

S O M M A I R E

Mise en évidence des anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque. <i>René-Louis HUMBEL, Nils-Olivier OLSSON</i>	1
Mise au point anticorps anti-Mi-2. <i>René-Louis HUMBEL</i>	3
Anticorps anti-GW182. <i>René-Louis HUMBEL</i>	5
Anticorps anti-DFS70/LEDGF/P75. <i>René-Louis HUMBEL</i>	6
« Oto-Immunologie ». Le point sur les autoanticorps anti-oreille interne. <i>René-Louis HUMBEL</i>	8
Anticorps antionconeuraux et syndrome neurologiques paranéoplasiques. <i>René-Louis HUMBEL</i>	10
Lexique	14
Calendrier des manifestations	19
Liste des membres	20

Mise en évidence des anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque

René-Louis HUMBEL, *Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie, L-4149 Esch-sur-Alzette, Luxembourg*
Nils-Olivier OLSSON, *CHU, Hôpital du Bocage, Dijon*

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques sont présents dans le sérum des patients atteints de gastrite A (gastrite atrophique du fundus) ou d'anémie de Biermer, alors que les anticorps anti-facteur intrinsèque ne sont produits que dans cette dernière affection. Les anticorps anti-cellules pariétales réagissent spécifiquement avec l'ATPase H⁺/K⁺, la pompe à protons, située au pôle apical des cellules pariétales de la muqueuse gastrique et qui assure la sécrétion de l'acide chlorhydrique dans l'estomac. C'est un hétérodimère constitué de deux sous-unités, une sous-unité α qui est responsable de l'activité enzymatique et une sous-unité β dont la fonction est surtout structurale. Les autoanticorps reconnais-

sent des épitopes présents sur la molécule native et, accessoirement, sur les sous-unités β et α . Les anticorps anti-cellules pariétales se recherchent surtout par immunofluorescence indirecte sur coupes d'estomac. Ces anticorps sont spécifiques d'organe mais non d'espèce. On peut donc utiliser aussi bien de l'estomac de rat ou de souris que de primate. Des réactions faussement positives sur l'estomac de rat peuvent être observées lorsque le sérum renferme des anticorps hétérophiles. Par contre, ces derniers ne marquent pas les cellules pariétales gastriques de souris ou de primate. Il faut enfin rappeler que les cellules pariétales sont très riches en mitochondries et que des anticorps contre ces dernières

entraînent aussi un marquage de ces cellules. L'interprétation est difficile lorsque les deux types d'autoanticorps coexistent dans le sérum. Il est actuellement possible d'identifier les anticorps par ELISA ou par immunodot en utilisant de l'ATPase H⁺/K⁺ isolée et purifiée à partir d'estomac de porc (Figure 1).

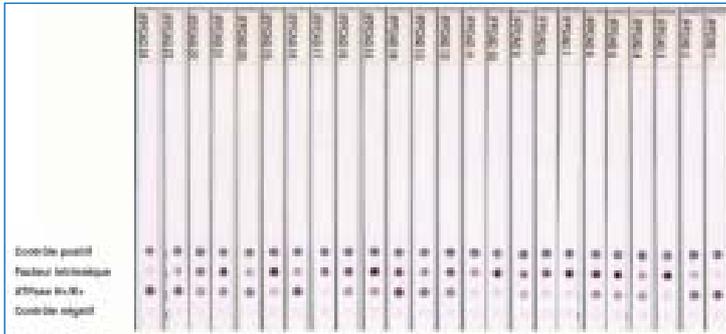


Figure 1 / Détection des anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-ATPase H⁺/K⁺ par immunodot (Gastritis DOT D-tek) dans 24 sérums.

Les anticorps anti-facteur intrinsèque (FI) sont produits au cours de l'anémie de Biermer. Le FI est une glycoprotéine de 50 kD, composé de 399 acides aminés et de 36 résidus d'hydrate de carbone. Il est sécrété, chez l'homme, par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Son rôle est de capter la vitamine B12 (vitB12) alimentaire pour assurer son absorption au niveau de l'intestin grêle. Pour cela, le FI comporte un site de liaison de haute affinité pour la vitB12, située au niveau de la portion C-terminale. C'est précisément près de ce site de liaison, à savoir la séquence comportant les acides aminés 251 à 265, que se fixent les anticorps anti-FI. Ces anticorps entravent dès lors la liaison de la vitB12 et ils sont dénommés anticorps de type I ou anticorps bloquants. Le complexe vitB12-FI est acheminé à l'intestin grêle pour son absorption. Au niveau de l'iléon terminal, se trouve un récepteur membranaire spécifique formé de deux protéines, la cubiline et la mégaline. La cubiline reconnaît la région N-terminale du FI, mais uniquement lorsque celui-ci est associé à la vitB12. Le complexe est alors internalisé par endocytose et subit une dégradation qui libère la vitB12. Il existe également des anticorps qui se lient au FI au niveau de son site de reconnaissance par la cubiline. Ceux-ci empêchent la liaison du complexe vitB12-FI au récepteur. Ils sont appelés anticorps de type II ou anticorps précipitants. Les deux types d'anticorps sont le plus souvent associés, mais chacun d'eux peut exister isolément, d'où l'intérêt de les mesurer simultanément. Les anticorps anti-FI ne peuvent pas être détectés par immunofluorescence sur les coupes d'estomac.

Le premier test utilisé pour la recherche des anticorps anti-FI est un dosage radioimmunologique (RIA) qui utilise la propriété des anticorps de bloquer la liaison de la vitamine B12 au FI. Le sérum est mélangé avec du FI purifié et fixé sur un support insoluble (microbilles de silice ou particules d'agarose). De la vitB12 radio-marquée (Cobalt 57) est alors ajoutée. La quantité de cette dernière qui a pu se fixer sur les particules de FI est inversement proportionnelle à la concentration en anticorps du sérum. En dehors du fait que cette technique utilise du matériel radioactif, il faut signaler qu'un traitement récent par la vitB12 entraîne des résultats faussement positifs étant donné que l'excès de vitB12 libre circulante se fixe sur le FI et inhibe la fixation de la vitB12 radiomarquée. Enfin, ce procédé ne reconnaît pas les anticorps anti-FI de type II. Les techniques immunoenzymatiques sont actuellement les plus utilisées. L'ELISA ou l'immunodot utilisent du FI immobilisé sur une plaque de polystyrène ou sur des bandelettes de nitrocellulose. L'antigène est du FI extrait à partir de muqueuse gastrique d'animaux ou, depuis peu, de FI humain obtenu par la technique recombinante. Ces techniques reconnaissent aussi bien les anticorps anti-FI de type I que ceux de type II.

ÉTUDE DES DIFFÉRENTES MÉTHODES

Quatre-vingt-cinq échantillons de sérums positifs, soit pour les anticorps anti-cellules pariétales en immunofluorescence (43), soit pour les anticorps anti-FI en immunodot (42), ont été sélectionnés dans la sérothèque du laboratoire. Tous ces échantillons ont été retestés par les techniques suivantes :

Anticorps anti-ATPase H ⁺ /K ⁺		
ELISA	ATPase H ⁺ /K ⁺ purifiée d'estomac de porc	PHARMACIA
Immunodot	même antigène	D-tek
Anticorps anti-facteur intrinsèque		
RIA	Inhibition de la liaison de la vitB12 (⁵⁷ Co) au FI purifié	DPC
ELISA	FI purifié d'estomac de porc	D-tek
ELISA	FI humain recombiné	ORGENTEC
Immunodot	FI purifié d'estomac de porc	D-tek

Résultats

Ils sont regroupés sur le Tableau 1.

Concernant les anti-cellules pariétales, 80 échantillons ont été trouvés positifs en immunofluorescence sur coupe d'estomac de rat et par immunodot avec l'ATPase H⁺/K⁺. Seul un des cinq échantillons négatifs en dot et en IFI a donné un résultat positif mais limite en ELISA ; le statut clinique de la malade correspondante n'est pas connu. Comme le montre la Figure 2, les résultats de l'ELISA de PHARMACIA et du dot de D-tek sont bien corrélés.

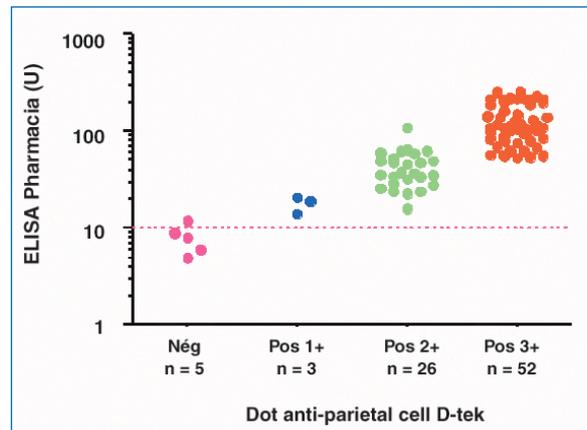


Figure 2 / Ac anti-ATPase H⁺/K⁺ : corrélation ELISA PHARMACIA / dot D-tek.

Pour les anticorps anti-FI, les quatre méthodes donnent des résultats positifs pour 50 échantillons et négatifs pour 26. L'examen hématologique a confirmé l'existence d'une anémie mégalo-blastique ou macrocytaire chez les 50 patients. Neuf résultats sont discordants.

	ANTI-FACTEUR INTRINSÈQUE RÉSULTATS DISCORDANTS			
	Dot D-tek	ELISA D-tek (N < 1,1)	ELISA ORGENTEC (N < 6,0)	RIA DPC (N < 1,0)
S5	nég	0,1	2,7	9,75
S18	nég	0,8	5,8	2,84
S21	nég	2,3	2,9	0,83
S28	nég	1,2	4,2	0,78
S49	pos faible	3,5	4,3	0,81
S72	positif	6,1	3,5	0,81
S1	nég	0,5	8,4	0,86
S23	nég	0,5	7,3	0,71
S47	nég	0,5	8,1	0,91

L'échantillon S5 est très fortement positif avec la technique de compétition RIA mais négatif avec les autres méthodes. Ce sérum renferme 70 000 pg de vitB12 et provient d'un patient ayant reçu des doses importantes de vitB12 à visée thérapeutique. Ces concentrations élevées en vitB12 libres sont bien connues pour leur interférence dans le test de compétition. L'échantillon S18, positif seulement en RIA, présente par contre un taux normal en vitB12. Les échantillons S49 et S72 sont nettement positifs avec la technique ELISA D-tek et faiblement positifs avec l'immunodot, ces deux méthodes utilisant du FI purifié. Trois échantillons sont faiblement positifs avec l'ELISA ORGENTEC utilisant le FI recombiné ; le diagnostic d'anémie de Biermer n'a pas pu être établi par l'examen hématologique chez ces trois patients.

Les résultats du dosage des anticorps anti-FI par les deux techniques ELISA d'ORGENTEC et de D-tek sont bien corrélés (Figure 3).

La présence d'anticorps anti-FI est associée à des anticorps anti-cellules pariétales dans 46 échantillons sur 50. L'absence d'anticorps pariétales dans les quatre derniers cas peut s'expliquer par une atrophie totale de la muqueuse de l'estomac et la disparition des cellules pariétales, et donc de l'antigène, stimulant la production des anticorps.

En conclusion, il existe une assez bonne concordance entre les différentes méthodes proposées pour la recherche des anticorps

anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque. L'immunodot présente l'avantage de pouvoir être utilisé pour des demandes ponctuelles ou les petites séries d'analyses.

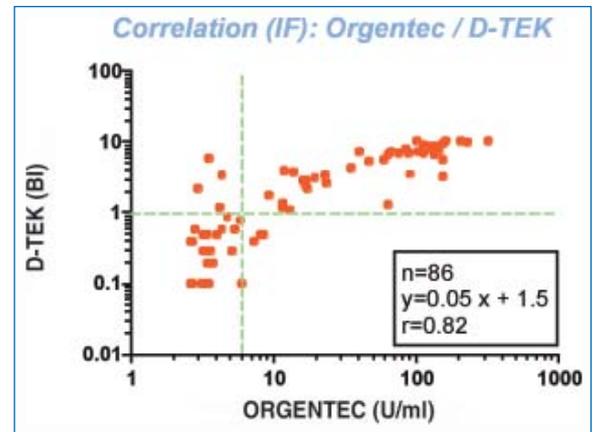


Figure 3 / Ac anti-FI par ELISA : corrélation ORGENTEC / D-tek.

Tableau 1 / Résultats positifs obtenus avec les différentes techniques de recherche des anticorps anti-ATPase H⁺/K⁺ et anti-facteur intrinsèque.

Sérums	Ac anti-ATPase H ⁺ /K ⁺			Ac anti-FI			
	IFI	ELISA PHARMACIA	Immunodot D-tek	Immunodot D-tek	RIA DPC	ELISA D-tek	ELISA ORGENTEC
CPG+/IFI (n = 43)	43	43	43	10	12	12	12
FI+/Dot (n = 42)	37	37	37	42	40	42	40

ELISA = Dosage immunoenzymatique ; FI = facteur intrinsèque ; IFI = immunofluorescence indirecte. RIA = Dosage radio-immunologique.

Mise au point : anticorps anti-Mi-2

RAPPEL HISTORIQUE

Les anticorps anti-Mi ont été décrits en 1976 par l'équipe de Morris Reichlin chez le patient Mi... atteint de dermatomyosite. Ces anticorps fixent le complément en présence d'un extrait de thymus de veau et, en immunodiffusion en gel, ils donnent deux lignes de précipitation distinctes, Mi-1 et Mi-2.

L'antigène Mi-1 est une protéine soluble des noyaux de thymus de veau dont le PM a été évalué à 150 kD. Les anticorps anti-Mi-1 précipitent également les fragments F(ab)² des immunoglobulines G et M du sérum et du lait de bovidés. Ils ne fixent pas le complément et leur présence n'est révélée que dans de rares cas de dermatomyosite. Par contre, on les a aussi observés dans le LED et la polyarthrite rhumatoïde. Ne présentant aucun intérêt clinique,

du fait de ce manque de spécificité et de sensibilité, les anticorps Mi-1 ont donc rapidement disparu de la pratique quotidienne. L'antigène Mi-2 a été purifié en 1985 par immunoaffinité pour être utilisé en immunodiffusion et en ELISA [7]. Les sérums anti-Mi-2 précipitent une protéine d'environ 230 kD à partir d'un extrait de cellules HeLa marquées par la méthionine 35S. L'identification de la protéine a été réalisée en 1995 par les équipes de Seelig [5] et celles de Ge [3] qui démontrèrent une activité hélicase. Par criblage d'une banque de cDNA, les anticorps anti-Mi-2 ont permis d'isoler un gène codant pour une protéine de 218 kD mais migrant en électrophorèse en gel de polyacrylamide comme un composant de 235 kD. Cette protéine comporte plusieurs domaines spécifiques, en particulier un domaine à activité

ATPase/hélicase et un domaine de liaison à la chromatine (*Figure 1*), ce qui permet de la classer dans la famille des protéines CHD (Chromodomain Helicase DNA-binding proteins). En 1996, l'équipe de Seelig identifie 2 isoformes de Mi-2, Mi-2-alpha (ou CHD3) avec un PM de 240 kD et Mi-2-bêta (ou CHD4) avec un PM de 235 kD [6]. Les sérums anti-Mi-2 reconnaissent les deux protéines, leurs régions N-terminales étant identiques à 68 % et correspondant à la région épitope pour les autoanticorps.

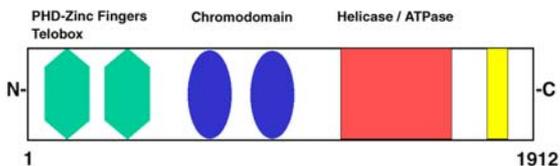


Figure 1 / Structure de la protéine Mi-2.

RÔLE DE L'ANTIGÈNE Mi-2

La protéine Mi-2 fait partie du complexe NuRD, un complexe multiprotéique, qui catalyse le processus de remodelage du nucléosome et rend l'ADN nucléosomique accessible aux facteurs de transcription (*Figure 2*). Les deux constituants essentiels sont l'histone-désacétylase qui entraîne une rupture de la liaison des histones avec l'ADN et l'ATPase/hélicase Mi-2 qui joue un rôle critique pour le remaniement de l'organisation nucléosomique [8].

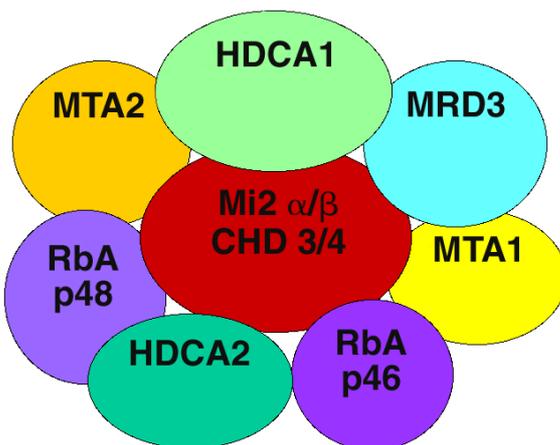


Figure 2 / Le complexe NuRD : Nucleosome Remodeling histone Deacetylase complex.

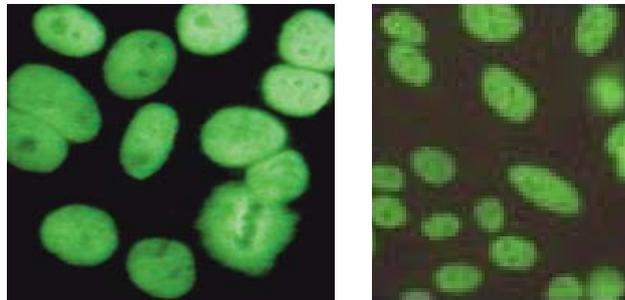
ANTI-Mi-2 ET DERMATOMYOSITE

Les anticorps anti-Mi-2 se sont avérés très spécifiques de la dermatomyosite, bien que leur fréquence ne soit pas très élevée. Il semble bien que la présence d'anti-Mi-2 caractérise une forme particulière, auto-immune, de la dermatomyosite. Ils sont totalement absents dans les dermatomyosites associées aux néoplasies [4]. Les fréquences rapportées avec l'utilisation de l'immunodiffusion en gel varient de 6 à 16 % [2]. Dans une étude multicentrique européenne portant sur 181 patients atteints de dermatomyosite, la fréquence des anti-Mi-2 recherchés par ELISA était de 21 % [1]. Une fréquence plus élevée (21-33 %) a été rapportée par un groupe d'auteurs ayant utilisé l'immunoblotting avec des protéines Mi-2 recombinées. Mais dans cette population « positive », les auteurs y ont inclus des patients pour lesquels la recherche des anticorps antinucléaires sur cellules HEP-2 était négative (!) [4].

RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-Mi-2

La présence d'anticorps anti-Mi-2 peut être révélée par la recherche classique des anticorps antinucléaires par immunofluorescence sur cellules HEP-2. Ils donnent sur les noyaux de ces cellules un marquage très caractéristique, très finement granulaire et très dense. Un examen microscopique au fort grossissement

peut être nécessaire pour différencier cet aspect d'une image homogène. La chromatine des cellules en prophase est faiblement marquée, avec un aspect flou ; par contre, elle est négative en métaphase. Les noyaux des cellules en phase G1, juste après la cytotérière, sont plus fortement marqués que ceux des cellules interphasiques G0 (*Figures 3 et 4*).



l'immunodiffusion en gel, selon la technique d'Ouchterlony, met en évidence une ligne de précipitation entre le sérum anti-Mi-2 et un extrait concentré de thymus de lapin (par exemple, un extrait soluble de poudre acétonique de thymus de lapin Pel-Freez titrant 150 mg protéines/ml). Pour l'identification des anticorps, il faut comparer les lignes de précipitation avec un sérum de référence anti-Mi-2.

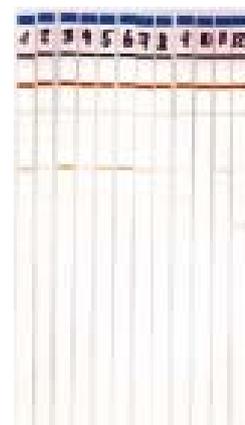
L'immunoblotting (Western blot) est réalisable avec un extrait de cellules HeLa dont les protéines sont séparées dans un gel de polyacrylamide à 7,5 % pour assurer une migration suffisante des protéines de PM élevés dans le gel. Les anticorps anti-Mi-2 marquent une ou deux bandes très rapprochées à 235-240 kD, correspondant aux protéines Mi-2α et Mi-2β. Un sérum de lapin anti-Mi-2, ainsi que des sérums de chèvre anti-Mi-2α et anti-Mi-2β, disponibles dans le commerce (Santa Cruz Biotechnologies), permettent de localiser les protéines correspondantes (*Figure 5*). Il existe actuellement des bandelettes de Western blot prêtes à l'emploi pour la recherche des anti-Mi-2 (EUROIMMUN).



Ligne 1 : Anti-sérum de lapin anti-Mi-2 (Santa Cruz Biotechnologies). Lignes 2 à 7 : Sérums de patients atteints de dermatomyosite.

Figure 5 / Détection des anticorps anti-Mi-2 par western blot avec un extrait de cellules HeLa.

Enfin, un immunodot est commercialisé depuis peu pour la recherche des anti-Mi-2 (*Figure 6*). Il utilise comme antigène une protéine Mi-2 recombinée (Myositis-LIA, IMTEC).



Lignes 1 à 12 : Sérums de patients atteints de dermatomyosite.

Figure 6 / Immunodot anti-Mi-2 (IMTEC).

Références

- [1] BROUWER R, HENGSTMAN GJD, VREE EGBERTS W, EHRFELD H, BOZIC B, GHIRARDELLO A *et al.*
Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis.
Ann Rheum Dis 2001 ; 60 : 116-23.
- [2] DUNCAN AG, RICHARDSON JB, KLEIN JB, TARGOFF IN, WOODCOCK TM, CALLEN JP.
Clinical, serologic and immunogenetic studies in patients with dermatomyositis.
Acta Derm Venereol 1991 ; 71 : 312-6.
- [3] GE Q, NILASENA DS, O'BRIEN CA, FRANK MB, TARGOFF IN.
Molecular analysis of a major antigenic region of the 240 kD protein of Mi-2 autoantigen.
J Clin Invest 1995 ; 96 : 1730-7.
- [4] ROUX S, SEELIG HP, MEYER O.
Significance of Mi-2 autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis.
J Rheumatol 1998 ; 25 : 395-6.
- [5] SEELIG HP, MOOSBRUGGER I, EHRFELD H, FINK T, RENZ M, GENTH E.
The major dermatomyositis-specific Mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation.
Arthritis Rheum 1995 ; 38 : 1389-99.
- [6] SEELIG HP, RENZ M, TARGOFF IN, GE Q, FRANK MB.
Two forms of the major antigenic protein of the dermatomyositis-specific Mi-2 autoantigen.
Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 1769-71.
- [7] TARGOFF IN, REICHLIN M.
The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis.
Arthritis Rheum 1985 ; 28 : 796-803.
- [8] WANG HB, ZHANG Y.
Mi2, an auto-antigen for dermatomyositis, is an ATP-dependent nucleosome remodeling factor.
Nucleic Acid Res 2001 ; 29 : 2517-21.

Anticorps anti-GW182

René-Louis HUMBEL, *Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie, L-4149 Esch-sur-Alzette, Luxembourg*

Cet anticorps a été décrit initialement par Theophany Eystathioy *et col.* en 2002 chez une femme de 49 ans souffrant d'une polyneuropathie sensitivomotrice [1]. En immunofluorescence sur cellules HEp-2, il se manifeste par un marquage cytoplasmique constitué de grains de diamètre moyen, rares dans les cellules en phase G1 et plus nombreux et plus intenses dans les cellules en fin de phase S et G2 (*Figure 1*). Par criblage d'une banque de cDNA, le sérum de la patiente a permis d'isoler un gène codant pour une protéine de 182 kD qui se caractérise par sa richesse particulière en résidus glycine (G) et tryptophane (W), ce qui lui a fait donner le nom de protéine GW182.

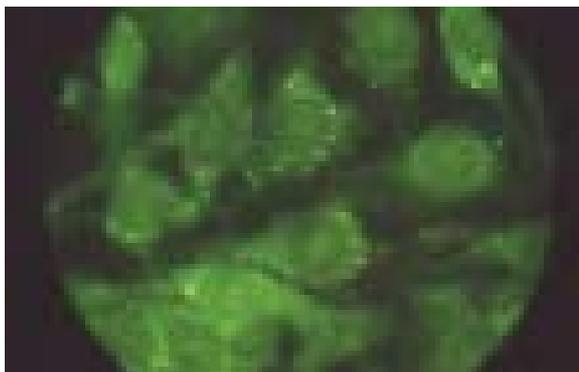


Figure 1 / Anticorps anti-GW182 en IFI sur HEp-2.

LA PROTÉINE GW182

C'est une protéine composée de 1 709 résidus d'acides aminés qui a la particularité de comporter une longue séquence de près de 1 000 résidus GW, contenant 60 résidus de tryptophane, dont 39 sont adjacents à des résidus de glycine. Elle comporte également une séquence RRM, domaine de liaison à l'ARN (RNA recognition motif) (*Figure 2*). Elle est présente dans le cytoplasme sous forme d'une ribonucléoprotéine dans des organites qui ont été dénommés GW Bodies [2].

Les autoanticorps anti-GW182 reconnaissent de multiples épitopes répartis sur l'ensemble de la protéine, les domaines GW, non-GW et l'extrémité C-terminale.

PROTEIN GW182

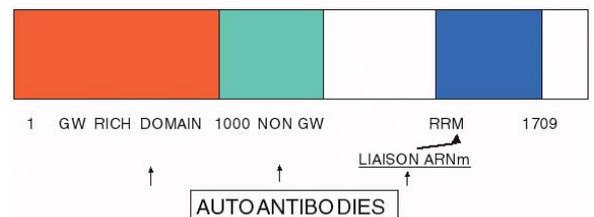


Figure 2 / Structure de la protéine GW182.

La protéine GW182 joue un rôle important dans le métabolisme de l'ARN messager auquel elle s'associe activement : elle assure sa stabilité et contrôle sa dégradation.

ASSOCIATIONS CLINIQUES

Les anticorps anti-GW182 ont été décrits dans des affections très diverses :

- ▶ Polyneuropathie sensitive
- ▶ Ataxie
- ▶ Arthralgie
- ▶ Eruption cutanée
- ▶ Lymphome
- ▶ Insuffisance rénale
- ▶ Hypergammaglobulinémie
- ▶ Diabète
- ▶ Connectivite indifférenciée
- ▶ Maladie de Sjögren
- ▶ Lupus érythémateux disséminé

Ces résultats ont été obtenus par immunofluorescence, ELISA, immunoblot et plus récemment par la technologie Luminex®, en utilisant des microbilles recouvertes de la protéine GW182 recombinée.

Références

[1] EYSTATHIOY T, CHAN EKL, TAKEUCHI K, MAHLER M, LUFT LM, ZOCHODNE DW *et al.*

Clinical and serological association of autoantibodies to GW bodies and a novel cytoplasmic autoantigen GW182. *J Mol Med* 2003 ; 81 : 811-8.

[2] CHAN EKL.

Autoantibody target GW bodies – cytoplasmic foci of mRNA decay and regulatory functions. In: From animal models to human genetics: research on the induction and pathogenicity of autoantibodies. Reports of the 7th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on September 1-4, 2004. Lengerich : Pabst Science Publishers 2004 : p. 203-8.

Anticorps anti-DFS70/LEDGF/P75

René-Louis HUMBEL, *Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie, L-4149 Esch-sur-Alzette, Luxembourg*

La première description de cet autoanticorps a été faite par Ochs *et col.* en 1994. Il se révèle en immunofluorescence sur cellules HEp-2 par un marquage granulaire dense des noyaux en interphase ainsi que des chromosomes condensés dans les cellules en mitose. C'est cet aspect particulier qui lui a valu son appellation de DFS pour Dense Fine Speckles (*Figure 1*). En immunoblot, les anticorps réagissent avec une protéine des noyaux de cellules MOLT-4, d'environ 70 kD, ce qui a conduit à l'appellation de DFS-70. Le sérum du patient a ensuite été utilisé pour cribler une banque d'expression de cDNA d'une lignée de cellules du cancer de la vessie. Ceci a conduit à isoler un gène codant pour une protéine dont la séquence est identique à celle du coactivateur de transcription p75, également décrit sous le nom de Lens Epithelium-Derived Growth Factor p75 (LEDGF/p75). Cette protéine recombinée est utilisable pour l'ELISA.

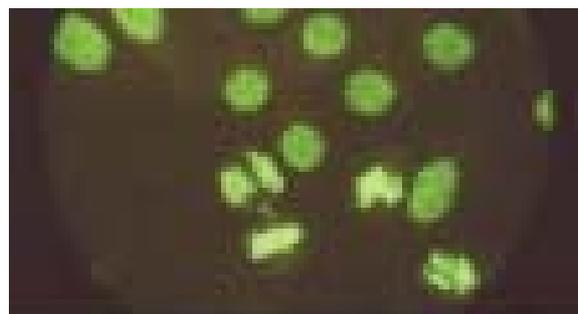


Figure 1 / Anticorps anti-DFS70/LEDGF/p75 en IFI sur cellules HEp-2.

LA PROTEINE LEDGF/p75

La protéine LEDGF/p75 est une protéine de la famille des HDGF, Hepatoma-derived growth factors [1]. Elle comporte au niveau de l'extrémité N-terminale une séquence riche en résidus proline et tryptophane (PWWP) qui est commune aux protéines associées à la chromatine et qui est impliquée dans la croissance cellulaire et la transcription. Au centre de la molécule, se trouvent un domaine NLS (Nuclear Localization Signal) assurant la liaison au

noyau cellulaire, un domaine Tat-like, le transactivateur de la transcription, un domaine HTH (Helix-Turn-Helix), un domaine AT-hook et enfin une séquence BLZ ou basique leucine-zipper (agrafe à leucine). Ces derniers domaines sont communément présents dans les facteurs de transcription et dans les protéines se liant à l'ADN ou à d'autres protéines. Sur l'extrémité C-terminale de la protéine, se trouve une séquence HRP qui présente une homologie avec les autres protéines de la famille des HDGF (*Figure 2*).

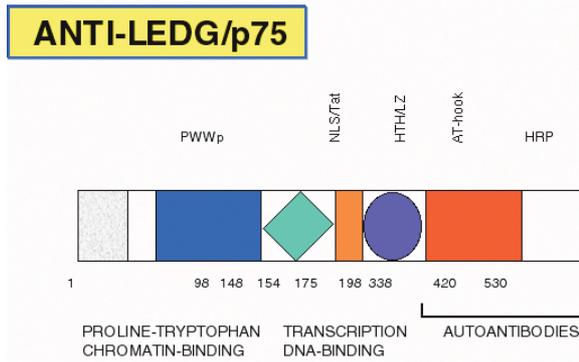


Figure 2 / Structure de la protéine LEDGF/p75.

La protéine LEDGF/p75 est impliquée dans la régulation transcriptionnelle et la protection cellulaire contre l'apoptose induite par le stress cellulaire. Dans le cycle réplcatif du VIH-1, par exemple, le gène LEDGF est surexprimé et la protéine LEDGF/p75 est essentielle dans le phénomène d'intégration stable du virus (en interaction avec l'intégrase) dans le génome de l'hôte. L'effet protecteur contre le stress apoptotique est le fait de la liaison de la protéine LEDGF/p75 aux éléments de stress par transactivation des protéines du stress. Lors de l'apoptose, elle est clivée par les capases 3 et 7 en fragments qui n'ont plus d'effet protecteur.

Les déterminants antigéniques de la protéine LEDGF/p75 ont été localisés au niveau de l'extrémité C-terminale de la molécule et sur une séquence couvrant les résidus d'acides aminés 326 à 486.

ASSOCIATIONS CLINIQUES

La première description en 1994 des anticorps anti-LEDGF/p75 concernait un patient atteint de cystite interstitielle, une maladie

inflammatoire chronique de la vessie. Dans la même étude, ces anticorps ont été retrouvés chez plusieurs autres patients atteints de la même affection (24/96). Dans une seconde étude publiée en 2000 par la même équipe, ces anticorps ont surtout été retrouvés chez des patients atteints de troubles allergiques : dermatite atopique (29 %) et asthme (16 %). Depuis, plusieurs publications ont rapporté l'existence d'anticorps anti-DFS-70 par immunofluorescence, par immunoblotting ou ELISA avec la protéine LEDGF/75 recombinée, dans de nombreuses situations pathologiques, mais également chez des sujets normaux (Tableau 1), avec des titres parfois très élevés [2]. Les anticorps appartiennent essentiellement à la classe des immunoglobulines G. Leur avidité, mesurée en fonction de leur dissociabilité par le chlorure de sodium 1 et 1,5 M, est faible chez les sujets sains.

Tableau 1 / Fréquence des anticorps anti-DFS70 (IFI) et anti-LEDGF/p75 (W.-BLOT, ELISA) (d'après la littérature).

Dermatite atopique	30 – 71 %
– avec cataracte	100 %
Asthme	16 %
Sarcoidose	25 %
Ophthalmie sympathique	71 %
Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada	67 %
Maladies infectieuses	7 %
Néoplasies	4 %
– cancer de la prostate	22 %
Maladies auto-immunes systémiques	18 %
Arthralgies, fibromyalgie	26 %
– syndrome de fatigue chronique	3 %
Maladies diverses	18 %
Sujets sains	21 %
Donneurs de sang	5 %

Références

[1] BROWN-BRYAN TA, DANIELS T, CASIANO CA. Autoimmunity to the survival protein LEDGF/p75 in inflammatory disorders and cancer: clinical and biological aspects. In: From animal models to human genetics: research on the induction and pathogenicity of autoantibodies. Reports of the 7th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on september 1-4, 2004. Lengerich : Pabst Science Publishers ; 2004, p. 209-27.

[2] LESER PG, DELLAVANCE A, BARBOSA SH, GUI S G, RODRIGUES SH, SATO EI, ANDRADE LEC. Distinctive features of antinuclear antibodies observed in health and in subjects with autoimmune rheumatic diseases. In: From animal models to human genetics: research on the induction and pathogenicity of autoantibodies. Reports of the 7th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on september 1-4, 2004. Lengerich : Pabst Science Publishers ; 2004, p. 493-509.

REFERENCES

« Oto-Immunologie »

Le point sur les autoanticorps anti-oreille interne

René-Louis HUMBEL, *Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie, L-4149 Esch-sur-Alzette, Luxembourg*

L'étiologie auto-immune de certaines surdités de perception a été évoquée dès 1958 à partir de l'observation de patients atteints d'une surdité brusque, bilatérale et récidivante. Le concept de « surdité neurosensorielle auto-immune » (SNA) est définitivement établi par MacCabe en 1979. Celle-ci se manifeste dans la tranche d'âge comprise entre 30 et 50 ans avec une légère prédominance chez les femmes. Elle est bilatérale, mais souvent asymétrique et quelquefois seulement unilatérale initialement. Elle évolue en quelques semaines ou quelques mois sur un mode fluctuant. Des vertiges peuvent être associés à la surdité et créer alors des tableaux rentrant dans le cadre de la maladie de Ménière (MM). Le traitement est basé sur la corticothérapie au long cours et en cas d'échec, sur les immunosuppresseurs.

Au cours des 10 dernières années, de nombreuses équipes ont tenté de préciser la nature auto-immune de ces atteintes de l'oreille interne, d'abord par la recherche de marqueurs auto-immuns et en particulier des autoanticorps, ensuite par l'étude des modèles animaux après induction de maladies auto-immunes de l'oreille interne. Ces recherches ont démontré que des réactions auto-immunes spécifiques de l'oreille interne peuvent induire des lésions cochléo-vestibulaires.

La recherche d'autoanticorps spécifiques des tissus de l'oreille interne a suscité de nombreux travaux. L'immunofluorescence indirecte a été initialement utilisée entre 1980 et 1990, sur des coupes d'os temporal humain ou de bœuf, de labyrinthe de rat ou de hamster ou encore d'oreille interne de fœtus humain. Cette technique est de réalisation et d'interprétation très délicates, en particulier en raison d'une fluorescence non spécifique des tissus. C'est pourquoi la technique la plus employée est le Western blot ou immunoblot, utilisant comme source antigénique un extrait total d'oreille interne, généralement de bœuf ou de cobaye, plus rarement d'origine humaine. Cette technique a conduit à la mise en évidence de nombreuses protéines réagissant avec les anticorps des malades atteints de SNA ou de MM. Un petit nombre de ces protéines a pu être peu à peu caractérisé sur le plan moléculaire grâce à l'isolement de leur gène. Certaines de ces protéines sont spécifiques des tissus intra-auriculaires. D'autres antigènes potentiels, autres que des protéines, ont également été évoqués, et en particulier des glycolipides, dont la structure s'apparente à des glycoconjugués présents dans les tissus de l'oreille interne.

LES ANTICORPS ANTI-COLLAGÈNE

Les anticorps les plus anciennement rapportés dans les SNA et la MM sont les anticorps anti-collagène II. Ceux-ci sont retrouvés chez 5 à 40 % des malades suivant les études. Ces dernières ont le plus souvent été menées en utilisant l'ELISA et différentes préparations de collagène II. Pour notre part, nous avons pu mettre en évidence des différences sensibles lors de la recherche des anticorps anti-collagène II en fonction de l'origine animale du collagène II. Le collagène II est le collagène le plus abondamment exprimé dans la structure de l'oreille interne, et en particulier au niveau de la membrane tectoriale, qui recouvre l'organe de Corti. Il est également présent, mais en quantité moindre, dans le ligament spiral et le limbus spiral. Le collagène II est le collagène spécifique

du cartilage, de même d'ailleurs que les collagènes IX et XI, contre lesquels on a également décrit la présence d'autoanticorps. C'est pourquoi on retrouve aussi les anticorps anti-collagène II dans d'autres pathologies du cartilage, en particulier la polychondrite atrophiante, la polyarthrite rhumatoïde, et également l'arthrose. La participation des anticorps anti-collagène II aux atteintes de l'oreille interne est évoquée par l'expérimentation animale. L'immunisation du cobaye par le collagène II induit des lésions de l'oreille interne, en particulier de l'organe de Corti, et les lésions histologiques ressemblent à celles que l'on observe dans la MM.

ANTICORPS ANTI-LAMININE

Ils ont été découverts en 1989 avec une fréquence très élevée dans des surdités très diverses et la MM. La technique utilisée était un ELISA et l'antigène de la laminine de souris. Ces anticorps reconnaissent l'épitope Gal-1,3-Gal qui n'est présent que sur la laminine de souris, mais non sur la laminine humaine. D'autre part, cette séquence Gal est aussi présente sur de nombreuses glycoprotéines parasitaires et virales, ce qui peut expliquer la présence d'anticorps au cours de nombreuses maladies infectieuses. Ils ne présentent donc, vraisemblablement, aucun intérêt dans le diagnostic d'un SNA ou d'une MM.

ANTICORPS ANTI-PROTÉINE DE STRESS HSP-70

Le premier antigène détecté par Western blot présente un PM de 68 kD. De très nombreux travaux ont cherché à déterminer la nature de cet antigène. La première protéine incriminée est la protéine du choc thermique HSP-70, une protéine induite en réponse à une modification de l'environnement appelé stress, comme le choc thermique. C'est une protéine abondante dans toutes les cellules et hautement conservée dans l'évolution. Elle possède, d'autre part, une forte immunogénicité et elle est considérée comme une cible antigénique possible dans plusieurs maladies, auto-immunes ou non. On a pu la localiser dans l'oreille interne au niveau des cellules de soutien de l'organe de Corti. La recherche, en routine, des anticorps anti-HSP-70 est réalisée à l'aide d'un Western blot avec des extraits de cellules soumises à un choc thermique. Un kit commercial est proposé par la société IMMCO, sous le nom d'OTOBLOT. Avec cette méthode, les auteurs du test ont mis en évidence des anticorps chez 30 % des malades présentant une surdité neurosensorielle rapidement évolutive ou une maladie de Ménière. Toutefois, ces mêmes anticorps ont été retrouvés dans des affections thyroïdiennes, hépatiques, dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et d'autres encore. En fait, des études plus récentes ont montré qu'il n'y a aucune correspondance entre la protéine de 68 kD de l'oreille interne et la HSP-70.

ANTICORPS ANTI-PROTÉINE TRANSPORTEUSE DE LA CHOLINE

L'histoire commence par la préparation, à l'Institut d'étude des maladies de l'oreille interne dans le Michigan, d'un anticorps monoclonal dénommé KHRI-3 (Kresge Hearing Research Institute 3)

qui se lie sélectivement à un antigène exprimé par les cellules de soutien de l'oreille interne de cobaye. Injecté dans la cochlée de cet animal, il induit une surdité. Le monoclonal reconnaît en Western blot la protéine de 68 kD, ainsi qu'une isoforme de 70 kD. Grâce à cet anticorps monoclonal, on a pu isoler le gène codant pour une protéine qui s'est avérée identique à la protéine CTL2 (Choline Transporter-Like Protein 2) qui assure le transport de la choline. La choline est un métabolite essentiel au maintien de l'intégrité des membranes cellulaires par son intégration dans la phosphatidylcholine, et à la synthèse de l'acétylcholine, un important neurotransmetteur dans l'oreille interne. Il existe deux formes moléculaires distinctes de la protéine CTL2, de 68 et de 72 kD qui ne se distinguent que par leur degré de glycosylation. Les anticorps anti-CTL2 se lient à la séquence N-terminale de la protéine, c'est-à-dire à la portion glycosylée. Il n'y a pas encore de résultats disponibles dans la littérature sur la recherche des anticorps anti-CTL2 avec l'antigène spécifique.

ANTICORPS ANTI-COCHLINE

Une protéine de 58 kD de l'extrait d'oreille interne du cobaye a été identifiée grâce au criblage d'une banque de cDNA. Cette protéine est encodée par le gène COCH5B2, un gène bien connu des spécialistes des surdités, puisque sa mutation est responsable d'une forme de déficit auditif isolé neurosensoriel de transmission dominante avec dysfonctionnement vestibulaire (l'affection est appelée SFNA9). La protéine correspondante est le précurseur de la cochline, une protéine de la matrice extracellulaire, fortement exprimée dans la cochlée et le vestibule. Elle est formée de 550 acides aminés et comporte deux domaines particuliers qui coordonnent son interaction avec d'autres protéines de la matrice extracellulaire. Les anticorps anti-cochline ont été retrouvés dans environ 50 % des cas de surdité, mais il ne s'agit là que des résultats obtenus par une seule équipe de chercheurs.

ANTICORPS ANTI-PROTÉINE P0

Une protéine de 30 kD présente dans l'extrait d'oreille interne de cobaye est reconnue par un nombre significatif de sérums de patients avec surdité. Cette protéine a d'abord été isolée, puis purifiée par chromatographie, puis identifiée en combinant le micro-séquençage et la spectrométrie de masse. Sa structure s'est révélée partiellement identique à la protéine P0 (ou protéine P zéro) de la myéline. La protéine P0 est une protéine glycosylée transmembranaire exprimée uniquement sur la myéline du SNP. Elle est responsable de l'adhérence et de la compactation des couches de myéline. Son domaine extracellulaire ressemble au domaine variable d'une immunoglobuline, domaine hautement glycosylé et qui porte aussi le déterminant HNK1 (acide glucuronique sulfate) commun à d'autres constituants de la myéline (MAG, SGPG). Dans l'oreille interne, la P0 est associée au nerf acoustique. Les anticorps anti-P0 sont présents chez 3 % des SNA. Une atteinte progressive est plus fréquemment retrouvée chez les patients avec anti-P0 que chez les autres. La recherche de ces anticorps s'est avérée positive chez 45 % des enfants avec surdité neurosensorielle acquise. On retrouve également des anti-P0 dans la polyneuropathie sensitive associée à une gammapathie monoclonale IgM. La spécificité des anticorps est par contre différente dans ce cas puisque c'est le déterminant HNK-1 qui est reconnu, ce qui n'est pas le cas pour les anticorps des NSA et la MM, qui réagissent avec d'autres épitopes présents sur la protéine P0, mais qui n'ont pas encore été identifiés.

ANTICORPS ANTI-PROTÉINE Raf-1

En Western blot, la réaction des sérums de NSA et de MM avec une protéine de 28 kD de l'oreille interne de cobaye a été rapportée par plusieurs équipes. Par micro-séquençage, il a été démontré que cette protéine a une structure commune avec le produit de gène Raf-1, un proto-oncogène. Il s'agit d'une sérine/thréonine protéine kinase qui possède une fonction kinase sur l'extrémité C-

terminale et un domaine régulateur sur l'extrémité N-terminale. Une mutation ou une délétion de cette extrémité entraîne une stimulation de l'action kinase qui devient un puissant oncogène. La protéine Raf-1 phosphoryle la protéine Ras et active les différents facteurs de transcription du DNA. Elle joue un rôle essentiel dans la transduction des signaux intracellulaires et règle la prolifération, la différenciation et la division cellulaire.

La protéine Raf-1 est présente dans le labyrinthe membranaire. L'anticorps monoclonal de souris anti-Raf-1 reconnaît en Western blot la protéine de 28 kD de l'oreille interne de cobaye. La protéine Raf-1 possède classiquement un PM de 74 kD. On peut supposer que la protéine Raf-1 de l'oreille interne est différente, avec un PM de 28 kD ou qu'il s'agit peut-être d'un produit de dégradation de la protéine de 74 kD. Les anticorps anti-Raf-1 ont été observés dans le sérum de 16/27 cas de MM.

ANTICORPS ANTI- β -ACTINE

La protéine de l'oreille interne de cobaye de 42/43 kD réagissant en Western blot avec le sérum de patients avec SNA a été isolée et analysée par HPLC après digestion par la trypsine. Les fragments peptidiques obtenus possèdent des séquences d'acides aminés identiques à la β -actine. Un anticorps monoclonal anti- β -actine réagit avec la protéine de 42/43 kD sur le Western blot. La β -actine est une isoforme d'actine faisant partie du cytosquelette de toutes les cellules non musculaires. Elle est présente dans les cellules ciliées de l'organe de Corti. Une expression anormale de la β -actine dans l'oreille interne a été observée en association avec des troubles vestibulaires et la surdité. Toutefois, l'immunisation du cobaye avec la protéine de 42/43 kD n'induit aucune anomalie au niveau de l'oreille interne.

ANTICORPS ANTI- β -TUBULINE

Une protéine de 55 kD de l'oreille interne de cobaye est reconnue par le sérum de patients avec MM. Le sérum d'un patient a été utilisé pour isoler un gène codant pour cette protéine. Celle-ci s'est révélée correspondre à la β -tubuline. La β -tubuline est une protéine intracellulaire, le constituant majeur des microtubules. Elle est présente en abondance dans les cellules de support de l'organe de Corti et les cellules neurosensibles, ainsi que dans les organes vestibulaires. Par ELISA, des anticorps anti- β -tubuline ont été retrouvés chez 59 % des cas de MM. Des anticorps anti- β -tubuline ont aussi été décrits dans quelques cas de polyneuropathie sensitive chronique associée à une gammapathie monoclonale IgM mais à des titres plus élevés que dans la MM.

ANTICORPS ANTI-GLYCOLIPIDES

Divers glycoconjugués sont reconnus par les anticorps des malades avec SNA et MM. Les glycoconjugués apparentés aux antigènes des groupes sanguins Lewis sont largement présents dans l'oreille interne, en particulier à la surface de l'organe de Corti, la membrane tectoriale, l'épithélium sensoriel et les cellules ciliées. Ils sont constitués de chaînes glucidiques formées de galactose, de N-acétylglucosamine et de fucose et, pour certaines, d'acide sialique. Des anticorps contre le ganglioside sialyl-i (S-i), dont la structure est très voisine de celle de l'antigène sialyl-Le ont été mis en évidence dans le sérum de quelques patients atteints de MM.

Des anticorps contre le glycosphingolipide SGLPG (sulfoglucuronoyllactosylparagloboside) ont également été notés dans les SNA et la MM. Ils réagissent avec l'épitope HNK-1 (ou Leu-7) représenté par un résidu glucuronosyl-3-sulfate, également présent sur d'autres constituants de la myéline du nerf périphérique. La présence de SGLPG a pu être démontré au niveau du nerf acoustique. Les anticorps anti-SGLPG accompagnent généralement aussi les anticorps anti-myéline associés à certaines gammapathies monoclonales IgM. La recherche des anticorps anti-glycolipides est réalisable par chromatographie en couche mince, un procédé laborieux.

CONCLUSION

Depuis plus de 20 ans, de très nombreux travaux ont cherché à identifier des autoanticorps spécifiques pour affirmer le mécanisme auto-immun de certaines atteintes de l'oreille interne. Le Western blot à partir d'extraits d'oreille interne a été très largement utilisé. Il a mis en évidence l'existence de réactions avec un très grand nombre de protéines de PM différents. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, un certain nombre de ces protéines ont pu être identifiées. La plupart montrent une forte expression dans les structures de l'oreille interne, mais peu en sont réellement spécifiques. Il en est de même des autoanticorps correspondants. Leur sensibilité et leur spécificité pour les maladies de l'oreille interne sont très variables en fonction du type d'anticorps et de la méthode utilisée (Tableau 1). Les résultats des Western blots sont à interpréter avec précaution. Dans notre expérience, une réaction positive du sérum avec des protéines de 30/34 kD s'est révélée corrélée le mieux avec des atteintes de l'oreille interne répondant aux critères de Mac Cabe, en particulier la sensibilité à la corticothérapie. L'obtention en quantités suffisantes des différentes protéines autoantigéniques devrait permettre le développement, dans un proche avenir, de tests plus spécifiques et plus sensibles.

Tableau 1 / Autoanticorps rapportés dans les maladies de l'oreille interne

ANTICORPS ANTI-	SPÉCIFICITÉ	AFFECTIONS
Collagène	Collagène II Collagène IX	Surdité neurosensorielle
Laminine	Déterminant Gal-1, 3-Gal	Non spécifiques
Protéine de stress HSP-70	Protéine 68 kD induite par un choc thermique	Non spécifiques
Protéine transporteuse de la choline	Protéine de 68 kD/72 kD reconnue par l'Ac monoclonal KHRI-3	Surdité neurosensorielle
Cochline	Protéine de 58 kD de la matrice extracellulaire de la cochlée	Surdité neurosensorielle
Protéine P0	Protéine de 30 kD de la myéline du SNP	Surdité neurosensorielle
Protéine Raf-1	Protéine de 28 kD proto-oncogène	Surdité neurosensorielle Maladie de Ménière
β -Actine	Protéine de 42/43 kD du cytosquelette	Surdité neurosensorielle
β -Tubuline	Protéine de 55 kD	Maladie de Ménière
Sialyl-i	Glycolipide sialylé	Maladie de Ménière
SGLPG	Sulfoglucuronylactosylparagloboside	Surdité neurosensorielle Maladie de Ménière

Anticorps antionconeuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques

René-Louis HUMBEL, Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie, L-4149 Esch-sur-Alzette, Luxembourg

Les neurologues ont reconnu, dès la fin du siècle dernier, l'existence de troubles neurologiques chez des malades atteints de certains cancers mais ne relevant ni d'un envahissement tumoral de contiguïté ni d'un envahissement métastatique du système nerveux. Ces affections ont été dénommées « syndromes neurologiques paranéoplasiques ». Les lésions peuvent affecter aussi bien le système nerveux central (SNC) que le système nerveux périphérique (SNP). Les symptômes neurologiques apparaissent de façon subaiguë en quelques semaines, voire quelques jours, et peuvent être profondément invalidants. La tumeur cancéreuse peut aussi être très petite, à tel point qu'elle est souvent difficile à déceler. Dans plus de 70 % des cas, les symptômes précèdent de 1 à 40 mois la mise en évidence du cancer.

En 1965, Wilkinson observe que le sérum des malades atteints de syndrome neurologique paranéoplasique renferme des anticorps qui réagissent avec les neurones. Ce n'est que 20 ans plus tard que Graus

identifie un premier antigène neuronal, l'antigène Hu, (Hu étant l'abréviation du nom du premier malade chez qui ces anticorps ont été trouvés). Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, plusieurs autres antigènes ont été identifiés par la suite (Tableau 1).

Ces antigènes sont normalement restreints au système nerveux mais peuvent aussi être anormalement produits par les cellules tumorales de certains cancers, d'où leur appellation « d'antigènes onconeuronaux ». Dans un premier temps, le système immunitaire des malades reconnaît les antigènes tumoraux et développe une réponse immunologique antitumorale. Chez certains malades, cette réponse immune va s'amplifier jusqu'à reconnaître également les mêmes protéines au niveau des neurones. Il en résulte une destruction neuronale et l'apparition d'une maladie neurologique. Ces antigènes onconeuronaux sont exprimés dans différents sous-types de cellules neuronales et sont responsables de diverses fonctions physiologiques. Les anticorps antineuro-

naux sont spécifiques de certains types de neurones dont ils entraînent la destruction ou le dysfonctionnement et provoquant l'apparition de différentes manifestations neurologiques.

La recherche et l'identification des anticorps antionconeuronaux sont importantes puisqu'elles permettent de préciser l'origine de la symptomatologie neurologique et d'orienter vers la recherche d'un cancer sous-jacent à un stade où la tumeur est encore souvent occulte et traitable [1].

V/ ANTICORPS ANTI-Hu OU ANNA-1

Les anticorps anti-Hu, ou ANNA-1 (AntiNeuronal Nuclear Antibodies), sont les anticorps antineuronaux les plus fréquemment rencontrés. Ils réagissent avec le noyau de tous les neurones, aussi bien du SNC que de ceux du SNP. En Western blot avec un extrait de cerveau, ils reconnaissent plusieurs protéines de 35 à 45 kDa appartenant à la famille des protéines Hu, qui comportent 3 motifs appelés RRM (RNA Recognition Motif) qui les rendent aptes à fixer l'ARN messenger. Elles présentent de nombreuses homologies avec la protéine ELAV (Embryonic Lethal, Abnormal Vision), une protéine indispensable au développement du système nerveux de la drosophile, et, avec la protéine Hel-N1, homologue humain de la protéine ELAV. HuA, B et C sont uniquement exprimées dans le système nerveux, alors que la protéine HuD est aussi présente dans les cellules tumorales des malades porteurs d'un cancer microcellulaire du poumon. Les anticorps anti-Hu sont surtout présents dans le sérum des patients avec un syndrome neurologique associé au cancer pulmonaire à petites cellules (80 % des cas). Les autres types de tumeurs sont plus rares. La symptomatologie neurologique peut être une neuropathie sensitive, une encéphalomyélite, une ataxie cérébelleuse ou une neuropathie dysautonomique.

II/ ANTICORPS ANTI-Ri OU ANNA-2

Les anticorps anti-Ri ou ANNA-2 marquent également le noyau des neurones, mais exclusivement ceux du SNC. Ils reconnaissent deux protéines de 55 et 80 kDa, encodées par deux gènes différents NOVA-1 et NOVA-2. La protéine de 55 kDa est une protéine homologue de la protéine hnRNAK comportant un domaine appelé KH (pour K Homologue) qui est impliqué dans la fixation à l'ARN et intervient dans les processus d'épissage des ARN messagers. Les anticorps anti-Ri sont associés à un syndrome neurologique paranéoplasique dominé par une opsoclonie et une myoclonie ainsi qu'une ataxie cérébelleuse. Le cancer est surtout une tumeur du sein ou une tumeur à petites cellules du poumon.

III/ ANTICORPS ANTI-Yo OU APCA-2

Les anticorps anti-Yo ou APCA-1 (Anti-Purkinje Cytoplasmic Antibodies) réagissent uniquement avec le cytoplasme des cellules de Purkinje. Deux protéines spécifiques de 34 et de 62 kDa encodées par deux gènes différents, CDR1 et CDR2 (pour cerebellar degeneration related) sont reconnues. La protéine de 34 kDa est formée de 223 acides aminés, constituée à 90 % de 34 tandems de 6 acides aminés. La protéine de 62 kDa est formée de 560 acides aminés. Elle appartient à la famille des protéines dites « leucine-zipper » ou « agrafe de leucine », structure qui lui permet de se lier à l'ADN. Elle joue un rôle de régulateur dans le phénomène de transcription. Les anticorps anti-Yo sont observés dans des dégénérescences cérébelleuses paranéoplasiques associées au cancer du sein ou de l'ovaire.

IV/ ANTICORPS APCA-2

Deux autres types d'anticorps réagissant avec le cytoplasme des cellules de Purkinje ont été décrits. L'APCA-2 marque le cytoplasme de la cellule de Purkinje et les dendrites qui s'incrudent dans la couche moléculaire du cervelet. En Western blot, ces anticorps

marquent une protéine de 38 kDa, qui est encodée par les gènes PCD17 et CZF. Le syndrome neurologique est une encéphalite limbique, une encéphalite subaiguë du tronc cérébral, une ataxie et une neuropathie à prédominance motrice. Le cancer est un carcinome pulmonaire.

V/ ANTICORPS ANTI-Tr OU APCA-3

L'anticorps anti-Tr, ou APCA-3, s'observe surtout dans la maladie de Hodgkin avec une ataxie cérébelleuse. Il marque le cytoplasme des cellules de Purkinje et, de façon punctiforme, la couche moléculaire, correspondant aux épines dendritiques. Aucune réactivité n'est observée en Western blot avec un extrait de cervelet. L'aspect en histochimie et l'association clinique sont voisins de ce qui est observé avec les anticorps anti-récepteurs métabotropiques 1 du glutamate (mGlu1). Récemment, une autre cible antigénique a été découverte pour les anti-APCA-3, la protéine MAZ (Myc-Associated Zinc finger protein), un facteur de transcription.

VI/ ANTICORPS ANTI-CV2 OU CRMP5

Les anticorps anti-CV2 ou anti-CRMP5 (Collapsin Response Mediator Protein 5) marquent uniquement le cytoplasme des oligodendrocytes. Ils reconnaissent une protéine de 66 kDa initialement appelée POP66 (Paraneoplastic Oligodendroglial Protein, 66 kDa). Elle appartient à la famille des protéines homologues de la protéine UNC-33 (Uncoordinated body movement) ou Ulip (Unc-33 like protein), une protéine du nématode *C. elegans*, impliquée dans la guidance axonale. Elle est également identique à la protéine CRMP5 nécessaire à la progression dorsale des axones. Les anti-CV2 sont observés dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques associés à divers cancers.

VII/ ANTICORPS ANTI-Ma (Ma1, Ma2 ou Ta)

Les anticorps anti-Ma comportent deux spécificités, anti-Ma1 et anti-Ma2 ou anti-Ta. Les anti-Ma reconnaissent le plus souvent les protéines Ma1 et Ma2 qui comportent 60 % de séquences homologues. Ma1 est une protéine de 37 kDa exprimée dans le système nerveux et les cellules germinales du testicule. Ma2 est une protéine de 40 kDa uniquement présente dans le système nerveux. Les anticorps anti-Ma1 réagissent avec une grosse inclusion nucléaire des neurones et les cellules germinales du testicule. Les protéines Ma sont des membres d'une nouvelle famille de protéines encodées par les gènes OF037364 (pour Ma1) et AF037365 (pour Ma2). Les anticorps anti-Ma (Ma1 et Ma2) s'observent dans diverses néoplasies (poumon, glandes salivaires, sein, ovaire, colon) accompagnées d'un syndrome neurologique associant une dégénérescence cérébelleuse et une encéphalite du tronc cérébral. Les anti-Ma2 (Ta) sont exclusivement retrouvés dans le cancer du testicule, plus rarement dans d'autres cancers (poumon, sein, lymphome) avec une encéphalite limbique.

VIII/ ANTICORPS ANNA-3

Les anticorps ANNA-3 marquent uniquement le noyau des cellules de Purkinje. En Western blot ils reconnaissent une protéine cérébelleuse de 170 kDa qui est également présente dans les cellules du cancer pulmonaire microcellulaire. Les malades présentent une encéphalite limbique, une neuropathie sensitive et un cancer, surtout pulmonaire à petites cellules.

IX/ ANTICORPS ANTI-Zic

Les anticorps anti-Zic réagissent avec des protéines neuronales possédant une région repliée autour d'un ion central Zn⁺⁺ (« Zinc

Finger Proteins » : Protéines en doigt de zinc) qui correspond au domaine de fixation de l'ADN. Il existe plusieurs protéines Zic dans le système nerveux, dont les Zic 1 à 5 présentes dans les cellules granulaires du cervelet. Elles sont également sécrétées par certaines cellules tumorales, en particulier les cellules du cancer pulmonaire microcellulaire, et celles du médulloblastome, les tumeurs malignes astrogliales et les tumeurs neuroectodermes primitives. Les anti-Zic2 réagissent en immunohistochimie avec les grains du cervelet. En Western blot une réaction avec une protéine cérébrale de 40 kDa est observée. Le syndrome neurologique paranéoplasique est surtout marqué par une opsoclonie-myoclonie.

X/ ANTICORPS ANTI-AMPHIPHYSINE

Les anticorps anti-amphiphysine I ont été décrits initialement chez une patiente avec un cancer du sein et une maladie de Stiff-man. Depuis, ils ont été retrouvés chez des patients porteurs d'une encéphalomyélite, une encéphalite limbique ou une neuropathie sensitive associée à un cancer du poumon. L'amphiphysine I est une protéine de 128 kDa formée de 695 acides aminés. Le gène codant se trouve sur le chromosome 7. C'est une protéine particulière en ce sens qu'elle renferme un domaine SH3-terminal, ce qui lui permet de se lier à la dynamine et de jouer un rôle important dans l'endocytose des vésicules synaptiques gabaergiques.

XI/ ANTICORPS ANTI-GÉPHYRINE

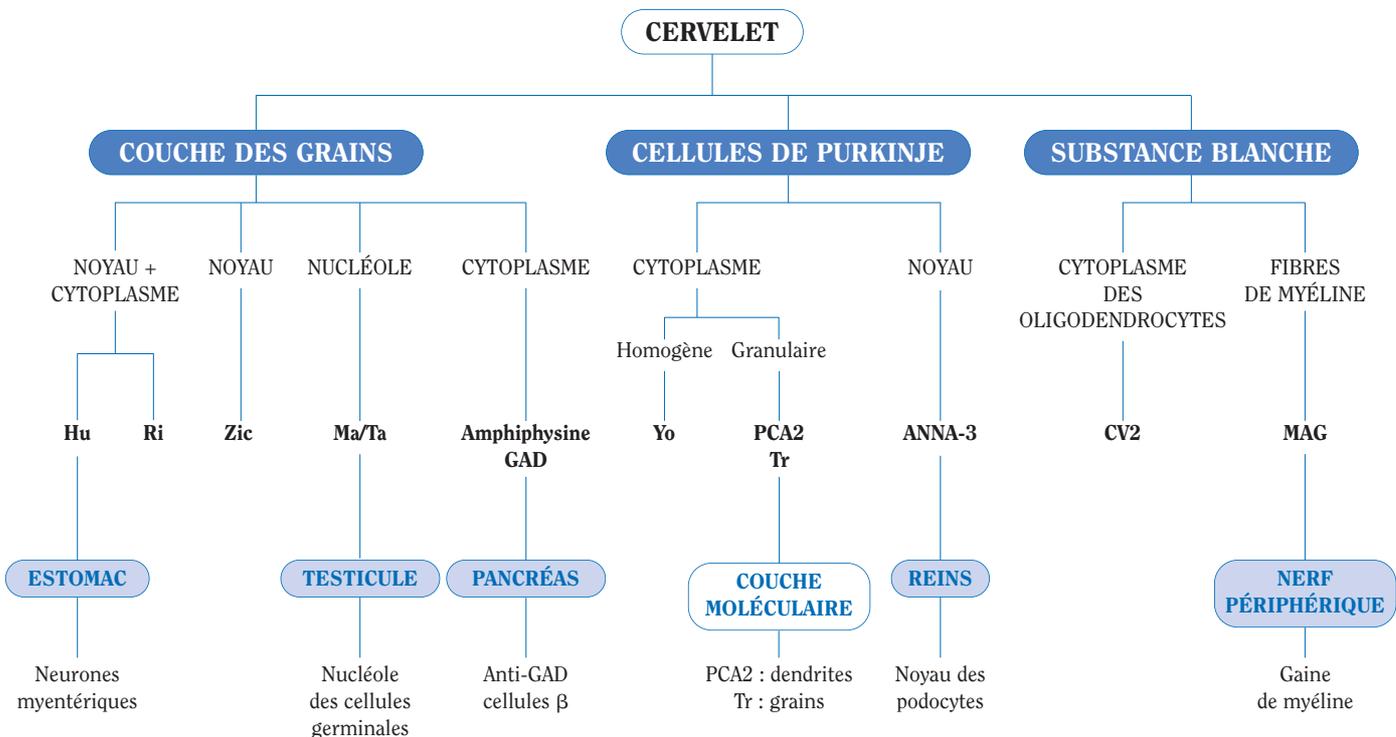
Les anticorps anti-géphyrine sont très rares. Ils ont été rapportés dans le syndrome de Stiff-man paranéoplasique associé au cancer

du sein. La géphyrine est une protéine cytoplasmique post-synaptique associée aux récepteurs pour les neurotransmetteurs inhibiteurs glycine et GABA. La géphyrine s'associe avec une forte affinité avec les microtubules, assurant ainsi l'assemblage des récepteurs de la glycine au niveau de la membrane synaptique.

XII/ RECHERCHE ET IDENTIFICATION DES ANTICORPS

La détection des anticorps antineuronaux est réalisée par immunofluorescence indirecte sur des coupes de cervelet de singe. D'autres coupes de tissus seront éventuellement utilisées pour l'identification de certains anticorps (coupes de pancréas, de testicule, d'estomac). Un problème se pose lorsque le sérum examiné renferme des anticorps antinucléaires classiques. Dans ce cas, il est nécessaire de les éliminer par adsorption préalable avec une suspension de foie de veau. Celle-ci est obtenue par suspension de poudre acétonique de foie de veau (SIGMA) : 1 g dans 10 ml de tampon PBS-Tween 20 (0,05 g/100) et sonication. Le sérum est dilué au 1/10^e dans cette suspension et laissé en contact au moins une heure. Après centrifugation, le surnageant est déposé sur les coupes de tissu. La localisation et l'aspect de la fluorescence permettent une première identification des anticorps (Figure 1). Celle-ci sera complétée par des techniques immunologiques utilisant des protéines recombinées. Des immunodots sont actuellement disponibles dans le commerce pour la recherche des anticorps antioncogéniques les plus fréquents (Hu, Ri, Yo, CV2, Ma, amphiphysine).

Figure 1 / Identification des anticorps antioncogéniques par immunofluorescence indirecte.



Références

[1] GRAUS F, DELATTRE JY, ANTOINE JC, DALMAU J, GIOMETTO B, GRISOLD W, *et al.*
Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75 : 1135-40.

REFERENCES

Tableau 1 / Caractéristiques des principaux antigènes onconeuronaux et associations cliniques

DÉNOMINATIONS	LOCALISATION	NATURE MOLÉCULAIRE (GÈNES)	FONCTION	MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	CANCERS ASSOCIÉS
Hu, ANNA-1	Noyau des neurones SNC, SNP SN et Tumeurs	HuA (45 kDa) HuB, Hel-N1 (35 kDa) HuC, ple (42 kDa) HuD (37 kDa)	Protéines avec 3 motifs RRM liant l'ARN Régulation de l'expression des gènes	Encéphalomyélite Encéphalite limbique Atrophie cérébrale Neuropathie sensitive Neurop. dysautonomique	Cancer bronchique pt cell. Neuroblastome, Prostate, Estomac, Œsophage, Sein
Ri, ANNA-2	Noyau des neurones SNC	Nova-1 (55 kDa) Nova-2 (80 kDa)	Protéines avec 3 motifs KH liant l'ARN Régulation de la maturation de l'ARN messager	Encéphalite du tronc cérébral Ataxie Opsoclonie-myoclonie	Sein, Ovaire, Utérus Cancer bronchique pt cell.
Yo, APC-1	Cytoplasme des cellules de Purkinje	CDR1 (34 kDa) CDR2 (62 kDa)	Protéines portant une agrafe à leucine Fixation à l'ADN Régulation de la transcription	Dégénérescence cérébelleuse	Sein, Ovaire, Utérus Cancer bronchique pt cell.
APC-2	Cytoplasme des cellules de Purkinje	Protéine de 38 kDa	Inconnue	Encéphalomyélite	Cancer bronchique pt cell.
Tr, APC-3	Cytoplasme des cellules de Purkinje		Homologue du récepteur mGluR1	Dégénérescence cérébelleuse	Maladie de Hodgkin
Ma (Ta)	Nucléole dans certains noyaux des neurones	Protéine de 37 kDa	Inconnue	Encéphalite limbique et du tronc cérébral	Testicule Cancer bronchique pt cell.
ANNA-3	Noyau des cellules de Purkinje	Protéine de 170 kDa	Inconnue	Encéphalite limbique Ataxie, Neurop. sensitivo-motrice	Cancer bronchique pt cell.
CV2, CRMP-5	Cytoplasme des oligodendrocytes	Protéine de 66 kDa homologue de la protéine Ulip	Progression et guidance axonale	Encéphalomyélite Dégénérescence cérébelleuse Chorée, Neurop. sensitive	Cancer bronchique pt cell. Thymome
Zic	Noyaux des neurones de la couche granulaire	Zic 1 à Zic 5 Zic 2 (40 kDa)	Protéine à doigt de zinc Fixation de l'ADN Développement du SN	Opsoclonie-myoclonie	Cancer bronchique pt cell.
Amphiphysine	Cytoplasme des neurones (terminaisons axonales)	Protéine de 128 kDa	Protéine avec un domaine SH3 Endocytose des vésicules synaptiques	Raideur musculaire Encéphalomyélite Neurop. sensitive	Sein, Cancer bronchique pt cell.

Autoanticorps associés aux maladies auto-immunes systémiques

Ce document liste par ordre alphabétique les principales appellations données aux autoanticorps associés aux maladies auto-immunes systémiques. Il est destiné aussi bien aux étudiants qu'aux cliniciens et aux biologistes non spécialisés en sérologie auto-immune. Il n'a pas pour but d'expliquer l'intérêt clinique de ces anticorps ni de servir de guide de prescription. Son but est d'explicitier ces appellations qui comportent de nombreux synonymes et des sigles dont la signification n'est pas toujours évidente. Certaines appellations, erronées et/ou trompeuses, devraient être abandonnées. De même, il faut éviter d'utiliser des noms de techniques (parfois obsolètes) pour prescrire la recherche de certains autoanticorps. Ces recommandations sont résumées dans le tableau ci-dessous.

AUTOANTICORPS	ABRÉVIATIONS RECOMMANDÉES	TERMES À NE PLUS UTILISER
Anticorps anti-ADN natif	Ac anti-ADNn	<i>Crithidia luciliae</i> , Farr
Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles	Ac anti-ENA	Anti-ANS, anti-ECT
Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	ANCA	ACPN, APN
Anticorps antinucléaires	ANA	ACAN, ANF, cellules LE, FAN
Anticorps anti-peptide citrulliné, anticorps anti-protéines citrullinées	Ac anti-CCP	AFA, anti-filagrine AKA, anti-kératine, anti-citrulline, APN, anti-périnucléaires
Anticorps anti-PM/Scl	Ac anti-PM/Scl	Anti-PM1
Anticorps anti-TRIM21	Ac anti-TRIM21	Anti-SS-A/Ro52
Anticorps anti-U1 snRNP	Ac anti-U1 RNP	Anti-RNP, anti-Sm/RNP
Facteurs rhumatoïdes	FR	Latex, Waaler-Rose
Lupus anticoagulant	LA	ACC, anticoagulant circulant Anti-prothrombinase, Anti-thromboplastine

ACAN : abréviation de « anticorps antinucléaires ». Voir ce terme.

ACC : abréviation de « anticoagulant circulant ». Voir ce terme.

aCL : abréviation de « anticorps anti-cardiolipine ». Voir ce terme.

ACPN : abréviation de « anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ». Voir ce terme.

AKA : abréviation de « anti-keratin antibodies ». Voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

ANA : abréviation de « antinuclear antibodies ». Voir *Anticorps antinucléaires*.

ANCA : abréviation de « anti-neutrophil cytoplasmic antibodies ». Voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

ANF : abréviation de « antinuclear factor ». Voir *Anticorps antinucléaires*.

Anticoagulant circulant (ACC) : autoanticorps ayant la capacité d'interférer dans un ou plusieurs tests de coagulation. Dans la majorité des cas, les anticoagulants circulants sont dirigés contre des cofacteurs protéiques associés à des phospholipides (voir *Lupus anticoagulant*) et peuvent être associés à des manifestations cliniques de type thrombotique. Dans de rares cas, les anticoagulants circulants sont dirigés contre des facteurs de la coagulation, en l'absence de phospholipides, et peuvent alors être associés à des manifestations cliniques de type hémorragiques.

Anticoagulant de type anti-prothrombinase : voir *Lupus anticoagulant*.

Anticoagulant lupique : voir *Lupus anticoagulant*.

Anticorps anti-ADN bicaténaire : voir *Anticorps anti-ADN natif*.

Anticorps anti-ADN dénaturé : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires » et dont la cible est l'acide

désoxyribonucléique (ADN) simple brin, aussi appelé ADN monocaténaire ou ADN dénaturé ou, en anglais, ssDNA pour « single stranded DNA ».

Anticorps anti-ADN double brin : voir *Anticorps anti-ADN natif*.

Anticorps anti-ADN monocaténaire : voir *Anticorps anti-ADN dénaturé*.

Anticorps anti-ADN natif : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires » et dont la cible est l'acide désoxyribonucléique (ADN) double brin, aussi appelé ADN bicaténaire ou ADN natif ou, en anglais, dsDNA pour « double stranded DNA ».

Anticorps anti-ADN simple brin : voir *Anticorps anti-ADN dénaturé*.

Anticorps anti-ADN topo-isomérase I : voir *Anticorps anti-Scl-70*.

Anticorps anti-aminoacyl-ARNt synthétases : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Ces anticorps reconnaissent différentes enzymes cytoplasmiques, les aminoacyl-ARNt synthétases. Ils comprennent en particulier les anticorps anti-Jo-1 (ou anticorps anti-histidyl-ARNt synthétase), les anticorps anti-PL-7 (ou anticorps anti-thréonyl-ARNt synthétase), les anticorps anti-PL-12 (ou anticorps anti-alanyl-ARNt synthétase).

Anticorps anti-annexine V : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps anti-phospholipides », dirigés contre l'annexine V. L'annexine V est une protéine présente en quantité importante dans le placenta, mais en faible quantité dans le plasma, se liant aux phospholipides anioniques avec une très forte affinité et exerçant une forte activité anticoagulante *in vitro*.

Anticorps anti-ANS : voir *Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles*. ANS est l'abréviation de « antigènes nucléaires solubles ».

Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : sous-famille d'autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires ». Ces anticorps reconnaissent des antigènes nucléaires solubles dans un tampon salin : ils sont aussi appelés anti-ANS pour « antigènes nucléaires solubles », ou **anti-ENA** pour « extractable nuclear antigens », ou **anti-ECT** pour « extractable calf thymus » ou « extrait de cellules thymiques », car cet extrait était autrefois préparé à partir de thymus de veau. Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles sont dirigés soit contre des protéines, soit contre des complexes ribonucléoprotéiques composés de fragments d'ARN de petite taille associés à des protéines non-histones. Malgré leur dénomination d'antigènes nucléaires, ces complexes peuvent être retrouvés dans le noyau et/ou dans le cytoplasme. En pratique courante, le laboratoire recherche les anti-ENA suivants : anti-Jo-1, anti-Scl-70, anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B et anti-U1 RNP.

Anticorps anti-ARN : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », dont la cible est l'acide ribonucléique (ARN). Leur recherche n'a pas d'intérêt pratique.

Anticorps anti-azurocidine : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*. L'azurocidine est parfois appelée CAP37 pour cationic antigenic protein 37 kDa, terme anglo-saxon pour protéine antigénique cationique de 37 kDa.

Anticorps anti-ARN polymérase : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-nucléoles ». Ils reconnaissent une ou plusieurs variétés d'ARN polymérase (I, II, III).

Anticorps anti-bêta₂-glycoprotéine I : voir *Anticorps anti-β₂-GPI*.

Anticorps anti-β₂-GPI : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps anti-phospholipides », dirigés contre la bêta₂-glycoprotéine I, communément appelée « β₂-GPI ». La β₂-GPI, aussi connue sous le nom d'apolipoprotéine H, est une protéine plasmique ayant une activité inhibitrice sur différentes étapes de la coagulation. Elle représente surtout, en tant que cofacteur protéique associé aux phospholipides, l'un des antigènes majeurs reconnus par les anticorps dits « anti-phospholipides ».

Anticorps anti-BPI : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*. BPI est l'abréviation de « bactericidal/permeability increasing protein », terme anglo-saxon pour « protéine bactéricide augmentant la perméabilité ». Cette protéine est parfois appelée CAP57 pour « cationic antigenic protein 57 kDa », terme anglo-saxon pour « protéine antigénique cationique de 57 kDa ».

Anticorps anti-C1q : autoanticorps dirigés contre la protéine C1q du complément.

Anticorps anti-CAP37 : voir *Anticorps anti-azurocidine*.

Anticorps anti-CAP57 : voir *Anticorps anti-BPI*.

Anticorps anti-cardiolipide : voir *Anticorps anti-cardiolipine*. Les termes « cardiolipide » et « cardiolipine » sont utilisés indifféremment selon les auteurs.

Anticorps anti-cardiolipine (aCL) : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps anti-phospholipides », définis initialement comme dirigés contre la cardiolipine, phospholipide anionique ainsi dénommé car extrait du cœur de bœuf. Il est rapidement apparu que des cofacteurs protéiques associés à la cardiolipine (notion de complexes phospholipides/protéines) étaient en fait la cible des anticorps dits « anti-cardiolipine » présents dans le sérum de patients ayant une maladie auto-immune. La bêta₂-glycoprotéine I (β₂-GPI) a été identifiée comme le principal cofacteur protéique.

Anticorps anti-cathepsine G : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-CCP : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Anticorps anti-CENP : voir *Anticorps anti-centromère*. CENP est l'abréviation de « centromere protein », terme anglo-saxon pour « protéine du centromère ».

Anticorps anti-centromère : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires ». Ces anticorps reconnaissent le centromère, structure chromosomique qui apparaît avant la mitose. Différentes protéines du centromère peuvent être reconnues par ces anticorps : CENP-B le plus souvent, plus rarement CENP-A, CENP-C, CENP-D, CENP-E ou CENP-F.

Anticorps anti-chromatine : voir *Anticorps anti-nucléosome*.

Anticorps anti-citrulline : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : autoanticorps reconnaissant différentes protéines des granules cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (PNN). Le sigle ACPN (pour « anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ») autrefois utilisé pour les désigner, doit être abandonné au profit de l'acronyme ANCA (pour « anti-neutrophil cytoplasmic antibodies »). En immunofluorescence indirecte sur PNN fixés à l'éthanol, certains de ces anticorps donnent un marquage granuleux de l'ensemble du cytoplasme et sont désignés par le terme « C-ANCA » ou « cANCA » ; d'autres donnent un marquage périnucléaire et sont désignés par le terme « P-ANCA » ou « pANCA » ; certains autoanticorps donnent des aspects de fluorescence atypiques et sont désignés par les termes « xANCA » ou « ANCA atypiques » ou « pANCA atypiques ». Les principales cibles antigéniques des ANCA sont la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3). Certains ANCA reconnaissent d'autres protéines (azurocidine, BPI, cathepsine G, élastase, α-énolase, β-glucuronidase, lactoferrine, lysozyme, ...) mais ils sont plus rares et n'ont pas de valeur diagnostique. Certains de ces anticorps qui donnent un aspect atypique sont dirigés contre un antigène du noyau des PNN et sont désignés par l'acronyme NANA : voir ce terme.

Anticorps anti-DNA topoisomérase I : voir *Anticorps anti-Scl-70*.

Anticorps anti-DNP : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », reconnaissant des désoxyribonucléoprotéines (DNP), c'est-à-dire des déterminants antigéniques constitués à la fois par l'association d'ADN avec différentes protéines. Voir *Anticorps anti-nucléosome*.

Anticorps anti-dsDNA : voir *Anticorps anti-ADN natif*. dsDNA est l'abréviation de « double stranded DNA », terme anglo-saxon pour « ADN double brin ».

Anticorps anti-ECT : voir *Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles*. ECT est l'abréviation de « extrait de cellules thymiques » ou « extractable calf thymus », terme anglo-saxon pour « extrait de thymus de veau ».

Anticorps anti-élastase : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-ENA : voir *Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles*. ENA est l'abréviation de « extractable nuclear antigen », terme anglo-saxon pour « antigène nucléaire extractible (dans un tampon salin) ».

Anticorps anti-α-énolase : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-enveloppe nucléaire : voir *Anticorps anti-membrane nucléaire*.

Anticorps anti-érythrocytes : autoanticorps dirigés contre les globules rouges, aussi appelés « érythrocytes », et en particulier contre les spécificités Rh.

Anticorps anti-fibrinogène humain désiminé : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Anticorps anti-filagrine : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Anticorps anti-fuseau mitotique : anticorps dirigés contre différentes protéines ou structures antigéniques associées aux mitoses. Ils sont considérés comme une sous-famille des anticorps antinucléaires. Certains de ces anticorps sont désignés par les termes « anti-MSA1 », « anti-MSA2 », « anti-MSA3 », MSA étant l'abréviation de « mitotic spindle apparatus », terme anglo-saxon pour « fuseau mitotique ».

Anticorps anti- β -glucuronidase : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-gp210 : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-membrane nucléaire ». Ces anticorps reconnaissent une glycoprotéine de 210 kDa, présente au niveau des pores nucléaires.

Anticorps anti-granuleux : alloanticorps ou autoanticorps dirigés contre les polynucléaires neutrophiles.

Anticorps anti-histidyl-ARNt synthétase : voir *Anticorps anti-Jo-1*.

Anticorps anti-histones : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », dirigés contre les histones, protéines basiques associées à l'ADN.

Anticorps anti-Jo-1 : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Ces anticorps reconnaissent une enzyme cytoplasmique, l'histidyl-ARNt synthétase. « Jo » correspond aux deux premières lettres du nom du patient chez qui cet anticorps a été mis en évidence pour la première fois.

Anticorps anti-kératine : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Anticorps anti-Ki : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Ils reconnaissent une protéine de 30 kDa. Synonymes : anticorps anti-SL, anticorps anti-PL-2.

Anticorps anti-Ku : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Ils sont dirigés contre deux protéines de 70 kDa et 80 kDa, associées à une protéine kinase dépendante de l'ADN. « Ku » correspond aux deux premières lettres du nom du patient chez qui cet anticorps a été décrit pour la première fois.

Anticorps anti-La : voir *Anticorps anti-SS-B*. « La » correspond aux deux premières du nom d'un des premiers patients chez qui cet anticorps a été décrit.

Anticorps anti-lactoferrine : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-lamines : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-membrane nucléaire ». Ces anticorps reconnaissent les lamines, structures entrant dans la composition de la membrane nucléaire. Il en existe trois types : les lamines A, B (B1 et B2) et C.

Anticorps anti-leucocytes : alloanticorps ou autoanticorps dirigés contre les leucocytes. Voir *Anticorps anti-granuleux et Anticorps anti-lymphocytes*.

Anticorps anti-lymphocytes : alloanticorps ou autoanticorps dirigés contre les lymphocytes, le plus souvent contre les lymphocytes T.

Anticorps anti-lysozyme : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-membrane nucléaire : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », reconnaissant différentes protéines de la membrane nucléaire : gp210, lamines, récepteurs de lamines, ... Les pores nucléaires sont des structures de la membrane nucléaire : les principaux autoanticorps dirigés contre ces structures reconnaissent la gp210.

Anticorps anti-Mi-1 : anticorps identifié autrefois comme un autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Il a été démontré que cet anticorps est en fait dirigé

contre des immunoglobulines bovines. « Mi » correspond aux deux premières lettres du nom du patient chez qui cet anticorps a été décrit pour la première fois.

Anticorps anti-Mi-2 (ou : anti-Mi) : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». « Mi » correspond aux deux premières lettres du nom du patient chez qui cet anticorps a été décrit pour la première fois.

Anticorps anti-MPO : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*. MPO est l'abréviation de « myéloperoxydase ».

Anticorps anti-MSA : voir *Anticorps anti-fuseau mitotique*. MSA est l'abréviation de « mitotic spindle apparatus », terme anglo-saxon pour « fuseau mitotique ».

Anticorps anti-myéloperoxydase : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-noyaux : voir *Anticorps antinucléaires*.

Anticorps antinucléaires : famille d'autoanticorps dirigés contre un ou plusieurs constituants du noyau, incluant certains autoanticorps dirigés contre des molécules localisées dans le cytoplasme, mais provenant du noyau. Autrefois appelés facteurs antinucléaires (FAN, ou ANF pour « antinuclear factors »), ou « anticorps anti-noyaux », ils sont aujourd'hui couramment désignés par l'acronyme « ANA » correspondant au terme anglo-saxon « antinuclear antibodies ». Il est recommandé de ne plus utiliser l'acronyme « ACAN » (correspondant à « anticorps antinucléaires ») qui prête à confusion avec l'acronyme « ANCA » utilisé pour désigner les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Anticorps anti-nucléoles : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », dirigés contre des molécules présentes dans les nucléoles : PM-Scl, ARN polymérase, fibrillarine, nucléoline, ...

Anticorps anti-nucléosome : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », dirigés contre le complexe ADN/histones, unité fondamentale de la chromatine. Ils sont encore appelés « anticorps anti-chromatine ».

Anticorps anti-nucléosome restreint : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », dirigés contre les épitopes présents uniquement sur le nucléosome « natif ». Ces autoanticorps ne reconnaissent ni les histones ni l'ADN individuellement, mais des épitopes conformationnels résultant de l'association histones/ADN.

Anticorps anti-PCNA : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Ces anticorps reconnaissent un antigène nucléaire appelé « proliferating cell nuclear antigen » (terme anglo-saxon pour « antigène nucléaire des cellules en prolifération »), ayant vraisemblablement un rôle dans la réplication de l'ADN.

Anticorps antipérinucléaires : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps anti-phospholipides », dirigés contre la phosphatidyléthanolamine, phospholipide neutre. Les véritables cibles de ces anticorps sont des cofacteurs protéiques associés à la phosphatidyléthanolamine : kininogène de haut poids moléculaire, prékallicréine, facteur XI ou autres protéines non encore identifiées.

Anticorps anti-phosphatidylsérine (aPS) : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps anti-phospholipides », dirigés contre la phosphatidylsérine, phospholipide anionique. La véritable cible de ces anticorps est la β_2 -glycoprotéine I (β_2 -GPI), cofacteur protéique associé à la phosphatidylsérine.

Anticorps anti-phospholipides (aPL) : famille hétérogène d'autoanticorps reconnaissant des phospholipides anioniques ou neutres et/ou des protéines plasmatiques ou endothéliales qui leur sont

associées. La notion d'anticorps anti-phospholipides reconnaissant des phospholipides isolés est de plus en plus remise en question, au profit de la notion d'anticorps « anti-protéines associées à des phospholipides ».

Anticorps anti-PL-2 : voir *Anticorps anti-Ki*. « PL » est l'abréviation de « precipitin line », ces anticorps ayant été mis en évidence par immunoprécipitation.

Anticorps anti-PL-7 : voir *Anticorps anti-aminoacyl-ARNt synthétases*. « PL » est l'abréviation de « precipitin line », ces anticorps ayant été mis en évidence par immunoprécipitation.

Anticorps anti-PL-12 : voir *Anticorps anti-aminoacyl-ARNt synthétases*. « PL » est l'abréviation de « precipitin line », ces anticorps ayant été mis en évidence par immunoprécipitation.

Anticorps anti-plaquettes : autoanticorps dirigés contre les plaquettes. Ces anticorps reconnaissent soit la protéine appelée « GP IIb-IIIa » (ou $\alpha_{IIb}\beta_3$, ou CD41/CD61) qui est un récepteur pour le fibrinogène, le facteur Willebrand, la vitronectine et la fibronectine, soit la protéine appelée « GP Ib-IX » (ou $[Ib\alpha I\beta\beta/IX]_2 V_1$, ou CD42) qui est un récepteur pour le facteur Willebrand.

Anticorps anti-PM-Scl : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps antinucléoles ». Autrefois appelés « anti-PM1 », ces anticorps sont dirigés contre une protéine de 110 kDa (SDS-PAGE), plus rarement une protéine de 75 kDa. « PM-Scl » vient de « polymyosite » et « sclérodémie », ces anticorps étant associés à des syndromes de chevauchement entre ces deux connectivités.

Anticorps anti-PM-1 : voir *Anticorps anti-PM-Scl*.

Anticorps anti-pore nucléaire : voir *Anticorps anti-membrane nucléaire*.

Anticorps anti-PR3 : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*. PR3 est l'abréviation de « protéinase 3 ».

Anticorps anti-protéinase 3 : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Anticorps anti-protéine C : autoanticorps dirigés contre la protéine C. La protéine C activée est une protéine plasmaticque ayant un rôle anticoagulant majeur au niveau de l'endothélium vasculaire. Dans la majorité des cas, la cible de ces anticorps est le complexe protéine C/phospholipides. Ces anticorps anti-protéine C appartiennent alors à la famille des « anticorps anti-phospholipides ». Dans de rares cas, les anticorps anti-protéine C sont capables de reconnaître la protéine C en l'absence de phospholipides.

Anticorps anti-protéine S : autoanticorps dirigés contre la protéine S. La protéine S sert de cofacteur à la protéine C activée, pour que cette dernière puisse exercer son rôle anticoagulant (système protéine C-protéine S). Dans la majorité des cas, la cible de ces anticorps est le complexe protéine S/phospholipides. Ces anticorps anti-protéine S appartiennent alors à la famille des « anticorps anti-phospholipides ». Dans de rares cas, les anticorps anti-protéine S sont capables de reconnaître la protéine S en l'absence de phospholipides.

Anticorps anti-protéines citrulinées : autoanticorps reconnaissant des protéines ou des peptides riches en citrulline. En fonction des techniques utilisées pour les mettre en évidence, ils ont été désignés par les termes de « facteurs antipérinucléaires » (ou APN pour « anticorps antipérinucléaires »), « anticorps anti-stratum corneum », « anticorps anti-kératine » (ou AKA pour « anti-kératin antibodies »), « anticorps anti-filagrine » (ou AFA pour « anti-filaggrin antibodies »), « anticorps anti-fibrinogène humain désiminé », « anti-CCP ». Ce dernier terme correspond à la technique, à l'heure actuelle, la plus performante pour les mettre en évidence, qui utilise comme antigène des peptides cycliques citrulinés (en anglais citrullinated cyclic peptides) de synthèse. Les termes « anticorps anti-kératine », « anticorps anti-filagrine », « anticorps anti-citrulline » sont impropres : ces anticorps ne reconnaissent ni la kératine, ni la filagrine non désiminée, ni la citrulline isolée.

Anticorps anti-protéines ribosomales P : anticorps anti-ribosomes reconnaissant plus précisément un épitope COOH terminal commun aux trois phosphoprotéines P0, P1, P2, liées au domaine GTPase de la sous-unité 60S du ribosome.

Anticorps anti-prothrombinase : voir *Lupus anticoagulant*.

Anticorps anti-prothrombine : autoanticorps dirigés contre la prothrombine, aussi appelée facteur II de la coagulation. Dans la majorité des cas, la cible de ces anticorps est un complexe prothrombine/calcium/phospholipides. Ces anticorps anti-prothrombine appartiennent alors à la famille des « anticorps anti-phospholipides ». Dans de rares cas, les anticorps anti-prothrombine sont capables de reconnaître la prothrombine en l'absence de calcium et de phospholipides.

Anticorps anti-RA-33 : autoanticorps dirigés contre la protéine A2 associée au complexe des ribonucléoprotéines nucléaires hétérogènes (hnRNP). Le sigle RA-33 vient du fait que ces anticorps ont été mis en évidence initialement dans le sérum de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (rheumatoid arthritis), et du poids moléculaire de l'antigène reconnu (33 kDa).

Anticorps anti-ribosomes : autoanticorps dirigés contre les ribosomes, structures présentes dans le cytoplasme des cellules. Seuls les autoanticorps reconnaissant les protéines ribosomales P ont un intérêt diagnostique. Voir *Anticorps anti-protéines ribosomales P*.

Anticorps anti-RNP : voir *Anticorps anti-U1 RNP*. RNP est l'abréviation de « ribonucléoprotéine ».

Anticorps anti-Ro : voir *Anticorps anti-SS-A*. « Ro » correspond aux deux premières du nom d'un des premiers patients chez qui cet anticorps a été décrit.

Anticorps anti-Scl-70 : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Le sigle Scl-70 vient du fait que ces anticorps ont été mis en évidence initialement dans le sérum de patients atteints de sclérodémie, et du poids moléculaire apparent de l'antigène reconnu (70 kDa). Cet antigène a été identifié comme étant la topo-isomérase I (ou ADN topo-isomérase I, en anglais : « DNA topoisomerase I »).

Anticorps anti-scrNP : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Les anticorps anti-scrNP reconnaissent des complexes ribonucléoprotéiques de petite taille (complexes ARN/protéines non-histones), dont l'ARN est d'origine cytoplasmique. « scrNP » est l'abréviation du terme anglo-saxon « small cytoplasmic ribonucleoproteins ». Les anticorps anti-scrNP les plus fréquents sont les anti-SS-A et anti-SS-B.

Anticorps anti-SL : voir *Anticorps anti-Ki*. « SL » correspond à sicca syndrome/lupus, ces anticorps ayant été décrits initialement chez des patients porteurs de ces deux pathologies.

Anticorps anti-Sm : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles » et plus particulièrement des « anticorps anti-snRNP ». « Sm » correspond aux deux premières lettres du nom de la patiente chez qui ces anticorps ont été décrits pour la première fois. Les anticorps anti-Sm reconnaissent des ribonucléoprotéines (complexes ARN/protéines non-histones). Les principales cibles de ces autoanticorps sont des protéines appelées B/B', D et (parfois) E.

Anticorps anti-snRNP : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ». Les anticorps anti-snRNP reconnaissent des complexes ribonucléoprotéiques de petite taille (complexes ARN/protéines non-histones), d'origine nucléaire. « snRNP » est l'abréviation du terme anglo-saxon « small nuclear ribonucleoproteins ». Les anticorps anti-snRNP les plus fréquents sont les anti-U1 snRNP et les anti-Sm.

Anticorps anti-SRP : autoanticorps reconnaissant une ribonucléoprotéine cytoplasmique de 325 kDa appelée particule de reconnaissance du signal (en anglais : *signal recognition particle*), impliquée dans les synthèses protéiques.

Anticorps anti-SS-A : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles » et plus particulièrement des « anticorps anti-scrNP ». « SS » correspond à « syndrome sec » ou « syndrome de Sjögren » ou « sicca syndrome », pathologie à laquelle ces anticorps sont fréquemment associés. Ils sont aussi parfois désignés par le terme de « anticorps anti-Ro », où « Ro » correspond aux deux premières lettres du nom d'un des premiers patients chez qui ces anticorps ont été décrits. Ces anticorps reconnaissent des ribonucléoprotéines composées d'une protéine de 60 kDa (Ro60) et d'ARN cytoplasmiques. Ils sont parfois associés à des anticorps appelés « anti-Ro52 » qui reconnaissent une protéine de 52 kDa abusivement appelée Ro52, qui ne fait pas partie des ribonucléoprotéines natives SS-A.

Anticorps anti-SS-B : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles » et plus particulièrement des « anticorps anti-scrNP ». « SS » correspond à « syndrome sec » ou « syndrome de Sjögren » ou « sicca syndrome », pathologie à laquelle ces anticorps sont fréquemment associés. Ils sont parfois aussi désignés par le terme de « anticorps anti-La », où « La » correspond aux deux premières lettres du nom d'un des premiers patients chez qui ces anticorps ont été décrits. Ces anticorps reconnaissent des ribonucléoprotéines composées de protéines de 48 kDa et d'ARN cytoplasmiques.

Anticorps anti-ssDNA : voir *Anticorps anti-ADN dénaturé*. ssDNA est l'abréviation de « *single stranded DNA* », terme anglo-saxon pour « ADN simple brin ».

Anticorps anti-stratum corneum : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Anticorps anti-synthétases : voir *Anticorps anti-aminoacyl-ARNt-synthétases*.

Anticorps anti-thromboplastine : voir *Lupus anticoagulant*.

Anticorps anti-topo-isomérase I : voir *Anticorps anti-Scl-70*.

Anticorps anti-tout : terme fourre-tout utilisé trop souvent par les prescripteurs peu compétents en sérologie auto-immune. Il leur est conseillé de téléphoner au laboratoire pour demander quelles recherches d'autoanticorps peuvent être utiles à leur patient.

Anticorps anti-U1 RNP : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps antinucléaires », sous-famille des « anticorps anti-antigènes nucléaires solubles » et plus particulièrement des « anticorps anti-srRNP ». Autrefois désignés par le terme imprécis de « anticorps anti-RNP », ces anticorps reconnaissent des ribonucléoprotéines (complexes ARN/protéines non-histones) nucléaires de petite taille (*small nuclear*) appelées U srRNP, car composées de fragments d'ARN riches en uracile. Les U1 srRNP se distinguent des autres U srRNP par la taille de leur fragment d'ARN. Les principales cibles de ces autoanticorps sont des peptides appelés A, C et 68 kDa.

aPE : abréviation de « *Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine* ». Voir ce terme.

aPL : abréviation de « *Anticorps anti-phospholipides* ». Voir ce terme.

APN : abréviation de « *Anticorps anti-polynucléaires neutrophiles* ». Voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

C-ANCA, cANCA : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Cellules LE : voir *Anticorps antinucléaires*. « Cellules LE » est le terme désignant l'ancienne technique de mise en évidence des

anticorps antinucléaires, aujourd'hui abandonnée. « LE » fait référence à « *Lupus erythematosus* », ces cellules ayant été décrites chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique.

Crithidia luciliae : méthode de détection des anticorps anti-ADN natif par immunofluorescence indirecte. *Crithidia luciliae* est un protozoaire utilisé comme substrat pour la détection de ces anticorps car il possède un organite intracytoplasmique (kinétoplaste) riche en ADN natif.

Facteurs antinucléaires : voir *Anticorps antinucléaires*.

Facteurs antipérinucléaires : voir *Anticorps anti-protéines citrullinées*.

Facteurs rhumatoïdes (FR) : autoanticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG humaines ou animales. Les facteurs rhumatoïdes sont le plus souvent de classe IgM. En pratique courante, les FR de classe IgG ou IgA ne sont pas recherchés.

FAN : abréviation de « *facteurs antinucléaires* ». Voir *Anticorps antinucléaires*.

Farr : voir *Test de Farr*.

FR : abréviation de « *Facteurs rhumatoïdes* ». Voir ce terme.

LA : abréviation de « *Lupus anticoagulant* ». Voir ce terme.

Latex : voir *Test au latex*.

Lupus anticoagulant (LA) : autoanticorps appartenant à la famille des « anticorps anti-phospholipides », définis par leur capacité à interférer dans un ou plusieurs tests de coagulation dépendants des phospholipides. Ils ont été autrefois désignés par les termes de « anticorps anti-prothrombinase » ou « anticorps anti-thromboplastine » ou « anticoagulant circulant du lupus ». L'appellation « lupus anticoagulant » vient du fait que ces anticorps ont été décrits pour la première fois chez des patients lupiques. Les lupus anticoagulants sont des anticorps dirigés contre des cofacteurs protéiques associés à des phospholipides (notion de complexes phospholipides/protéines). La bêta₂-glycoprotéine I (β₂-GPI) et la prothrombine (facteur II de la coagulation) ont été identifiées comme cofacteurs protéiques des lupus anticoagulants.

NANA : acronyme correspondant au terme anglo-saxon « *nuclear associated neutrophil antibodies* » utilisé pour désigner des autoanticorps dirigés contre un antigène nucléaire des polynucléaires neutrophiles. Ces anticorps sont détectés par immunofluorescence indirecte en utilisant les mêmes substrats que pour les ANCA, mais ils n'ont pas la même signification clinique.

P-ANCA, pANCA : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Test au latex : technique d'agglutination utilisée pour mettre en évidence et titrer les facteurs rhumatoïdes IgM anti-IgG humaines.

Test de Farr : méthode radio-immunologique utilisée pour la détection des anticorps anti-ADN natif.

Test de Waaler-Rose : technique d'agglutination utilisée pour mettre en évidence et titrer les facteurs rhumatoïdes IgM anti-IgG animales.

VDRL : test d'agglutination passive de particules de cholestérol revêtues de lécithine et de cardioline, utilisé pour le diagnostic sérologique de la syphilis. VDRL est l'abréviation de « *Veneral Disease Research Laboratory* », nom du laboratoire américain où ce test a été mis au point. La présence d'anticorps anti-phospholipides donne lieu à une sérologie syphilitique dissociée : le VDRL est positif alors que les tests utilisant des antigènes tréponémiques (FTA, TPHA) sont négatifs.

Waalser-Rose : voir *Test de Waaler-Rose*.

xANCA : voir *Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles*.

Journées nationales d'Allergologie et d'Immunologie clinique. <i>Montpellier - France</i>	28-30 Avril 2005
« Type I diabetes as an autoimmune disease », symposium satellite du congrès EuroMedLab 2005. <i>Glasgow - Écosse</i>	8 Mai 2005
4 ^e Journée scientifique du Club Rhumatismes et Inflammation / Club Auto-immunité et Immunopathologie de la Société Française d'Immunologie : « Maladies auto-inflammatoires ». <i>Paris - France</i>	20 Mai 2005
Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2005). <i>Vienne - Autriche</i>	8-11 Juin 2005
52 ^e Congrès de la Société Française de Médecine Interne. <i>Nantes - France</i>	9-11 Juin 2005
Séminaire d'Immunologie clinique et Allergologie. <i>Lyon - France</i>	16-17 Juin 2005
5 th Congress of the European Federation of Internal Medicine. <i>Paris - France</i>	31 Août au 3 Septembre 2005
22 ^e Colloque CORATA sur les Actualités en Immunoanalyse et Biologie spécialisée. <i>Toulouse - France</i>	19-21 Octobre 2005
69 th Annual Meeting of the American College of Rheumatology (ACR). <i>San Diego - Californie</i>	13-17 Novembre 2005
Congrès joint de la Société Française d'Immunologie et du Club Francophone des Cellules Dendritiques, « Immune system: from physiology to pathology ». <i>Toulouse - France</i>	15-18 Novembre 2005
53 ^e Congrès de la Société Française de Médecine Interne. <i>La Réunion - France</i>	2-4 Décembre 2005
18 ^e Congrès de la Société Française de Rhumatologie. <i>Paris - France</i>	5-7 Décembre 2005
8 th Dresden Symposium on Autoantibodies. <i>Dresde - Allemagne</i>	22-25 Mars 2006
4 ^e Colloque du GEAI. <i>Paris - France</i>	16 Juin 2006
16 th European Congress of Immunology. <i>Paris - France</i>	6-9 Septembre 2006
5 th International Congress on Autoimmunity. <i>Sorrente - Italie</i>	8-12 Novembre 2006

16 membres du GEAI

Association GEAI
CHU Hôpital Larrey
Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie
49033 ANGERS Cedex 01

Chantal ANDRÉ

Vice-Présidente du GEAI
CHU Henri Mondor
Service d'Immunologie Biologique
51, av. du M.-de-Lattre-de-Tassigny - 94010 CRÉTEIL
Tél. : 01 49 81 28 86 ou 01 49 81 22 98 (sec)
Fax : 01 49 81 28 97
E.mail : chantal.andre@hmn.ap-hop-paris.fr

Alain CHEVAILLER

Trésorier du GEAI
CHU Hôpital Larrey
Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie
49033 ANGERS Cedex 01
Tél. : 02 41 35 47 89 ou 02 41 35 35 77
Fax : 02 41 35 47 83
E.mail : alchevailier@chu-angers.fr

Pascale CHRÉTIEN

CHI
Service Hématologie et Immunologie
49, avenue de Verdun - 94000 CRÉTEIL Cedex
Tél. : 01 45 17 53 88 ou 01 45 17 53 33 (sec)
Fax : 01 45 17 53 49
E.mail : pascale.chretien@chicreteil.fr

Andrée ESCANDE

CHU Saint Éloi
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Bertin-Sens - 34295 MONTPELLIER Cedex
Tél. : 04 67 33 71 35 - Fax : 04 67 33 71 29
E.mail : a-escande@chu-montpellier.fr

Nicole FABIEN

Docteur
CHU Lyon Sud
Laboratoire d'Auto-Immunité
Bât. 2A - Niveau 2 - 69495 PIERRE-BÉNITE Cedex
Tél. : 04 78 86 66 83 - Fax : 04 78 56 90 60
E.mail : nicole.fabien@chu-lyon.fr

Joëlle GOETZ

CHU Hauteptierre
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Molière - 67098 STRASBOURG Cedex
Tél. : 03 88 12 75 26 - Fax : 03 88 12 81 34
E.mail : joelle.goetz@chru-strasbourg.fr

René-Louis HUMBEL

Professeur
Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie
L-4149 ESCH-SUR-ALZETTE
Luxembourg
Tél. : 00 352 488 288 380 - Fax : 00 352 488 288 385
E.mail : rlhumbel@llip.lu

Catherine JOHANET

CHU Saint-Antoine
Laboratoire Central d'Immunologie
184, faubourg St-Antoine - 75571 PARIS Cedex 12
Tél. : 01 49 28 20 11 - Fax : 01 49 28 22 92
E.mail : catherine.johanet@sat.ap-hop-paris.fr

Bruno LARIDA

Secrétaire du GEAI
BIO-RAD Laboratories
1000 Alfred Nobel Drive
Hercules, CA 94547 USA
Tél. : +1 (510) 741-6050 - Fax : +1 (510) 741-5823
E.mail : bruno.larida@bio-rad.com

Jean-Claude MONIER

20, rue de l'Oratoire - 69300 CALUIRE
Tél. et fax : 04 78 29 66 86 (personnel)
E.mail : moniersurf@aol.com

Françoise OKSMAN

Hôpital Rangueil
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Jean-Poulhes - 31403 TOULOUSE Cedex 4
Tél. : 05 61 32 34 25 (direct) ou 05 61 32 34 31 (sec)
Fax : 05 61 32 34 30
E.mail : oksman.f@chu-toulouse.fr

Nils Olivier OLSSON

CHU, Hôpital du Bocage
Laboratoire d'Immunologie
2, bd du M.-de-Lattre-de-Tassigny - BP 77908 - 21079 DIJON Cedex
Tél. : 03 80 29 33 72 ou 03 80 29 32 26 (labo)
ou 03 80 29 30 31 (standard)
Fax : 03 80 29 37 87
E.mail : nils.olsson@chu-dijon.fr

Marielle SAN MARCO

Hôpital de la Conception - Pavillon Cornil
Laboratoire d'Immunologie
147, boulevard Baille - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tél. : 04 91 38 39 70 ou 04 91 38 39 08 ou 39 07 (sec)
Fax : 04 91 38 36 33
E.mail : msanmarco@mail.ap-hm.fr

Jean SIBILIA

CHU Hauteptierre
Service Rhumatologie
67098 STRASBOURG
Tél. : 03 88 12 79 53 ou 03 88 12 79 55
Fax : 03 88 12 81 50
E.mail : jean.sibilia@wanadoo.fr

Marie-France TAILLEFER

Laboratoire BIOCENRE
9, rue d'Hespel
59910 BONDUES
Tél. : 03 20 23 23 52 - Fax : 03 20 23 23 52
E.mail : mftaillefer@nordnet.fr

Laurent TESTE

Secrétaire adjoint du GEAI
BIO-RAD
3, bd R.-Poincaré - 92430 MARNES LA COQUETTE
Tél. : 01 47 95 62 56 - Fax : 01 47 95 62 20
E.mail : laurent.teste@bio-rad.com



Parution bisannuelle

RÉDACTEUR EN CHEF : Jean-Claude MONIER - **ÉQUIPE DE RÉDACTION :** Chantal ANDRÉ, Alain CHEVAILLER, Pascale CHRÉTIEN, Andrée ESCANDE, Joëlle GOETZ, René-Louis HUMBEL, Catherine JOHANET, Françoise OKSMAN, Nils Olivier OLSSON, Marielle SAN MARCO, Jean SIBILIA, Marie-France TAILLEFER

BIO-RAD, 3 bd R. Poincaré 92430 Marnes-la-Coquette
Directeur de publication : Laurent TESTE
Secrétariat du GEAI : tél. : 01 47 95 62 56 - fax : 01 47 95 62 20
Email : laurent.teste@bio-rad.com
Association GEAI - CHU Hôpital Larrey - Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie - 49033 Angers Cedex 01
Site Internet : <http://geai-lesautoanticorps.ifrance.com/geai-lesautoanticorps>
Conception et réalisation GRAPHIC WAY : 01 58 04 90 90

BIO-RAD