Autoanticorps

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne
Centre de Référence maladies rares, vascularites et sclérodermie systémique,
Hôpital Cochin, Paris
Inserm U1016, Institut Cochin, Paris







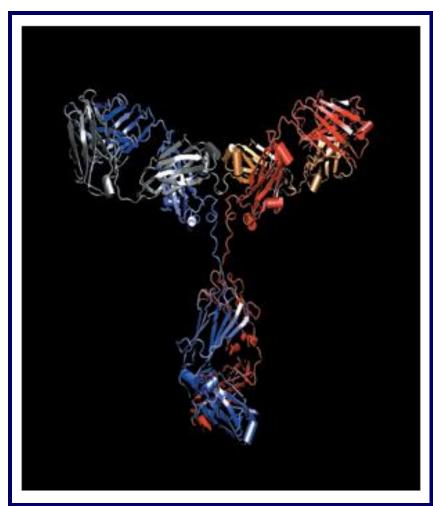


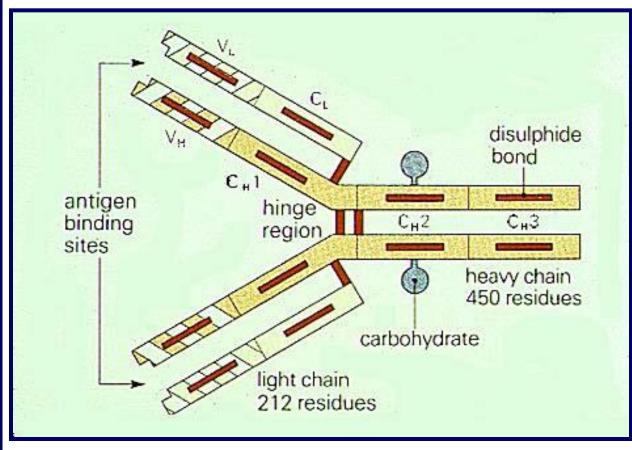


Immunité humorale

- Les lymphocytes B, stimulés spécifiquement par l'antigène, se multiplient et se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.
- •Ces anticorps, dont la structure est très proche de celle des récepteurs B, vont se lier à l'antigène.
- La liaison antigène-anticorps va avoir pour conséquence la dégradation de l'antigène

Immunoglobuline G





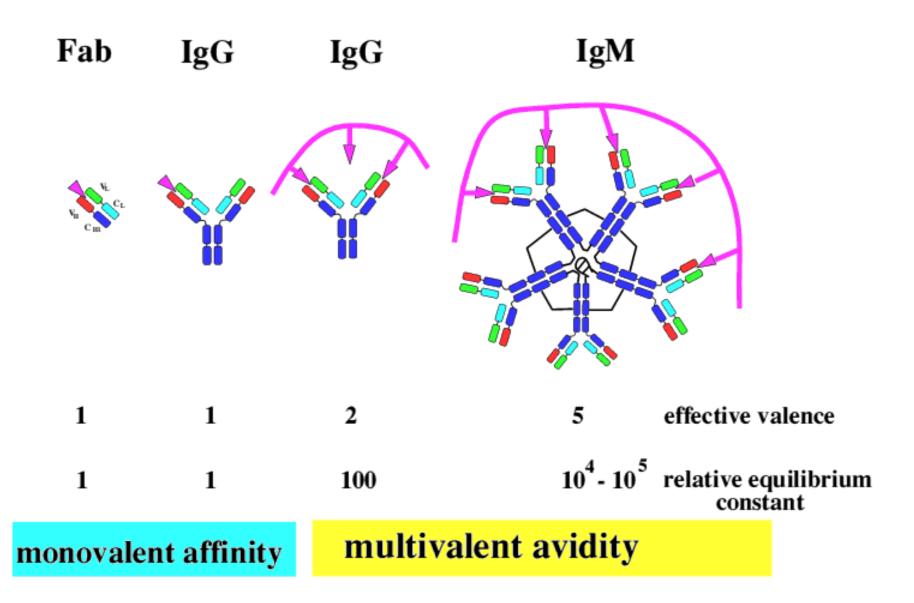
Caractéristiques biochimiques des immunoglobuline

	lgG1	lgG2	lgG3	lgG4	IgM	lgA1	lgA2	lgD	lgE
Chaîne Iourde	γ1	γ2	γ3	γ4	μ	α1	α2	δ	Е
PM (Kda)	150	150	165	150	970	160	160	185	185
Sites fixation Ag	2	2	2	2	10	2/4	2	2	2
Conc (mg/ml)	9	3	1	0,5	1,5	3,0	0,5	0,03	5x10 ⁻⁵
Demi- vie (jours)	21	21	7	21	10	6	6	3	2

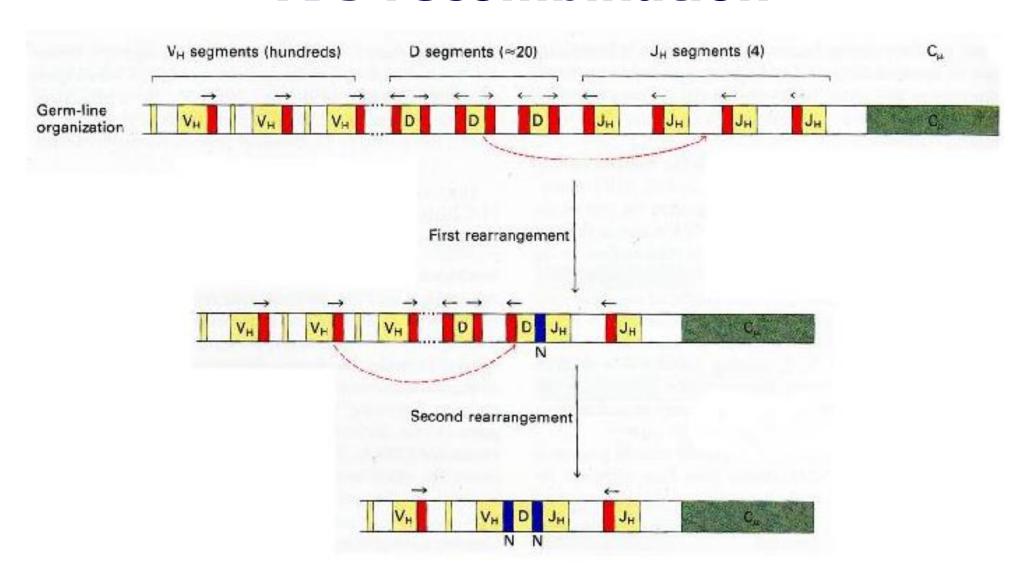
Activité fonctionnelle des immunoglobulines

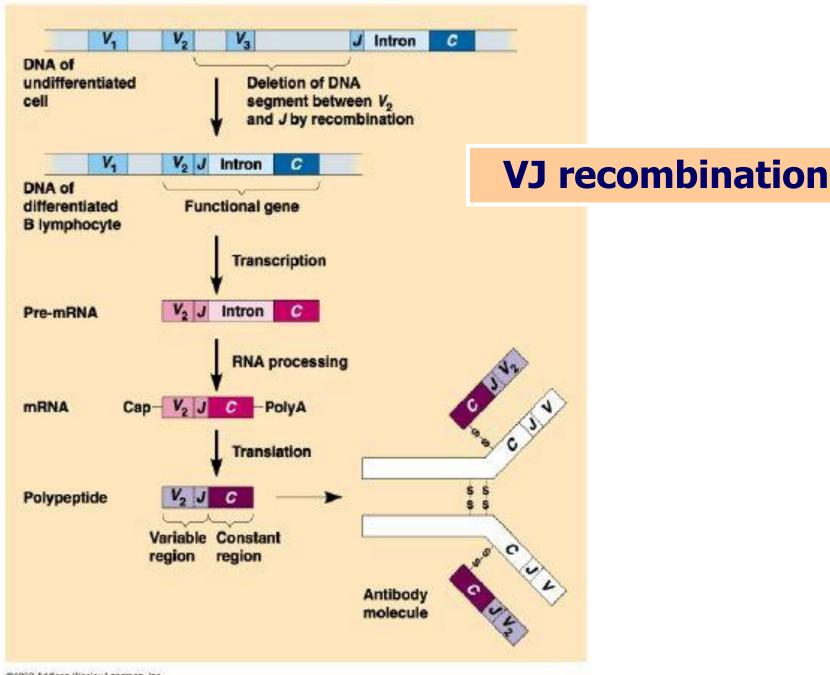
	IgM	lgD	lgG1	lgG2	lgG3	lgG4	IgA	IgE
Neutralisation	+	_	++	++	++	++	++	_
Opsonisation	_	_	+++	*	++	+	+	_
Sensibilisation	_	_	++	_	++	_	_	_
à la lyse par les cellules NK								
Sensibilisation des	-	-	+	-	+	-	-	+++
mastocytes Activation du système du complément	+++	_	++	+	+++	_	+	-

Affinity and avidity



VDJ recombination





Génération de la diversité des anticorps

Diversité combinatoire

Assemblage des segments V et J (chaînes légères) et V, D et J (chaînes **lourdes**)

chaîne légère/ chaîne lourde

Assemblage Assemblage aléatoire d'une chaîne lourde avec une chaîne légère

jonctionnelle

Diversité Insertion ou délétion de nucléotides à la jonction entre les segments de gènes

Maturation d'affinité

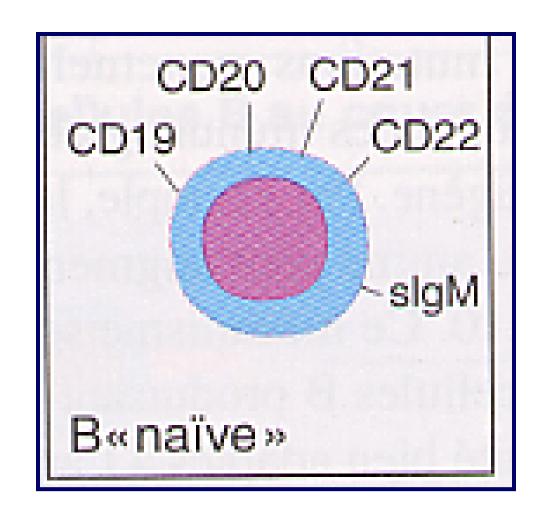
Hypermutations somatiques: au hasard sur les gènes réarrangés des régions variables lors de la stimulation par l'antigène. Les cellules B qui ont un récepteur muté qui fixe mieux l'antigène sont sélectionnées.

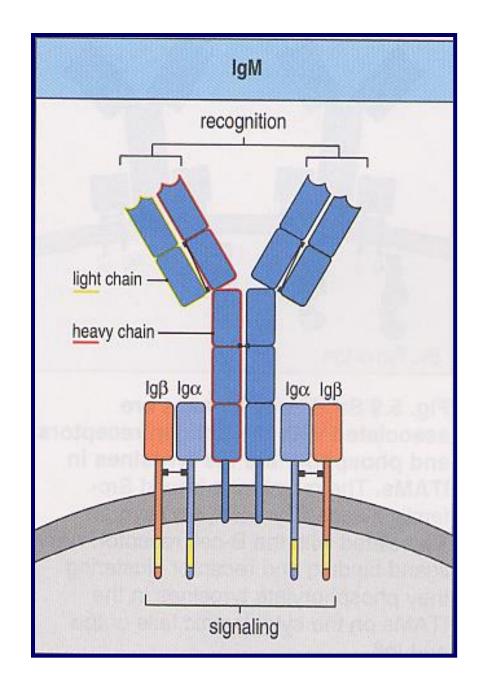
Ordered V(D)J recombination during B cell development

Figure 4.3

9000€ raine questantes V	Stem cell	Earty pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
				pre-B-cell receptor	μ ·	IgM	lgD lgM
H-chain genes	Germline	D-J rearranged	V-DJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Gemline	V-J rearrangement	VJ rearranged	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	μ chain at surface as part of pre- B-cell receptor	μ chain in cytoplasm and at surface as part of pre-B-cell receptor	igM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts

Lymphocyte B: récepteur, molécules de surface





Différences entre autoanticorps naturels et autoanticorps associés à des maladies autoimmunes

Autoanticorps Autoanticorps naturels pathogènes

Isotypes IgM IgG

Affinité Faible Forte

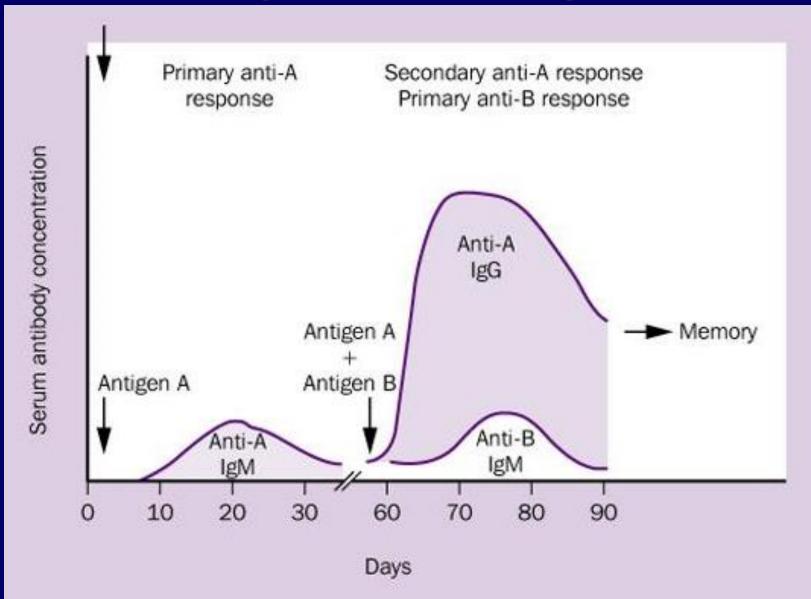
Avidité Forte Faible

Connexité Forte Faible

Idiotypes Publics Privés

Gènes Germinaux Mutés

Mémoire de la réponse immune adaptative humorale



I. Maladie auto-immune: définition

- Les maladies auto-immunes sont dues à une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme.
- Parmi ces maladies on trouve la sclérose en plaques, le diabète de type 1 (jadis appelé « diabète juvénile » ou « diabète insulino-dépendant »), le lupus systémique, les thyroïdites auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, etc....

Critères de définition d'une maladie autoimmune (d'après Rose et Bona)

1. Critère direct

Transfert direct de la maladie d'un être humain à un autre ou de l'homme à l'animal (système immunitaire du receveur: fonctionnel).

2. Critères indirects

Modèles animaux de maladies ayant des caractéristiques cliniques identiques ou proches de celles observées chez l'homme.

3. Critères circonstanciels

Données cliniques ou expérimentales soulignant le caractère autoimmun d'une maladie (sans apporter la preuve): caractérisation d'une réaction autoimmune spécifique, activation de LT en culture par un autoantigène.

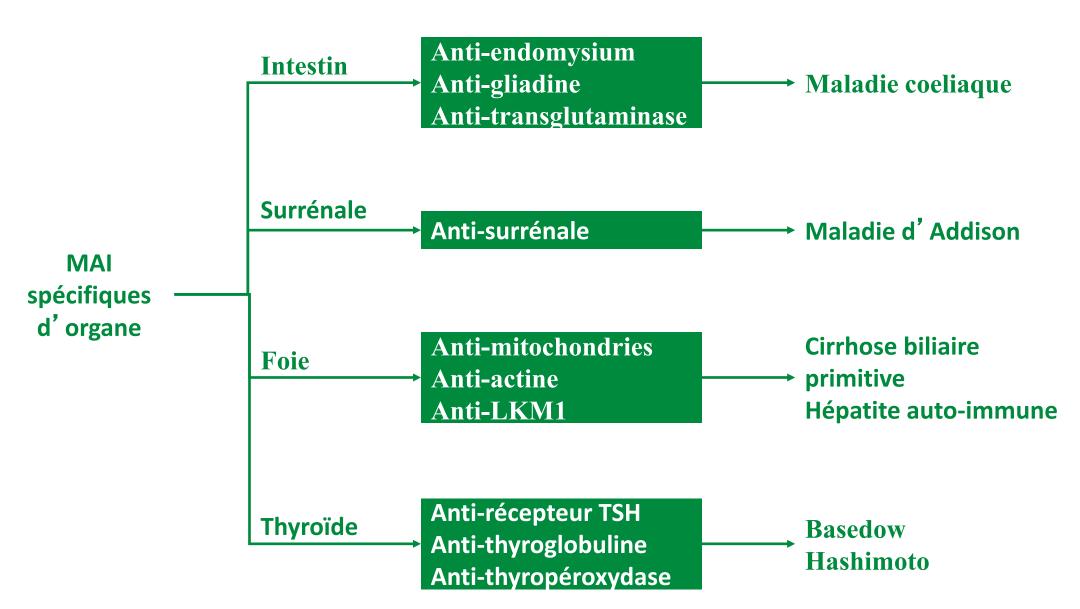
Rose NR, Bona C. Immunol Today 1993;14(9):426-30

Maladies auto-immunes

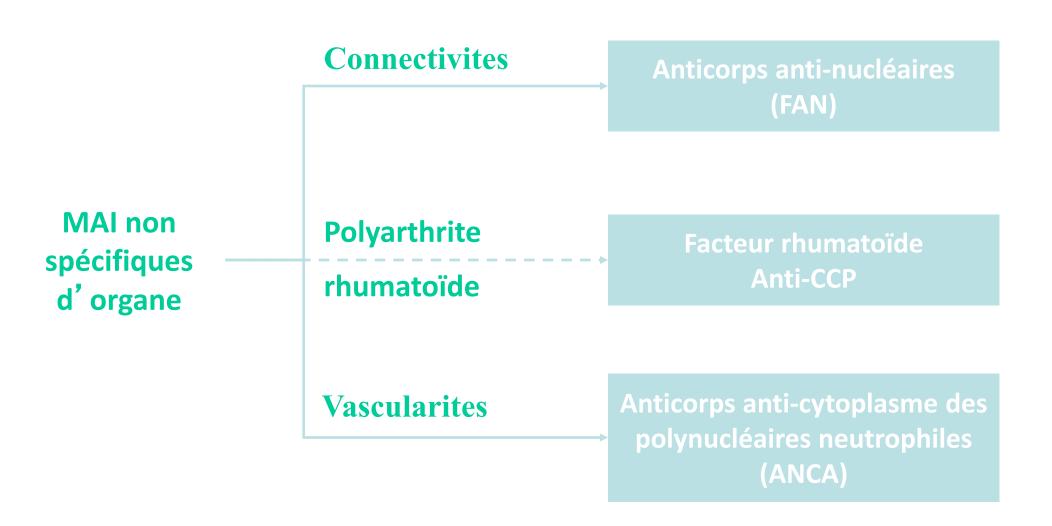
Maladies	Mécanismes impliqués	Donneurs	Receveurs	Méthode de transfert
PTI	Autoanticorps	homme	homme	perfusion de sérum
Maladie de Basedow, Myasthénie aiguë Pemphigus vulgaire PTI Polyangéite microscopique	Autoanticorps	mère	foetus	trans-placentaire
Pemphigus vulgaire, Pemphigoïde bulleuse	Autoanticorps	homme	animal	perfusion de sérum
PTI Thyroïdite de Hashimoto Myasthénie aiguë Diabète de type I	lymphocytes autoréactifs	homme	homme	allogreffe de moelle osseuse

PTI: purpura thrombopénique autoimmun

Apport des auto-anticorps



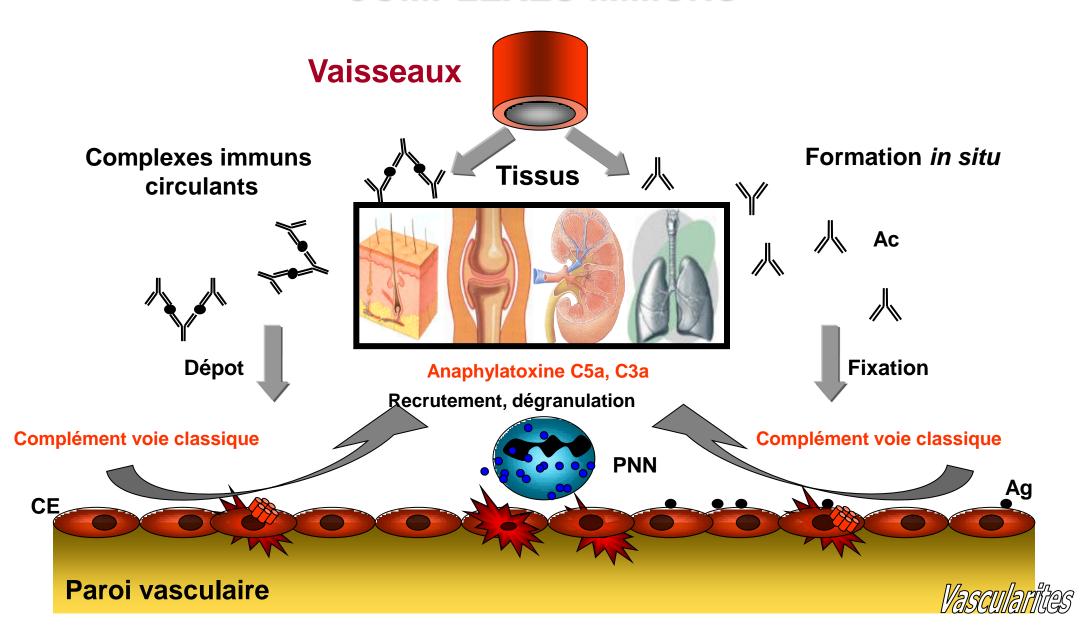
Apport des auto-anticorps



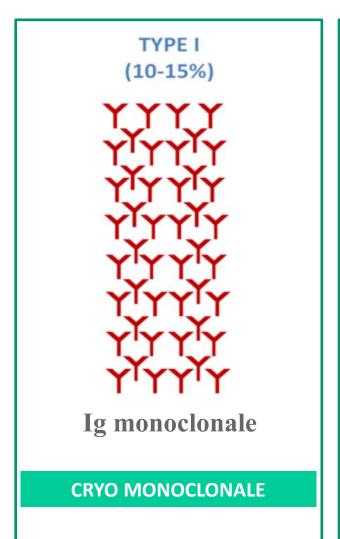
Autoanticorps et autoimunité

- >AutoAc impliqués dans de nombreuses maladies autoimmunes
 - ✓ Anti-CCP et FR dans la PR
 - ✓ AAN (anti-DNA, Sm, nucléosomes) dans le lupus
 - ✓ Ac anti-GR dans AHLAI
- Les autoAc peuvent induire directement ou indirectement (complexes immuns) des lésions tissulaires.
- Les Ac peuvent activer le complément et induire la libération de molécules pro-inflammatoires
- ➤ Echanges plasmatiques déplètent en autoAc et en complexes immuns et sont efficaces dans certaines maladies autoimmunes

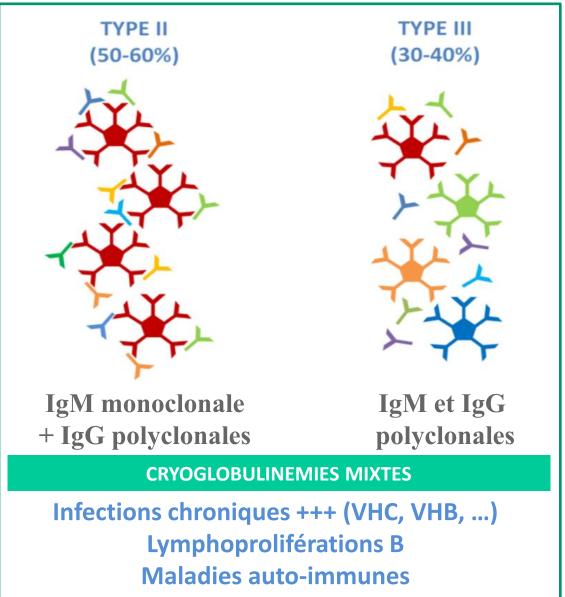
MÉCANISMES D'ACTION DES COMPLEXES IMMUNS



Cryoglobulinémies



Lymphoproliférations B



Essentielle

Déficit du contrôle humoral de l'autoréactivité

- Chez l'individu sain des anticorps antiidiotypiques neutralisent les autoanticorps naturels présents dans le sérum.
- Un défaut de contrôle des autoanticorps IgG par des IgM autologues anti-idiotypiques est observé dans le LES, l'AHLAI.

Mimétisme moléculaire

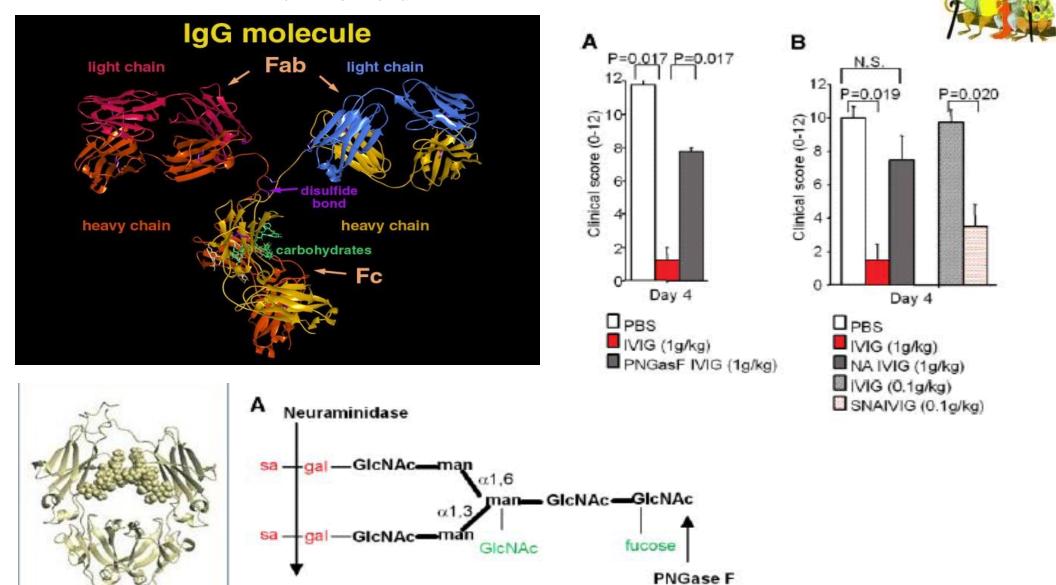
Syndromes paranéoplasiques neurologiques

- Progression lente de la tumeur
- Cross réactivité des Ac anti-tumeur avec structures SNC

Rhumatisme articulaire aigü et antigènes streptococciques

PTI et VIH

The anti-inflammatory activity of IVIg requires sialic acid



Recapitulation of IVIg Anti-Inflammatory Activity with a Recombinant IgG Fc

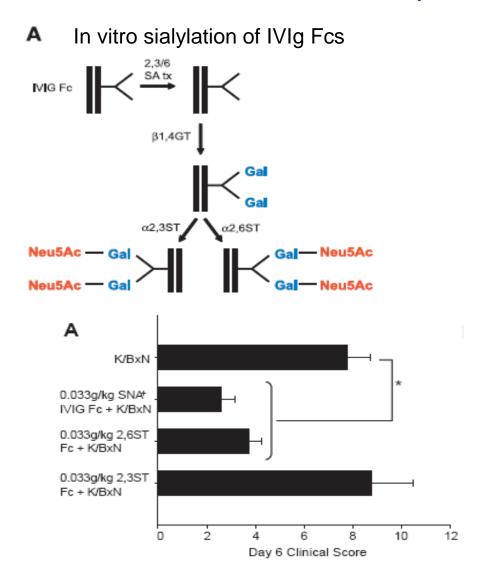


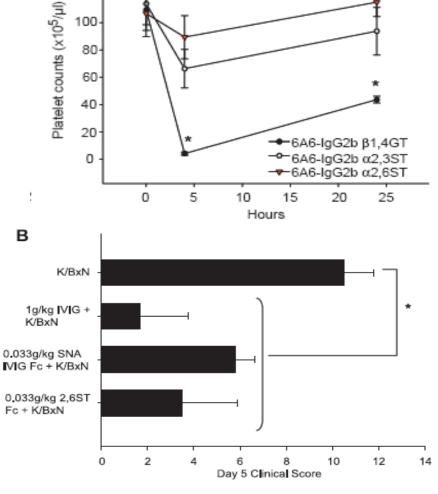
Anthony RM, Science 2008

140.

120

В

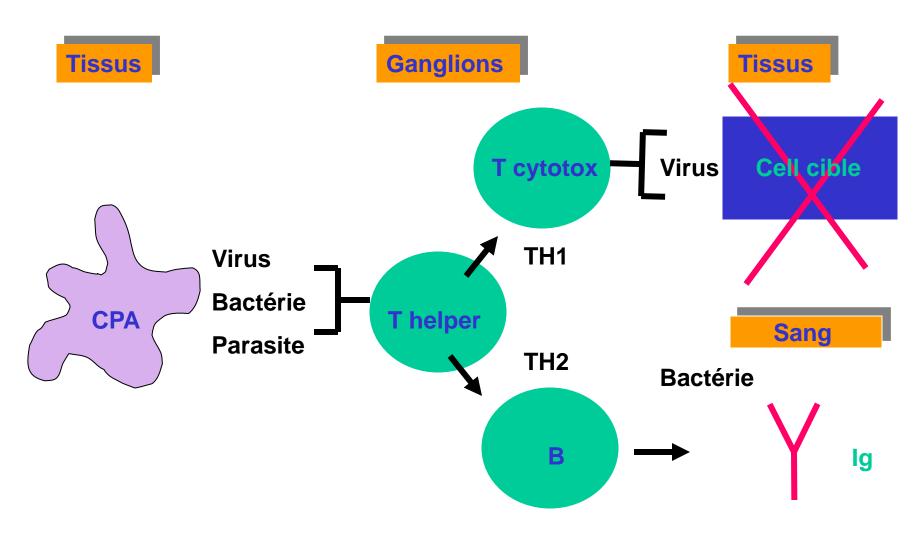




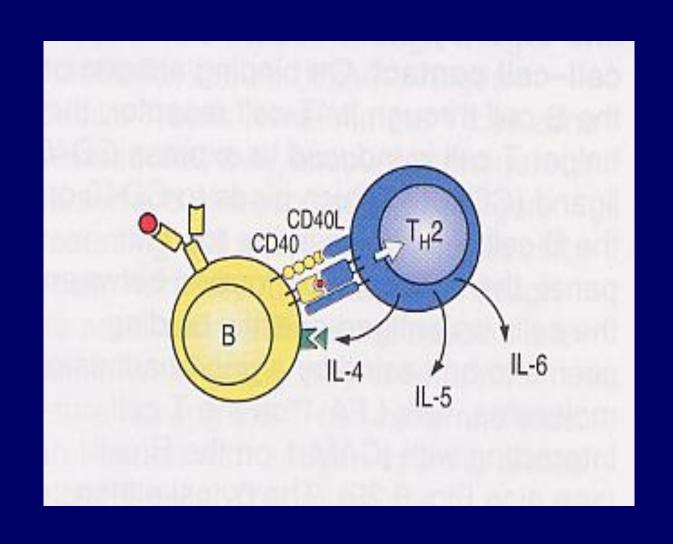
Sialic acid-dependent IgG anti-inflammatory activity is linkage specific, although attenuation of antibody-dependent cytotoxicity is not.

Recombinant, sialylated IgG Fc fragments are anti-inflammatory and comparable to native IVIG.

LA REACTION IMMUNITAIRE ADAPTATIVE ANTI-INFECTIEUSE



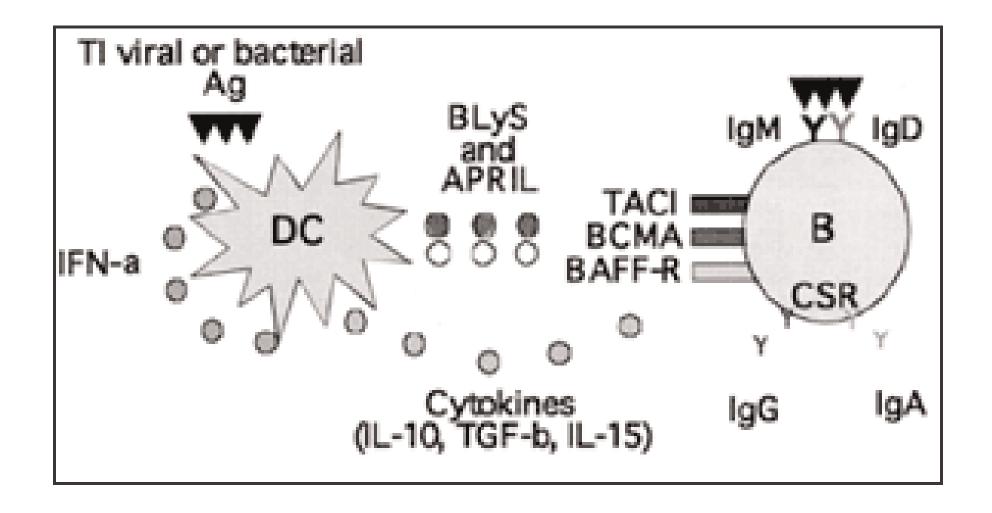
La reconnaissance de l'antigène induit l'expression de molécules effectrices par les LT, qui activent les lymphocytes B



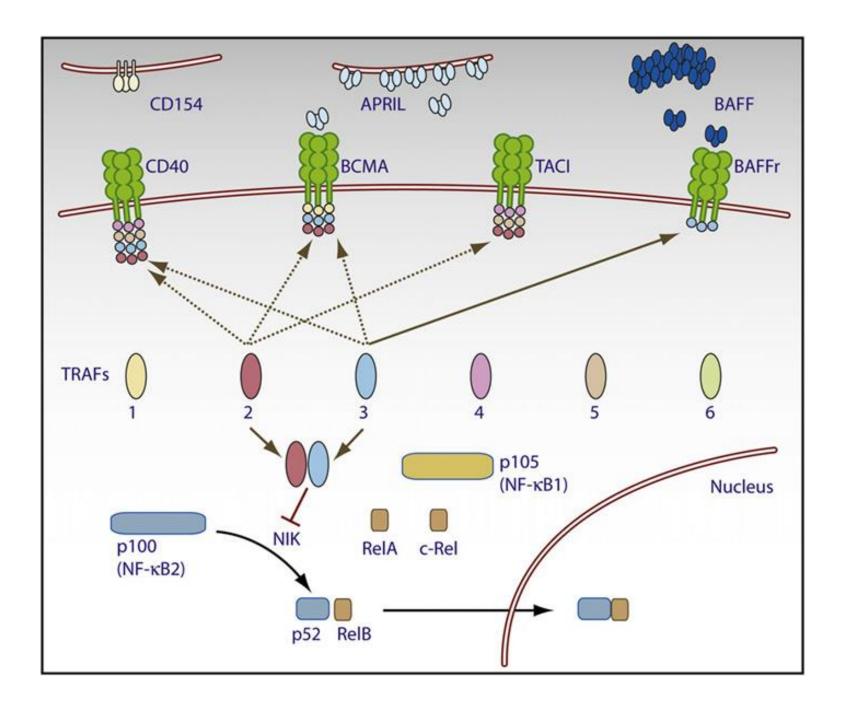
B cells, BAFF and autoimmunity

- ➤BAFF, a cytokine of the TNF family is a critical B cell survival factor. BAFF levels control peripheral B cell numbers.
- ➤BAFF transgenic mice develop SLE and Sjögren's syndrome (SS)-like diseases and produce RF, anti-DNA, ANA autoantibodies
- >Serum BAFF levels have been found elevated in some RA, SLE and SS patients.
- ➤BAFF levels may predispose to autoimmunity by rescuing autoreactive B cells from deletion

B lymphocyte stimulator (BLyS)

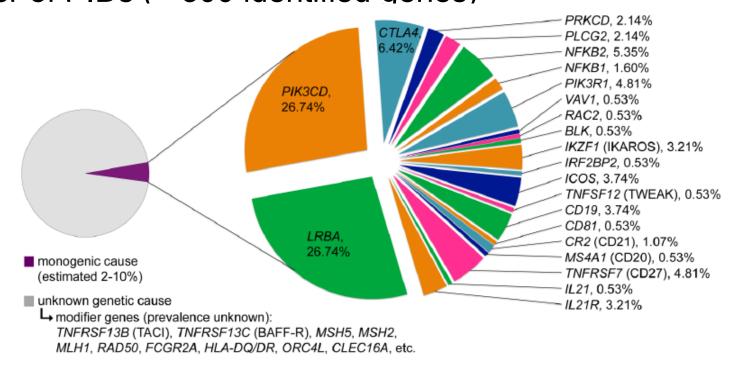


Litinskiy et al. Nat Immunol. 2002; 3:822-9



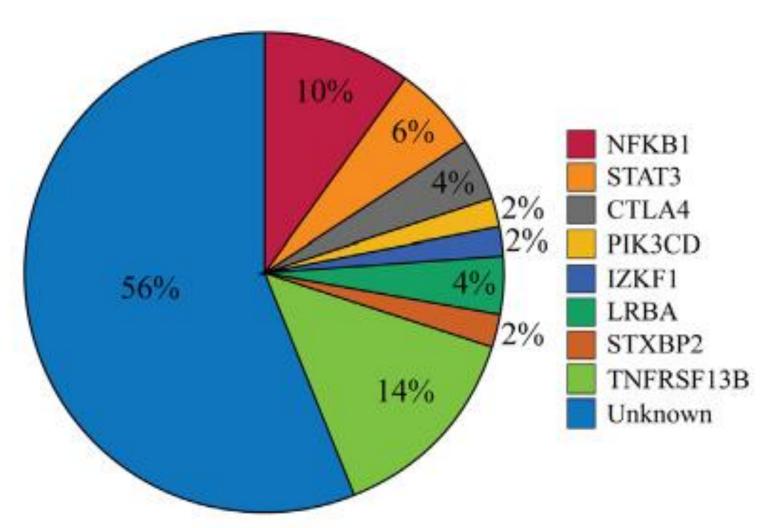
Common variable immune deficiency (CVID)

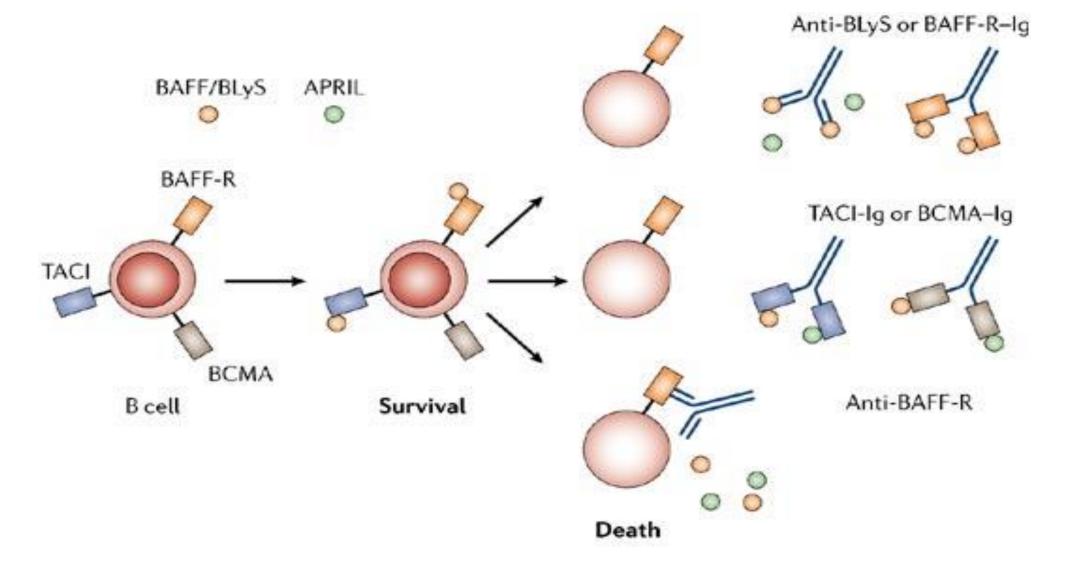
High phenotypic and genetic heterogeneity Monogenic forms ~ 2-10% Number of PIDs (> 300 identified genes)



Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all?

Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency

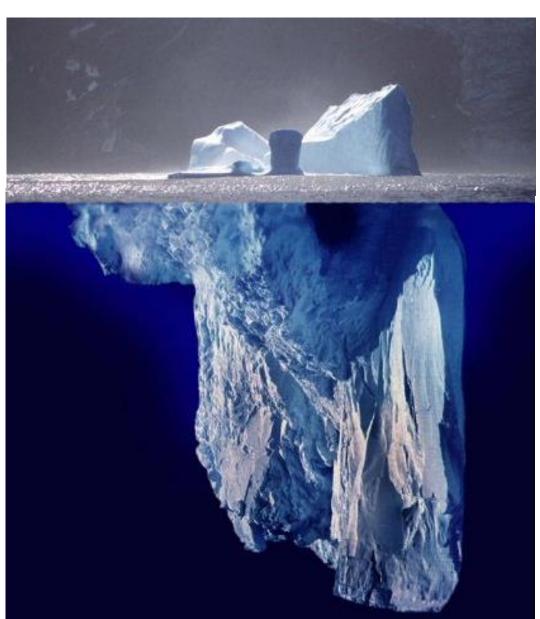




Physiopathologie des maladies autoimmunes

Ce qui est connu

Le reste....



Conclusions

- Grande diversité d'anticorps chez le sujet sain
- Autoanticorps présents chez les sujets sains
- Mécanismes multiples à l'origine de l'émergence d'autoanticorps
- Importancs de l région constante dans les mécanismes effecteurs
- Certains autoanticorps sont pathogènes
- Certains autoanticorps participent à la classification des maladies autoimmunes



Hôpital Cochin Paris

www.maladiesautoimmunes-cochin.org

www.vascularite.org

Luc.mouthon@cch.aphp.fr





