

Ac anti-nucléaires

Les anticorps anti-nucléaires (ANA) sont des autoanticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire. Par extension, on y inclut les anticorps reconnaissant certains composants du cytoplasme et du cytosquelette. Les ANA sont recherchés, avec les facteurs rhumatoïdes, dès qu'une maladie autoimmune non spécifique d'organe est suspectée. La technique de référence est l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2. Après leur diagnostic et leur titrage, différentes techniques d'identification peuvent être effectuées (immunodiffusion radiale, techniques immunoenzymatiques, immunotransferts...), qui précisent leur spécificité et permettent leur dosage.

Historiquement, la recherche des ANA tire son origine du phénomène des cellules LE (ou cellules de Hargraves) décrit en 1948 par Hargraves, Richmond et Morton, premier test diagnostique du lupus systémique. Dans les années qui ont suivi, il a été montré que ce phénomène était dû à des immunoglobulines et que le sérum de patients lupiques, en IFI, marquait de façon homogène le noyau cellulaire. En 1961, Beck montrait que le sérum de patients atteints de diverses affections rhumatologiques marquait le noyau cellulaire de façon homogène, mouchetée ou nucléolaire sur coupe de foie de rat.

Au cours des années 1970 et 1980, les différents aspects de fluorescence rencontrés allaient ensuite être décrits, tirant notamment profit de la diffusion de l'utilisation des cellules HEp2 comme substrat.

Les cellules tumorales HEp2 (*human epithelioma type 2 cells*) possèdent un noyau de grande taille, avec plusieurs nucléoles, et leur cytoplasme est abondant. Elles sont fixées, ce qui préserve les antigènes nucléaires solubles (ENA : *extractable nuclear antigens*). Leur utilisation présente de nombreux avantages sur tout autre substrat, notamment les coupes de foie de rongeurs :

- elles représentent un substrat plus sensible et permettent l'identification de nombreux aspects de fluorescence ;
- leur origine humaine assure une meilleure spécificité que les tissus animaux ;
- cultivées sur lame en couche unicellulaire, les noyaux sont bien visibles ;
- la forte proportion de cellules en division permet de mieux visualiser les antigènes produits seulement au moment de la mitose (tels que le fuseau mitotique) ou de mieux les reconnaître (centromères, PCNA : *proliferating cell nuclear antigen*) ;

- il n'y a pas de tissu conjonctif pour faire écran ;
- la distribution des antigènes est uniforme.

Leur utilisation est répandue et permet une standardisation des résultats, grâce notamment à l'existence de sérums standard internationaux.

Environ 30 aspects différents ont été décrits, correspondants à plus de 100 autoanticorps. Certains aspects sont caractéristiques d'un antigène mais des spécificités différentes peuvent donner des aspects similaires ; enfin, un même patient peut présenter plusieurs ANA dont les aspects en fluorescence se superposent, les uns pouvant masquer les autres.

Pour la détection et la caractérisation des ANA, il est recommandé de procéder par étapes, en cascade : dépistage, titrage, puis identification. La première étape doit forcément être le dépistage par IFI sur HEp2 : toutes autres techniques de *screening*, notamment certaines techniques ELISA, abusivement appelées « ANA par ELISA », utilisant un puits de réaction recouvert par un mélange des ENA les plus fréquents (SSA, SSB, Sm RNP, Scl-70) et d'ADN natif, sont à bannir puisqu'elles amputent l'étape première de diagnostic de toutes les informations que seule l'IFI peut apporter ; notamment, diagnostic d'anti-PCNA (pathognomonique de lupus systémique), d'anti-centromères (syndrome CREST), orientation vers un PM-Scl (fluorescence nucléolaire), vers un anticorps anti-mitochondries, etc. (tableau 14). Après l'étape en IFI, le laboratoire doit tenter d'identifier plus finement les résultats lorsqu'ils sont positifs (c'est-à-dire supérieurs ou égaux à 160 ; $N < 80$) par, au minimum, la recherche d'anti-ADN natif et d'anti-ENA, anticorps les plus fréquemment retrouvés. Il faut savoir que la négativité des anti-ADN natif et des anti-ENA n'exclut pas un lupus ou une autre connectivite : selon le contexte clinique et l'aspect de fluorescence, on pourra orienter les recherches vers d'autres anticorps (anti-nucléosome, anti-histone, anti-PCNA si suspicion de lupus, anti-PM-Scl, anti-Mi-2 dans les myosites).

À l'inverse, dans certaines circonstances, des ANA à taux significatif peuvent être détectés (aspect homogène, moucheté) sans cible antigénique (ADN natif, ENA). Il peut s'agir de pathologies rhumatismales, inflammatoires, infectieuses, de cancers. De plus, certains traitements induisent des ANA à taux faible, comme la sulfasalazine et les anti-TNF- α , ces derniers induisant également des anti-ADN natif. Dans le cas des anti-TNF- α , la fréquence d'apparition des ANA est proportionnelle à la durée du traitement. Ces patients ne développent un lupus que dans de très rares cas.

En l'absence d'ANA en IFI sur HEp2 et quand le contexte clinique est évocateur, la recherche d'anti-SSA/Ro doit être pratiquée (par ELISA habituellement), car les cellules HEp2 peuvent parfois être en défaut.

Tableau 14. Table synthétique des différents aspects de fluorescence des anticorps antinucléaires sur cellules HEp2, avec auto-antigènes et pathologies correspondants

Aspect de fluorescence sur cellules HEp2	Antigènes	Associations cliniques	
Nucléaire	Homogène	ADNn, Histone, nucléosome (chromatine)	Lupus
	Homogène et membrane nucléaire	ADNn	Lupus
	Membrane nucléaire linéaire	Lamines	Hépatites autoimmunes, lupus
	Membrane nucléaire ponctuée	Glycoprotéines des pores nucléaires (gp210)	Cirrhose biliaire primitive Polymyosite
	Mouchetée granulaire très dense (mitoses-)	Mi-2	Dermatomyosite
	Mouchetée grains épais, matrice	Protéines de la matrice nucléaires hnRNP	Connectivite mixte ou syndrome de Sharp Lupus Rhumatismes chroniques
	Mouchetée gros grains	U1-snRNP (ou Sm)	Connectivite mixte Lupus
	Mouchetée grains fins	SSA/SSB ARN polymérase II et III	LED, lupus cutané subaigu, Sjögren Sclérodémie
	Mouchetée grains fins nucléaires et nucléolaires	ADP-ribose polymérase	Sjögren Tumeurs pulmonaires Hépatopathies et polyneuropathies
	Mouchetée grains très fins	Scl-70 (topoisomérase I)	Sclérodémie systémique
	Dots nucléaires 2-6	P80-coiline+snRNP	Cirrhose biliaire primitive, hépatites
	Dots nucléaires multiples	Protéine Sp100	Cirrhose biliaire primitive, Sjögren, rarement lupus
Nucléolaire	Homogène (+ noyau)	PM-Scl	Polymyosite-sclérodémie
	Homogène	Ku, ADP-ribose polymérase	Polymyosite-sclérodémie Lupus, Sjögren, autres
	Granulaire	U3-snRNP Fibrillarine	5 % sclérodémie systémique
	Moucheté	ARN pol I	30 % sclérodémie systémique
	Moucheté avec dots mitotiques	NOR-90	Sclérodémie avec Raynaud
Liée au cycle cellulaire	Dots nucléaires et mitotiques	Centromères (CENP-A/B)	Syndrome CREST
	Nucléaire pléiomorphe	PCNA	1-3 % Lupus
	2 dots	Centrioles centrosome	Rhumatismes chroniques Infections virales
Fuseau mitotique	Avec renforcement polaire	MSA-1 (NUMA I)	Lupus Sjögren CREST Connectivite mixte Polyarthrite Ou non spécifique
	Corps intermédiaires	MSA-2 (Midbody)	Sclérodémie systémique Raynaud Ou non spécifique
	Grains périchromatiniens	MSA-3	Cancers
	Tubules du fuseau	Tubuline (NUMA II)	Maladies inflammatoires chroniques infectieuses, autoimmunes...
Cytoplasmique	Grains fins périnucléaires	Jo-1 (histidyl-tRNA synthétase), ou autres anti-synthétase (PL7, PL12)	Polymyosite
	Grains denses à renforcement périnucléaire	Ribosomes (phosphoprotéines P)	Lupus, neurolypus
	Grains fins isolés	SRP (<i>signal recognition particle</i>)	Polymyosites

Aspect de fluorescence sur cellules HEP2		Antigènes	Associations cliniques
Cytoplasmique	Grains denses, plus marqués à un pôle	Réticulum endoplasmique (P450)	Hépatites médicamenteuses
	Vacuolaire, grains de tailles différentes	Lysosomes	Rarement lupus
	Mouchetée fine dans tout le cytoplasme	Peroxisomes	Non spécifique
	Périnucléaire, un côté du noyau	Golgi	Lupus Sjögren Rhumatismes chroniques Infections virales Syndromes lymphoprolifératifs
	Réseau granulo-filamenteux	Mitochondries M2	Cirrhose biliaire primitive Sclérodémie Connectivite mixte
Cytosquelette	Fines fibres en faisceaux, traversant le cytoplasme	Microfilaments (actine)	Hépatite AI type I Syndrome de chevauchement HAI/CBP
	Courts câbles entre membranes nucléaire et plasmique	Microfilaments (vinculine)	Non spécifique Maladies AI chroniques
	Réseau complexe de fines fibres, réticulé et enroulé	Filaments intermédiaires (vimentine)	Non spécifique HAI, Maladies systémiques, colites, Behçet, GVH...
	Réseau à renforcement périnucléaire et prolongements cytoplasmiques	Filaments intermédiaires (cytokératine)	Polyarthrite rhumatoïde Connectivite mixte Non spécifique
	Fin treillis	Desmine	?
	Fibres tendues entre noyau et cytoplasme	Tropomyosine	Non spécifique

D'après : Bradwell AR, Stokes RP, Mead GP. – Advanced atlas of autoantibody patterns. – Birmingham : The Binding Site, 1999 ; pp. 98-99.

Pour tenter de pallier ce manque de sensibilité, il existe des cellules HEP2 transfectées pour le gène de SSA/Ro (60 kDa) qui surexpriment cet antigène (Hep2000®). L'aspect en IFI diffère de l'aspect SSA/Ro classique : il est finement moucheté et nucléolaire dans 5 à 15 % des cellules qui surexpriment la protéine SSA/Ro.

Une étude a montré que 31,7 % des sujets adultes sains (20–60 ans) avaient des anticorps antinucléaires au titre de 40, 13,3 % à 80 et 5 % à 160. C'est pourquoi le seuil de 160 est considéré comme significatif chez l'adulte, mais ce seuil augmente avec l'âge : la présence d'ANA chez le sujet âgé sain n'est pas exceptionnelle.

PRINCIPAUX ASPECTS DE FLUORESCENCE SUR HEP2

Immunofluorescence nucléaire

- *Homogène*
- Homogène :
 - aspect : fluorescence diffuse uniforme de tout le noyau à l'interphase, plus prononcée au niveau des chromosomes dans les cellules en mitose (« mitoses positives »). Le cytoplasme autour est négatif ;
 - association clinique : lupus systémique, lupus induits (hydralazine procainamide), polyarthrite

rhumatoïde, arthrites juvéniles chroniques, sclérodémie systémique (grains très fins intenses) ;

- antigènes : ADN, histones. Des grains très fins intenses peuvent simuler un aspect homogène (Scl-70).
- Cerclé :
 - aspect : fluorescence similaire à l'aspect homogène avec un renforcement périphérique des noyaux en interphase ;
 - association clinique : lupus systémique, particulièrement en phase active ;
 - antigène : ADN natif principalement.

– *Moucheté*

- Grains épais ou matrice nucléaire :
 - aspect : grands grains fluorescents de taille variable, donnant un aspect d'éponge. Pas de fluorescence des cellules en métaphase ;
 - association clinique : aspect rare, rencontré au cours de la connectivite mixte, du lupus systémique et d'autres rhumatismes chroniques ;
 - antigènes : la matrice nucléaire comprend un groupe de ribonucléoprotéines hétérogènes de 26 kDa et 70 kDa (hnRNP).

- Gros grains :
 - aspect : grains plus petits que les précédents, denses. Les cellules en métaphases ne sont pas marquées ;
 - association clinique : fréquente au cours du lupus systémique et de la connectivite mixte (syndrome de Sharp) ;
 - antigènes : le plus souvent les U1-RNP et les protéines Sm, antigènes faisant partie des snRNP (*small nuclear ribonuclear proteins*).
- Grains fins :
 - aspect : les grains sont distribués de façon uniforme dans le noyau des cellules en interphase. À la métaphase, les chromosomes ne sont pas marqués. Souvent associés à d'autres ANA qui peuvent donner au total un aspect homogène ;
 - association clinique : aspect fréquent, rencontré dans différents syndromes parmi lesquels le lupus systémique, la maladie de Sjögren, le lupus cutané subaigu et les sclérodermies ;
 - antigènes : nombreuses protéines nucléaires parmi lesquelles les SSA/Ro, SSB/La, ARN polymérasés II et III.
- Grains limite de visibilité (Scl-70) :
 - aspect : grains très fins et intenses, simulant un aspect homogène. Les nucléoles peuvent être positifs. La plaque équatoriale est marquée (« mitoses positives ») ;
 - association clinique : spécifique de la sclérodermie systémique diffuse ;
 - antigène : topo-isomérase I, enzyme nucléaire abondante impliquée dans les phénomènes de transcription.
- Pléiomorphe :
 - aspect : une fluorescence mouchetée d'intensité et de granulation différentes d'une cellule à l'autre (pléiomorphe), concernant environ 30 à 60 % des cellules en interphase. La région de condensation des chromosomes dans les cellules en métaphase peut être fluorescente ou non, et la membrane nucléaire des cellules en phase S terminale est marquée. L'intensité de la fluorescence n'est habituellement pas forte et peut être masquée par une fluorescence homogène ou mouchetée ;
 - association clinique : se rencontre dans 1 à 3 % des lupus systémiques (dont il est un marqueur), peut-être plus particulièrement ceux avec glomérulonéphrite proliférative. Il n'est pas rencontré au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie, des polymyosites, ni des connectivites mixtes. Il n'existe pas chez les sujets sains ;
- antigène : le PCNA ou DNA-polymérase- δ ou cycline est une protéine de 36 kDa, dont la forme active est un trimère. C'est un auxiliaire des DNA polymérasés au cours de la réplication ou des réparations de l'ADN. Sa synthèse est très lente dans les cellules quiescentes ; elle s'intensifie peu avant la synthèse de l'ADN à la phase tardive de G1, avec une amplification de 2 à 3 à la phase S, puis une diminution en S/G2 et G2/M.
- Dots nucléaires multiples :
 - aspect : en nombre variable, en moyenne 10 dots par cellule, de taille variable, répartis dans le nucléoplasme sans intéresser les nucléoles. Ils sont localisés à la périphérie de la cellule en mitose et ne sont pas présents dans la chromatine en métaphase (ce qui les distingue des centromères) ;
 - association clinique : c'est un aspect rare, rencontré dans 6 % des cirrhoses biliaires primitives souvent avec un syndrome de Sjögren, moins fréquemment au cours du lupus systémique, occasionnellement au cours d'autres maladies systémiques ;
 - antigène : protéine nucléaire soluble acide de 100 kDa, de fonction inconnue, appelée Sp100.
- Dots nucléaires, 2 à 6 :
 - aspect : de 0 à 6 dots par cellule, en moyenne 2, ronds et de faible intensité, dans les cellules en interphase, fréquemment à proximité des nucléoles. Souvent associés à une fine fluorescence mouchetée du noyau ou des nucléoles. Les chromosomes en métaphase sont négatifs. Ils sont différents des dots multiples mais rencontrés au cours des mêmes pathologies ;
 - association clinique : hépatites virales et maladies autoimmunes du foie (cirrhose biliaire primitive, hépatite autoimmune) ; au cours de pathologies autoimmunes très variées ;
 - antigène : protéine de 80 kDa associée à la coiline (p80-coiline). Cette particule contient des snRNP et est associée à la fibrillarine. Elle pourrait être engagée dans le transport des snRNP du noyau vers le cytoplasme.
- Dots nucléaires et mitotiques (centromères) :
 - aspect : 40 à 60 fines mouchetures distribuées dans tout le nucléoplasme des cellules en interphase et, de façon très caractéristique, étroitement alignées en une barre de points au niveau de la plaque équatoriale des cellules en mitose ;
 - association clinique : caractéristiques du syndrome CREST : calcinose sous-cutanée (C), syndrome de Raynaud (R), atteinte œsophagienne (E), sclérodactylie (S) et tégangiectasies (T), variante restreinte

de sclérodémie systémique, sans atteinte rénale et de meilleur pronostic. Ils ne sont presque jamais associés aux anti-Scl-70 auxquels ils « s'opposent » ;

- antigènes : les protéines des centromères sont localisées sur les plaques externes et internes du kinétochore et interagissent avec le fuseau mitotique durant la division cellulaire. Les autoanticorps reconnaissent trois de ces protéines : le plus souvent la CENP-B (80 kDa), plus rarement la CENP-A (17 kDa) et la CENP-C (140 kDa).

Immunofluorescence membranaire

– Linéaire

- Aspect : fluorescence linéaire fine des membranes interne et externe du noyau, avec fluorescence moins intense du reste du nucléoplasme et, éventuellement, des nucléoles. Dans les cellules en mitose, la fluorescence est diffuse dans le cytoplasme tandis que la chromatine est négative. Cet aspect peut ne pas être visible en cas de forte fluorescence homogène associée.
- Association clinique : cet aspect rare a été décrit au cours de maladies autoimmunes complexes associant habituellement une hépatite chronique ; sont associés des vascularites, des thrombopénies, un syndrome de Raynaud. Des cas de lupus systémique ont été décrits.
- Antigènes : polypeptides appartenant à la famille des lamines.

– Ponctué (pores nucléaires)

- Aspect : la membrane nucléaire des noyaux à l'interphase montre une coloration granulaire, ponctuée. Au cours de la mitose, le cytoplasme est rempli de petites particules fluorescentes lui conférant un aspect homogène ; les chromosomes ne sont pas marqués. Des anticorps anti-réticulum endoplasmiques sont souvent associés.
- Association clinique : le plus souvent, cirrhose biliaire primitive et polymyosite.
- Antigène : les pores nucléaires sont des structures complexes, distribuées sur toute la membrane nucléaire, et composées de plus de 100 protéines différentes. La cible antigénique la plus fréquente est une glycoprotéine de 210 kDa (gp 210).

Immunofluorescence nucléolaire

Différents aspects de fluorescence sont décrits, qui restent difficiles à distinguer en pratique (recours à

l'analyseur d'images) et qui correspondent à des spécificités différentes des anticorps :

- nucléolaire homogène (PM-Scl, Th, Ku) ;
- nucléolaire moucheté (ARN pol I) ;
- nucléolaire granulaire (U3 snRNP, fibrillarine) ;
- nucléolaire moucheté avec dots mitotiques (NOR 90).

Ils sont principalement des marqueurs biologiques des sclérosidermies et des syndromes de chevauchement sclérodémie-polymyosite.

Immunofluorescence de l'appareil mitotique

– Deux dots (centriole-centrosome)

- Aspect : présence de deux dots très brillants, de taille égale, adjacents au noyau dans le cytoplasme des cellules en interphase et, à la métaphase, d'un dot à chaque pôle du fuseau mitotique.
- Association clinique : ils sont rares et peuvent être rencontrés au cours de rhumatismes chroniques ou d'infections virales chroniques. Leur association avec le syndrome de Raynaud et la sclérodémie a été décrite.
- Antigène : enolase. Le centrosome est l'un des centres organisant les microtubules dans l'architecture de la cellule à l'interphase. C'est aussi le site à partir duquel les microtubules polymérisent pour former le fuseau mitotique, à la métaphase.

– Fuseau mitotique (NuMA II : nuclear mitotic apparatus proteins II)

- Aspect : le fuseau mitotique est marqué dans son ensemble, d'un pôle à l'autre et du kinétochore au pôle. La coloration des fibres de tubuline dans le cytoplasme est surtout visible aux zones de contact entre les cellules.
- Association clinique : aspect rare, rencontré au cours de la mononucléose infectieuse, la cirrhose alcoolique, la thyroïdite de Hashimoto, la thyrotoxicose, des infections parasitaires chroniques (à l'exception du paludisme) et d'autres affections chroniques. Des taux bas sont fréquemment rencontrés chez le sujet sain, sans signification particulière.
- Antigène : la tubuline α et β polymérise avec des protéines accessoires (*microtubules associated proteins S* [MAPS]) pour constituer des microtubules cylindriques creux qui font partie du cytosquelette. Les microtubules irradient à partir du noyau à travers tout le cytoplasme vers la membrane plasmique et sont étroitement associés au réticulum endoplasmique

et à l'appareil de Golgi. Ils jouent un rôle dans le transport de vésicules et dans l'endo-/exocytose. Au cours de la mitose, les microtubules participent à la formation du fuseau, à partir des centrioles : un jeu forme le fuseau proprement dit, d'un pôle à l'autre, un autre jeu joint un pôle du fuseau au kinétochore du chromosome métaphasique et est impliqué dans le déplacement des chromosomes au cours de la division cellulaire.

— *Pôles du fuseau (NuMA I ou MSA1 : mitotic spindle antigen)*

- Aspect : fluorescence des pôles du fuseau mitotique à la métaphase et à l'anaphase, sans que soient marquées les fibres interpolaires ni la plaque équatoriale à la métaphase, aspect en « accent circonflexe ». Le noyau est finement moucheté avec des nucléoles négatifs, à l'interphase, évoquant un faux aspect nucléaire moucheté.
- Association clinique : c'est une rareté (1/2 000 ANA positifs) sans signification clinique particulière. Ils peuvent être rencontrés au cours de lupus systémique, de syndrome de Sjögren, de syndrome CREST, de connectivites mixtes et de polyarthrites.
- Antigène : protéine de 250 kDa jouant un rôle dans la réorganisation du noyau, après les mitoses.

— *Corps intermédiaires (MSA2 – Midbody)*

- Aspect : la fluorescence est localisée à la plaque équatoriale, à la métaphase, ou au point de constriction entre les deux cellules filles à la télophase. Des granulations nucléaires trompeuses, colorant les précurseurs protéiques, sont visibles dans le noyau des cellules à l'interphase, et peuvent être prises pour une fluorescence nucléaire mouchetée.
- Association clinique : c'est un aspect rare, rencontré au cours du Raynaud ou de sclérodermies.

— *Grains périchromatiniens (MSA3)*

- Aspect : certaines cellules en interphase montrent une fluorescence finement mouchetée, les mouchetures sont alignées le long du fuseau à la prophase et à la métaphase. Les cellules à la télophase ne sont pas marquées.
- Association clinique : différents cancers.
- Antigène : protéine CENP-F, associée au centromère dans les phases précédant la division cellulaire.

Immunofluorescence cytoplasmique

— *Granulaire*

- Grains fins périnucléaires :
 - aspect : fluorescence cytoplasmique faite de granulations fines, intéressant tout le cytoplasme avec un renforcement périnucléaire ;
 - association clinique : polymyosite, dermatomyosite, syndrome des anti-synthétases (polymyosite, phénomène de Raynaud, sclérodactylie, fibrose pulmonaire, atteinte articulaire et, parfois, atteinte cutanée de type dermato-polymyosite). Un syndrome de Sjögren peut être associé. Ces anticorps sont très spécifiques (> 95 %) et leur concentration est corrélée à l'activité de la maladie, pouvant même disparaître au cours des rémissions ;
 - antigène : les anticorps anti-Jo-1 reconnaissent le site actif de l'histidyl-ARNt synthétase (50–52 kDa). D'autres anticorps peuvent reconnaître des ARNt synthétases au cours de polymyosites : PL7, PL12, EJ et OJ.
- Grains fins isolés :
 - aspect : voisin de l'aspect Jo-1, avec une fluorescence finement mouchetée à granuleuse. Les nucléoles ne sont pas marqués ;
 - association clinique : polymyosites sévères ;
 - antigène : la cible antigénique est une protéine de 54 kDa de la SRP (*signal recognition particle*), un complexe de six ribonucléoprotéines cytoplasmiques impliqué dans la reconnaissance de la séquence signal de nombreuses protéines de membrane.
- Grains denses : ribosomes :
 - aspect : ponctuations très fines et très serrées réparties dans tout le cytoplasme avec renforcement périnucléaire, tendant vers un aspect de fluorescence homogène. L'aspect est proche du Jo-1, avec des granulations plus fines. Cet aspect peut s'accompagner d'une fluorescence nucléolaire ; le reste du noyau n'est pas marqué ;
 - association clinique : rencontrés au cours de 10 à 20 % des lupus systémiques (plutôt chez les sujets asiatiques que caucasiens ou afro-américains), parfois en l'absence d'anticorps anti-ADNn, ils sont quasi exclusifs du lupus. Ils sont plus particulièrement associés à des formes de lupus avec manifestations neuropsychiatriques (dépression) ou avec atteinte hépatique ou rénale. Leur titre évolue avec l'activité de la maladie ;
 - antigène : le ribosome est un complexe macromolé-

- culaire composé de nombreuses protéines différentes et d'acide ribonucléique. Les ribosomes sont produits dans les nucléoles et transférés dans le cytoplasme, ce qui rend compte des particularités de l'aspect de fluorescence. Six principaux types d'anti-ribosomes ont été reconnus, en fonction de la cible antigénique : les phosphoprotéines (P0, P1 et P2) qui sont liées au domaine GTPase sur la sous-unité 60S ; la protéine L12 (20 kDa), associée aux phosphoprotéines, le complexe L5/5SrARN (l'image en fluorescence associe un marquage nucléolaire puissant contrastant avec le marquage plus faible du cytoplasme), la protéine S10, la protéine Ja, les 28S ARN. Ces spécificités sont souvent associées entre elles.
- Réseau granulo-filamenteux : mitochondries :
 - aspect : réseau granulo-filamenteux périnucléaire, s'étendant dans tout le cytoplasme. Seuls les anti-mitochondries de type M2 sont visibles sur HEP2. L'IFI sur triple substrat de rongeur reste la technique de référence pour les rechercher ;
 - association clinique : principalement la cirrhose biliaire primitive, plus rarement la sclérodermie ;
 - antigènes : les anti-M2 reconnaissent des protéines de la membrane interne des mitochondries, comprenant le complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDC). Le PDC-E2 de 70–74 kDa (dihydrolipoamide acyltransférase) est la cible habituelle des anti-M2 de la cirrhose biliaire primitive. Au cours de la sclérodermie, la cible est habituellement un autre polypeptide.
 - *Organites intra-cytoplasmiques*
 - Vacuolaires : lysosomes :
 - aspect : fluorescence mouchetée grossière, faite de grains de tailles différentes, dispersés à travers le cytoplasme ;
 - association clinique : pas d'association évidente (lupus systémique ?) ;
 - antigène : mal connu.
 - Vacuolaires : peroxysomes :
 - aspect : fine fluorescence mouchetée de taille uniforme, répartie sur l'ensemble du cytoplasme. Le noyau n'est pas marqué. Sur triple substrat de rongeur, la fluorescence mouchetée est retrouvée dans le cytoplasme des cellules des tubules rénaux, des hépatocytes et des cellules épithéliales gastriques ;
 - association clinique : aspect rare, il n'y a pas d'association évidente ;
 - antigènes : ils sont retrouvés dans de nombreux tissus. Des déterminants antigéniques pourraient être partagés avec le réticulum endoplasmique.
 - Périnucléaires : appareil de Golgi :
 - aspect : chapelet brillant de grosses granules irrégulières, localisé d'un côté du noyau dont il épouse la courbure et sur lequel il peut se projeter. Un très fin piqueté diffus du cytoplasme peut être associé. Le titre est le plus souvent élevé. Ils peuvent coexister avec d'autres ANA ;
 - association clinique : anticorps rare, il est rencontré dans de nombreuses situations cliniques. Dans la moitié des cas, il s'agit de maladies rhumatismales, notamment d'un syndrome de Sjögren, de polyarthrite rhumatoïde avec ou non un Sjögren associé, ou de lupus systémique. Ils apparaissent également dans des infections virales et syndromes lymphoprolifératifs ;
 - antigènes : les cibles sont multiples et encore mal connues.
 - Périnucléaires : réticulum endoplasmique :
 - aspect : fluorescence granulaire dense du cytoplasme, plus marquée à un pôle du noyau. Le diagnostic est porté par IFI sur triple substrat de rat, avec l'aspect LKM-1 caractéristique ;
 - association clinique : hépatites médicamenteuses, hypersensibilité aux anticonvulsivants, syndromes infectieux ;
 - antigène : le réticulum endoplasmique est associé aux microsomes et à d'autres organelles cytoplasmiques. La cible antigénique inclut le cytochrome P-450.
 - *Cytosquelette = microfilaments, filaments intermédiaires, microtubules*
 - Microfilaments (actine).
 - Microfilaments (vinculine).
 - Filaments intermédiaires (vimentine).
 - Filaments intermédiaires (cytokératine).
 - Microtubules.
- ☞ *Ac anti-ADN, Ac anti-centromères, Ac anti-cytosquelette, Ac anti-ENA, Ac anti-histones, Ac anti-mitochondries, Ac anti-muscle lisse, Ac anti-myéline et anti-MAG, Ac anti-nucléolaires, Ac anti-nucléosomes, Ac anti-ribosomes, Ac anti-Scl-70, Ac anti-Sm et U1-RNP, Ac anti-SSA/Ro et anti-SSB/La, Ac anti-synthétases, Hépatites autoimmunes*



Bingham SJ, Buch MH, Kerr MA, Emery P.
Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide.
Arthritis Rheum 2004 ; 50/12 : 4072-4073.
Humbel RL.
Stratégie d'étude des anticorps anti-nucléaires.
Biotribune 2003 ; N° 7 : 18-19.

Magdelaine C, Vigneron C, Degenne D.
Aspects des anticorps antinucléaires sur les cellules HEP-2.
Rev Fr Lab 2006 ; 36/384 : 33-41.

Masson C, Bouvard B, Houitte R, Petit Le Manach A, Hoppé E, Audran M.
Intérêt clinique des anticorps antinucléaires : l'attente du rhumatologue au cours des maladies systémiques.
Rev Fr Lab 2006 ; 36/384 : 71-76.