

# Ac anti-nucléosomes

Les anticorps anti-nucléosomes font partie des anticorps anti-nucléaires de type chromatine, avec les anticorps anti-ADN et anti-histones. Ils représentent un bon marqueur du lupus systémique, et sont préférentiellement associés aux atteintes rénales.

L'étude de la réactivité des anticorps anti-nucléosomes avec les histones et l'ADN natif permet de définir :

- les anticorps anti-nucléosomes restreints ou spécifiques, ne reconnaissant ni l'ADNn ni les histones purifiées ;
- les anticorps anti-nucléosomes comme une superfamille comprenant les anticorps anti-ADN, les anti-histones et les anti-nucléosomes restreints.

Les nucléosomes sont considérés comme l'immunogène essentiel pour le déclenchement et la pérennisation de la production des anticorps anti-ADN.

Les anticorps anti-nucléosomes s'intègrent au diagnostic de maladie systémique, en association avec les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-ADN natif.

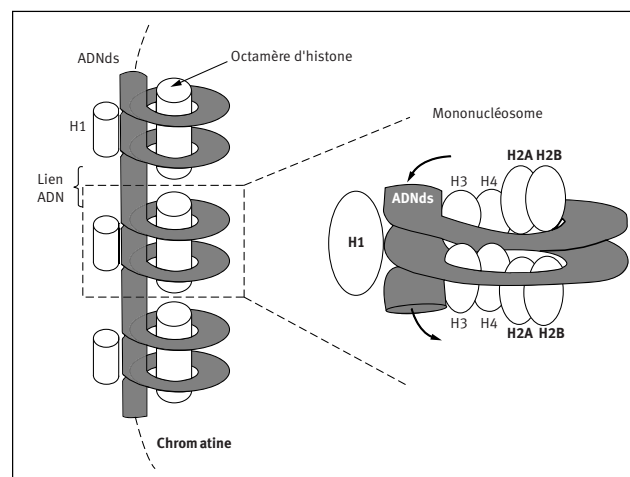
Bien que l'intérêt des anticorps anti-nucléosomes dans la compréhension de la physiopathogénie du lupus soit indéniable, leur recherche en pratique clinique n'est pas couramment admise. Des trousse commerciales permettent leur recherche en ELISA ou en immunodot, mais en l'absence de réactif standardisé, leurs sensibilité et spécificité peuvent être variables.

## Nucléosome

Le nucléosome est la sous-unité élémentaire de la chromatine. Il est constitué par 146 paires de bases qui enroulent un corps protéique octamérique symétrique, les histones du « core », formé d'une paire de chaque histone H2A, H2B, H3 et H4. Les nucléosomes sont associés entre eux par un brin d'ADN de liaison ou internucléosomique de 40 à 80 paires de bases, et lié à une molécule d'histone H1. La chromatine a donc la structure d'un collier de perles dont le fil, l'ADN, enroule les perles d'histone au lieu de les traverser. À l'interphase, l'ADN (2,5 m par cellule) a un diamètre de 2 nm, les nucléosomes ont un diamètre de 11 nm. H1 permet l'empilement des nucléosomes constituant la fibre de chromatine ou nucléofilament de 30 nm de diamètre. À la mitose, l'enroulement du nucléofilament en chromatide a 700 nm de diamètre. Au cours de l'apoptose, les endonucléases digèrent les brins de liai-

son mais pas les nucléosomes, qui sont libérés sous forme de mono- ou de polynucléosomes (figure 5).

Figure 5. Représentation schématique du nucléosome



D'après : Decker P. – Nucleosome autoantibodies. – Clin Chim Acta 2006 ; 366 : p. 49.

Le rôle central joué par la chromatine et les nucléosomes dans la pathogénèse du lupus est renforcé par la mise en évidence d'anticorps dirigés contre ces substances dans le sérum des patients lupiques et par leur capacité à bloquer la fixation des anticorps des patients sur des extraits glomérulaires. Il a été également montré que des lymphocytes T activés anti-nucléosomes pouvaient induire la production d'anticorps anti-ADN par des lymphocytes B.

Selon la théorie de l'antigène « planté » dans la membrane basale glomérulaire et secondairement reconnu par ses anticorps spécifiques, le caractère fortement cationique du nucléosome favoriserait sa fixation sur la membrane basale anionique.

## Anticorps anti-nucléosomes restreints et superfamille des anti-nucléosomes

La réalité des anticorps « restreints » ne reconnaissant que des épitopes conformationnels histones/ADN a été établie : ils ont pu être obtenus par purification et absorption à partir de sérums de patients et par la production d'anticorps monoclonaux murins. Ils ne reconnaissent que le nucléosome natif, mais pas ses fractions ni ses composants pris individuellement.

Par ailleurs, on montre que les anticorps anti-ADNn et les anti-histones ont la capacité de se lier aux nucléosomes purifiés. Si on analyse la part relative de ces autoanticorps (anti-nucléosomes au sens large) dans le sérum des patients lupiques, il semble que la part la plus

importante soit représentée par les anti-nucléosomes restreints.

### **Intérêt clinique**

Les anticorps anti-nucléosomes sont présents chez 74 à 85 % des patients lupiques au moment du diagnostic, avant tout traitement par corticoïdes ou autres immunosuppresseurs.

Chez 16 à 30 % des patients lupiques, on peut les retrouver avant même l'apparition des anticorps anti-ADN natif. Cette constatation souligne l'intérêt du dosage des anticorps anti-nucléosome en diagnostic chez des patients dont la clinique évoque un lupus, lorsqu'on décèle des anticorps anti-nucléaires d'aspect homogène, mais que les anticorps anti-ADN natif sont négatifs.


Ces anticorps sont potentiellement néphritogènes, et leur présence est mieux corrélée à la glomérulonéphrite lupique que les anti-ADN natif.


Ils ont une bonne spécificité pour le lupus systémique, surtout s'ils sont à taux élevé.

Les taux faibles peuvent être retrouvés au cours de la sclérodermie (46 %) et des connectivites mixtes (45 %). En revanche, ils sont absents dans la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, les myosites, les vascularites, et le syndrome primaire des anti-phospholipides.

Ils ne peuvent servir au suivi de la maladie, car il n'existe pas de relation entre leur titre et l'évolution du lupus systémique.

Les anticorps anti-nucléosomes sont un marqueur précieux dans les formes cliniques débutantes de lupus systémique, leur positivité pouvant être isolée.

 *Ac anti-ADN, Ac anti-histones, Ac anti-nucléaires*

 Chevailler A, Beauvillain C, Mcilroy A.  
Dépistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires insolubles : anti-nucléosome, anti-ADN natif et anti-histones.  
Rev Fr Lab 2006 ; 37/384 : 51-58.

Decker P.  
Nucleosome autoantibodies.  
Clin Chim Acta 2006 ; 366 : 48-60.