

*Immuno Hopital
Melouane*



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE CONSTANTINE III

FACULTE DE MEDECINE

Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

Thème

Les anticorps antinucléaires au cours de lupus
érythémateux systémique

Présenté par :

KHALFOUNE Meryem

BOULHILA Inas

BENKEDIDAH Fatima Zohra

Encadré par :

Dr. BOUAB Haroun

Session : Septembre 2017

Sommaire

I. Introduction	1
Revue bibliographique	4
II. Rappels et définitions	5
2.1 L'immunité	5
2.2 Mécanismes de l'immunité.....	5
2.2.1 L'immunité innée	5
2.2.2 L'immunité adaptative	6
2.3 Tolérance immunitaire (auto-immunité physiologique).....	6
2.4 Mécanismes de tolérance.....	6
2.4.1 Tolérance centrale des lymphocytes T.....	7
2.4.2 Tolérance périphérique des lymphocytes T	7
2.4.3 Tolérance centrale des lymphocytes B.....	7
2.4.4 Tolérances périphérique des lymphocytes B.....	8
2.5 Auto-immunité pathologique.....	8
2.5.1 Maladies auto-immunes	9
2.5.2 Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	9
2.5.3 Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes	9
III. Le lupus érythémateux systémique.....	11
3.1. Définition du lupus érythémateux systémique	11
3.2. Epidémiologie et fréquence du LES.....	11
3.3. Pathogénie et facteurs favorisant le développement du LES	12
3.3.1. Mécanisme pathologique	12
3.3.2 Facteurs favorisant le développement du LES.....	13
3.3.2.1 Facteurs génétiques.....	13
3.3.2.2. Facteurs hormonaux.....	13
3.3.2.3 Les facteurs environnementaux	13
3.4 Clinique	14
3.4.1 Signes généraux	14

3.4.2	Atteintes cutané-muqueuses.....	14
3.4.2.1	Lésions cutanées spécifiques.....	14
a.	Lupus cutané aigu.....	14
b.	Lupus cutané subaigu.....	15
c.	Lupus cutané discoïde.....	15
3.4.2.2	Les lésions vasculaires.....	16
a.	Phénomène de Raynaud.....	16
b.	Livedo.....	16
c.	Purpura.....	16
3.4.2.3	Autres manifestations.....	17
a.	Alopécie.....	17
b.	Lésions bulleuses.....	17
3.4.3	Atteintes articulaires et osseuses.....	17
3.4.4	Atteintes néphrologique.....	18
3.4.5	Atteintes cardiovasculaires.....	19
3.4.5.1	Manifestations cardiaques.....	19
3.4.5.2	Athérosclérose.....	20
3.4.5.3	Syndrome des anti-phospholipides SAPL.....	20
3.4.6	Atteintes pleuropulmonaires.....	20
3.4.7	Atteintes neuropsychiatriques.....	20
3.4.8	Atteintes ganglionnaires et spléniques.....	21
3.4.9	Atteintes digestives et hépatiques.....	21
3.4.10	Atteintes oculaires.....	22
3.4.11	Formes cliniques particulières.....	22
3.4.11.1	Lupus iatrogène.....	22
3.4.11.2	Lupus et grossesse.....	23
3.4.11.3	Lupus néonatal.....	23
3.5.	Evolution du lupus.....	24
3.6.	Pronostic.....	24
3.7.	Diagnostic.....	24
3.8.	Stratégies thérapeutiques.....	25
3.8.1	Traitements médicamenteux.....	25
3.8.1.1	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	26
3.8.1.2	Les antipaludéens.....	26

3.8.1.3	Les corticostéroïdes	26
3.8.1.4	Les immunosuppresseurs cytotoxiques.....	26
3.8.2	Traitements complémentaires et préventifs	27
3.8.3	Nouvelles approches thérapeutiques.....	27
IV.	Les anticorps antinucléaires au cours du LES	28
4.1	Historique	28
4.2	Définition	28
4.3	Identification des anticorps antinucléaires au cours du LES	28
4.3.1	Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires insolubles	28
4.3.1.1	Les anticorps anti ADN	28
4.3.1.2	Les anticorps anti-histones	29
4.3.1.3	Les anticorps anti-nucléosome	29
4.3.2	Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles	30
4.3.2.1	Les anticorps anti SSA/Ro	30
4.3.2.2	Les anticorps anti La/SSB	31
4.3.2.3	Les anticorps anti ribonucléoprotéiques (anti- RNP)	31
4.3.2.4	Les anticorps anti-Sm	31
4.3.3	Autres auto-anticorps.....	32
4.3.3.1	Les anticorps anti-Scl70	32
4.3.3.2	Les anticorps anti- PCNA	32
4.3.3.3	Les anticorps anti-Jo 1	32
4.3.3.4	Les anticorps anti-centromère	32
4.3.3.5	Anticorps anti-PM/Scl.....	33
4.4	Les techniques de mise en évidence des ANA	33
4.4.1	Dépistage des ANA par immunofluorescence indirecte (IFI).....	34
4.4.1.1	Principe	34
4.4.1.2	Choix de conjugué et de la dilution	34
4.4.1.3	Aspects de fluorescence et corrélation clinique	35
a.	Aspect homogène	35
b.	Aspects mouchetés	35
c.	Aspect ponctué ou centromérique	36
d.	Aspect nucléolaire	36
4.4.2	Identification des ANA	38

4.4.2.1	Technique ELISA (Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay).....	38
a.	Principe	38
b.	limites de la technique ELISA.....	39
4.4.2.2	L'immunodot	39
a.	Principe	39
b.	Caractéristiques de la technique Immunodot	40
V.	Conclusion	41
	Partie pratique.....	42
I.	Introduction	43
II.	Matériels et méthodes	44
2.1	Dépistage des ANA	44
2.1.1	Test employé.....	44
2.1.2	Principe du test.....	44
2.1.3	Composition du coffret	44
2.1.4	Matériel complémentaire	45
2.1.5	Mode d'emploi.....	46
2.2	Identification des ANA	48
2.2.1	Test employé.....	48
2.2.2	Principe du test.....	48
2.2.3	Composition de coffret	49
2.2.4	Matériel.....	49
2.2.5	Mode d'emploi.....	50
III.	Résultat	54
3.1	Etude épidémiologie	54
3.1.1	Population étudiée	54
3.1.2	Sexe.....	54
3.1.3	Age.....	55
3.2	Evolution de la maladie avant le diagnostic	56
3.3	Analyse des ANA	57

3.3.1	répartition des patients selon l'aspect de la fluorescence	57
3.3.2	Analyse des ANA insolubles positifs	58
3.3.3	Analyses des ANA solubles positifs	59
3.3.4	Analyse des autres ANA	59
3.3.5	La sensibilité et la spécificité des ANA.....	59
3.3.5.1	Définition de la sensibilité	59
3.3.5.2	Calcul de la sensibilité des ANA insolubles	60
3.3.5.3	Calcul de la sensibilité des ANA solubles	60
3.3.5.4	Calcul de la sensibilité des autres ANA	60
3.3.5.5	Définition de la spécificité	61
3.3.5.6	Calcul de la spécificité	61
3.3.6	Analyse multiparamétrique	61
IV.	Discussion	63
V.	Conclusion	65

Bibliographie

Résumé :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, caractérisée par une réponse immunitaire anormalement dirigée contre le matériel nucléaire. Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. L'Association des rhumatologues américains (ACR) a donc défini des critères de classification de la maladie lupique.

La présence des anticorps antinucléaires (ANA) est quasi-constante chez les patients lupiques. D'un point de vue clinique, la détection des auto-anticorps sériques joue un rôle central dans le diagnostic de la maladie lupique. La détection des ANA se fait en deux temps, avec d'abord une étape de dépistage par une méthode d'immunofluorescence indirecte (IFI) qui permet la mise en évidence des différents ANA dont on précisera le titre et l'aspect de fluorescence. La recherche de la spécificité antigénique de ces auto-anticorps se fait en deuxième intention par d'autres techniques immunoenzymatiques (immunodot, ELISA).

Mots clé : anticorps antinucléaires, immunofluorescence indirecte, techniques immunoenzymatique.

Abstract :

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a nonspecific autoimmune disease characterized by an immune response abnormally directed against nuclear material. The extremely polymorphic nature of the modes of presentation of lupus disease makes a purely clinical definition of the condition impossible. The American College of Rheumatology (ACR) has therefore defined criteria for the classification of lupus disease.

The presence of antinuclear antibodies (ANA) is almost constant in lupus patients. From a clinical point of view, the detection of serum auto-antibodies plays a central role in the diagnosis of lupus disease. The detection of the ANA is carried out in two steps, with first a screening step by an indirect immunofluorescence method (IFI) which makes it possible to demonstrate the various ANAs whose fluorescence title and appearance will be specified. The detection of the antigenic specificity of these auto-antibodies is carried out secondarily by other immunoenzymatic techniques (immunodot, ELISA).

Keywords: antinuclear antibodies, indirect immunofluorescence, immunoenzymatic techniques.