.....	47
Identification des anticorps anti-nucléaires.....	58
Anticorps anti-ADN.....	58
Anticorps anti-histones et anti-nucléosomes.....	63
Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles.....	64
Anticorps anti-protéines de la membrane nucléaire.....	69
<b>IV - CONCLUSION</b> .....	70
<b>V - BIBLIOGRAPHIE</b> .....	70