

# Autoanticorps, Lymphocytes B

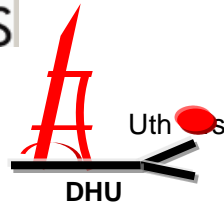
Alexis REGENT

Service de Médecine Interne

Centre de Référence maladies rares, vascularites et sclérodermie  
systémique,

Hôpital Cochin, Paris

Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

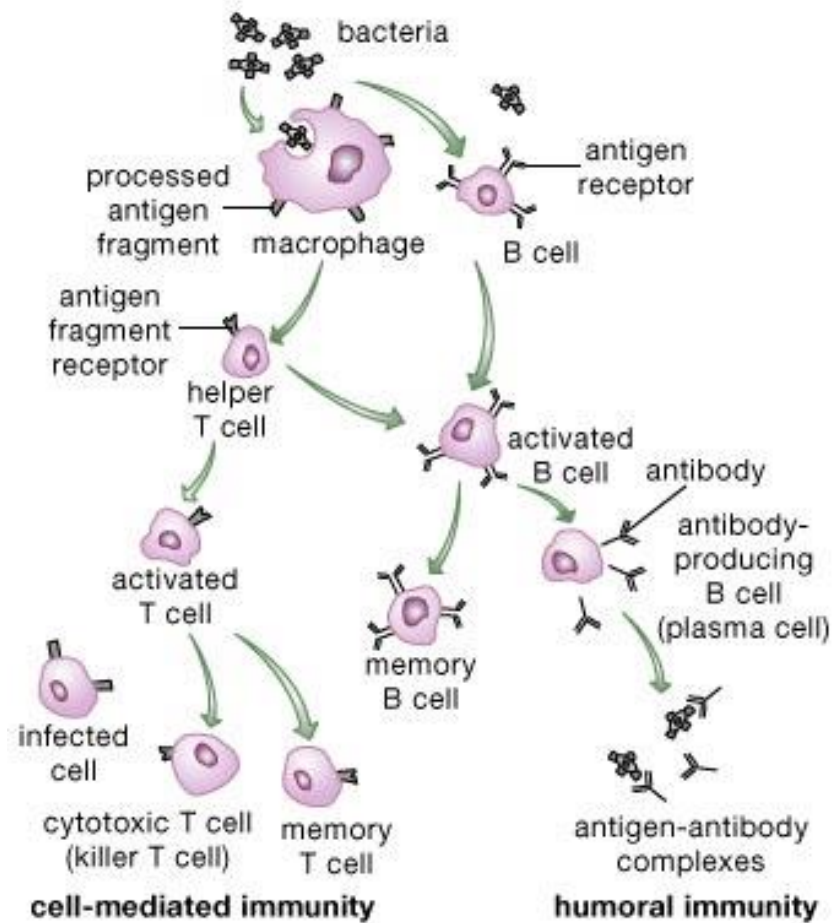


# Objectifs

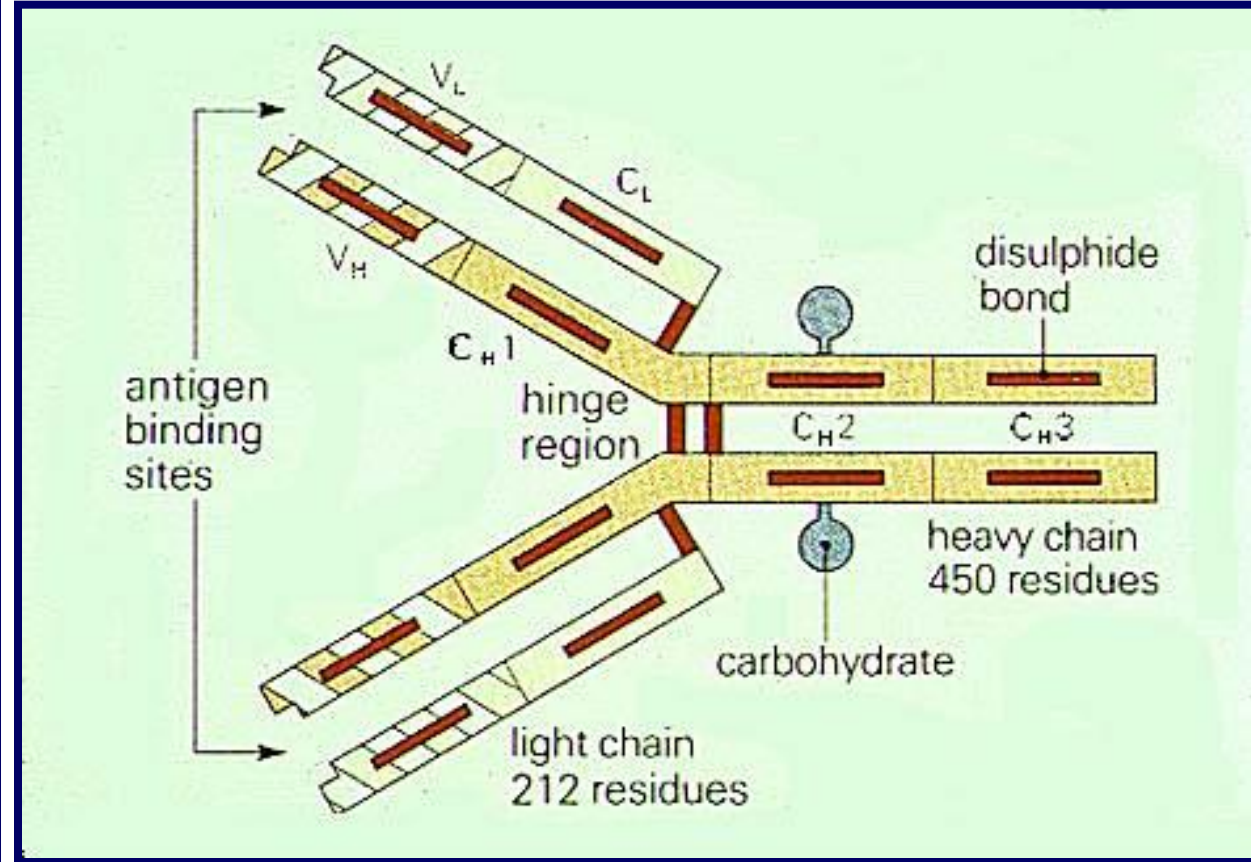
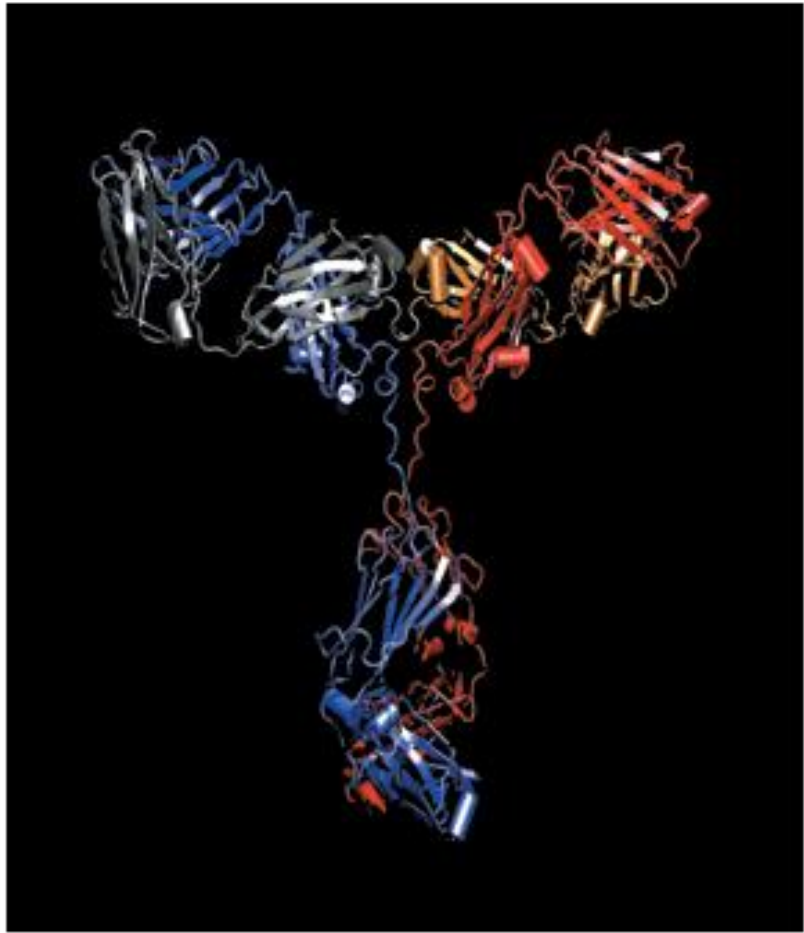
- Connaître les bases moléculaires de la production des anticorps
- Connaître les mécanismes pouvant contribuer à la survenue d'autoanticorps pathogènes
- Connaître l'ontogénie et les sous populations de lymphocytes B chez le sujet sain
- Conséquences de traitements ciblant le lymphocyte B

# 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

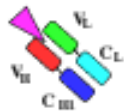
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
<b>Chaîne lourde</b>	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	$\mu$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\delta$	E
<b>PM (Kda)</b>	150	150	165	150	970	160	160	185	185
<b>Sites fixation Ag</b>	2	2	2	2	10	2/4	2	2	2
<b>Conc (mg/ml)</b>	9	3	1	0,5	1,5	3,0	0,5	0,03	$5 \times 10^{-5}$
<b>Demi-vie (jours)</b>	21	21	7	21	10	6	6	3	2

# Activité fonctionnelle des immunoglobulines

	<b>IgM</b>	<b>IgD</b>	<b>IgG1</b>	<b>IgG2</b>	<b>IgG3</b>	<b>IgG4</b>	<b>IgA</b>	<b>IgE</b>
<b>Neutralisation</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>-</b>
<b>Opsonisation</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>	<b>*</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Sensibilisation à la lyse par les cellules NK</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>++</b>	<b>-</b>	<b>++</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Sensibilisation des mastocytes</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>
<b>Activation du système du complément</b>	<b>+++</b>	<b>-</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>

# Affinity and avidity

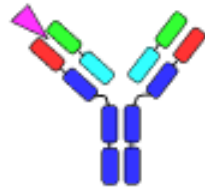
**Fab**



1

1

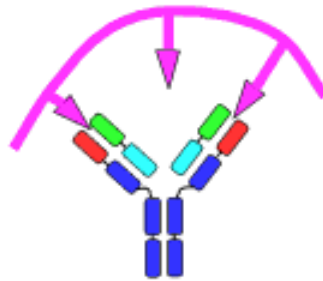
**IgG**



1

1

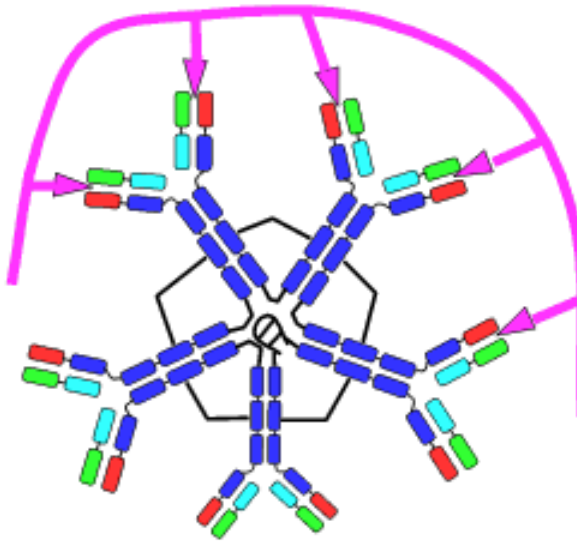
**IgG**



2

100

**IgM**



5

$10^4 - 10^5$

effective valence

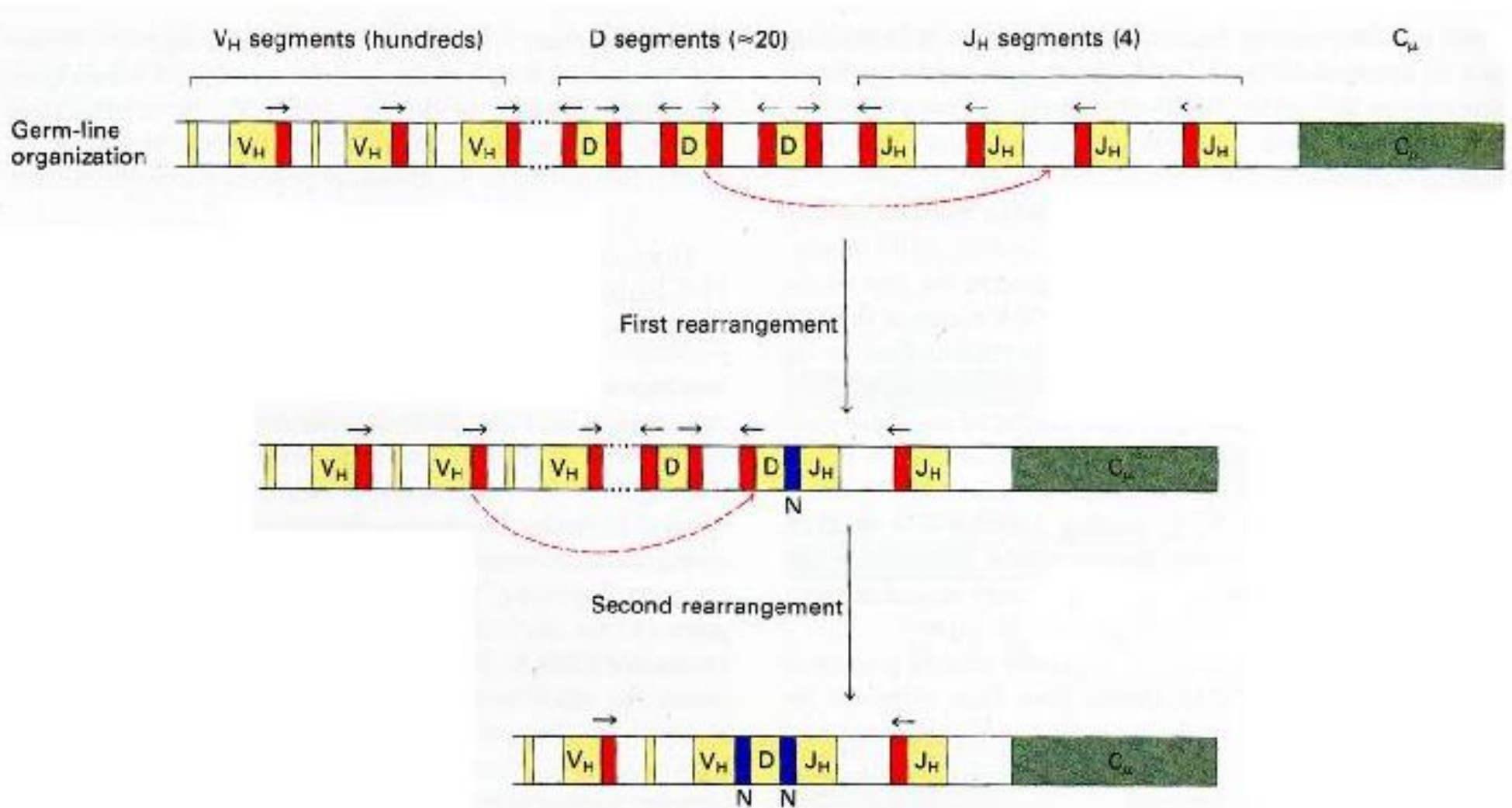
relative equilibrium constant

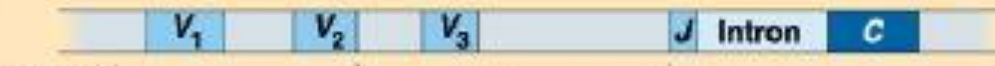
**monovalent affinity**

**multivalent avidity**



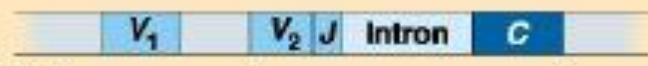
# VDJ recombination





DNA of undifferentiated cell

Deletion of DNA segment between V<sub>2</sub> and J by recombination

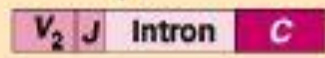


DNA of differentiated B lymphocyte

Functional gene

Transcription

Pre-mRNA



RNA processing

mRNA

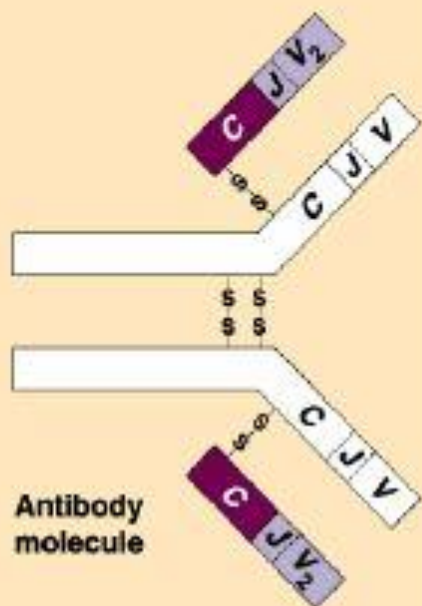


Translation

Polypeptide



Variable region Constant region



# VJ recombination

# Génération de la diversité des anticorps

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

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








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

---

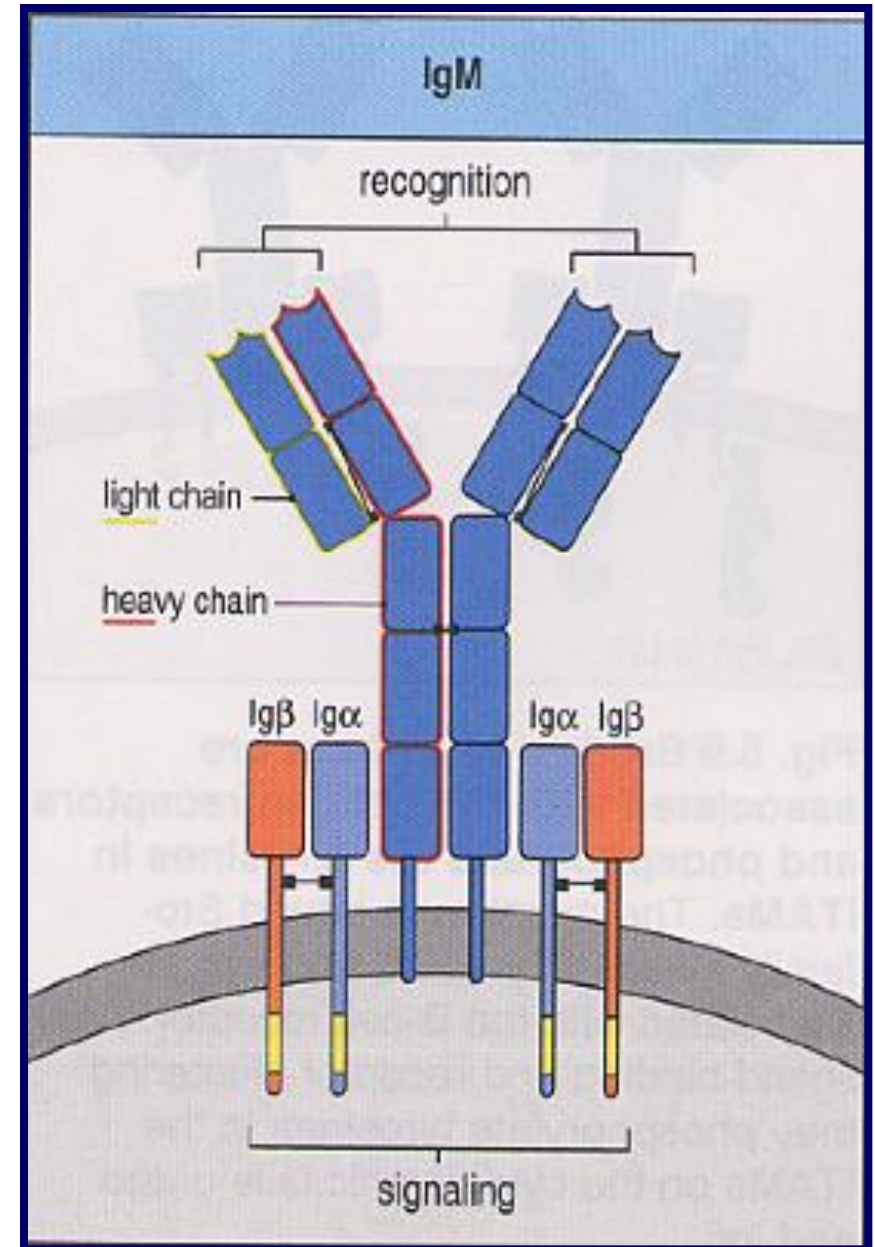
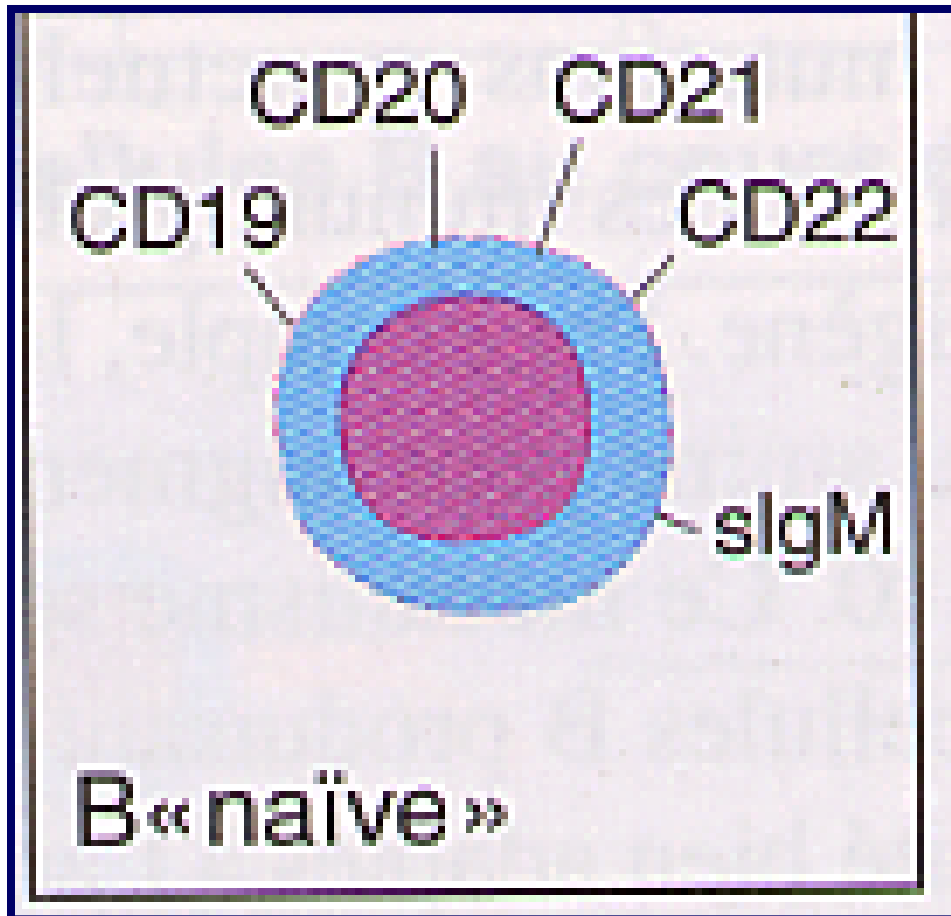
**Maturation d'affinité** Hypermutations somatiques : au hasard sur les gènes réarrangés des régions variables lors de la stimulation par l'antigène. Les cellules B qui ont un récepteur muté qui fixe mieux l'antigène sont sélectionnées.

# Ordered V(D)J recombination during B cell development

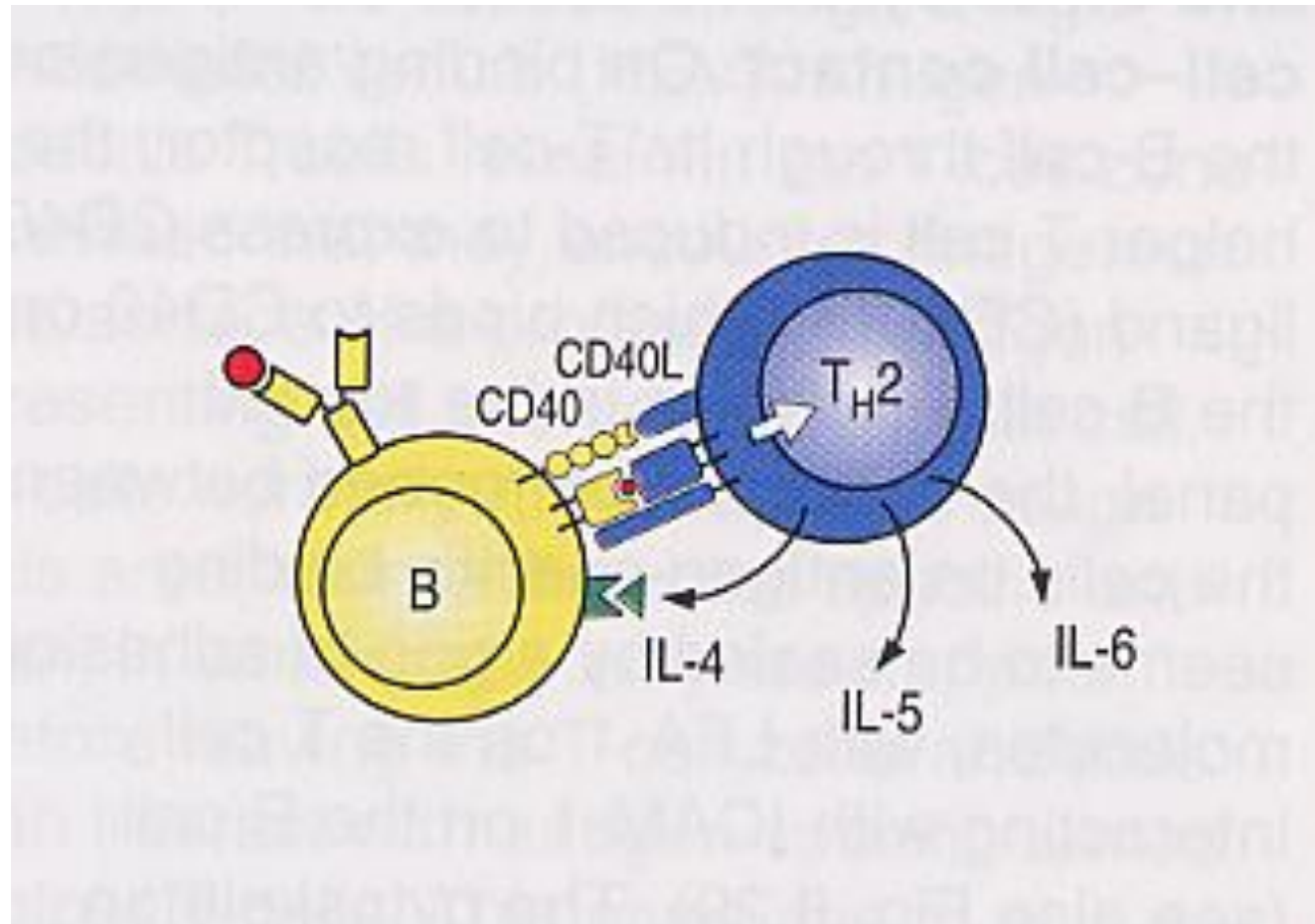
Figure 4.3

	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
							
<b>H-chain genes</b>	Germline	D-J rearranged	V-DJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
<b>L-chain genes</b>	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearrangement	VJ rearranged	VJ rearranged
<b>Surface Ig</b>	Absent	Absent	Absent	$\mu$ chain at surface as part of pre-B-cell receptor	$\mu$ 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



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



# Différences entre autoanticorps naturels et autoanticorps associés à des maladies autoimmunes

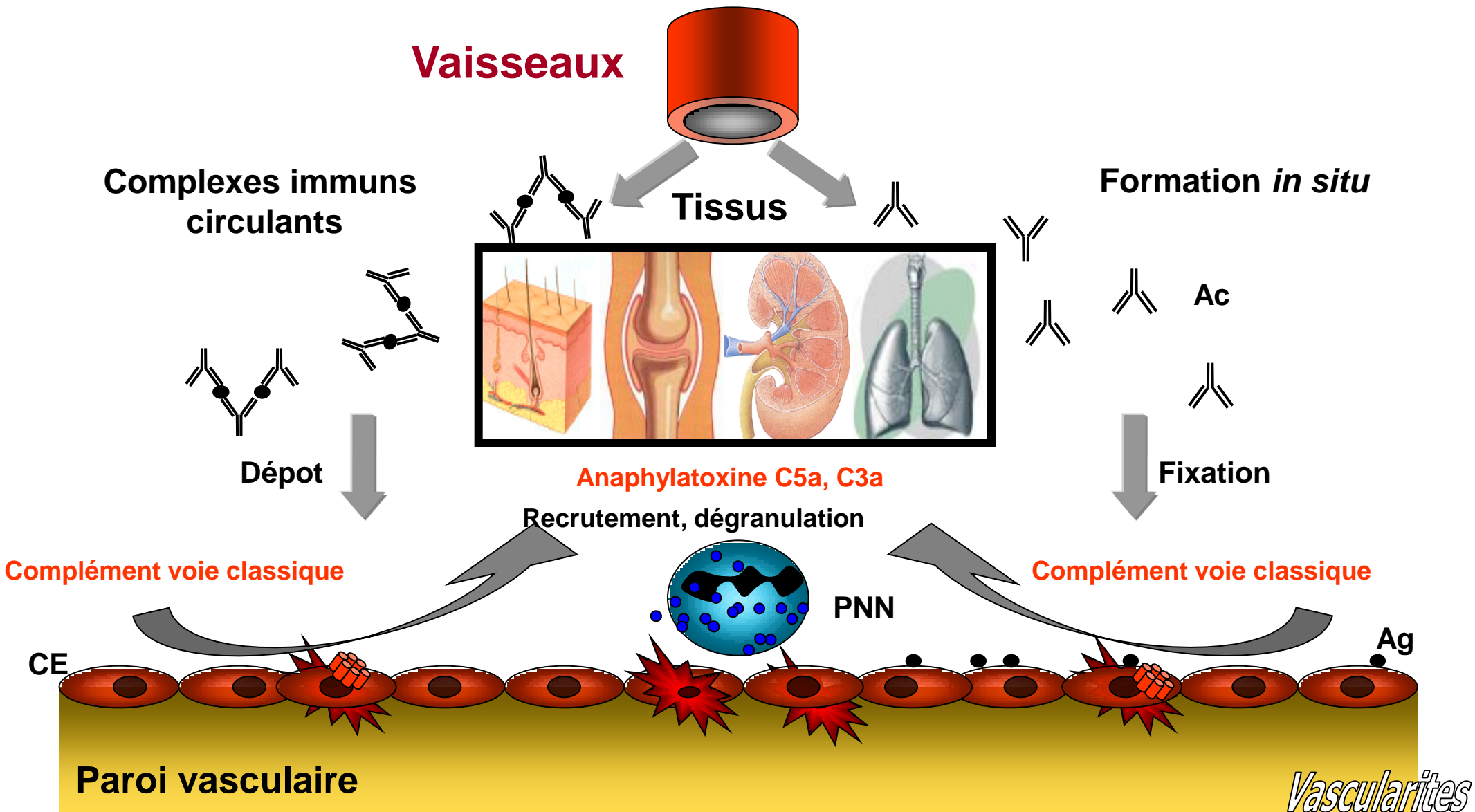
	<b>Autoanticorps naturels</b>	<b>Autoanticorps pathogènes</b>
<b>Isotypes</b>	<b>IgM</b>	<b>IgG</b>
<b>Affinité</b>	<b>Faible</b>	<b>Forte</b>
<b>Avidité</b>	<b>Forte</b>	<b>Faible</b>
<b>Connexité</b>	<b>Forte</b>	<b>Faible</b>
<b>Idiotypes</b>	<b>Publics</b>	<b>Privés</b>
<b>Gènes</b>	<b>Germinaux</b>	<b>Mutés</b>

# Autoanticorps et autoimmunité

- **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



# **Déficit du contrôle humoral de l'autoréactivité**

- **Chez l'individu sain des anticorps anti-idiotypiques 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 aigu et antigènes streptococciques**

**PTI et VIH**

# Maladies auto-immunes

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance conduisant à l'action pathogène de lymphocytes T et/ou de lymphocytes B vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une **maladie dite auto-immune (MAI)**

**MAI localisées  
(ou spécifiques  
d'organe)**

**Diabète de type 1**

**Thyroïdite**

**Surrénalite auto-immune**

**MAI systémiques  
(ou non spécifiques  
d'organe)**

**Connectivites**

**Vascularites systémiques**

# Classification des MAI systémiques

## Connectivites

Lupus érythémateux systémique  
Polyarthrite rhumatoïde  
Syndrome de Sjögren  
Syndrome de APL  
Sclérodermie systémique  
Myopathies inflammatoires  
Connectivite mixte

## Vascularites systémiques

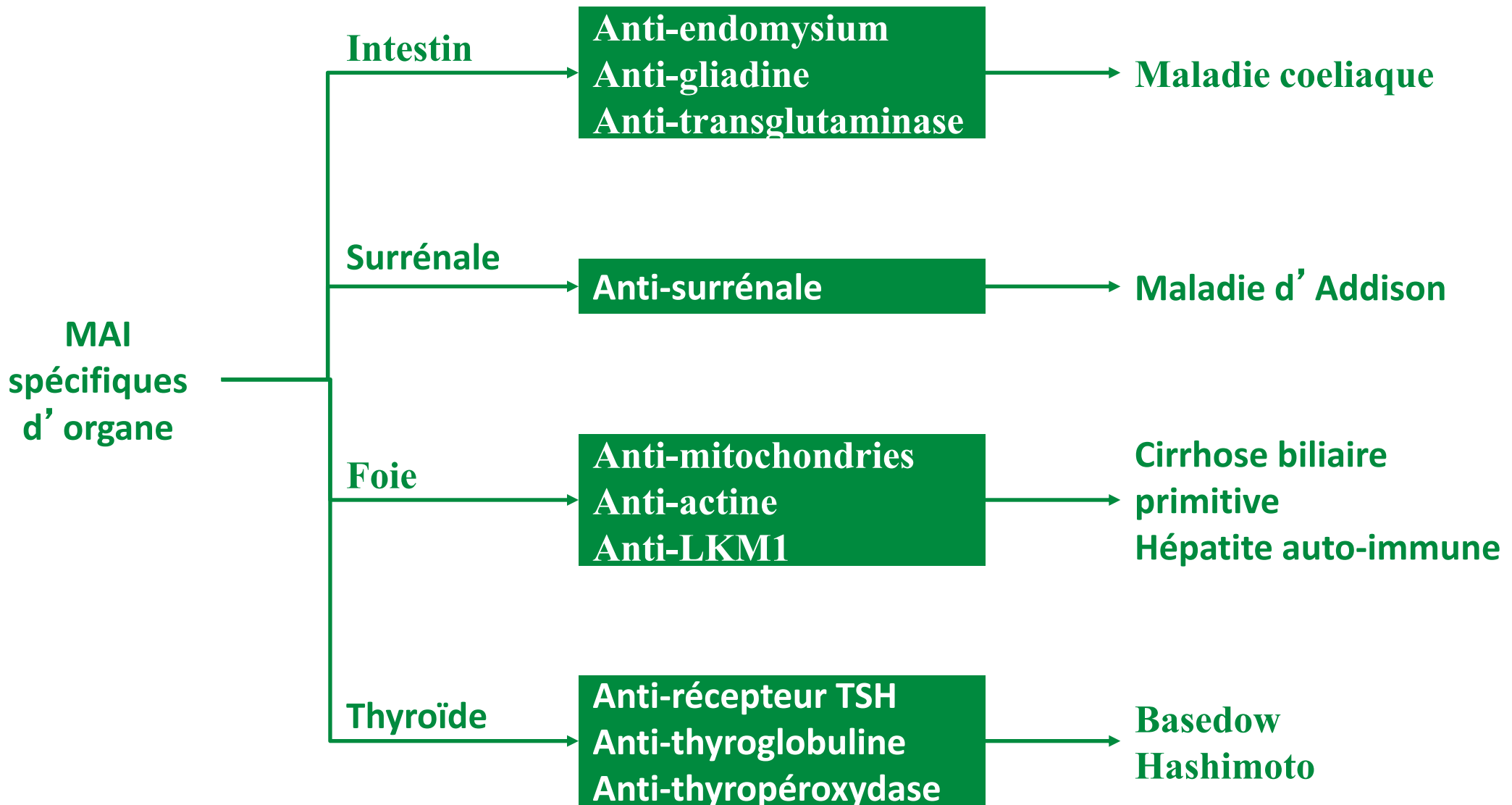
Vascularites nécrosantes associées  
aux ANCA  
Péri-artérite noueuse  
Maladie de Kawasaki  
Maladie de Horton  
Maladie de Takayasu  
Maladie de Behçet  
Cryoglobulinémie

# Maladies auto-immunes

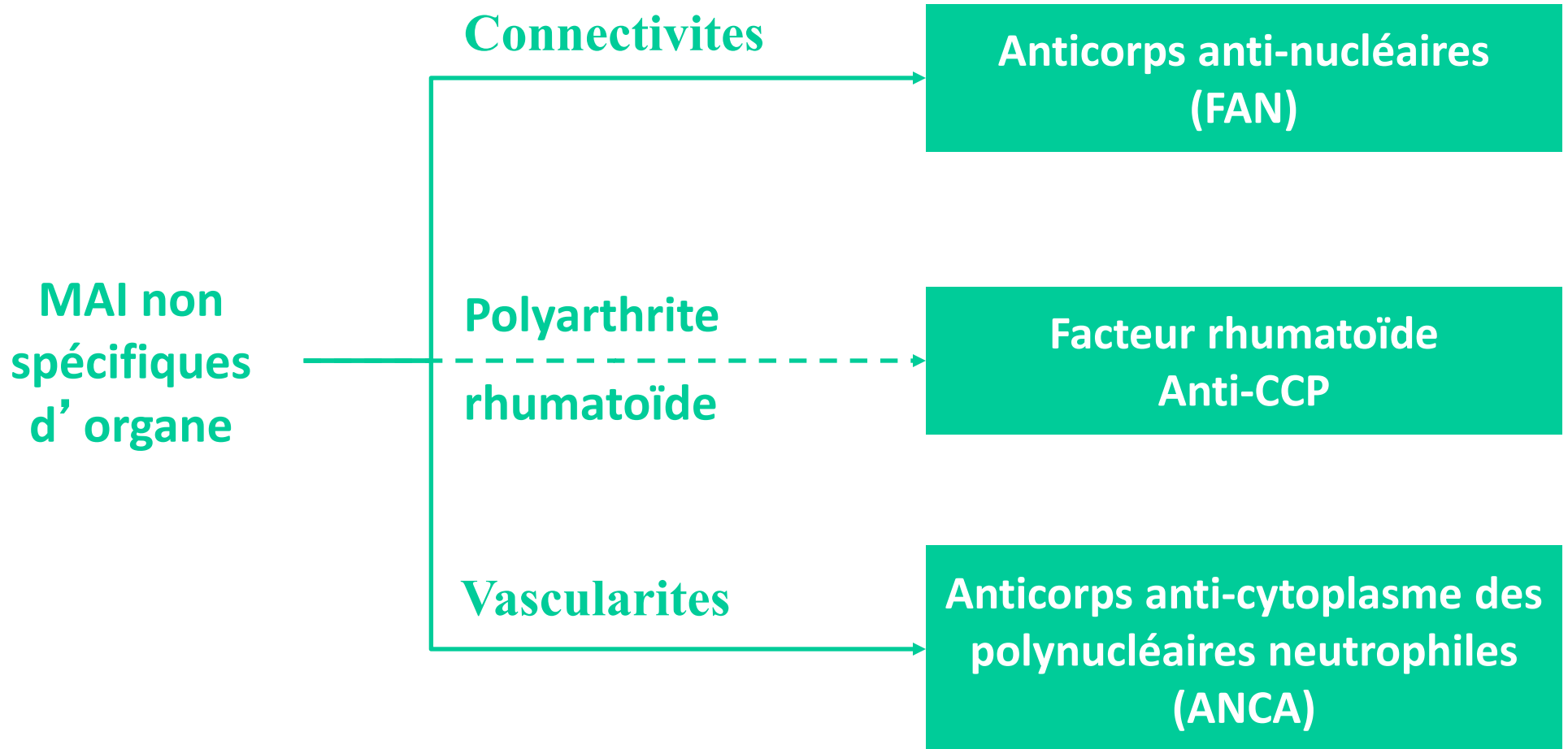
Maladies	Mécanismes impliqués	Donneurs	Receveurs	Méthode transfert	de
PTI	Autoanticorps	homme	homme	perfusion sérum	de
Maladie de Basedow, Myasthénie aiguë Pemphigus vulgaire PTI Polyangéite microscopique	Autoanticorps	mère	foetus	trans-placentaire	
Pemphigus vulgaire, Pemphigoïde bulleuse	Autoanticorps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

PTI : purpura thrombopénique autoimmun

# Apport des auto-anticorps

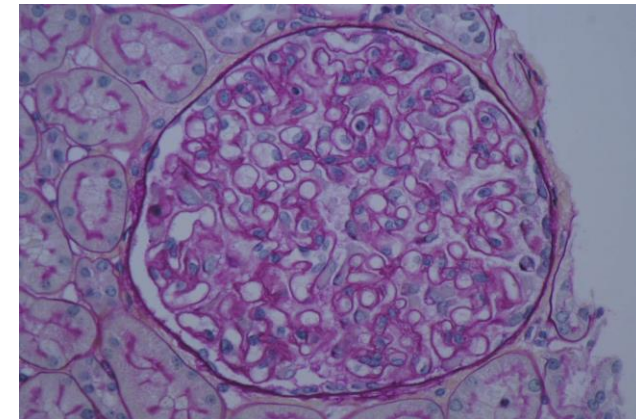
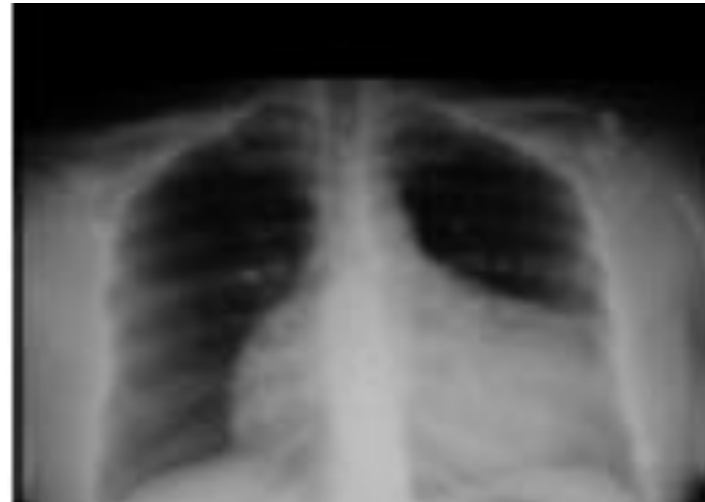


# Apport des auto-anticorps

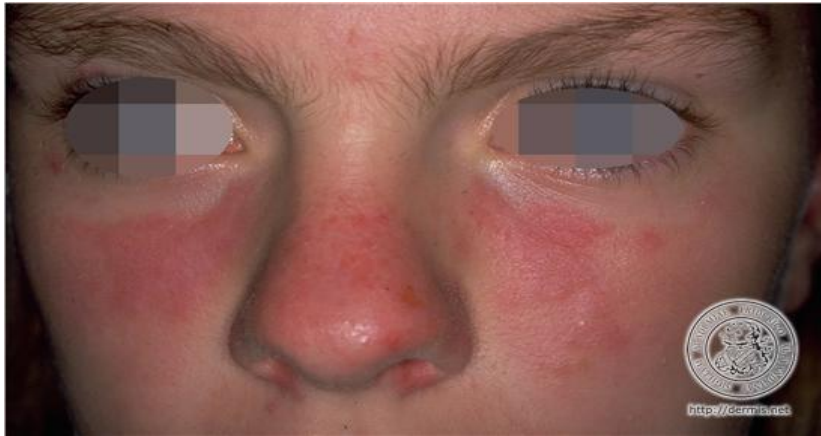




# Quizz ???

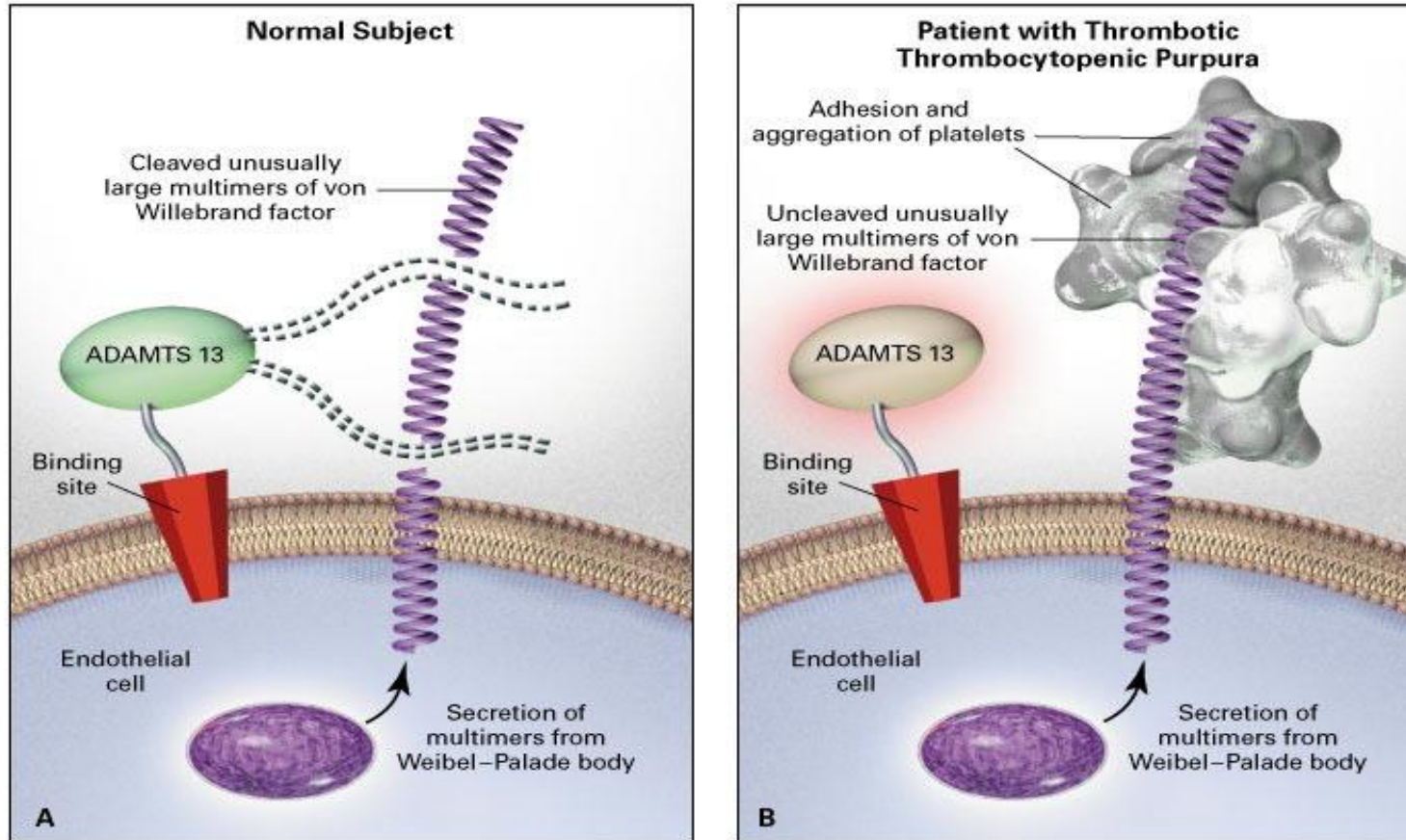


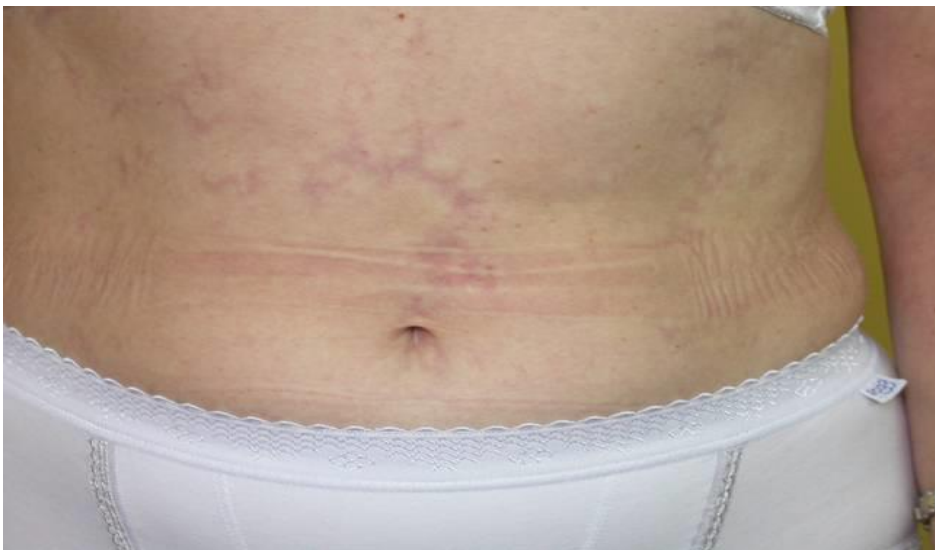
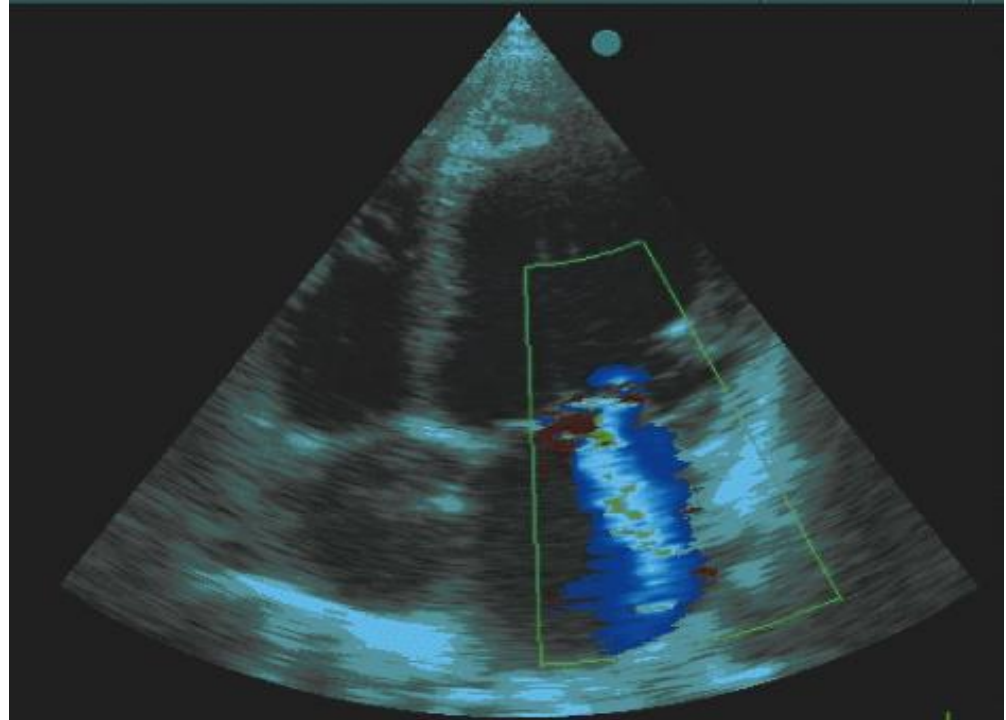
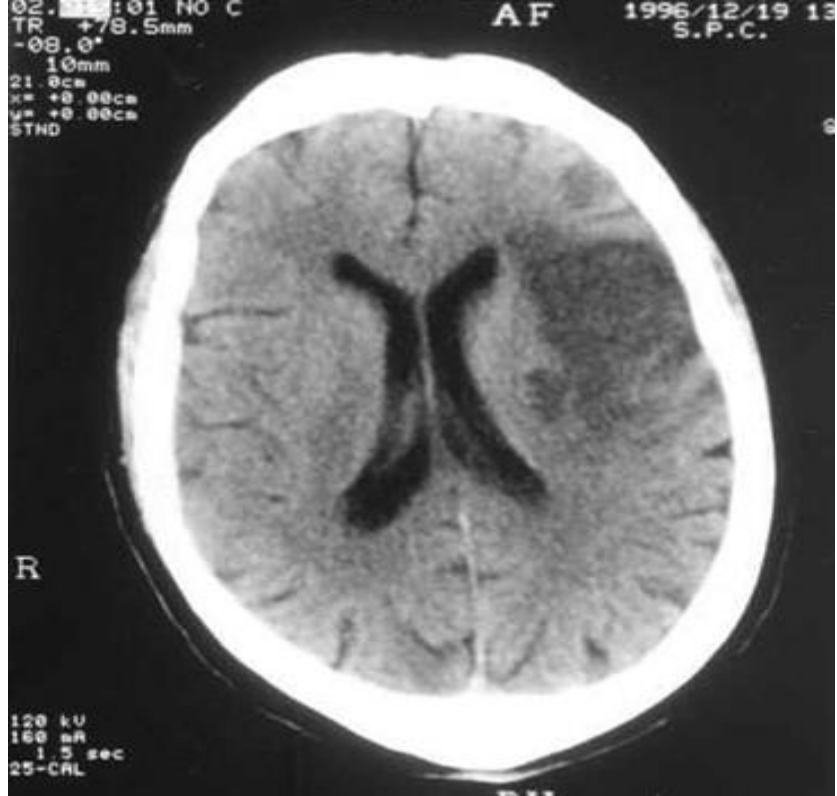




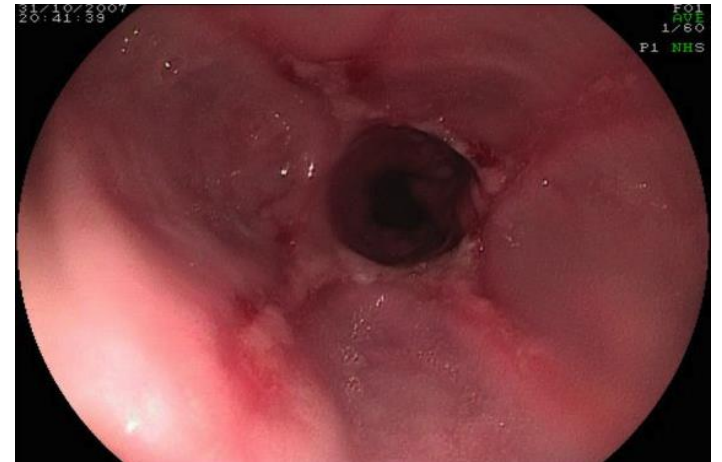
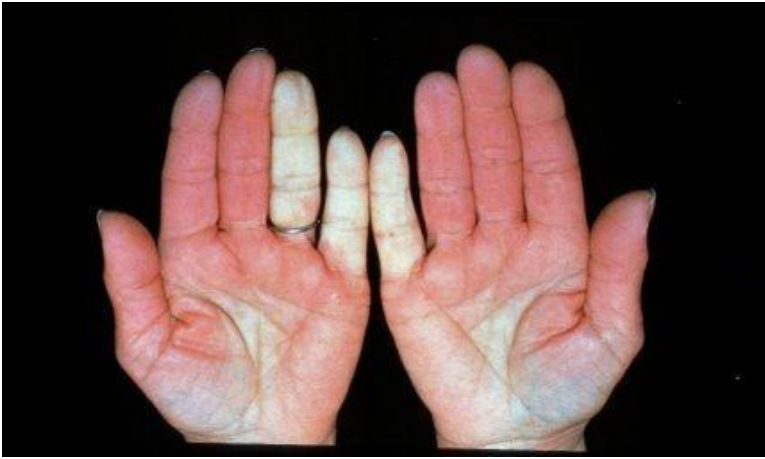
**Complément effondré...**

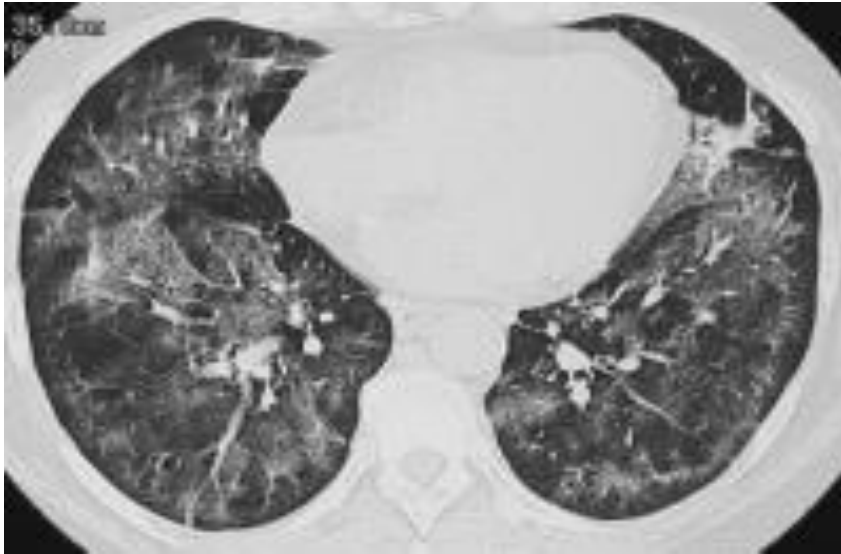
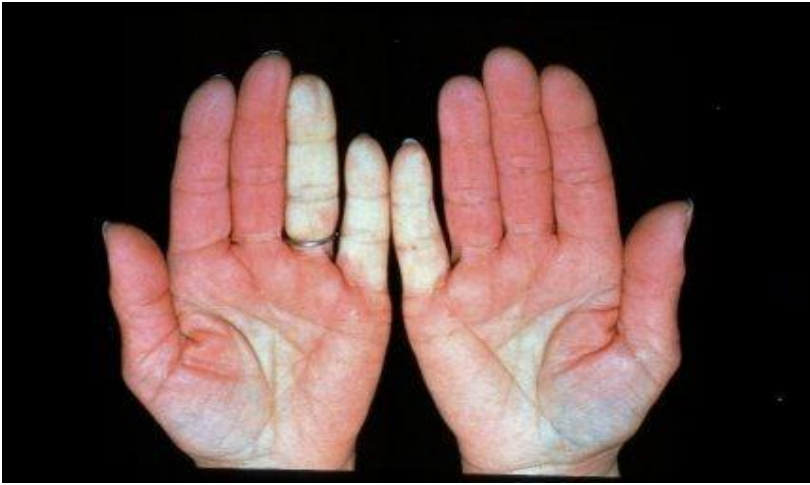
# Purpura thrombotique thrombocytopénique



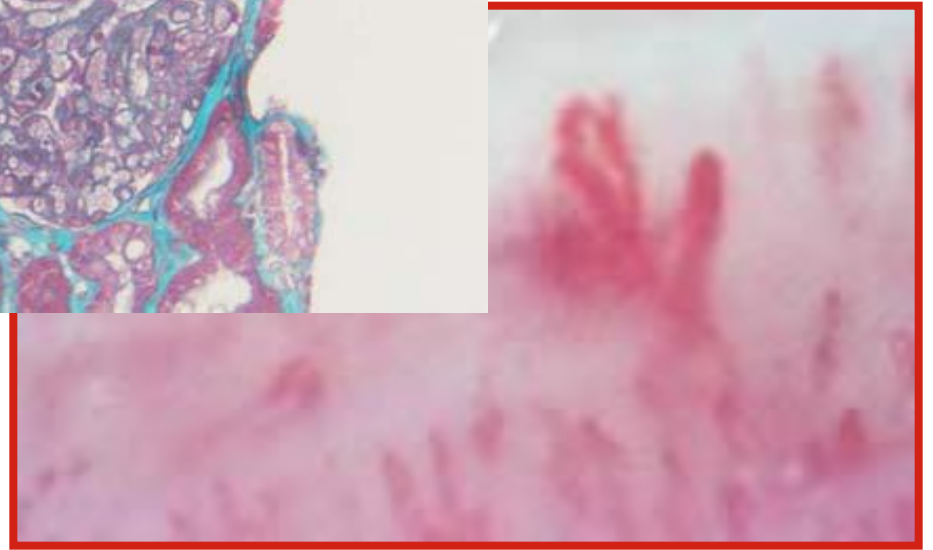
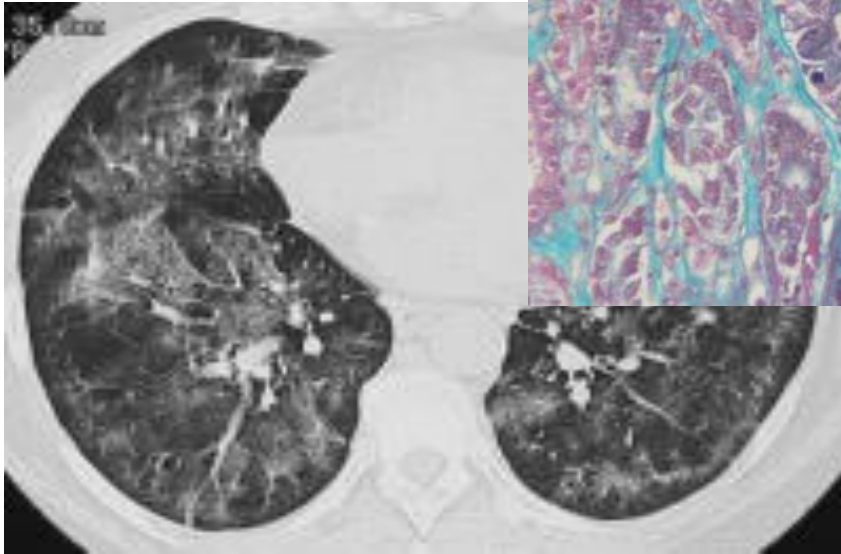
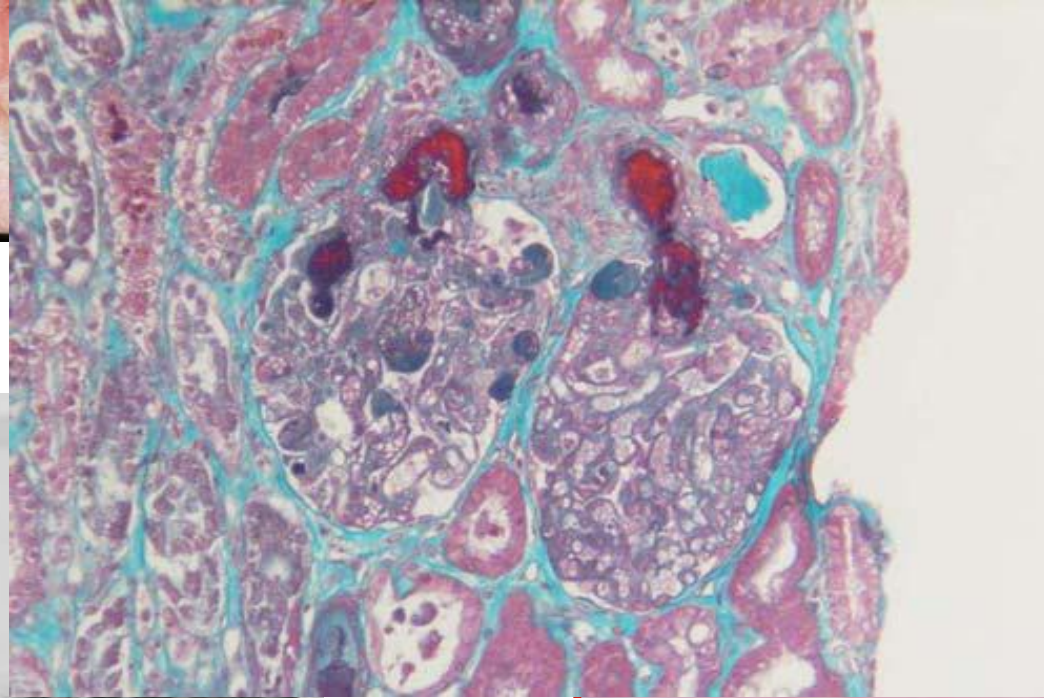




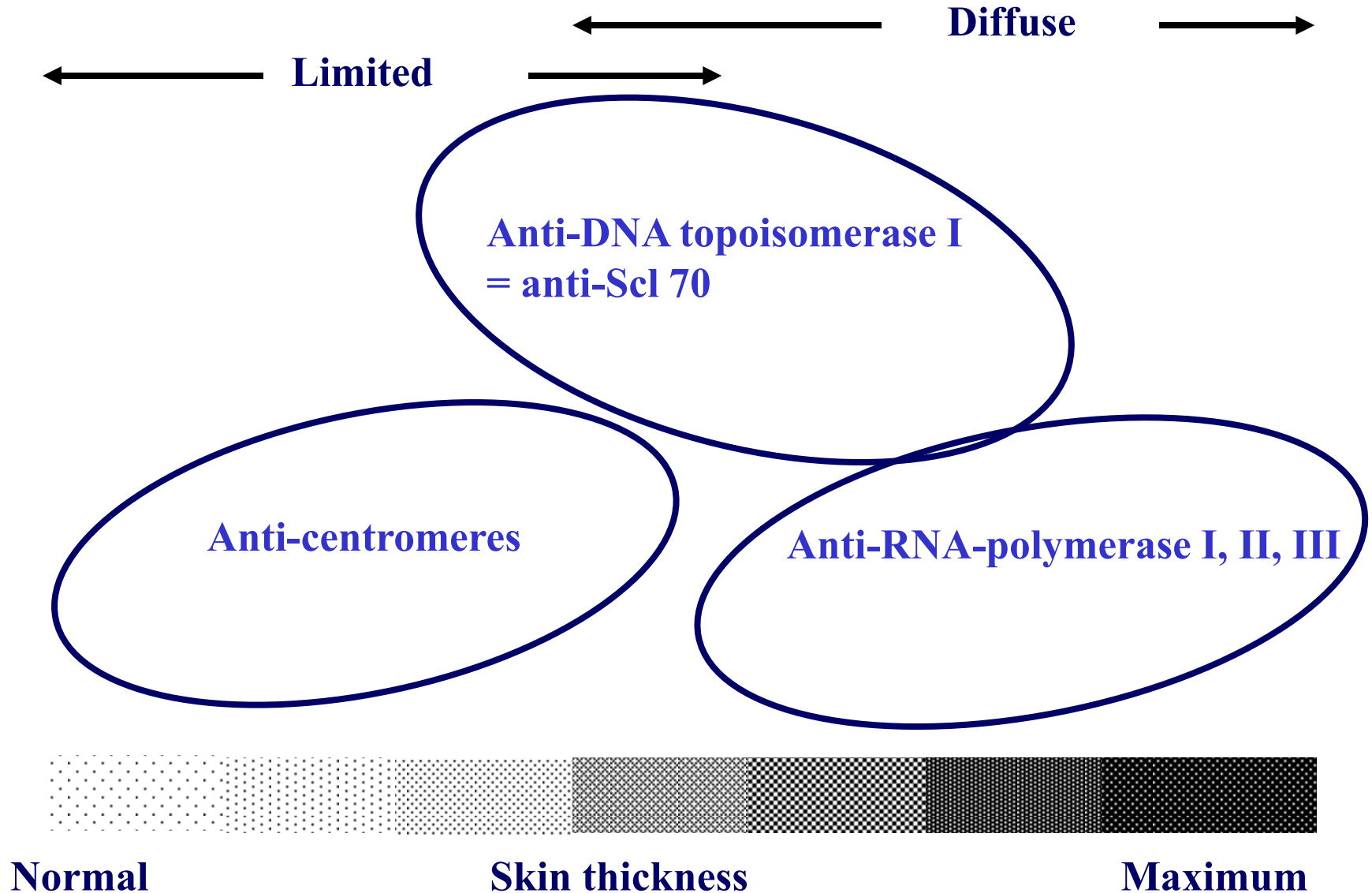




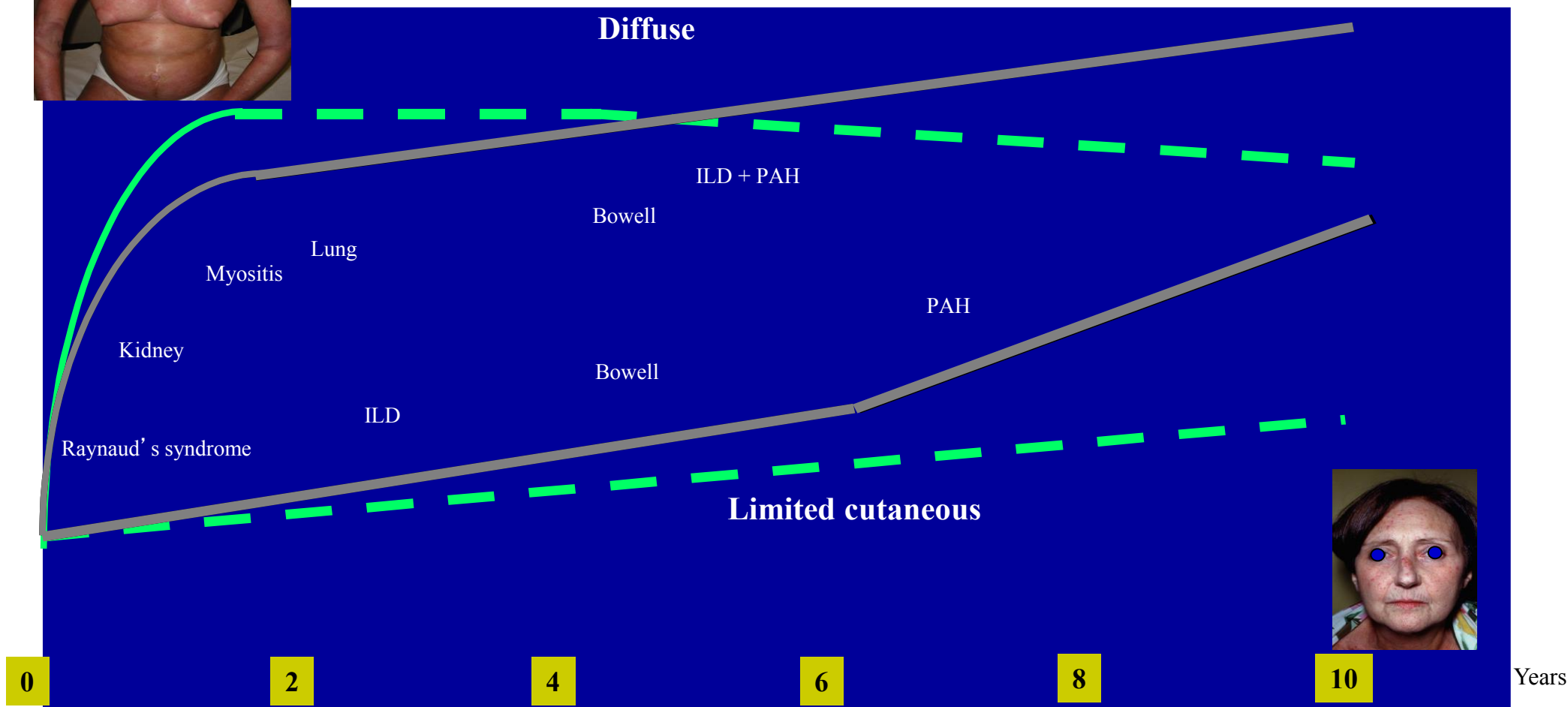




# SScI : les différents anticorps (1)

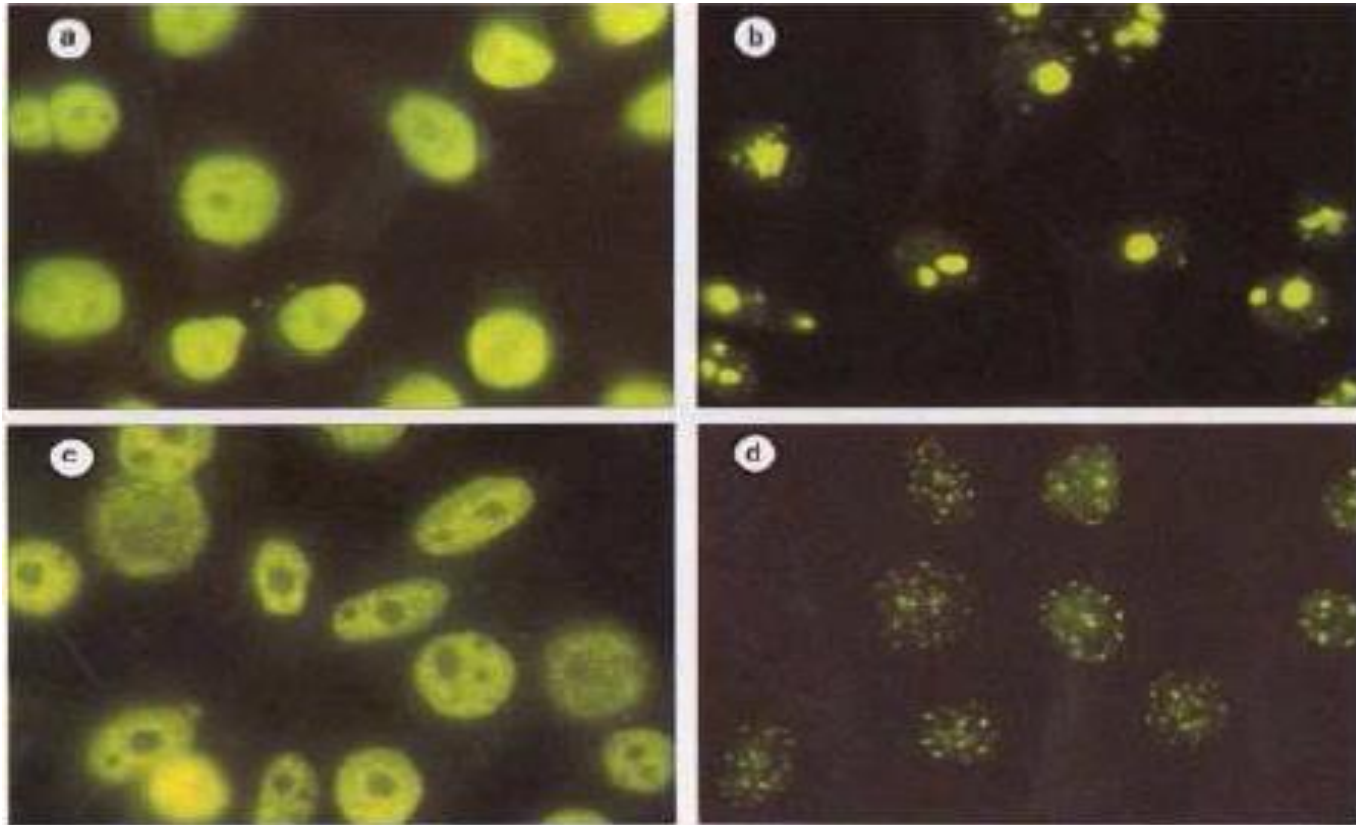


# SScl : les différents anticorps (2)



--- Skin score  
— Visceral involvement

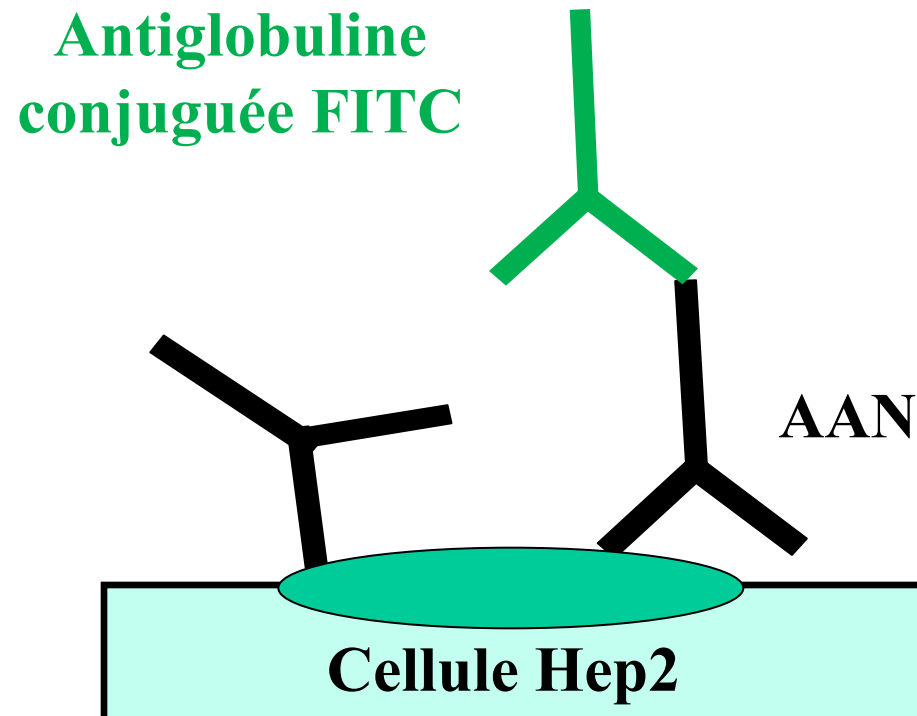
# Anticorps anti-nucléaires



Qu'est-ce que c'est exactement ???

# Anticorps anti-nucléaires

IFI sur cellules Hep2



# Anticorps anti-nucléaires

**IFI sur cellules Hep2**

**Titre des AAN : positif si  $\geq 1/160$**

# Anticorps anti-nucléaires

**IFI sur cellules Hep2**

**Titre des AAN : positif si  $\geq 1/160$**

**Aspect de la fluorescence**

*Homogène*

*Mouchetée*

*Ponctuée*

*Nucléolaire*

*Cytoplasmique*

# Anticorps anti-nucléaires

**IFI sur cellules Hep2**

**Titre des AAN : positif si  $\geq 1/160$**

**Aspect de la fluorescence**



**IDENTIFICATION**



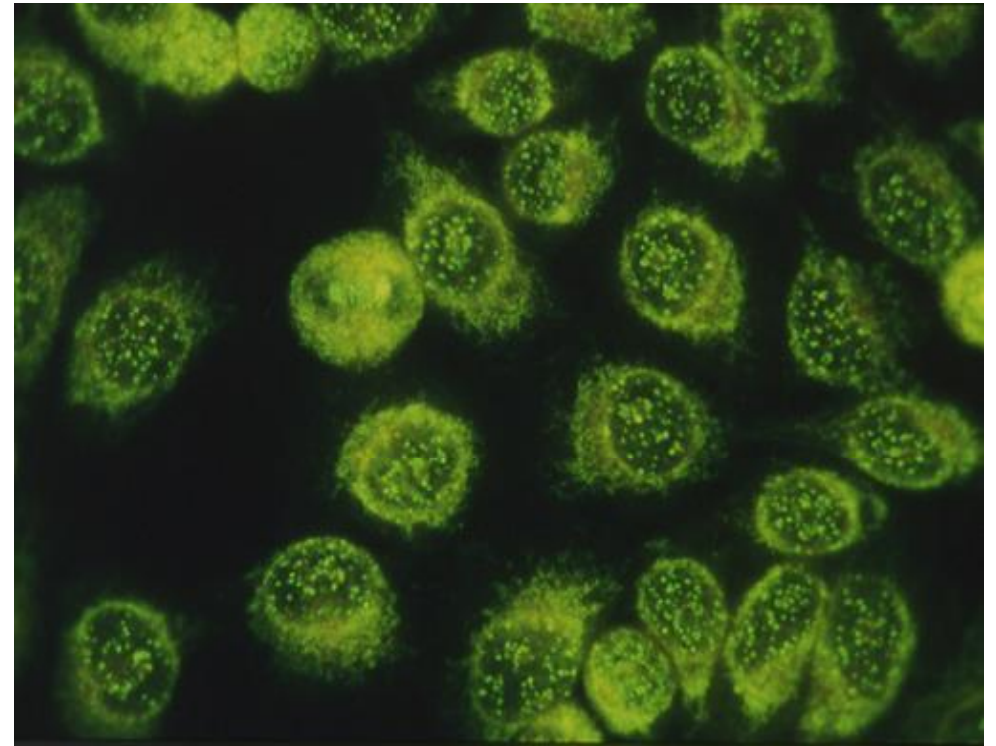
# Anticorps anti-nucléaires

**Ponctuée**

**Anti-centromère**



**Sclérodermie cutanée  
limitée  
(anciennement CREST)**



# Anticorps anti-nucléaires

**Homogène**

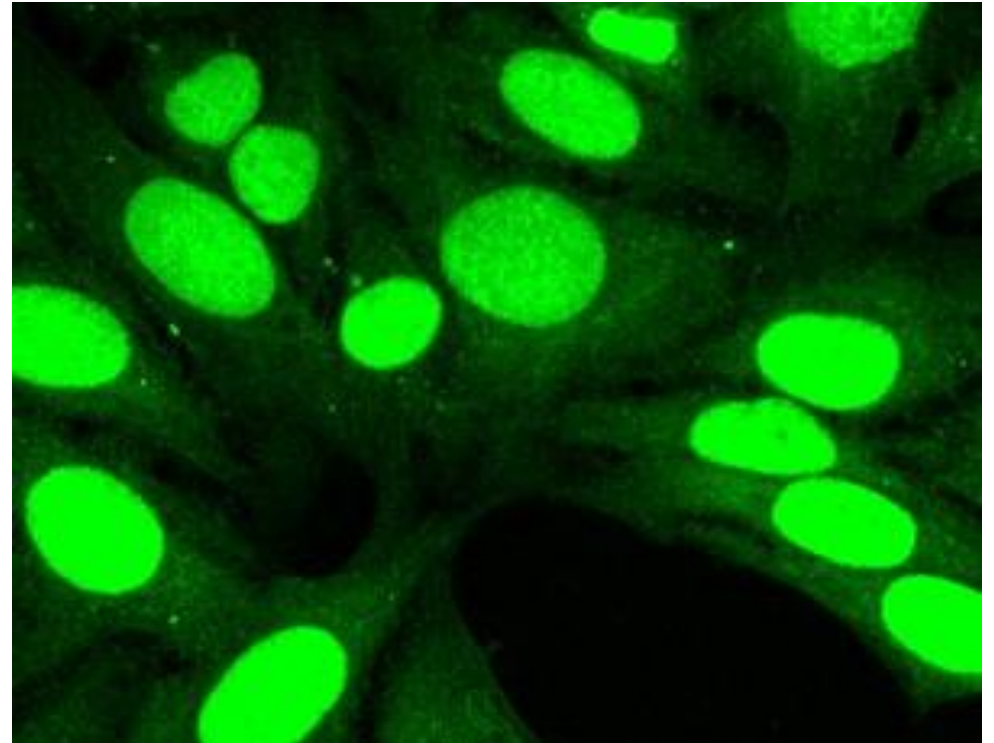
Anti-ADN

Anti-histone

Anti-nucléosome



**Lupus érythémateux  
systémique**



# Anticorps anti-nucléaires

## Moucheté

Anti-RNP

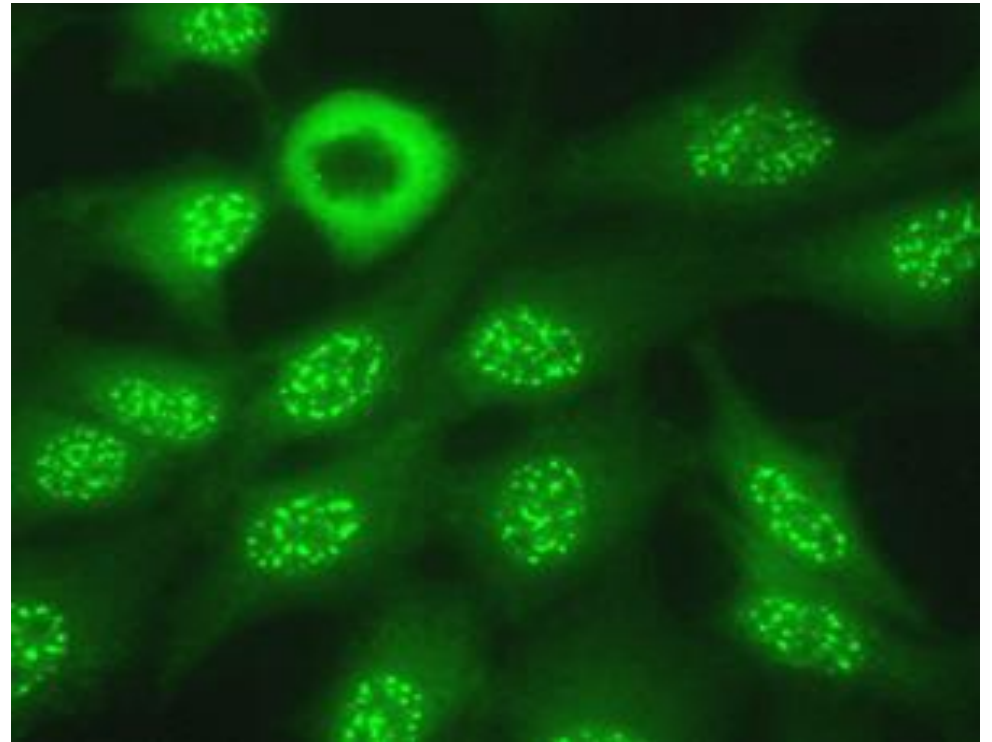
→ *Connectivite mixte*

Anti-Sm

→ *LES*

Anti-SSA

→ *LES, BAV congénital,  
Sjögren*



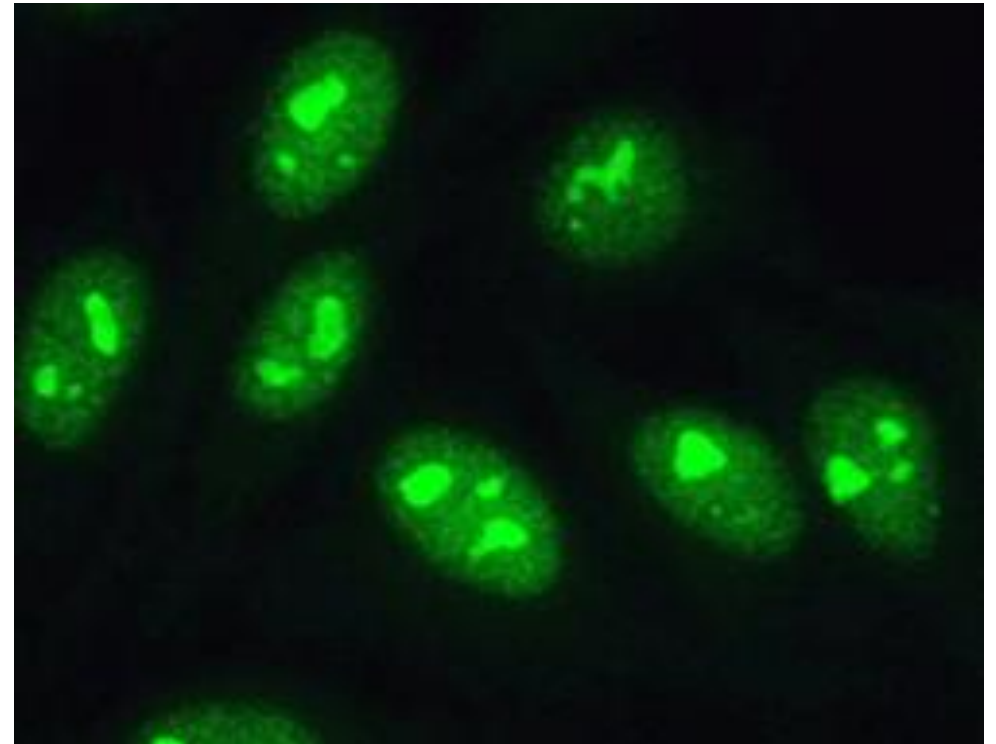
# Anticorps anti-nucléaires

## Nucléolaire

Anti-Scl70  
Anti-Pm/Scl



Sclérodermie cutanée  
diffuse



# Anticorps anti-nucléaires

## Cytoplasmique

Anti-Ribosome

→ *LES*

Anti-mitochondries

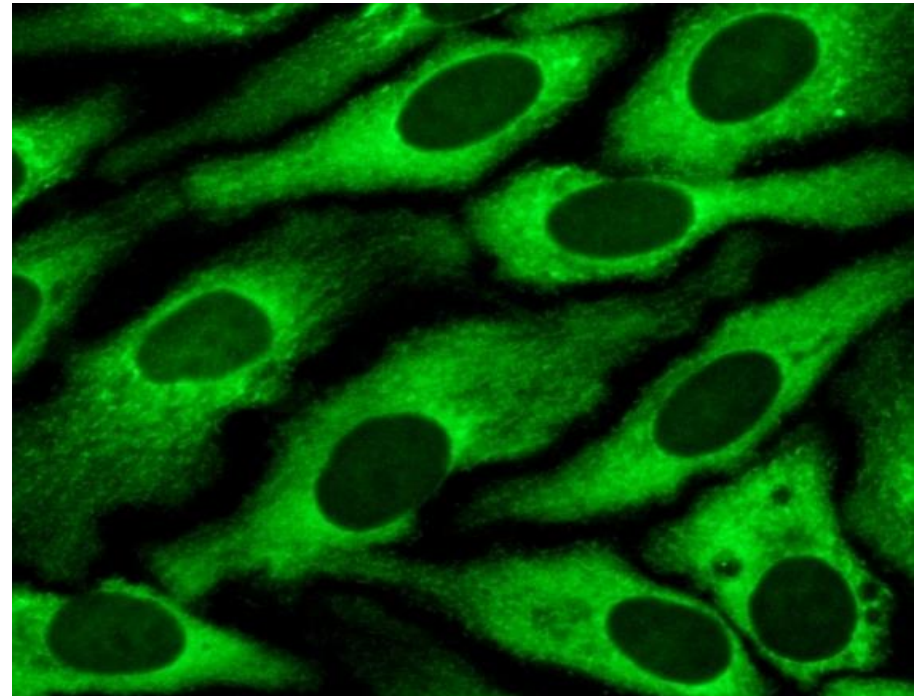
→ *Cirrhose biliaire primitive*

Anti-actine

→ *Hépatite auto-immune*

Anti-Jo1

→ *Myopathie inflammatoire*



# Anticorps anti-ADN

## 3 techniques de dépistage

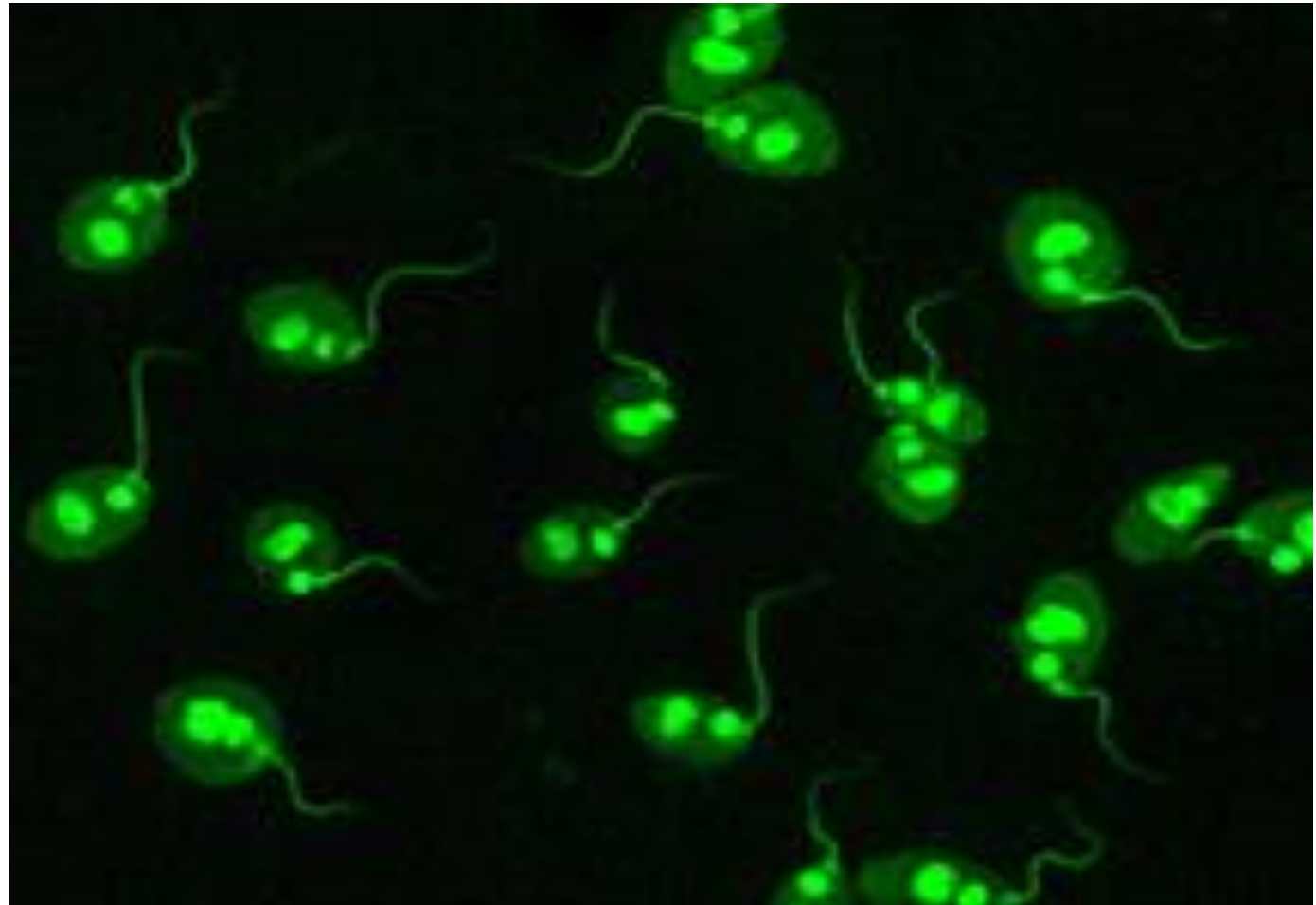
### Crithidia luciliae

IFI sur parasite non  
pathogène pour  
l'homme

Assez bonne sensibilité  
et spécificité

Proche du test de Farr

Résultats semi-  
quantitatifs



# Anticorps anti-ADN

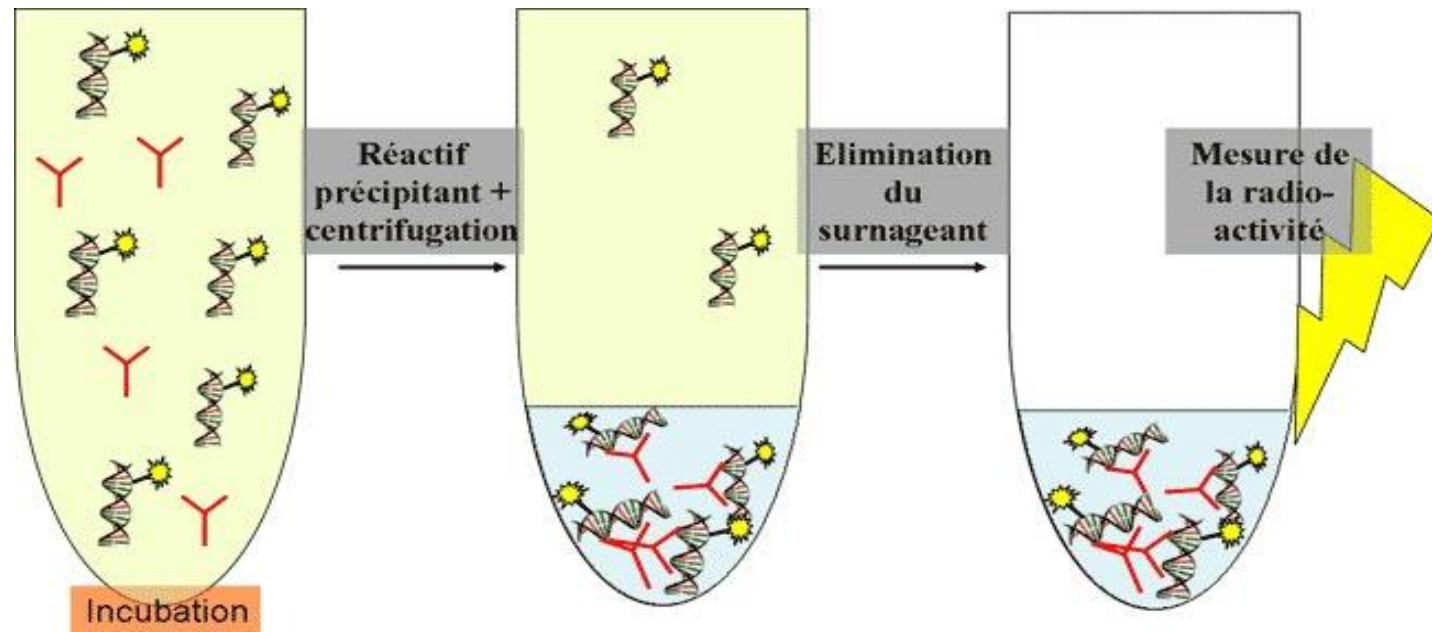
## 3 techniques de dépistage

### Crithidia luciliae

IFI sur parasite non pathogène pour l'homme  
Assez bonne sensibilité et spécificité  
Proche du test de Farr  
Résultats semi-quantitatifs

### Test de Farr

Immunoprécipitation



# Anticorps anti-ADN

## 3 techniques de dépistage

### Crithidia luciliae

IFI sur parasite non pathogène pour l'homme

Assez bonne sensibilité et spécificité

Proche du test de Farr

Résultats semi-quantitatifs

### Test de Farr

Immunoprécipitation

Gold standard

Forte spécificité

Faible sensibilité

Corrélé à l'activité

Intérêt pour suivi

Peu d'intérêt

diagnostique

(sensibilité)



# Anticorps anti-ADN

## 3 techniques de dépistage

### Crithidia luciliae

IFI sur parasite non pathogène pour l'homme  
Assez bonne sensibilité et spécificité  
Proche du test de Farr  
Résultats semi-quantitatifs

### Test de Farr

Immunoprécipitation  
Gold standard  
Forte spécificité  
Faible sensibilité  
Corrélé à l'activité  
Intérêt pour suivi  
Peu d'intérêt diagnostique (sensibilité)

### ELISA

Immunoenzymatique  
Forte sensibilité (trop ?)  
Faible spécificité  
Résultats quantitatifs  
Intérêt diagnostique  
Peu d'intérêt pour le suivi

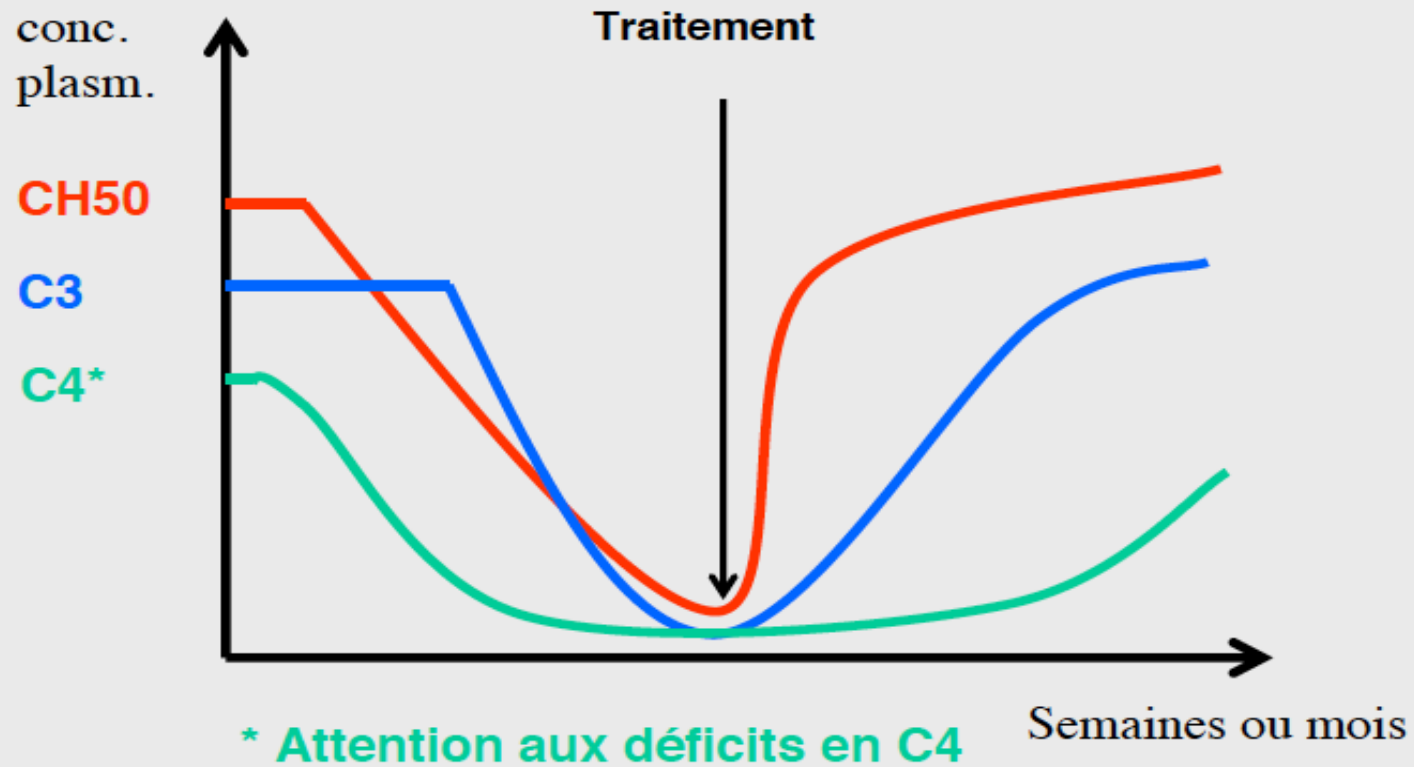
# Les anti-ENA (ou-ECT)

**Différentes cibles antigéniques ... différentes maladies ... parfois intriquées ...**

<b>Auto- Ac</b>	<b>Pathologie</b>
<b>anti- Sm</b>	<b>10-30% des LES</b>
<b>anti-RNP</b>	<b>Isolé: syndrome de Sharp 35% des LES 15% des SScl, PR, PM ...</b>
<b>anti-SCI70</b>	<b>SScl diffuse (anti-centromère)</b>
<b>anti-SSB</b>	<b>50% des SGS (avec anti-SSA) 10% des des LES</b>
<b>Anti-Jo1</b>	<b>polymyosite</b>

# Complément et lupus

Evolution du complément au cours d'une poussée de lupus



# Autres auto-anticorps du lupus

## Anti-histones

Lupus induits: 95-100%  
(isolés)  
Lupus spontanés: 20-80  
%

Faible spécificité

Peu d'intérêt  
diagnostique

## Anti-nucléosome

Corrélés à d'activité du  
LES  
Associés à néphrite  
lupique

Forte spécificité

70 à 90 % des LS

## Anti-ribosome P

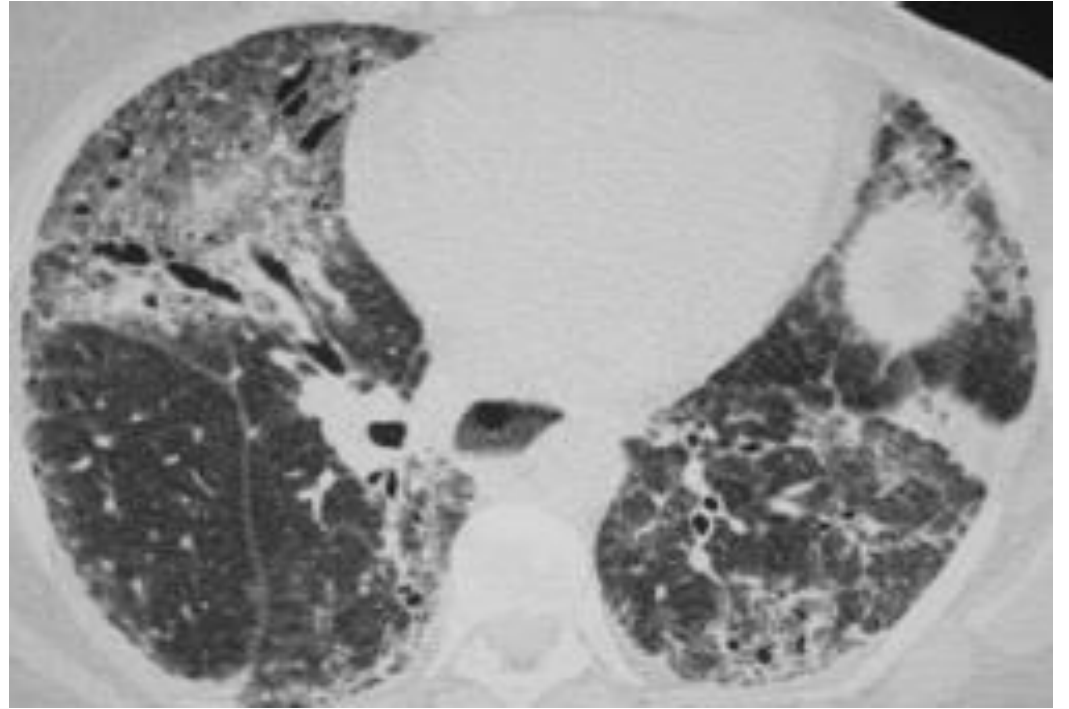
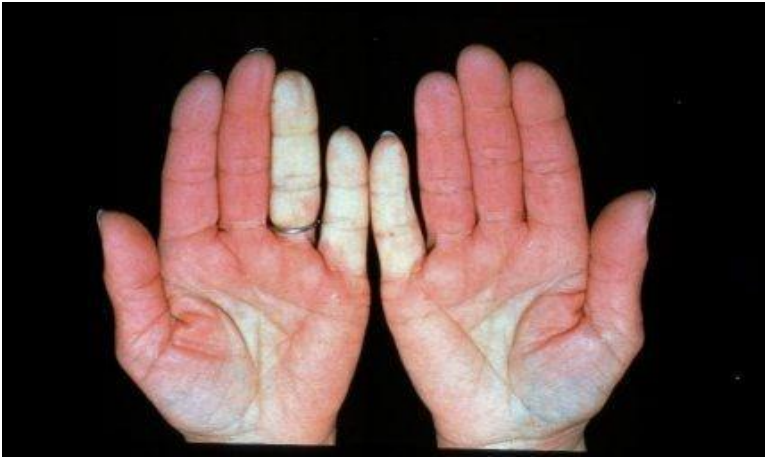
Associés aux atteintes  
neuro-psychiatriques +/-  
hépatiques

Forte spécificité

10-20% des LES

# Quizz ???





# Myosites inflammatoires et auto-anticorps

## Auto-Ac spécifiques

- anti-Mi2 (uniquement DM)
- anti-TIF1- $\gamma$  (paranéoplasiques)
- anti-t-RNA synthétase  
(Jo1,PL7,PL12,OJ,EJ,KS...)
- Myopathies nécrosantes
  - anti-SRP
  - anti-HMGCoA

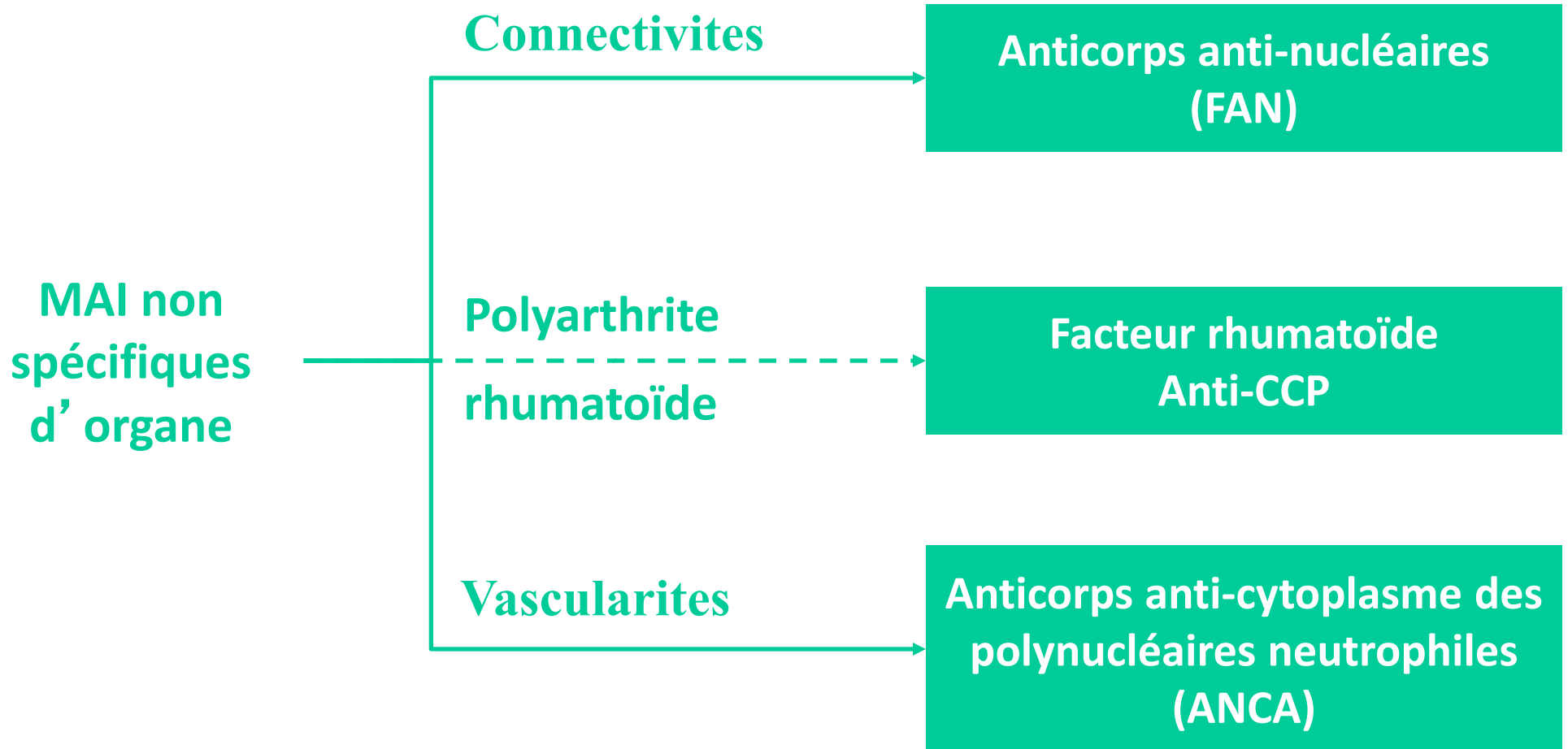
## Auto-Ac associés aux myosites

- anti-RNP
- anti PM-SCI
- anti-Ku
- anti-SSA





# Apport des auto-anticorps



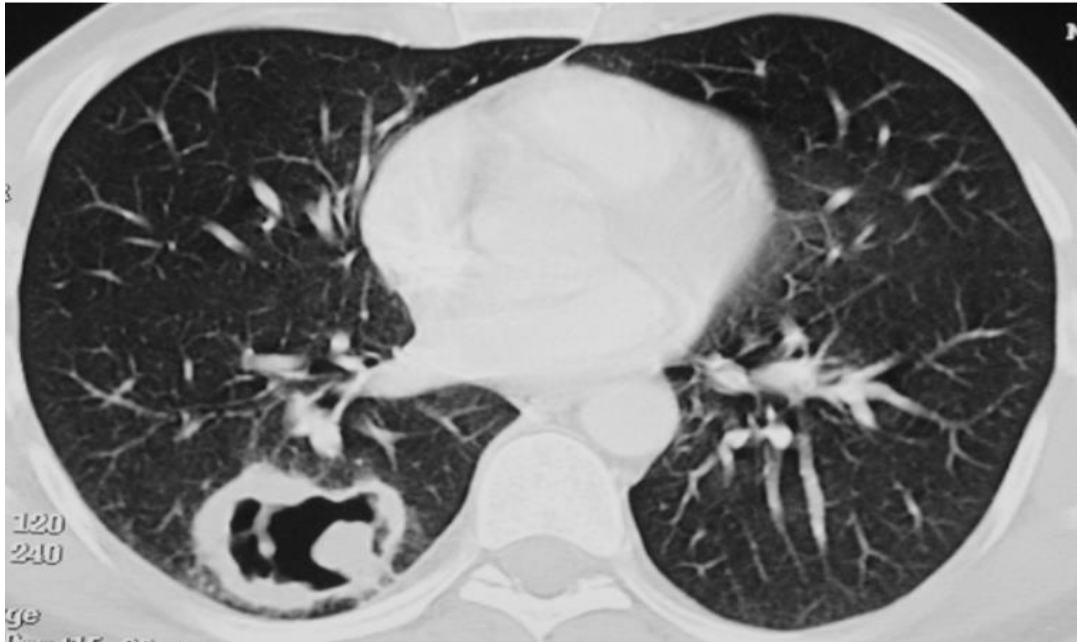
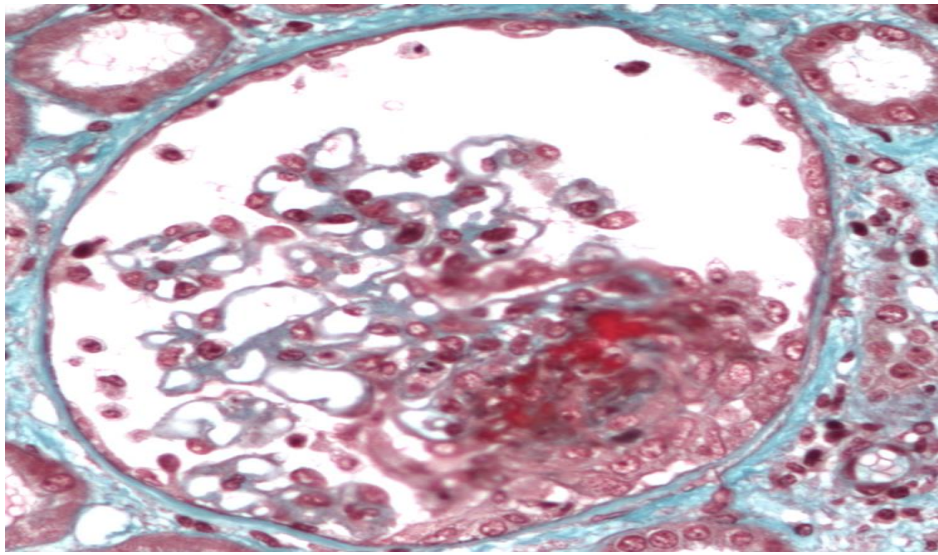
# Auto-anticorps et PR

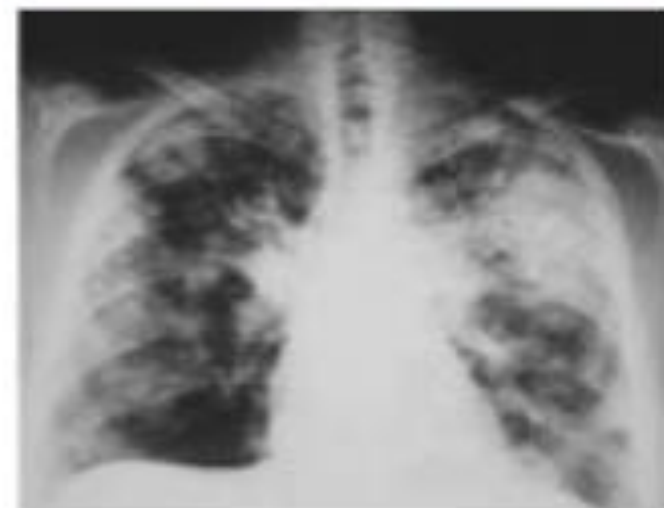
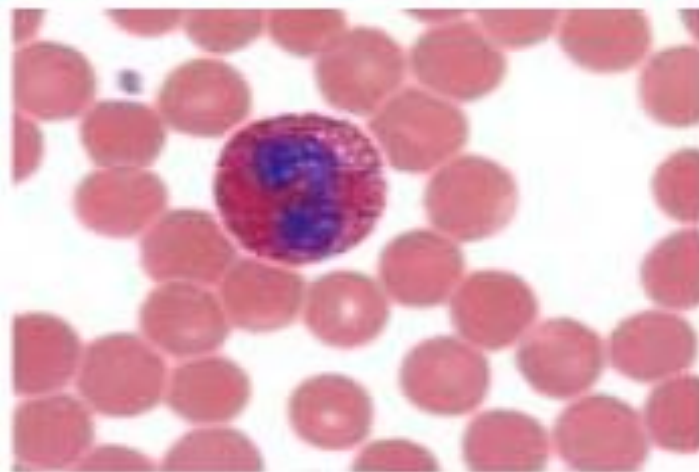
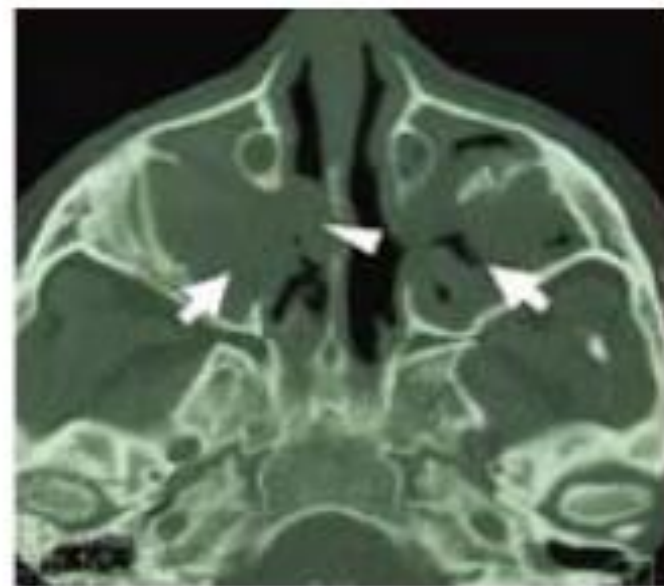
## Facteur rhumatoïde

- Immunoglobuline anti-IgG
- 70% des PR après 3 ans d'évolution
- Peu spécifique
  - 30% des LES
  - 40% des SSc
  - 10% des SpA
  - 5% des sujets âgés « porteurs sains »
  - ...

## Anticorps anti-CCP

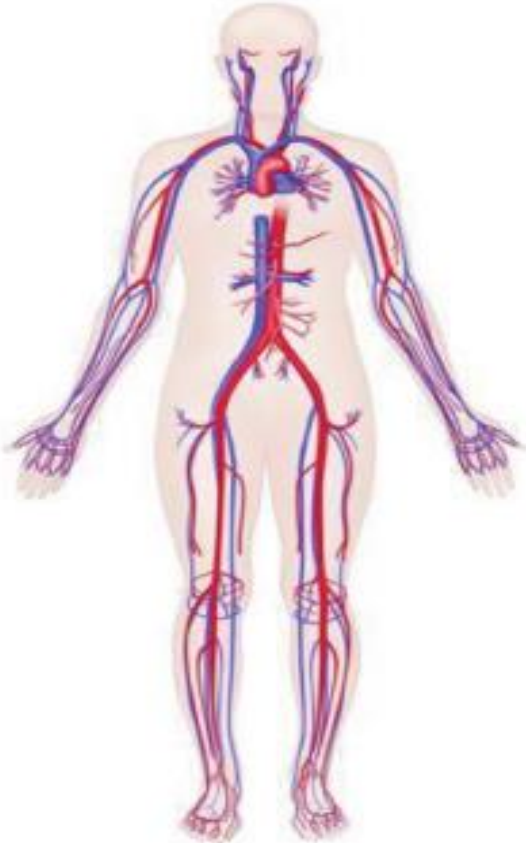
- La citrullination des AA est un mécanisme inflammatoire non spécifique de la PR
- A lieu dans la synoviale, les poumons, les nodules rhumatoïdes...
- Sensible et Spécifique



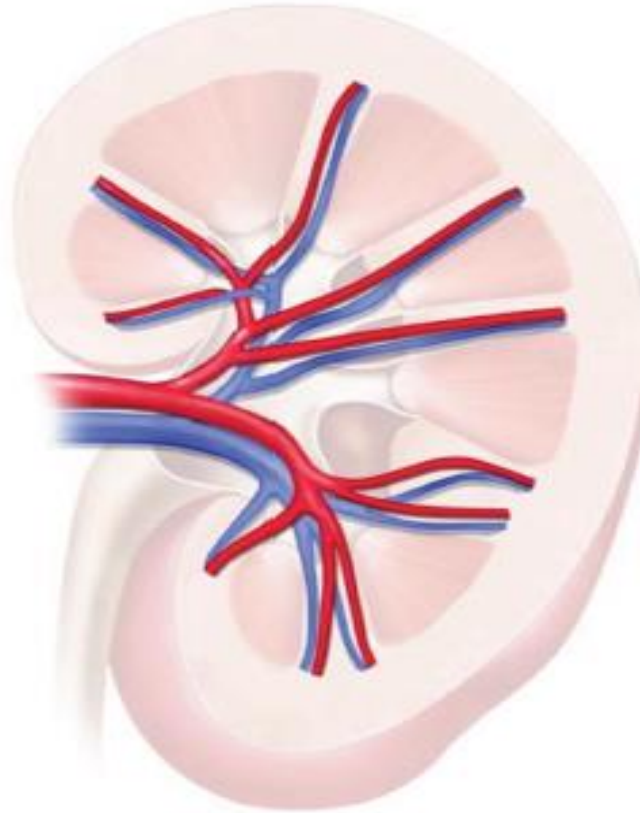


# Taille des vaisseaux atteints

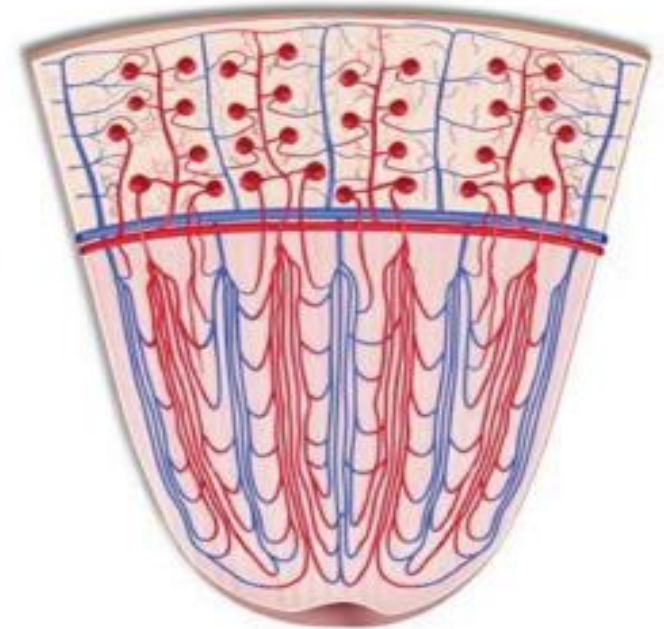
**Large Vessels**



**Medium Vessels**



**Small Vessels**

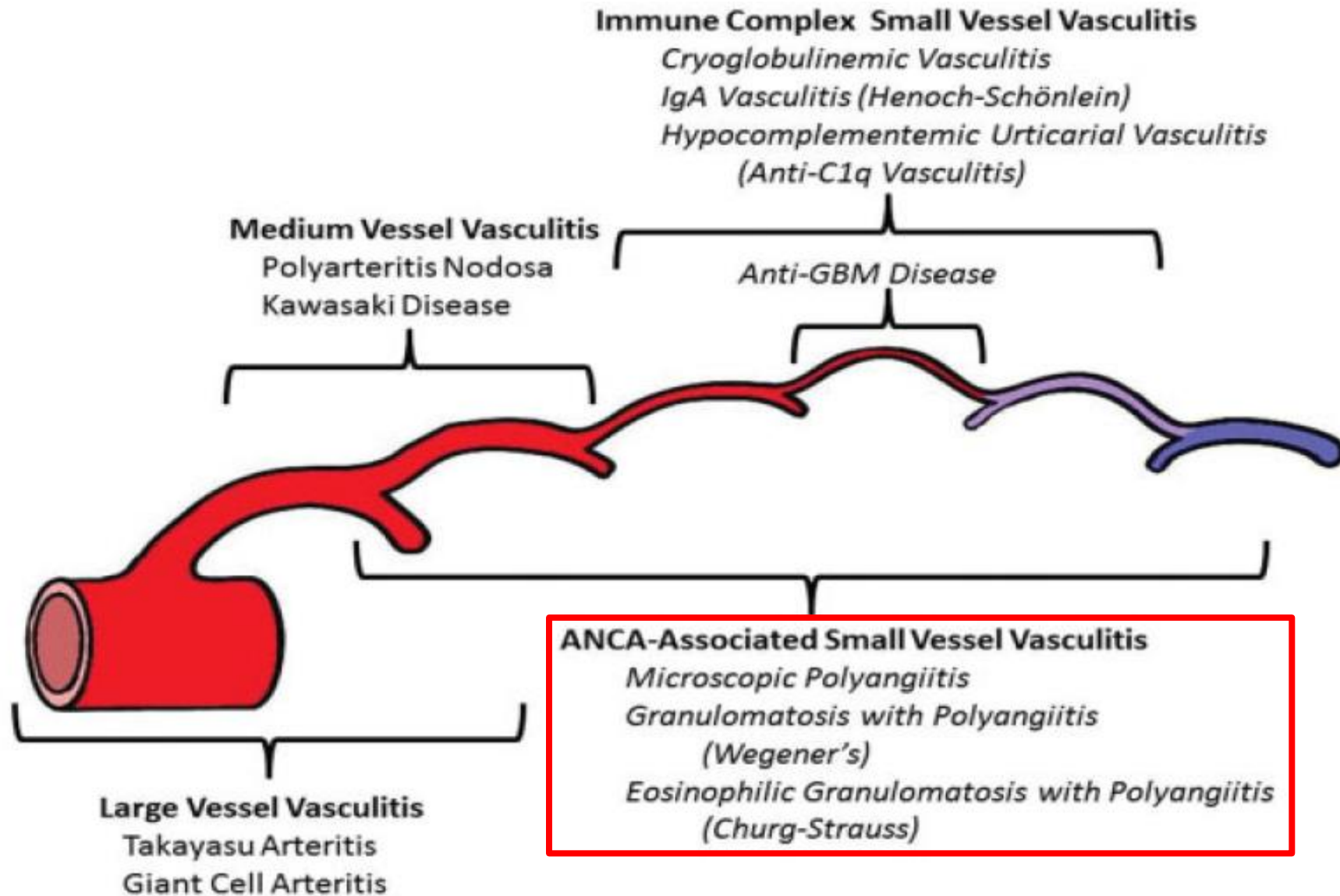


**Aorte et ses branches  
principales**

**Principales artères  
viscérales et leurs branches**

**Artérioles, capillaires  
et veinules**

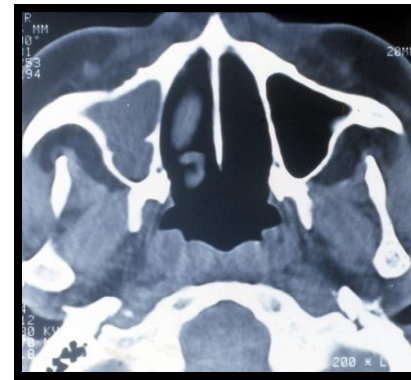
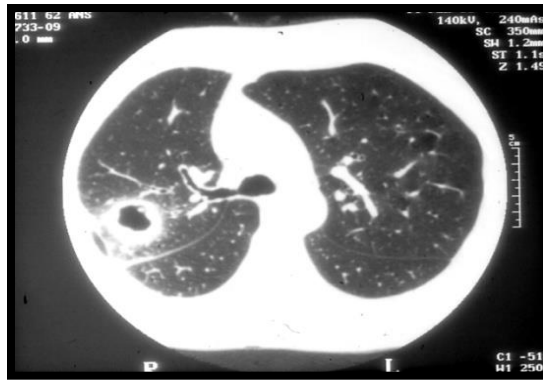
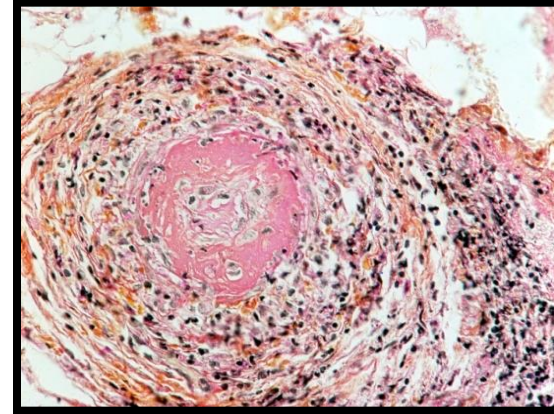
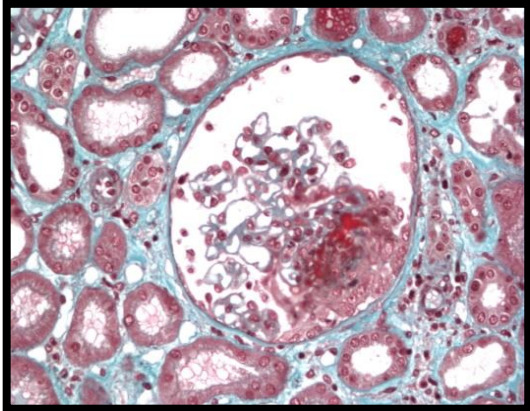
# Nomenclature de Chapel Hill 2012



# Vascularites ANCA-positives

**Nécrose de la paroi vasculaire et  
inflammation péri-vasculaire**

**Maladie systémique avec atteinte  
rénale et pulmonaire**



# Vascularites ANCA-positives

	<b>GPA</b>	<b>MPA</b>	<b>EGPA</b>
<b>Poumons</b>	<b>Nodules, infiltrats, HIA</b>	<b>HIA</b>	<b>Asthme sévère, infiltrats</b>
<b>Reins</b>	<b>GMRP</b>	<b>GMRP</b>	<b>Rare</b>
<b>ORL</b>	<b>Sinusite, otite, destructrice</b>	<b>0</b>	<b>Sinusite</b>
<b>Mononeuropathie multiple</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>++</b>
<b>ANCA</b>	<b>Anti-PR3</b>	<b>Anti-MPO</b>	<b>Anti-MPO ou 0</b>
<b>Autres</b>	<b>Oeil</b>	<b>0</b>	<b>PNE, cœur</b>



# ANCA

**IFI sur polynucléaires neutrophiles**

**Titre des ANCA**

**Aspect de la fluorescence**

*Cytoplasmique : c-ANCA*

*Péri-nucléaire : p-ANCA*

# ANCA

**IFI sur polynucléaires neutrophiles**

**Titre des ANCA**

**Aspect de la fluorescence**



**IDENTIFICATION**

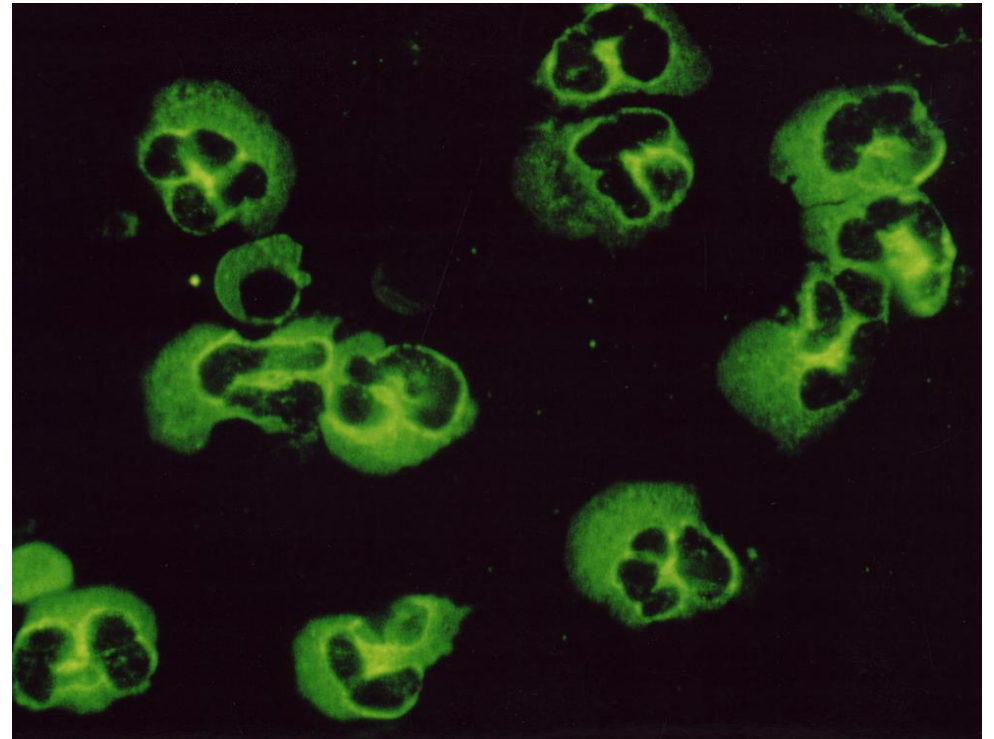
# ANCA

## Cytoplasmique

Anti-protéinase 3



Granulomatose  
avec polyangéite  
(Wegener)



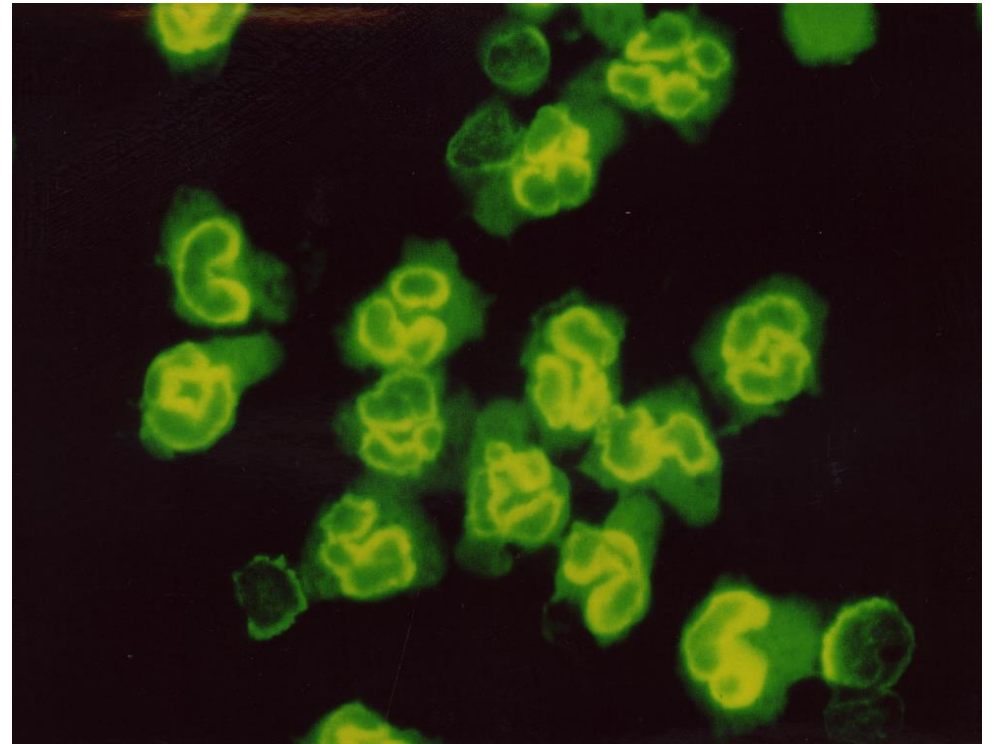
# ANCA

## Péri-nucléaire

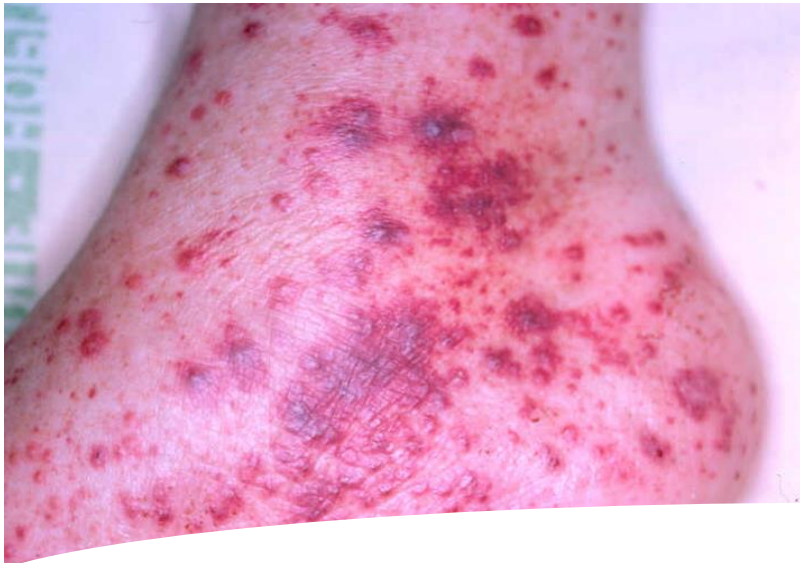
Anti-myéloperoxydase



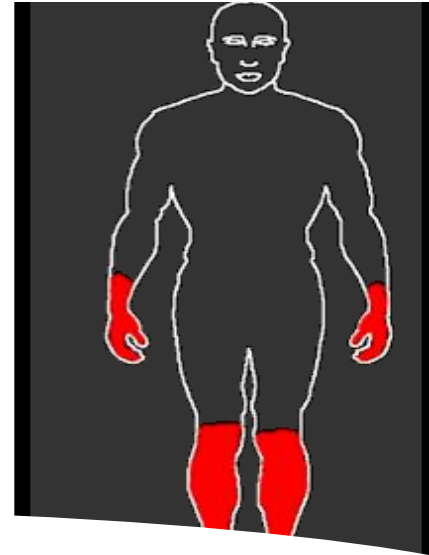
Polyangéite microscopique  
GEPA (Churg-Strauss)



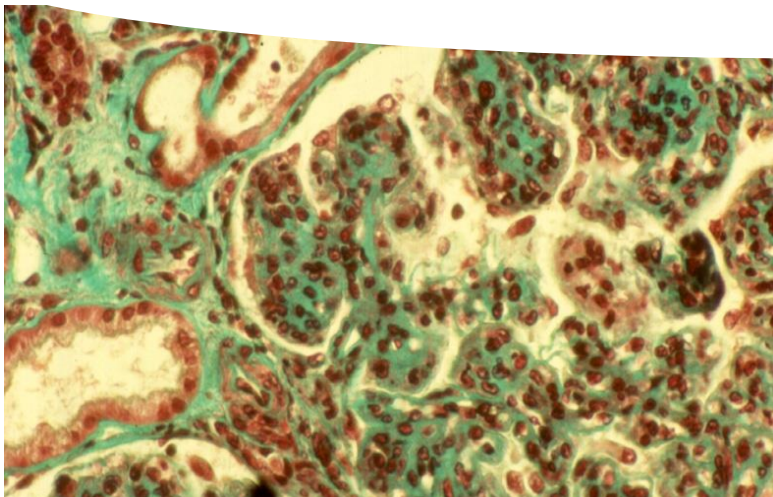
## Lésions cutanées



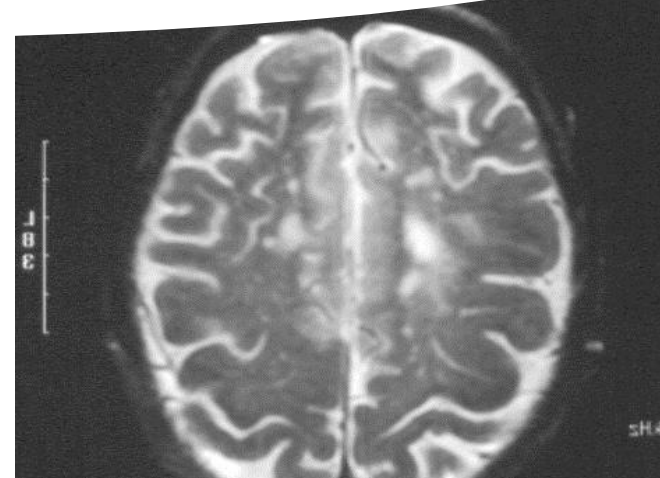
## Neuropathie



## Vascularite cryoglobulinémique



## Glomérulonéphrite



## Vascularite cérébrale

# Cryoglobulinémies

TYPE I  
(10-15%)



Ig monoclonale

**CRYO MONOCLONALE**

Lymphoproliférations B

TYPE II  
(50-60%)



IgM monoclonale  
+ IgG polyclonales

**CRYOGLOBULINEMIES MIXTES**

Infections chroniques +++ (VHC, VHB, ...)

Lymphoproliférations B

Maladies auto-immunes

Essentielle

TYPE III  
(30-40%)



IgM et IgG  
polyclonales

# Hépatopathies auto-immunes

Hépatites auto-immunes			Cirrhose biliaire primitive	Cholangite sclérosante
Type 1 (85%)	Type 2 (10%)	Type 3 (5%)		
Infiltrat lobulaire (LT, LB, plasmocytes) : « hépatite d'interface »			Petites voies VB	Atteinte gros troncs
Anti-muscle lisse (actine, vimentine)	Anti-microsomes (LKM1, LC1)	Anti-SLA	anti M2 anti Gp210 anti Sp100 anti-centromère	+/- ANCA (spec)
Intérêt diagnostique mais ne se substituent pas aux autres examens			Intérêt diagnostique et pronostique	Peu d'intérêt
CS + AZA			Ursolvan®	

# « Nouveaux auto-anticorps »

FAN  
ANCA





# « Nouveaux auto-anticorps »

FAN  
ANCA

Anti-PLA2R et GEM

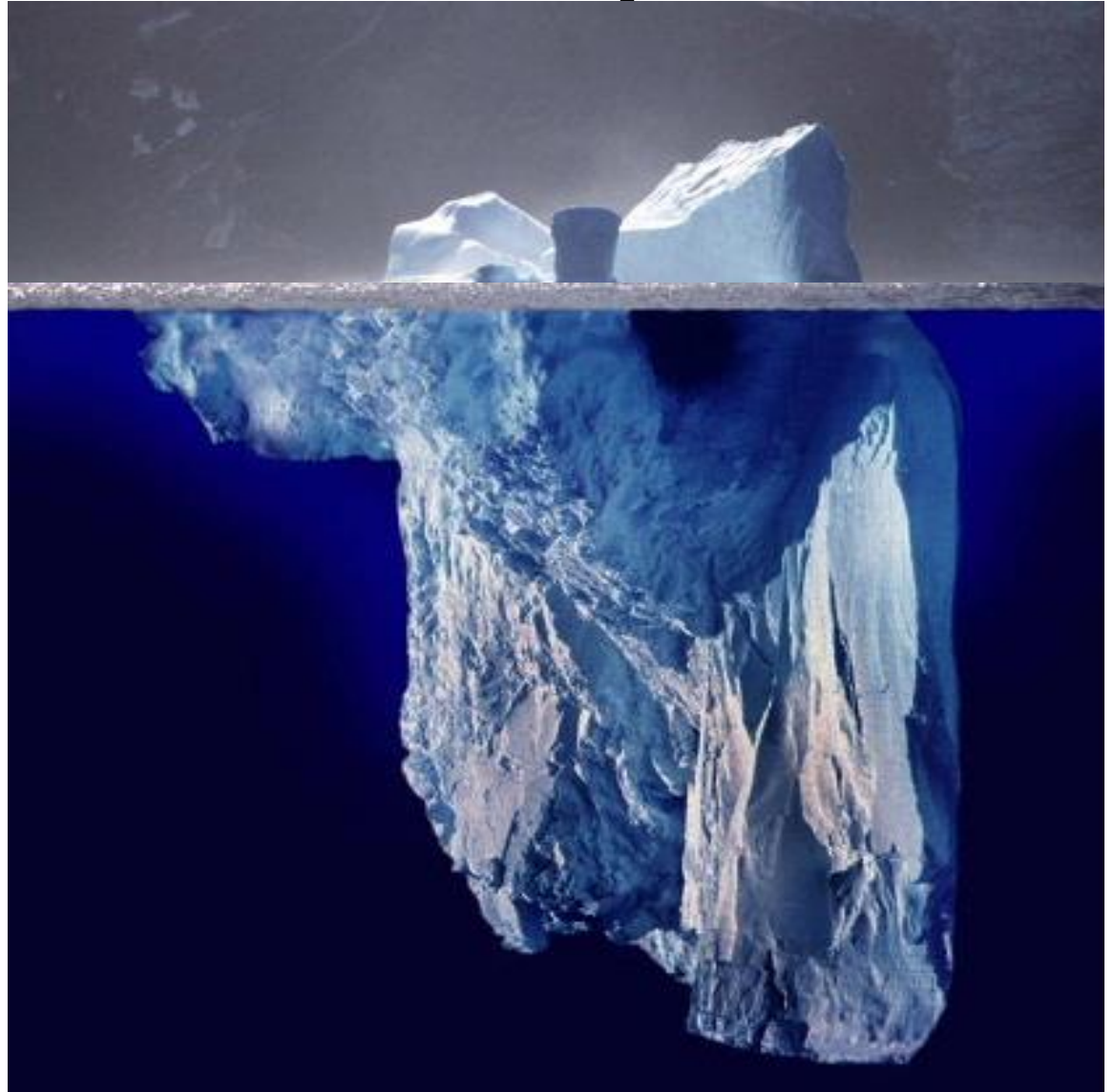
Anti-gangliosides et PRNA

Anti-MDA5 et DM amyopathique

IgG4 et FRP

Anti-NMDA et encéphalite  
limbique

...





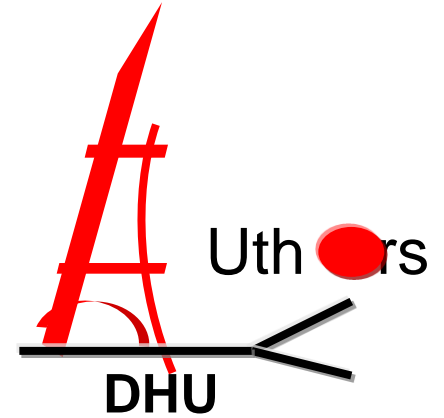
[www.vascularite.org](http://www.vascularite.org)





**CMR**  
CENTRE MALADIES RARES  
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES  
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS

Hôpital Cochin  
Paris



[www.maladiesautoimmunes-cochin.org](http://www.maladiesautoimmunes-cochin.org)

[www.vascularite.org](http://www.vascularite.org)

Alexis.regent@aphp.fr



**French  
Vasculitis  
Study  
Group**