
Autoanticorps anti-récepteurs, anti-canaux et anti-pompes

Cette revue concerne l'ensemble des données publiées sur les autoanticorps anti-récepteurs, anti-canaux et anti-pompes transmembranaires dont certains sont directement impliqués dans la pathogénie des maladies auto-immunes. Les autoanticorps anti-récepteur de la TSH sont les premiers autoanticorps dirigés contre des récepteurs décrits dans la littérature. Purves et Griesbach (1948) montrent que le sérum de sujets atteints de maladie de Basedow, injecté à l'animal, donne une hypertrophie des cellules thyroïdiennes. Dix années après, Adams et Purves mettent au point un test fonctionnel qui révèle la présence, chez ces sujets, d'un facteur thyroostimulant de nature immunoglobulinique : le LATS (long-acting thyroid stimulator) qui s'est avéré être un autoanticorps anti-récepteur de la TSH. Les autoanticorps anti-récepteurs, anti-canaux ou anti-pompes ioniques ont été découverts, le plus souvent, grâce à des tests fonctionnels. En paral-

lèle des tests fonctionnels, des méthodes immunologiques faisant appel à un antigène purifié, de synthèse ou recombinant, des immunotransferts ou parfois des immunoprécipitations réalisées avec des extraits cellulaires ou membranaires sont utilisés pour détecter ces autoanticorps. La technique d'immunofluorescence indirecte, même en cytométrie en flux, n'est pratiquement pas utilisée car les antigènes cibles sont généralement disposés à la surface des cellules et en faibles quantités. Dans cette revue générale seront décrits les pathologies associées, les techniques de détection et la nature des cibles antigéniques des principaux autoanticorps anti-récepteurs, anti-canaux et anti-pompes transmembranaires. Nous indiquerons également quels sont les autoanticorps recherchés en pratique courante et ceux qui ne sont recherchés que ponctuellement par des laboratoires spécialisés.

S O M M A I R E

Autoanticorps anti-récepteurs dans les thyropathies <i>Nils-Olivier Olsson</i>	I
Autoanticorps anti-récepteur de la TSH	I.1
Autoanticorps anti-pompe à iode (anti-symporteur)	I.2
Autoanticorps anti-récepteurs et anti-canaux dans la myasthénie, les syndromes myasthéniformes, les atteintes neuromusculaires et les dysautonomies <i>René-louis HUMBEL</i>	II
Histoire de la myasthénie et des syndromes myasthéniques	
Autoanticorps anti-récepteur nicotinique de l'acétylcholine	II.1
Autoanticorps anti-récepteur de l'agrine (anti-MuSK)	II.2
Autoanticorps anti-récepteurs de la ryanodine	II.3
Autoanticorps anti-canaux calciques	II.4
Autoanticorps anti-canaux potassiques	II.5
Autoanticorps associés à la neuromyéélite optique (NMO)	II.6
Autoanticorps anti-récepteur des ganglions autonomes	II.7
Autoanticorps anti-canaux dans les hyper- et hypoparathyroïdies Autoanticorps anti-récepteur sensible au calcium <i>Jean Claude MONIER et Nicole FABIEN</i>	III
Autoanticorps anti-récepteurs dans les hépatopathies <i>Catherine JOHANET, Eric BALLOT</i>	IV
Autoanticorps anti-récepteur de la lamine B	IV.1
Autoanticorps anti-récepteur de l'asialoglycoprotéine	IV.2
Autoanticorps anti-récepteurs dans les atteintes cardiovasculaires : anti-récepteurs avec 7 domaines transmembranaires autres que les anti-TSHR <i>Jean Claude MONIER et Nicole FABIEN</i>	V
Autoanticorps anti-récepteurs muscariniques de l'acétylcholine	V.1
Autoanticorps anti-récepteurs α et β -adrénergiques	V.2
Autoanticorps anti-récepteurs de l'angiotensine	V.3
Autoanticorps anti-récepteurs liés aux protéines G, avec 7 domaines transmembranaires	VI
Autoanticorps anti-récepteurs du glutamate	
Autoanticorps anti-récepteurs à activité enzymatique	
Autoanticorps anti-récepteur de l'insuline	VII
Autoanticorps anti-pompe à protons	VIII
Tableau 1 : résumé	
Tableau 2 : adresses des laboratoires réalisant les dosages	

Autoanticorps anti-récepteurs dans les thyropathies

Niels-Olivier OLSSON *CHU Hôpital du Bocage, Dijon*

I.1 Autoanticorps anti-récepteur de la TSH

La maladie de Graves-Basedow tire son nom des descriptions détaillées qu'en ont fait Graves en 1835 et Basedow en 1840. Ce n'est qu'en 1948 que Purves et Griesbach montrèrent que l'injection à des cobayes du sérum de malades atteints de maladie de Graves-Basedow provoque une hypertrophie thyroïdienne. En 1956, Adams et Purves mirent au point un test biologique de détection du facteur sérique responsable de ce phénomène, facteur qui s'avéra être différent de l'hormone thyroïdienne (TSH) (Adams 1956). En raison du caractère prolongé de son action, cette substance fut appelée "long-acting thyroid stimulator" (LATS) par McKenzie (Mc 1958). Sa nature immunoglobulinique fut démontrée quelques années plus tard (Smith, Dorrington et al. 1969; Smith, Munro et al. 1969). L'étude des effets de ces immunoglobulines sur la fixation de la TSH radiomarquée à son récepteur membranaire permit de démontrer qu'il s'agissait bien d'anticorps anti-récepteur de la TSH (Manley, Bourke et al. 1974).

a/ Nature des cibles

Le RTSH humain a été cloné à la fin des années 1980 par trois groupes indépendants (Nagayama, Kaufman et al. 1989; Parmentier, Libert et al. 1989; Misrahi, Loosfelt et al. 1990). Son gène est localisé sur le chromosome 14 (14q31) et s'étend sur plus de 60 kilobases. Le RTSH est une grosse protéine de 764 acides aminés. Le poids moléculaire déduit de sa séquence est de 84,5 kDa, mais celui de la forme membranaire, glycosylée, est d'environ 120 kDa. Cette glycosylation est nécessaire à l'expression membranaire du RTSH mais ne conditionne pas la fixation de la TSH (Nagayama, Nishihara et al. 2000). Le RTSH appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, qui comportent sept segments transmembranaires. Le domaine extracellulaire N-terminal (418 acides aminés) sur lequel se fixe la TSH est en forme de fer à cheval et comporte neuf motifs riches en leucine (leucine rich repeat : LRR) (figure 1). Cette structure particulière se retrouve dans les récepteurs pour l'hormone lutéinisante (LH) et la gonadotrophine (FSH). Les segments transmembranaires et le segment intracytoplasmique sont impliqués dans la transduction du signal.

- La molécule entière de RTSH (holorécepteur) exprimée à la surface cellulaire subit une protéolyse. L'enzyme responsable n'a pas été identifiée mais pourrait être une métalloprotéase (Couet, Sar et al. 1996). Ce clivage libère un fragment d'environ 50 acides aminés du domaine extracellulaire. Il en résulte une

structure hétérodimérique avec deux sous-unités (extracellulaire) et, (transmembranaire) reliées par des ponts disulfures (figure 1). A la surface des thyro-

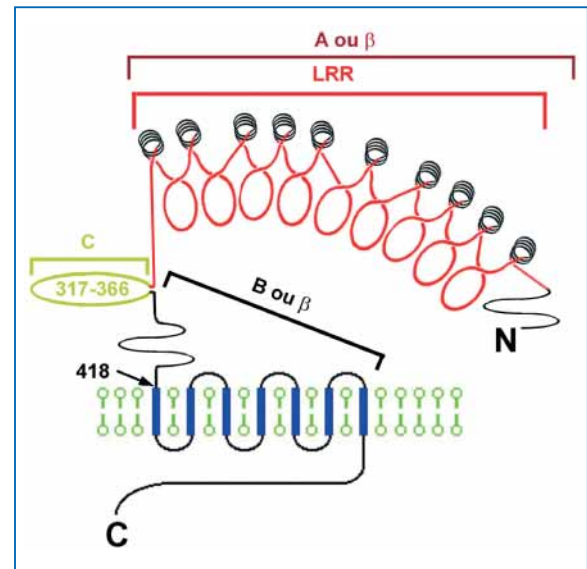


Figure 1 : Structure schématique du récepteur humain de la TSH

cytes la majorité des RTSH sont clivés et il existe deux à trois fois plus de sous-unités, que de sous-unités. Cette prédominance des sous-unités, pourrait s'expliquer par une libération (shedding) de sous-unités après réduction des ponts disulfures pas une protéine disulfure isomérase (Couet, de Bernard et al. 1996). Cette libération est stimulée par la TSH (Couet, Sar et al. 1996), et les sous-unités libérées conservent la capacité à fixer la TSH (Couet, Sar et al. 1996). Cependant ce mécanisme de "shedding" a été mis en évidence seulement in vitro, et l'existence de fragments solubles du RTSH n'a pas été formellement démontrée in vivo.

- Une autre particularité du RTSH est de constituer des dimères ou des oligomères, soit pendant sa biosynthèse soit après son expression à la surface de la cellule (Graves, Vlase et al. 1996). Les régions de la molécule impliquées dans ces interactions ne sont pas identifiées. Les oligomères peuvent se redissocier en réponse à la TSH, ce qui suggère que ces formes oligomériques sont fonctionnelles et peuvent lier la TSH (Latif, Graves et al. 2002).

- La TSH se fixe sur la sous-unité du RTSH. Cependant différentes zones de la sous-unité, conditionnent également la fixation de l'hormone (Neumann, Claus et al. 2005). De nombreuses muta-

tions du gène de RTSH, responsables d'un défaut de fixation de l'hormone (résistance à la TSH) et d'hypothyroïdie non auto-immune, ont été décrites (Camilot, Teofoli et al. 2005).

- Le RTSH est exprimé sur les faces basolatérales des thyrocytes (104 à 105 par cellule) mais aussi sur les muscles oculaires (Kloprogge, Busuttill et al. 2005) et le tissu orbitaire rétrobulbaire, sur des lymphocytes et sur des cellules adipeuses. L'expression du RTSH par des fibroblastes préadipocytaires rétrobulbaires est probablement impliquée dans l'ophtalmopathie basedowienne (Weetman 2001; Boschi, Daumerie et al. 2005).

Diversité des autoanticorps anti-RTSH

- La plupart des autoanticorps anti-RTSH sont des anticorps stimulants qui entraînent une hyperthyroïdie : ils caractérisent la maladie de Graves-Basedow (Weetman 2000). Une minorité sont des anticorps bloquants qui entraînent une hypothyroïdie : c'est ce que l'on rencontre dans les thyroïdites atrophiques. Des anticorps bloquants et des anticorps stimulants sont parfois mis en évidence chez un même malade, de façon concomitante (Akamizu, Kohn et al. 2000) ou successive (Yoshida, Takamatsu et al. 1992).

- En fonction de leurs effets, mesurés dans des tests d'activité biologique, ils ont été désignés par différents acronymes. Les anticorps qui stimulent l'activité des thyrocytes, initialement appelés LATS (Long-Acting Thyroid Stimulator), sont aujourd'hui désignés par les termes de TSAb (Thyroid Stimulating Antibodies) ou TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulins). Les anticorps bloquants sont appelés TBAb (Thyroid Blocking Antibodies) ou TSBAb (Thyroid Stimulation Blocking Antibodies). La mise au point de tests d'inhibition de liaison de la TSH à son récepteur a permis de détecter des anticorps se liant au RTSH sans distinction de leurs effets activateurs ou inhibiteurs de la fonction thyroïdienne : ils sont appelés TBII (Thyrotropin Binding Inhibitory Immunoglobulins) ou TBIAb (Thyrotropin Binding Inhibitory Antibodies).

- Les autoanticorps anti-RTSH sont habituellement oligoclonaux et appartiennent surtout à la sous-classe des IgG1. Les autoanticorps stimulants reconnaissent essentiellement des épitopes conformationnels du domaine extracellulaire responsable de la fixation de l'hormone : ils sont le plus souvent localisés vers l'extrémité N-terminale (autour des acides aminés 34-37, 40, 42-45 et 52-56) (Nagayama, Wadsworth et al. 1991). Les autoanticorps bloquants reconnaissent au moins deux sites : un épitope conformationnel sur la sous-unité α et un épitope linéaire sur la sous-unité β (381-385). Curieusement, des expériences d'inhibition de liaison ont montré que des autoanticorps présents chez les patients atteints de maladie de Graves-Basedow pouvaient reconnaître les mêmes

épitopes que ceux de patients atteints de thyroïdite atrophique (Morgenthaler, Minich et al. 2003). Ces observations confirment que les tests de liaison utilisés pour rechercher des autoanticorps anti-RTSH ne peuvent distinguer anticorps stimulants et anticorps bloquants (Ando, Latif et al. 2005).

- Bloquants ou stimulants, les anticorps maternels anti-RTSH peuvent traverser le placenta et perturber, parfois de façon prolongée, la fonction thyroïdienne du nouveau-né (Evans, Jordan et al. 2004).

- Des autoanticorps "neutres" anti-RTSH ont également été décrits (Rapoport, Chazenbalk et al. 1998). La fréquence et le rôle éventuel de ces anticorps sont mal connus

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Ces anticorps sont retrouvés dans plus de 90 % des cas de maladie de Graves-Basedow, et dans seulement 10 % des thyroïdites de Hashimoto.

L'intérêt clinique de la recherche de ces anticorps dans les maladies auto-immunes de la thyroïde a fait l'objet de controverses. Pour certains en effet un tableau clinique typique de maladie de Graves-Basedow associé à une TSH basse et une concentration élevée de thyroxine suffisent à poser le diagnostic.

Dans ses recommandations pour le diagnostic et la surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte (Santé 2000), l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) retient trois indications pour la recherche et la quantification de ces anticorps :

- le diagnostic de la maladie de Basedow : une fois le diagnostic clinique d'hyperthyroïdie confirmé par les dosages de la TSH puis de la T4 libre (et éventuellement de la T3 libre), la mise en évidence d'anticorps anti-RTSH sériques permet d'affirmer l'étiologie auto-immune et d'écarter les autres causes (goitre multinodulaire (Wallaschofski, Kuwert et al. 2004), adénome toxique, hyperthyroïdie iatrogène). Cet examen trouve son utilité en cas de présentation clinique atypique, notamment d'ophtalmopathie uni- ou bilatérale isolée ;

- la prédiction d'une récurrence après traitement par antithyroïdiens de synthèse : lorsque le taux des anticorps reste élevé à la fin du traitement, la rechute est quasi inéluctable et précoce ;

- la prédiction d'une hypothyroïdie fœtale ou néonatale : il est recommandé de mesurer le taux des anticorps anti-RTSH au moins à la 28^e semaine chez toute femme ayant ou ayant eu une maladie de Basedow.

En dehors de ces indications retenues par l'ANAES, la mesure du taux de ces anticorps pourrait avoir d'autres applications :

- pour le diagnostic étiologique des quelques rares cas d'hypothyroïdie où ces anticorps sont présents à des taux élevés : il s'agit alors d'anticorps bloquants qui

doivent être caractérisés par des tests biologiques ;

- pour le pronostic : pour certains, les taux les plus élevés de RTSH sont associés aux formes les plus sévères de maladie de Graves-Basedow, avec une atteinte oculaire et cutanée marquée (Morris, Hay et al. 1988), et leurs titres sont corrélés avec l'activité de l'exophtalmie (Gerding, van der Meer et al. 2000); cependant pour la plupart des auteurs les taux initiaux d'anticorps anti-RTSH ne permettent pas de guider les choix thérapeutiques ;
- pour prédire une récurrence après thyroïdectomie chez un patient porteur d'une maladie de Graves-Basedow : normalement le taux des anticorps diminue rapidement après l'opération ; la rechute est quasi certaine en cas de réascension.

b/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés en pratique courante.

Au fil des années de très nombreuses méthodes ont été proposées pour mettre en évidence et quantifier les anticorps anti-RTSH (Gupta 2000). Les plus anciennes reposaient sur les propriétés stimulantes ou bloquantes des anticorps sur la fonction thyroïdienne. Elles ont ensuite été supplantées par des tests de liaison.

Anticorps stimulants (TSAb, TSI) ou bloquants (TBAb, TSBAb)

- Les tests fonctionnels constituent les méthodes de référence. Pour détecter des TSI, les immunoglobulines sont extraites du sérum et incubées avec des cellules thyroïdiennes. Différents substrats ont été proposés : fragments de tissu thyroïdien humain normal, thyrocytes isolés à partir de thyroïde humaine, de porc ou de cobaye, lignée de cellules thyroïdiennes de rat Fisher (FTLR5), ou lignée de cellules ovariennes de hamster (CHO) transfectées avec le gène du RTSH humain. L'activité biologique est en général mesurée par la production d'AMP cyclique (qui est amplifiée par la stimulation du RTSH) ; elle est comparée à l'effet produit par des quantités croissantes de TSH. De façon similaire, les anticorps bloquants sont mis en évidence par une inhibition de la production d'AMP cyclique en présence de TSH.

- Lourdes et difficiles à standardiser, ces méthodes biologiques ne sont pas utilisables en routine, mais, pendant longtemps, elles seules permettaient de différencier anticorps bloquants et anticorps stimulants. Récemment, une élégante technique en phase solide a été proposée pour la détection d'anticorps bloquants (Minich, Lenzner et al. 2004). Elle repose sur l'utilisation d'un récepteur chimérique RTSH/RLH-CG fixé sur la paroi d'un tube en polystyrène à l'aide d'un anticorps dirigé contre la partie C-terminale du RTSH (fragment 737-758). Dans cette chimère l'épitope majeur du RTSH habituellement reconnu par les

TSAb est remplacé par un fragment comparable du récepteur de la LH-CG. La majorité des autoanticorps qui se fixent sur cette chimère sont donc des TBAb.

Anticorps liant le RTSH (TBII, TBIAb)

- Ils sont habituellement détectés par des tests de liaison où les anticorps entrent en compétition avec de la TSH marquée pour se fixer sur des RTSH. Plus faciles à mettre en œuvre que les dosages biologiques, ces tests ont été rapidement commercialisés, d'abord par la firme Henning Berlin puis par la firme B.R.A.H.M.S Diagnostica, et sont connus sous le terme de technique TRAK (pour TSH Rezeptor Antikörpern).

- D'autres améliorations ont porté sur le mode de marquage de la TSH. Ainsi dans une version de la technique TRAK disponible depuis 2000, le marquage radio-isotopique a été remplacé par un marquage luminescent (ester d'acridinium) (Costagliola, Morgenthaler et al. 1999). Un autre groupe a développé une technique ELISA à l'aide de RTSH porcin immobilisé par un anticorps monoclonal dirigé contre son fragment cytoplasmique (Bolton, Sanders et al. 1999). Une autre technique repose sur la compétition entre les autoanticorps sériques et un anticorps monoclonal biotinylé vis-à-vis de RTSH immobilisé sur une phase solide (Smith, Bolton et al. 2004). La mise au point d'une autre méthode "froide" de détection des TBII sur l'automate Kryptor est annoncée depuis plusieurs années par la société B.R.A.H.M.S. Reposant sur le principe fluorimétrique "TRACE" (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), cette technique utilise du RTSH recombinant humain. Elle devrait être disponible fin 2006.

- Quel que soit le procédé retenu, la plupart des techniques de dernière génération permettent de détecter des anticorps anti-RTSH chez plus de 95 % patients avec une maladie de Graves-Basedow active (Villalta, Orunesu et al. 2004). Elles utilisent comme préparation de référence soit le standard MRC B65/122, initialement élaboré pour le dosage du LATS, soit le standard WHO TSAb 90/672 (disponible auprès du National Institute for Biological Standardization and Control : www.nibsc.ac.uk).

I.2 Autoanticorps anti-pompe à iode (anti-symporteur) :

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire

et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

a/ Nature des cibles

- Les autoanticorps anti-symporteur de l'iodure (ou symporteur Na⁺/I⁻ (NIS)) représentent une autre variété d'anticorps dirigés contre des antigènes de membrane. Un symporteur correspond à un canal de membrane qui permet le transport de 2 molécules différentes à travers la membrane dans la même direc-

tion ; l'une contre le gradient de concentration et l'autre dans le sens du gradient. Le symporteur Na⁺/I⁻ est une protéine transmembranaire (643 AA, 65 kDa) qui assure le transport actif de l'iodure dans les cellules. Cette protéine (gène sur le chromosome 19) comprend 13 domaines transmembranaires. Ce système de transport actif des ions Na⁺ et I⁻ est situé au pôle basolatéral du thyrocyte, mais il est aussi exprimé dans les glandes salivaires, mammaires et la muqueuse gastrique. Le rôle de cette molécule est de capturer l'iode et de transporter l'iode intracytoplasmique (contre un gradient électrochimique en utilisant l'énergie fournie par la translocation d'ions Na⁺) dans le sens de leur gradient jusqu'au pôle apical où la peroxydase l'organifie.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Des autoanticorps anti-NIS ont été retrouvés, avec des fréquences variables selon les auteurs, dans le sérum de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto ou de maladie de Basedow (Endo, Kogai et al. 1996). Ces autoanticorps anti-NIS peuvent inhiber la capture de l'iode en bloquant le récepteur. La valeur diagnostique de ces autoanticorps a été contestée par différents auteurs (Ajjan, Kemp et al. 2000; Seissler, Wagner et al. 2000; Heufelder, Joba et al. 2001).

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps ne sont pas recherchés en pratique courante. Les techniques de détection sont basées sur l'inhibition in vitro ; des tests ELISA et RIA ont aussi été proposés.

II Autoanticorps anti-récepteurs et anticanaux dans la myasthénie, les syndromes myasthéniformes, les atteintes neuromusculaires et les dysautonomies

Histoire de la myasthénie et des syndromes myasthéniques

René Louis HUMBEL *Professeur - Laboratoire
Luxembourgeois d'Immunopathologie*

- La première observation connue de myasthénie semble être celle du chef indien Opechancanough, un redoutable guerrier responsable de nombreux massacres de colons européens établis à Jamestown en Virginie. Il fut capturé en 1644 et son cas a fait l'objet de nombreux rapports envoyés en Angleterre. On y apprend que l'individu souffre d'une fatigue excessive, ses muscles perdent leur tonicité et leur élasticité et ses paupières sont tellement lourdes que ses yeux se ferment et pour regarder devant lui, il est obligé de se relever avec ses mains. Une amélioration des troubles est observée après un repos de quelques heures.

La littérature médicale retiendra cependant la description de la maladie faite en 1672 dans le célèbre ouvrage de Thomas Willis, d'Oxford : "De Anima Brutorum" (figure 2). On peut y lire l'observation

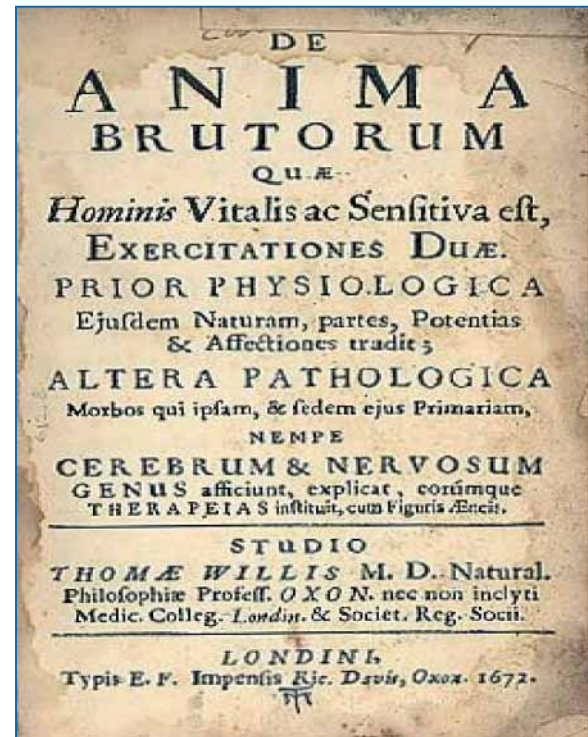


Figure 2 : couverture du traité de Thomas Willis édité à Londres en 1672

d'une femme souffrant d'une faiblesse musculaire, marquée surtout par une perte temporaire de l'usage de la parole. Les symptômes s'améliorent après le repos nocturne mais s'aggravent en fin de journée. Il faut attendre la fin du XIX^e siècle pour entendre à nouveau parler de la myasthénie. En 1868, le neurologue français Hérard, exerçant à l'Hôpital Broussais à Paris, décrit une observation de "paralysie glossolaryngée". Samuel Wilks, médecin anglais, décrit une série d'autres patients présentant les mêmes symptômes en 1877. Puis plusieurs sont décrits à travers le monde sous différentes dénominations : "paralysie bulbaire", "syndrome paralytique bulbospinal", "polioméscéphalomyélite", "hypokinésie". Wilhelm Heinrich Erb, médecin à la Friedreich's Klinik à Heidelberg, rapporte au Congrès Médical de Wiesbaden de 1878 l'observation détaillée de deux patients présentant une paralysie bulbaire avec ptosis d'évolution fluctuante. D'autres cas seront décrits en Allemagne (Eisenlohr, 1886 ; Oppenheim, 1887), en Angleterre (Shaw, 1890), en Pologne (Goldflam, 1893), en Suisse (Hoppe, 1892), et par le neurologue russe Kozhevnikov (1895).

- Lors d'un meeting à Berlin en 1894, Friedrich Jolly introduit la dénomination de "pseudoparalysis myasthenica" mais, en 1899, la Société Berlinoise de

Psychiatrie et Neurologie accepta l'appellation définitive de "myasthenia gravis". Celle-ci est dérivée du grec "mys" (muscle), "astenia" (faiblesse) et du latin "gravis"(sévère). Campbell et Bramwell font, en 1900, une revue des 60 cas de myasthénie publiés. Les critères de la maladie sont une fatigue musculaire fluctuante, une dysphagie, une parésie de la musculature cervicale, un ptosis bilatéral. En France on se limitera à l'appellation de myasthénie.

- Jolly apporta une contribution importante aux connaissances sur la myasthénie. Ses études vont montrer que les stimulations électriques répétées des muscles de patients myasthéniques provoquent des contractions devenant progressivement plus faibles. Il dénomme cette anomalie la "réaction myasthénique" et il l'attribue à la présence d'un facteur libéré ou généré par l'exercice musculaire. Dans son rapport de 1895, Jolly suggère que la physostigmine pourrait être utilisée pour le traitement de la myasthénie mais il semble qu'il ne l'ait jamais appliqué.

- La similitude entre la myasthénie et l'action du curare, un poison d'origine végétale dont les indiens d'Amérique du Sud enduisent la pointe de leurs flèches, est notée par Hermann Oppenheim en 1908. Quelques années auparavant, le célèbre physiologiste Claude Bernard avait déjà commencé l'étude de l'action du curare. Il pensait que le poison bloquait les rapports entre le nerf et le muscle en intoxiquant le nerf. En réalité, comme le démontrera plus tard son élève Edme-Felix Vulpian, le curare interrompt la communication entre la fibre nerveuse et le muscle. En 1860, Frazer, d'Edinburgh, observa qu'un alcaloïde extrait de la fève de Calabar est un antagoniste du curare, dont il bloque l'action. Le produit actif est extrait et purifié, donnant la physostigmine. Murri, un neurologue italien, obtint le premier, en 1896, une amélioration de la myasthénie après administration de physostigmine. Mais il fallut attendre encore 30 années jusqu'au moment où un analogue structural de la physostigmine, la néostigmine (Prostigmine®), fut synthétisé. Lazar Remen, en 1932, montra une nette amélioration de la force musculaire chez un patient myasthénique traité par la néostigmine. Mais un pas important fut franchi grâce à une neurologue anglaise, Mary Walker, exerçant à l'Hôpital St Alfege de Londres. En 1934, celle-ci obtint une amélioration "miraculeuse" de l'état d'une patiente myasthénique de 57 ans par l'injection de quelques gouttes de solution de physostigmine. Une heure après l'injection, les mouvements des bras sont plus intenses et les paupières se relèvent (figure 3). La grande presse se saisit de ce succès thérapeutique et l'appellera "Miracle de St Alfege". Mary Walker travailla en étroite collaboration avec la firme Hoffmann-Laroche, ce qui aboutira au développement d'une préparation orale d'un analogue de la physostigmine, la pyridostigmine (Mestinon®).

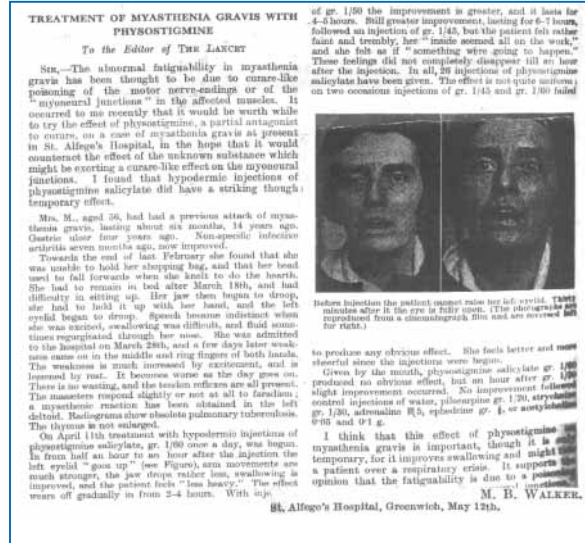


Figure 3 : première utilisation de la phytostigmine pour traiter la myasthénie : article de Mary Walker édité en 1934 dans The Lancet

L'effet bénéfique d'un dérivé voisin, l'edrophonium (Tensilon), dans la myasthénie est rapporté en 1950 par Mac Farlane et Unna. L'injection de 5 mg du produit entraîne une amélioration instantanée des signes oculaires et de la force musculaire. Asserman et Kaplan proposeront l'usage de l'edrophonium comme test rapide pour le diagnostic de la myasthénie. Ainsi est né le "test au Tensilon"encore en usage de nos jours.

- En 1904, Elliott suggéra que la libération d'un agent chimique au niveau de la jonction neuromusculaire était responsable de la contraction musculaire. Trente ans plus tard, Otto Loewi, de Strasbourg, montre que l'acétylcholine est impliquée dans la fonction du myocarde. En 1934, Henry Dale (Prix Nobel 1936 avec Otto Loewi) et Feldberg démontrent que l'acétylcholine est libérée par les terminaisons neuromusculaires et que son action est limitée par la cholinestérase. En se basant sur l'action inhibitrice de la cholinestérase par la physostigmine, les auteurs suggèrent que la faiblesse musculaire observée dans la myasthénie est due à un déficit en acétylcholine. En inhibant la cholinestérase, on obtient une élévation de la concentration de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Paul Ehrlich avait émis dès 1900 l'hypothèse que les substances produites par l'organisme exercent une action sur les tissus en établissant des relations spécifiques : "Les composés s'adaptent l'un à l'autre comme la clef à la serrure". Cette métaphore fut reprise en 1905 par John Newport Langley qui émit l'hypothèse que l'acétylcholine agissait sur le muscle car il existait un récepteur de l'acétylcholine à la surface des cellules musculaires. Henry Dale a ensuite développé la théorie des récepteurs et David Nachmason (1959) celle des récepteurs de l'acétylcholine, travaux poursuivis ensuite par ses élèves. Jean-

Pierre Changeux, de l'Institut Pasteur de Paris, apporta une contribution importante à l'étude du récepteur d'acétylcholine qu'il réussit à isoler et à purifier en 1970. Il utilisa pour cela une toxine du venin d'un serpent, l'-bungarotoxine, qu'un pharmacologue taïwanais, Chen Yuan Lee, avait mise à sa disposition. Cette toxine se lie spécifiquement au récepteur de l'acétylcholine ce qui permet de l'isoler facilement. Les premiers récepteurs ont été obtenus à partir de l'organe électrique d'une torpille marine, un sélacien voisin des raies et connu pour ses puissants organes électriques avec lesquels il peut donner des décharges très douloureuses. Les études biochimiques ont montré que le récepteur de l'acétylcholine du muscle était une protéine pentamérique formée de 4 sous-unités différentes α , β , γ , δ (Weil, 1974).

- En 1960, l'écossais John Simpson évoque pour la première fois l'hypothèse d'une cause auto-immune dans l'attaque de la plaque motrice, mais ce ne sera qu'en 1973 que cette hypothèse sera vérifiée. Patrick et Lindstrom injectent des récepteurs de l'acétylcholine, purifiés à partir de l'organe électrique d'une petite anguille, à des lapins. Ceux-ci développent un tableau clinique de myasthénie qui s'améliore sous l'action des inhibiteurs de la cholinestérase, et produisent des anticorps contre ces récepteurs. Parallèlement, les auteurs démontrent l'existence d'autoanticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine dans le sérum de la majorité des patients myasthéniques. En 1977, Engel réussit à montrer la présence d'un dépôt d'IgG et de complément C3 dans la plaque motrice des patients avec myasthénie.

- La myasthénie est souvent associée à une tumeur du thymus appelée thymome. Ceci a été observé dès 1899 par Hermann Oppenheim. La thymectomie fut réalisée pour la première fois par Ferdinand Sauerbruch à Zurich en 1911 et amena une amélioration nette de la fonction musculaire. Les patients myasthéniques, en particulier ceux porteurs d'un thymome, peuvent présenter également des autoanticorps contre d'autres constituants du muscle. En 1960 déjà, grâce à la technique d'immunofluorescence, Arthur Strauss met en évidence des anticorps qui se fixent sur les fibres du muscle strié. Ce ne sera qu'en 1990 qu'Aarli va montrer que l'antigène cible de ces anticorps est le titin ou connectine, une protéine géante présente dans les myofibrilles du muscle squelettique. En 1992, Mygland identifie un autre autoantigène reconnu par le sérum des malades myasthéniques, le récepteur de la ryanodine, appelé ainsi à cause des propriétés inhibitrices de cet alcaloïde végétal sur les canaux calciques exprimant ce récepteur.

- Environ 20 % des myasthénies généralisées ne sont pas associées à la présence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. En 2001, Hoch met en évidence dans certains de ces cas des autoanticorps

dirigés contre une protéine, la MuSK (Muscle Specific Kinase), qui fait partie du récepteur de l'agrine et qui joue un rôle important dans l'agrégation des récepteurs d'acétylcholine sur la membrane post-synaptique. Des études récentes ont en effet montré que de nombreuses protéines régulent l'assemblage et la stabilisation des récepteurs de l'acétylcholine ainsi que le fonctionnement de l'appareil post-synaptique. Un défaut génétique affectant la synthèse ou la fonction de certaines de ces protéines est responsable des syndromes myasthéniques congénitaux.

- En 1957, Anderson rapporte l'observation d'un homme de 47 ans atteint d'un cancer bronchique et qui développe une faiblesse musculaire proximale et une hyporéflexie. Lambert et Eaton présentent 6 cas similaires en 1956 à un meeting de la Société Américaine de Physiologie. Ils montrent que les anomalies électrophysiologiques sont différentes de celles observées dans la myasthénie. Environ 60 % des cas sont associés à une néoplasie, et en particulier à un cancer du poumon. Kim et Neher mettent en évidence, en 1988, la présence dans le sérum d'anticorps réagissant avec les canaux calciques voltage dépendants qui sont localisés sur la membrane présynaptique.

I.1 Autoanticorps anti-récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire

et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

a/ Nature des cibles

- Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) est un récepteur canal, qui provoque une dépolarisation par entrée importante de sodium (Na^+) et faible sortie de potassium (K^+). Il est retrouvé principalement au niveau des ganglions du système nerveux périphérique (SNP). Deux types de récepteurs sont décrits en fonction de leur affinité : le N1 qui se trouve dans le système nerveux végétatif et le N2 qui est plutôt au niveau des jonctions neuromusculaires. Les nAChR de la jonction neuromusculaire sont des pentamères de 9 sous-unités protéiques possibles qui s'assemblent en pentamères pour constituer des canaux ioniques dont l'ouverture dépend de la liaison à l'acétylcholine. Les ions qui pénètrent sont le Na^+ , puis le K^+ , parfois le Ca^{++} .

- Les autoanticorps dans la myasthénie sont bloquants et sont complémentaires de déterminants situés dans le site de combinaison de l'acétylcholine à son récepteur ou à proximité de ce site. Les régions épitopiques reconnues par les autoanticorps correspondent le plus souvent (2/3 des cas) à la "Main Immunogenic Region" (MIR) qui s'étend de l'AA 3 à l'AA 120 et sur ce peptide les épitopes majeurs sont situés sur la portion hydrophile des aminoacides 67 à

76 (Tzartos, Seybold et al. 1982; Vincent, Whiting et al. 1987; Bellone, Tang et al. 1989)

D'autres autoanticorps sont spécifiques soit de sites de la sous-unité alpha différents de la région « MIR », soit, plus rarement, des sous-unités \hat{A} , β ou γ (Tzartos, Seybold et al. 1982; Vincent, Whiting et al. 1987; Bellone, Tang et al. 1989).

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- La myasthénie est une maladie auto-immune neuromusculaire rare touchant environ 3 000 patients en France. La présence d'autoanticorps qui bloquent le nAChR au niveau de la jonction neuromusculaire entraîne un défaut de transmission de l'influx nerveux par perte de l'expression fonctionnelle du nAChR.

Les autoanticorps anti-nAChR, sont présents dans les myasthénies avec une prévalence de 77 à 89 % dans les myasthénies généralisées et de 47 à 60 % dans les myasthénies oculaires. (Sommer, Melms et al. 1993). Ainsi leur absence n'exclut pas le diagnostic car un faible pourcentage des myasthénies restent séronégatives pour les autoanticorps anti-nAChR. La recherche des autoanticorps spécifiques anti-sous-unité \hat{A} des nAChR (non mesurable par les méthodes conventionnelles) a permis de diminuer ce pourcentage de sérums séronégatifs (Fabien, Huchet et al. 2001; Ohta, Fujinami et al. 2003). Une étude rétrospective sur 365 patients atteints de myasthénie séronégatifs en autoanticorps anti-nAChR a montré que des autoanticorps spécifiques anti-sous-unité \hat{A} sont détectés chez 17 soit 15,5 % des 110 patients présentant une myasthénie oculaire et chez 33 soit 13 % des 250 patients avec une myasthénie généralisée. Ainsi, ces autoanticorps sont présents chez 14 % des patients pour lesquels aucun autoanticorps anti-nAChR n'avait été détecté par les techniques standards augmentant ainsi la sensibilité des autoanticorps anti-nAChR de 79 à 82 % pour la myasthénie (Ohta, Fujinami et al. 2003). Les patients séronégatifs présentent les mêmes symptômes que les patients séropositifs ; pour la plupart d'entre eux, la maladie se développe avant la puberté. Il est possible que les patients séronégatifs présentent des anticorps de faible affinité de type IgM qui interfèrent directement ou indirectement avec la jonction neuromusculaire. La présence d'anticorps dirigés contre un antigène différent du nAChR pourrait représenter une autre explication. Hoch et collaborateurs ont caractérisé un autre antigène cible des myasthénies dites séronégatives pour les autoanticorps anti-nAChR (Hoch, McConville et al. 2001). Soixante-dix pour cent des sérums de myasthénies séronégatives reconnaissent le récepteur spécifique du muscle tyrosine kinase (MuSK) (Voltz, Hohlfeld et al. 1991).

- Les titres en autoanticorps anti-nAChR sont mal corrélés avec la gravité de l'affection, mais chez un

même individu, ces titres peuvent varier parallèlement à l'évolution de la maladie. L'étude de Limburg et collaborateurs sur 250 patients a montré une corrélation en fonction de l'âge d'apparition de la maladie avec un titre élevé en autoanticorps anti-nAChR et l'absence d'autoanticorps anti-muscles striés lorsque la myasthénie débute à un âge précoce (Limburg, The et al. 1983). Un titre moyen d'autoanticorps anti-nAChR associé à la présence d'anticorps anti-muscles striés est observé lorsque la myasthénie débute à un âge plus tardif. De même, des titres élevés d'anticorps anti-nAChR avec présence d'anticorps anti-muscles striés ont été observés lors de l'association MG -thymome. Le titre des anticorps est également élevé dans 2 % des thymomes sans myasthénie patente. La thymectomie entraîne, selon certaines études, une amélioration clinique et une diminution du taux des anticorps (Scadding, Vincent et al. 1981; De Baets 1994) sans doute en partie parce que les centres germinatifs présents dans les thymus hyperplasiques des MG contiennent des cellules B activées qui peuvent produire in vitro des autoanticorps anti-nAChR (Scadding, Vincent et al. 1981).

Les enfants nés de mère myasthénique présentent des autoanticorps anti-nAChR de classe IgG transmis par voie transplacentaire et moins de la moitié des nouveau-nés ont une myasthénie grave néonatale (MGN) ; la sévérité et la durée de la MGN est variable et la symptomatologie disparaît généralement entre 1 à 5 mois. Il existe une corrélation positive entre le titre en anticorps anti-nAChR de la mère ou de l'enfant et l'apparition d'une MGN. Cependant il n'y a aucune corrélation entre la sévérité de la MG de la mère et celle du nouveau-né. Par contre chez les nouveau-nés, le taux sérique est plus impliqué par rapport aux adultes dans la pathogénicité de la maladie. Dans certains cas de MGN, la mère ne présente aucune manifestation myasthénique, car les anticorps maternels seraient spécifiques des autoanticorps anti-nAChR fœtaux (Eymard, Vernet-der Garabedian et al. 1991). Il a été également rapporté que les femmes qui présentent des anticorps dirigés principalement contre la chaîne fœtale γ transmettent la maladie plus fréquemment que celles qui présentent des anticorps dirigés contre la chaîne adulte ϵ (Eymard, Vernet-der Garabedian et al. 1991).

- D'autres pathologies peuvent plus rarement être associées avec des autoanticorps anti-nAChR :
 - chez certains malades présentant une cirrhose biliaire primitive des taux faibles d'autoanticorps anti-nAChR, surtout bloquants et d'isotype IgM, ont été décrits (Sundewall and Lefvert 1990) ;
 - des autoanticorps anti-nAChR peuvent apparaître au cours du traitement des polyarthrites rhumatoïdes par la pénicillamine ;
 - ces autoanticorps ont aussi été signalés chez des patients épileptiques avec déficit en IgA, au cours de

paraprotéinémies et chez des patients atteints de maladie de Chagas (Goin, Venera et al. 1997) ;
- enfin dans le pemphigus vulgaris on peut trouver des autoautoanticorps contre des récepteurs particuliers du nAChR : chaîne γ (50 kDa) des nAChR des kératinocytes (Nguyen, Ndoye et al. 2000; Lustig and Peng 2002) et pemphaxine (annexine 31 ou ANXA9 : 40 kDa pour le monomère).

c/ Technique de détection

- Les anticorps anti-sous unité α sont recherchés en pratique courante, les anti-sous unité α sont recherchés par des laboratoires spécialisés.

- Ces anticorps sont en majorité de classe IgG1 et/ou IgG3 et peuvent être mis en évidence par 3 types de technique : l'immunoprécipitation, l'ELISA et la cytométrie en flux. La plus utilisée est la technique de radio-immunoprécipitation selon une méthode initialement décrite par Lindstrom (Lindstrom, Seybold et al. 1976) utilisant des nAChR complexés à de la bungarotoxine alpha marquée à l'iode 125. Ces nAChR sont extraits soit de muscle humain ou de muscle de rat dénervé, soit d'une culture d'une lignée de rhabdomyosarcome humaine (RD) exprimant des nAChR (Lindstrom, Seybold et al. 1976 ; Sanmarco and Bernard 1994; Fabien, Huchet et al. 2001; Ohta, Fujinami et al. 2003). Le nAChR utilisé dans la plupart des laboratoires provient de muscles humains issus de pièces d'amputations ou de la lignée cellulaire TE671. Cette lignée exprime la chaîne foétale γ . Or, dans de rares cas, les patients atteints de myasthénie peuvent présenter des anticorps dirigés contre la sous-unité adulte ϵ du nAChR et la recherche peut s'avérer infructueuse dans les tests utilisant la lignée TE671. Récemment, afin de surmonter ce problème, la lignée TE671 a été transfectée avec l'ADNc correspondant à la sous-unité γ . Cette lignée transfectée améliore la sensibilité du test de référence, ce qui est particulièrement utile dans les myasthénies oculaires qui présentent un titre faible d'anticorps (Fabien, Huchet et al. 2001; Ohta, Fujinami et al. 2003). Ce dosage utilisant les deux substrats TE671 et TE671 transfectée avec la sous-unité ϵ est actuellement réalisé par le laboratoire d'Immunologie à l'Hôpital Necker. La protéine recombinante de la sous-unité α du nAChR (où l'épitope principal se localise) ne peut pas être substituée aux antigènes conventionnels car la plupart des épitopes reconnus par les sérums des patients sont de type conformationnels ; l'utilisation de la molécule entière est donc nécessaire.

- Il existe une autre technique qui fait appel à la propriété des autoanticorps de bloquer la liaison de la bungarotoxine marquée aux récepteurs humains de l'acétylcholine (Eymard, Vernet-der Garabedian et al. 1991).

II.2 Autoanticorps anti-récepteurs de l'agrine (anti-MuSK)

René Louis HUMBEL *Professeur - Laboratoire
Luxembourgeois d'Immunopathologie*

- Chez environ 10 à 20 % des patients atteints de myasthénie la recherche des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine demeure négative. L'existence de ces myasthénies dites « séronégatives » est connue depuis la fin des années 80. Ce n'est que très récemment que des autoanticorps différents de ceux dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine ont été identifiés chez certains de ces malades. Au cours de l'année 2000, Blaes, un neurologue allemand travaillant dans le laboratoire de Angela Vincent à Oxford, a montré que les IgG de certains patients atteints de myasthénie séronégative se lient à des cellules de type musculaire, TE 671 (Blaes, Beeson et al. 2000). L'année suivante, Hoch (Hoch, McConville et al. 2001) identifie l'antigène cible de ces anticorps, à savoir la MuSK (Muscle Specific Kinase). Plusieurs observations seront publiées après l'introduction d'un test de laboratoire permettant la mise en évidence aisée de ces anticorps.

a/ Nature des cibles

- Les anticorps circulants réagissent avec la MuSK. La MuSK est un récepteur transmembranaire de la famille des protéine kinases. C'est une protéine de 110 kDa constituée de 4 domaines extracellulaires ayant une structure de type immunoglobuline, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire qui porte l'activité tyrosine kinase. Le domaine extracellulaire sert à la fixation de l'agrine, une protéine sécrétée par le motoneurone, et qui joue un rôle essentiel dans l'agrégation des récepteurs de l'acétylcholine (figure 4) (Liyanage, Hoch et al. 2002). Les autoanti-

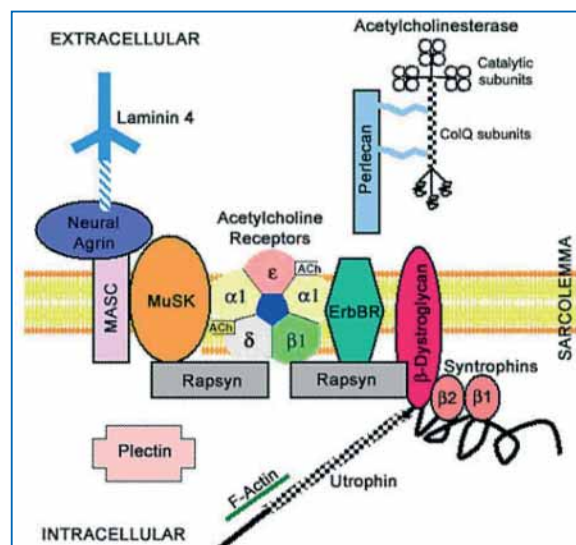


Figure 4 : structure schématique du récepteur de l'acétylcholine et des protéines associées

corps sont surtout de classe IgG4 et reconnaissent le domaine extracellulaire de la MuSK (McConville, Farrugia et al. 2004).

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- La myasthénie avec anticorps anti-MuSK est surtout observée chez les sujets de sexe féminin, âgés de moins de 40 ans, y compris des enfants. Il s'agit essentiellement de myasthénies généralisées avec atteinte des muscles du cou, des épaules et surtout des muscles laryngopharyngés et respiratoires. Les muscles oculomoteurs sont atteints mais les formes purement oculaires sont rares. Il n'y a pas d'association avec le thymome (Evoli, Tonali et al. 2003; Sanders, El-Salem et al. 2003; McConville, Farrugia et al. 2004).

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés. Grâce à l'obtention de MuSK recombinée, la recherche des anticorps correspondants est devenue possible en routine. Une trousse commerciale est actuellement disponible (Matthews, Chen et al. 2004). Il s'agit toutefois d'une méthode radio-isotopique. Le sérum est incubé avec un fragment de MuSK recombinée correspondant au domaine extracellulaire et marqué à l'iode 125. Le complexe antigène-anticorps est adsorbé sur des particules d'agarose couplée à une antiglobuline anti-IgG humaines. Le degré de radioactivité du précipité est proportionnel à la quantité d'anticorps anti-MuSK de l'échantillon testé.

II.3 Autoanticorps anti-récepteurs de la ryanodine (anti-RyR)

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

Ce sont Mygland et collaborateurs en 1994 qui ont décrit ces autoanticorps anti-ryanodine (RyR) dans la myasthénie (Mygland, Tysnes et al. 1994).

a/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Les autoanticorps anti-RyR présents dans la myasthénie avec thymome ont dans plus de 50 % des cas une activité d'inhibition de la liaison de la ryanodine avec les RyR. Ces autoanticorps ferment le canal et sont surtout des IgG1. La région immunogène majeure se trouve du côté N-terminal (résidues 799-1172). Les myasthénies avec anti-RyR bloquants sont plus sévères que les autres (Skeie, Lunde et al. 1998).

b/ Technique de détection

- Ces autoanticorps ne sont pas recherchés en pratique courante. Ils ont été détectés par ELISA, immunotransfert et inhibition de la capture de RyR marquée.

II.4 Autoanticorps anti-canaux calciques

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

II.4.1 Autoanticorps anti-canaux calciques dépendants du voltage

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

- Delbono et collaborateurs en 1991 ont émis l'hypothèse que des autoanticorps anti-canaux calciques dépendants du voltage (VDCC) identifiés au type L pourraient être à l'origine de la sclérose latérale amyotrophique (Delbono, Garcia et al. 1991), ce que confirment d'autres études (Smith, Hamilton et al. 1992). D'autres autoanticorps anti-VDCC sont décrits en 1995 par Lang et Newsom-Davis dans la maladie de Lambert-Eaton.

a/ Nature des cibles (figure 5)

- Les VDCC sont des protéines hétéromultimériques. Les protéines qui les constituent sont associées entre elles de façon non-covalente : sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 2$, δ , β et γ ($\alpha 2$ et γ portent des hydrates de carbone). Le pore des canaux n'est formé que par $\alpha 1$.

- Il existe différents types de canaux calciques classés L ("long-lasting"), N, P (cellule de Purkinje), Q, R ou T ("transient"). Quatre $\alpha 1$ (C, D, F et S) appartiennent au type L (sensible à la dihydropyridine), trois $\alpha 1$ (G, H et I) sont de type T, $\alpha 1B$ est de type N (sensible à la conotoxine GVIA), $\alpha 1A$ est de type P ou Q, et $\alpha 1E$ a été classée dans le type R.

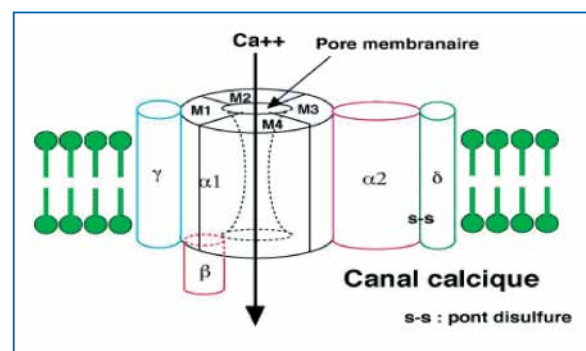


Figure 5 : canal calcique

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

Autoanticorps anti-canaux calciques de type P/Q

- Lennon et collaborateurs montrent une fréquence élevée d'autoanticorps anti-canaux calciques de type P/Q dans la maladie de Lambert-Eaton, caractérisée par une réduction de la libération présynaptique d'acétylcholine par les nerfs cholinergiques et par un défaut de transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice (Lennon, Kryzer et al. 1995). Le

syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une affection neuromusculaire d'origine paranéoplasique dans 50 % des cas ; elle est alors le plus souvent associée à une tumeur pulmonaire à petites cellules. Dans l'étude de Lennon et coll, 91 % des 33 patients atteints de Lambert Eaton sans cancer patent et 100 % des 32 patients atteints de Lambert-Eaton associés à un cancer avaient des autoanticorps anti-canaux calciques de type P/Q. Ces autoanticorps étaient également retrouvés, à taux faibles, chez 54 % des 70 sujets avec complications encéphalomyélongueuropathiques paranéoplasiques des cancers du poumon, des ovaires ou du sein, et chez 24 % des 90 sujets avec cancer sans complication neurologique (Lennon, Kryzer et al. 1995). Les sites immunodominants sont localisés sur la sous-unité $\alpha 1$ au niveau des régions "linker" S5-S6 de 3 des 4 domaines de la sous-unité. Les autoanticorps anti-VDCC P/Q reconnaissent principalement des déterminants antigéniques sur les VDCC qui sont en dehors du site sur lequel se fixe la conotoxine. Des modèles de Lambert-Eaton sont obtenus en immunisant des animaux avec les S5-S6 des régions de 3 des 4 domaines de la sous-unité $\alpha 1$ de type P/Q montrant le rôle pathogène des autoanticorps anti-sous-unité $\alpha 1$ de type P/Q. Chez l'homme, il existe une réactivité croisée entre le cancer et l'extrémité terminale des nerfs moteurs expliquant la nature souvent paranéoplasique des affections avec autoanticorps anti-VDCC. Les autoanticorps anti-P/Q agissent en diminuant l'expression des VDCC par modulation antigénique comme cela est montré sur des cellules en culture.

- Les autoanticorps anti-chaîne $\alpha 1$ jouent ainsi un rôle dans les troubles présynaptiques de la maladie de Lambert-Eaton. La libération de l'acétylcholine par les vésicules de stockage dans le nerf requiert un influx régulateur assuré par du calcium qui arrive à travers les canaux calciques dans les terminaisons nerveuses. Dans les maladies de Lambert-Eaton, ces canaux sont la cible des autoanticorps qui vont réduire la libération d'acétylcholine à partir de l'extrémité distale du nerf en perturbant la fonction des VDCC (Martin-Moutot, de Haro et al. 2004). Il a été montré sur des cellules en culture que ces autoanticorps anti-P/Q diminuent l'expression des VDCC (modulation antigénique).

Autoanticorps anti-canaux calciques de type N

De 33 à 49 % des patients atteints de Lambert-Eaton avec un cancer du poumon à petites cellules ont des autoanticorps anti-canaux calciques de type N de type dirigés contre la sous-unité $\alpha 1$. Les sujets avec cancer du poumon à petites cellules sans Lambert-Eaton peuvent aussi produire ces autoanticorps.

Des autoanticorps anti-sous-unité β ont été décrits chez 23 % des patients atteints de Lambert-Eaton et chez 2 % des sujets porteurs de cancer du poumon à

petites cellules sans Lambert Eaton. La sous-unité β est commune à plusieurs VDCC (Martin-Moutot, de Haro et al. 2004).

Autoanticorps anti-canaux calciques de type L

Des autoanticorps anti-type L sont révélés chez 75 % des hommes atteints de sclérose amyotrophique et 75 % des patients avec Lambert-Eaton (Smith, Hamilton et al. 1992).

Dans le diabète de type I, des autoanticorps anti-canaux calciques de type L des muscles lisses activent ces récepteurs en se liant au site de liaison de la dihydroxydipyrrolidone. Ces autoanticorps agonistes qui ont donc un effet activateur sur les récepteurs, seraient les médiateurs de dysfonctions gastro-intestinales et du SN autonome.

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés.

- Des cellules de carcinomes et des clones stables de cellules rénales humaines embryonnaires transfectées avec les gènes des VDCC (HEK293) sont utilisés pour rechercher les autoanticorps anti-VDCC en mesurant l'inhibition de l'influx de calcium dans ces cellules. Des antagonistes radiomarqués des VDCC de type L, N, P/Q permettent de mesurer la diminution du nombre de récepteurs sur des cellules riches en récepteurs sous l'influence des autoanticorps. Des VDCC solubilisés à partir de membranes de carcinomes, de cellules cérébelleuses ou du cortex cérébral ayant fixé des toxines radiomarquées spécifiques de ces récepteurs sont utilisés dans des techniques d'immunoprécipitation.

Des immunotransferts sont réalisés avec des membranes plasmiques ou avec des recombinants des sous-unités, par exemple des recombinants du domaine III S5-S6 de la sous-unité $\alpha 1$ ou des recombinants de la sous-unité β (Lennon, Kryzer et al. 1995 ; Martin-Moutot, de Haro et al. 2004).

II.5/ Autoanticorps anti-canaux potassiques dépendants du voltage

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire

et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

Ce sont Sinha et collaborateurs en 1991 qui suggèrent l'intervention d'autoanticorps anti-canaux potassiques dépendant du voltage (VGKC) dans la neuromyotonie par injection d'IgG de malades à la souris (Sinha, Newsom-Davis et al. 1991).

a/ Nature des cibles

- Les VGKC contrôlent la sortie du K^+ durant l'activation des nerfs. Ils comportent 4 sous-unités for-

mant les parois du canal. Chaque sous-unité est faite de 6 hélices transmembranaires et d'une extrémité N-terminale et d'une unité C-terminale intracytosoliques (figure 6). La structure sensible au voltage est située au niveau de la 4^e hélice portant des AA chargés positivement. La diminution du voltage entraîne la rotation de cette 4^e hélice de façon à ce que ses charges positives soient accessibles à la phase aqueuse en dehors de la cellule. Ce changement de position cause des tractions sur les autres parties de la molécule, avec pour conséquence la fermeture du canal.

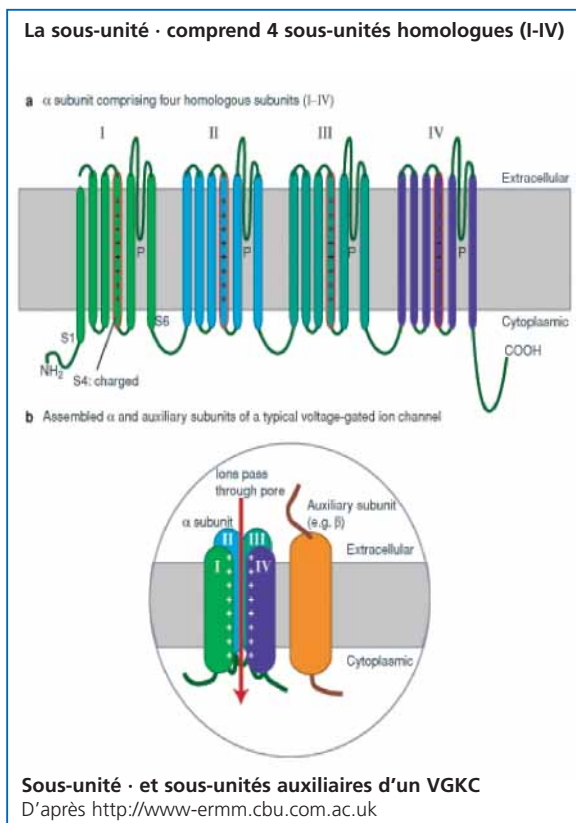


Figure 6 : structure d'un VGKC

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Des autoanticorps anti-VGKC sont signalés dans 73 % des neuromyotonies (Shillito, Molenaar et al. 1995; Hart 2000; Newsom-Davis, Buckley et al. 2003). Ces autoanticorps existent également dans d'autres affections avec hyperexcitabilité neuromusculaire : syndrome des crampes-fasciculations, rippling muscle syndrome (ces RMS sont caractérisés par des crampes douloureuses et des crispations musculaires dont l'intensité s'aggrave à l'effort), hyperexcitabilité neuromusculaire focale, syndrome d'Isaac. Les autoanticorps anti-VGKC apparaissent comme responsables de cette hyperexcitabilité, car injectés à la souris ils déclenchent des anomalies au niveau de la plaque motrice. Ces autoanticorps se comporteraient comme des agonistes.

- La présence des autoanticorps anti-VGKC est aussi signalée dans des encéphalites limbiques réversibles superposables aux encéphalites paranéoplasiques limbiques, et chez 2 patients sur 11 atteints de constipation sévère. Ces constipations pourraient dépendre d'un défaut de potassium en rapport avec un blocage des VGKC par les autoanticorps.

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés.

- Ils sont détectés majoritairement par immunoprécipitation de VGKC marqués par la 125I-alpha-dendrotoxine. Parfois, la présence d'autoanticorps anti-VGKC est mise en évidence par des techniques d'immunohistochimie sur coupes au cryostat d'ovocytes de *Xenopus* injectés avec l'ARN complémentaire contrôlant la sous-unité alpha des VGKR du cerveau humain.

II.6 Autoanticorps associés à la neuromyélie optique (NMO)

Andrée ESCANDE *CHU Saint Eloi - Laboratoire d'Immunologie*
Thierry VINCENT *CHU*

- La NMO ou maladie de Devic est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central caractérisée cliniquement par l'association d'une névrite optique et d'une myélite extensive. Cette pathologie de mauvais pronostic, dont le traitement diffère de celui de la sclérose en plaque (SEP), nécessite d'être distinguée le plus précocement possible de celle-ci afin d'initier au plus tôt les thérapeutiques immunosuppressives adaptées. Malheureusement, ni l'une ni l'autre ne disposait jusqu'à présent d'un marqueur biologique spécifique. C'est maintenant le cas avec la description depuis 2004 d'un autoanticorps spécifique de la neuromyélie optique (NMO-IgG) (Lennon, Wingerchuk et al. 2004) qui a permis de redéfinir les critères diagnostiques de la NMO, la distinguant ainsi clairement de la SEP (Wingerchuk, Lennon et al. 2006).

a/ Nature des cibles

- La cible antigénique, localisée au niveau de la barrière hématoencéphalique est l'aquaporine-4 (AQP4) (Lennon, Kryzer et al. 2005). Les aquaporines sont des canaux à eau dont la famille comprend à ce jour 11 sous-types chez les mammifères (Agre, King et al. 2002; Guerin, Regli et al. 2005) (figure 7). Elles sont exprimées sous la forme de tétramères, chaque monomère comprenant 6 segments transmembranaires en hélice · et 2 motifs Asn-Pro-Ala (NPA). Le positionnement de ces deux motifs en symétrie inverse au centre de la protéine forme le pore au sein de la membrane plasmique permettant le passage des molécules

d'eau. Trois AQP sont principalement exprimées dans le système nerveux central (SNC), les AQP1, AQP4 et AQP9 (Badaut, Lasbennes et al. 2002). L'AQP4 est exprimée par les cellules épendymaires et les pieds astrocytaires en contact avec les vaisseaux cérébraux et la pie-mère. En condition physiologique, elle serait impliquée dans la sécrétion du liquide céphalorachidien et l'homéostasie du milieu extracellulaire cérébral. En pathologie, elle pourrait jouer un rôle dans la constitution de l'œdème cérébral d'origine traumatique, ischémique ou néoplasique. Outre le SNC, l'AQP4 est également exprimée au niveau du muscle squelettique, du poumon, de l'oreille interne, des cellules pariétales de l'estomac et des tubes collecteurs de la médullaire rénale.

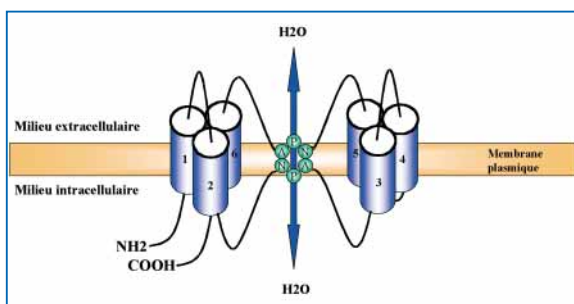


Figure 7 : Chaque monomère est constitué de 6 segments transmembranaires organisés en 2 hémicanaux symétriques (Guerin, Regli et al. 2005).

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Avec les réserves nécessaires concernant un anticorps de description aussi récente, les NMO-IgG semblent très spécifiques de la neuromyéélite optique. En effet, l'étude initiale portant sur 102 patients nord-américains atteints de NMO donne une sensibilité et une spécificité respectivement de 73 % et 91 % (Lennon, Wingerchuk et al. 2004). Le pronostic des NMO séropositives (NMO-IgG+) ne semble pas différent des formes séronégatives (NMO-IgG-), et l'évolution du titre sous traitement n'est pas encore connue. D'après cette étude, les anticorps NMO-IgG ne sont jamais présents au cours de la forme classique de SEP facilitant ainsi son diagnostic différentiel. En revanche, ils sont retrouvés chez 58 % des patients atteints de la forme optico-spinale de SEP (OSMS), forme clinique fréquente en Asie. Cette observation permettrait de résoudre une vieille controverse, faisant de l'OSMS une authentique NMO et non un variant de SEP (Weinshenker, Wingerchuk et al. 2006).

- Lorsque des anticorps NMO-IgG sont retrouvés chez des patients présentant une myélite transverse longitudinale extensive (LETM), ils sont corrélés à un risque élevé de rechute, parfois associée à une atteinte de type névrite optique. Ainsi, pour les auteurs, les LETM NMO-IgG positives seraient des formes limitées ou débutantes de NMO, nécessitant le même traite-

ment immunosuppresseur pour réduire le risque de rechute (Weinshenker, Wingerchuk et al. 2006). Il pourrait en être de même chez les patients présentant une névrite optique isolée et des anticorps NMO-IgG.

- Contrairement à la SEP où le rôle de l'immunité à médiation cellulaire semble prépondérant, plusieurs observations placent la réponse immunitaire humorale au centre du processus physiopathologique de la NMO : dépôts lésionnels périvasculaires d'immunoglobulines et de fractions du complément, efficacité thérapeutique des anticorps anti-CD20 (Cree, Lamb et al. 2005) et des plasmaphèreses, et maintenant découverte d'un autoanticorps spécifique (Wingerchuk 2006). Aucun argument ne permet cependant pour l'instant d'affirmer le rôle pathogène des anticorps NMO-IgG. Pour cela, un modèle animal reste indispensable, reproduisant les signes cliniques et les lésions tissulaires par transfert passif d'anticorps NMO-IgG et/ou immunisation à l'aide de leur cible antigénique, l'aquaporine-4.

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés.
- Ils se recherchent en immunofluorescence indirecte sur coupe de cerveau ou de cervelet de souris ou de primates (dilution des sérums au 1/100). Ils donnent une fluorescence linéaire de la pie-mère et des espaces de Virchow-Robin soulignant l'ensemble des vaisseaux et micro-vaisseaux du système nerveux central (Lennon, Wingerchuk et al. 2004). Cet aspect est particulièrement bien visible au niveau de la substance blanche, de la couche des grains et de la couche moléculaire du cervelet (figure 8).

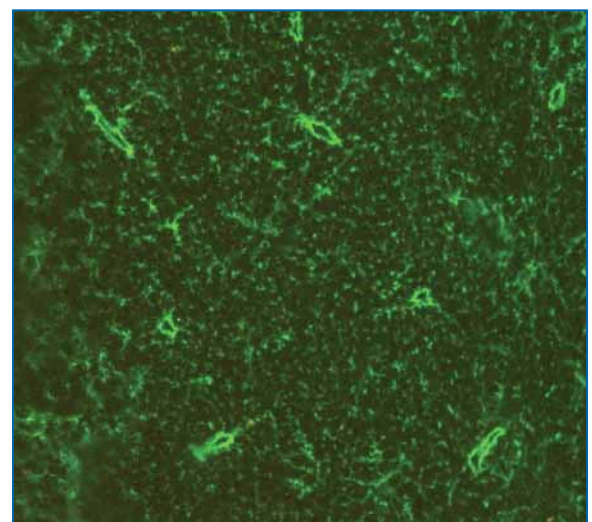


Figure 8 : aspect des NMO-IgG en IFI sur cervelet de primate
Fluorescence linéaire des espaces de Virchow-Robin soulignant l'ensemble des vaisseaux et micro-vaisseaux de la substance blanche et de la couche des grains (x400).

II.7 Autoanticorps anti-récepteurs des ganglions autonomes

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

Les récepteurs nicotiniques des synapses à transmission lente des ganglions autonomes sympathiques et parasympathiques peuvent être la cible d'autoanticorps nommés alors autoanticorps anti-nAChR des ganglions autonomes; ces autoanticorps peuvent bloquer la transmission au niveau des synapses portant ces récepteurs.

a/ Nature des cibles

- Les nAChR des synapses à transmission lente des ganglions autonomes sympathiques et parasympathiques sont la cible de ces autoanticorps qui peuvent bloquer la transmission au niveau des synapses portant ces récepteurs.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Les autoanticorps anti-récepteurs nicotiniques peuvent bloquer la transmission au niveau des synapses à transmission lente des ganglions autonomes sympathiques et parasympathiques portant ces récepteurs. Ils sont rencontrés dans des affections avec dysautonomie. La détection de ces autoanticorps analysés chez 157 patients atteints de différents types de dysautonomies a permis de montrer leur présence dans la neuropathie autonome idiopathique avec 50% des malades présentant des autoanticorps liants et 14% des autoanticorps bloquants; dans la neuropathie autonome paranéoplasique les fréquences sont respectivement de 28 et 17%, elles sont de 7% et 0% dans la tachycardie de posture, de 9 et 0% dans la dysmobilité gastrointestinale idiopathique, et de 11% et 0% dans la neuropathie autonome diabétique. Il existe une corrélation positive entre le titre en autoanticorps et la sévérité de la dysfonction autonome. Ces autoanticorps sont absents dans les autres affections du système autonome. La présence de ces autoanticorps pourrait différencier les dysautonomies auto-immunes des formes dégénératives. Les auteurs rapportent les résultats très bénéfiques de l'application d'un échange plasmatique chez un malade de 43 ans qui présente des syncopes orthostatiques récurrentes et dont le sérum contient des autoanticorps liant les nAChR des ganglions autonomes. Ce résultat est en faveur du rôle pathogène des autoanticorps anti-nAChR des ganglions autonomes (Vernino, Low et al. 2000; Schroeder, Vernino et al. 2005).

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés. Deux méthodes sont utilisées pour les rechercher.

- La première est une immunoprécipitation où l'antigène correspond à des nAChR des ganglions autonomes solubilisés à partir d'une lignée de neuroblastome (IMR-32) et marqués par l'¹²⁵I-épibatidine. IgG et IgM sont précipitées par un antiserum de chèvre. Ce sont des autoanticorps liant les récepteurs.

- La seconde détecte les autoanticorps bloquants qui se lient au site de liaison des agonistes ou à son voisinage. Les nAChR des ganglions autonomes solubilisés sont incubés avec le sérum à tester, puis avec l'¹²⁵I-épibatidine qui va occuper les sites agonistes libres. Les récepteurs sont précipités par un autoanticorps monoclonal de rat anti-récepteur et un sérum de chèvre anti-Ig de rat et d'homme.

III. Autoanticorps anti-canaux dans les hyper- et hypoparathyroïdies : autoanticorps anti-récepteur sensible au calcium

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

a/ Nature des cibles

- Les récepteurs sensibles au Ca⁺⁺ (RSCa) cibles des anticorps contrôlent la production de parathormone en fonction du taux de Ca⁺⁺ circulant. Ils appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G caractérisées par un domaine constitué de 7 hélices transmembranaires hydrophobes. L'ADN de ces récepteurs a d'abord été séquencé à partir de parathyroïdes de bovidés (Brown, Gamba et al. 1993; Brown and MacLeod 2001). La protéine de 1076 AA comprend un domaine extracellulaire (environ 612 AA) qui est responsable des interactions avec le calcium extracellulaire, la portion transmembranaire qui comprend 7 hélices formées de 251 amino-acides et une partie C-terminale cytosolique de 213 AA qui porte les sites de phosphorylation potentiels par les protéine kinases (Garrett, Capuano et al. 1995; Hu and Spiegel 2003).

- Les mutations de ce récepteur produisent des effets opposés selon les cas, soit hypo-, soit hyperfonctionnement du récepteur.

- Les épitopes reconnus sont en totalité ou principalement indépendants de la glycosylation de la molécule.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène : agoniste

- Récemment des autoanticorps dirigés contre la portion extracellulaire des RSCa ont été décrits chez 56% des sujets avec hypoparathyroïdie idiopathique hypocalcémique et dans certaines hypoparathyroïdies qui se manifestent chez 80% des patients atteints de polyendocrinopathie auto-immune (PEA) de type I, pour la plupart des enfants et des adolescents (Li,

Song et al. 1996; Mayer, Ploix et al. 2004). Les patients atteints de PEA de type II ont plus rarement une hypoparathyroïdie avec autoanticorps anti-RSCa. L'hypoparathyroïdie idiopathique où l'on trouve ces autoanticorps est caractérisée par une diminution du taux de PTH et apparaît plutôt chez les enfants jeunes et les femmes. Des signes neuromusculaires et des signes d'hypocalcémie avec tétanies sont observées avec une hyperphosphatémie.

Ces autoanticorps ont été également décrits dans 2 familles de sujets atteints d'un syndrome d'hypercalcémie hypocalciurique avec un taux normal de parathormone (Kifor, Moore et al. 2003).

- Hypocalcémies et hypercalcémies peuvent ainsi résulter d'une auto-immunisation contre la parathyroïde: l'hypocalcémie serait la conséquence soit d'une destruction de la glande par des lymphocytes T auto-réactifs ou des autoanticorps cytotoxiques (autoanticorps contre les cellules principales de la parathyroïde), soit de la présence d'autoanticorps anti-RSCa à propriété agoniste conduisant à l'inhibition de la production de parathormone (Kifor, McElduff et al. 2004), soit à l'action d'autoanticorps anti-parathormone qui bloquent l'activité de l'hormone. L'hypercalcémie pourrait être la conséquence de la présence d'autoanticorps anti-RSCa gênant l'accès du Ca^{++} à ses récepteurs.

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés.

Ils sont détectés par immunotransfert utilisant de l'antigène humain recombinant correspondant à la partie extracellulaire du récepteur. Des autoanticorps anti-parathyroïdes peuvent être révélés par IFI sur coupes non fixées de parathyroïdes humaines mais la sensibilité du test est très faible. De plus, les autoanticorps anti-mitochondries et anti-ribosomes peuvent faire croire de façon erronée à l'existence d'autoanticorps anti-parathyroïde.

IV. Autoanticorps anti-récepteurs dans les hépatopathies

Catherine Johanet *CHU Saint Antoine - Laboratoire Central d'Immunologie - Paris*
Eric Ballot

Il existe peu de travaux concernant les autoanticorps anti-récepteurs dans les hépatopathies. Seuls deux types d'autoanticorps ont été décrits : les autoanticorps anti-récepteur de la lamine B de l'enveloppe nucléaire (anti-LBR) dans la cirrhose biliaire primitive (CBP), et les autoanticorps anti-récepteur de l'asialoglycoprotéine de la membrane plasmique (ASGPR) dans les hépatites auto-immunes (HAI). Les autoanticorps anti-ASGPR sont les plus documentés.

IV.1 Autoanticorps anti-récepteur membranaire de la lamine B

a/ Nature des cibles

- Les lamines (A, B et C) constituent les protéines les plus abondantes du feuillet interne de l'enveloppe nucléaire. Le récepteur membranaire de la lamine B a été identifié en 1988 par Worman et al. (Worman, Yuan et al. 1988) à partir d'érythrocytes de dinde, comme étant une protéine intégrale de membrane de 58 kDa (p58), ubiquitaire, qui lie la lamine B à la membrane nucléaire (figure 9). Pyrpasopoulou et al. (Pyrpasopoulou, Meier et al. 1996) ont montré que le LBR purifié se lie directement aux chromosomes et aux polynucléosomes. Il représente le principal site d'ancrage de la chromatine à l'enveloppe nucléaire.

La séquence du LBR humain montre une région nucléoplasmique N-terminale de 208 acides aminés suivi par la région hydrophobe C-terminale, possédant 8 domaines transmembranaires. L'épitope dominant reconnu par les autoanticorps anti-LBR est localisé dans les 60 premiers acides aminés de l'extrémité N-terminale, région qui correspond au site de liaison à la lamine B (Lin, Noyer et al. 1996). Ceci pourrait expliquer l'activité anti-idiotypique des autoanticorps anti-LBR pour certains autoanticorps anti-lamine B (Lassoued, Danon et al. 1991).

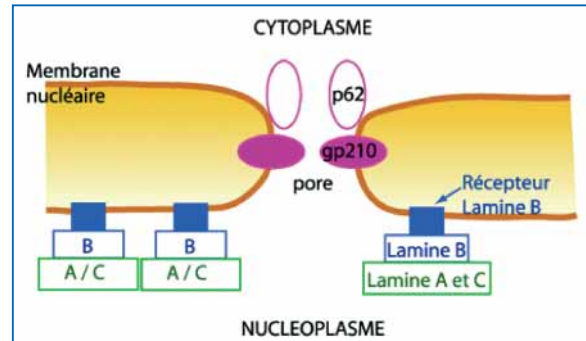


Figure 9 : Structure de l'enveloppe nucléaire et protéines cibles d'autoanticorps.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Les autoanticorps anti-LBR n'ont été rapportés que chez un tout petit nombre de patients (Courvalin, Lassoued et al. 1990). Leur signification clinique n'est pas claire. Ils apparaissent comme des marqueurs très spécifiques de la CBP, mais leur sensibilité est extrêmement faible, de 1 à 9 % (Nickowitz, Wozniak et al. 1994; Miyachi, Hankins et al. 2003). Nickowitz et al (Nickowitz, Wozniak et al. 1994), sur une population de 159 patients atteints de CBP et 46 patients contrôles (hépatites virales, HAI, hépatites médicamenteuses, connectivites, témoins sains), ont détecté des autoanticorps anti-LBR dans les sérums de 2 patients atteints de CBP (1,3 %) versus 0 % dans le groupe contrôle. Plus récemment, Miyachi et al (Miyachi,

Hankins et al. 2003), sur une population de 175 CBP et 120 contrôles incluant 20 hépatites virales B, 20 hépatites virales C, 30 polyarthrites rhumatoïdes, 30 Sjögren et 20 témoins sains, ont mis en évidence des autoanticorps anti-LBR dans les sérums de 16 patients atteints de CBP (9 %). Comme dans l'étude de Nickowitz, aucun autoanticorps anti-LBR n'était présent dans la population contrôle. Leur valeur pronostique n'a pas été étudiée.

- Parmi les autoanticorps anti-membrane nucléaire, il apparaît que seuls les autoanticorps qui sont dirigés contre les 2 familles de protéines intégrales de membrane (gp210 et LBR) sont très spécifiques de la CBP (Courvalin, Lassoued et al. 1990). A l'inverse, les autoanticorps dirigés contre des protéines plus périphériques de l'enveloppe nucléaire, comme les lamines, ne sont pas spécifiques. Les autoanticorps anti-lamines ont en effet été décrits dans diverses pathologies comme les HAI, les connectivites, les thyroïdites auto-immunes ou le syndrome de fatigue chronique (Nesher, Margalit et al. 2001). La raison de la spécificité exclusive des autoanticorps anti-protéines intégrales de membrane pour la CBP n'est pas connue.

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte (IFI), mais ne sont identifiés que par des laboratoires spécialisés.
- En IFI, les autoanticorps anti-membrane nucléaire peuvent être détectés sur des coupes de foie de rat ou sur cellules HEp-2. Sur foie de rat on observe un aspect cerclé du noyau sans fluorescence nucléaire. Sur cellules HEp-2 on observe un marquage de la membrane nucléaire qui peut être continu avec replis membranaires bien visibles, ou discontinus, d'aspect ponctué dans le cas d'autoanticorps anti-pores nucléaires. En effet, 5 types d'autoanticorps anti-enveloppe nucléaire ont été décrits: autoanticorps anti-gp210 et anti-p62 (Wesierska-Gadek, Hohenauer et al. 1996) des pores nucléaires, anti-lamines (Nesher, Margalit et al. 2001), anti-LAP (lamina-associated polypeptides) (Konstantinov, Foisner et al. 1995) et anti-LBR. Les autoanticorps anti-gp210 décrit par Lassoued et Courvalin (Courvalin, Lassoued et al. 1990) sont actuellement les seuls autoanticorps anti-membrane nucléaire qui peuvent être caractérisés en pratique courante (Bandin, Courvalin et al. 1996). Très spécifiques de la cirrhose biliaire primitive (CBP), leur intérêt diagnostique est indéniable; ils seraient également un marqueur de mauvais pronostic (Itoh, Ichida et al. 1998).
- Les autoanticorps anti-LBR ont été identifiés en 1990 par Courvalin et al. (Courvalin, Lassoued et al.

1990) dans les sérums de deux patients atteints de CBP, en utilisant une technique de Western blot avec comme antigène une fraction d'enveloppe nucléaire de foie de rat. Le LBR recombinant de poulet puis humain a également été utilisé en Western blot ainsi que des protéines de fusion obtenues à partir de la protéine entière ou du site de reconnaissance N-terminal (Nickowitz, Wozniak et al. 1994; Miyachi, Hankins et al. 2003).

IV.2 Autoanticorps anti-récepteur de l'asialoglycoprotéine (ASGPR)

a/ Nature des cibles

- L'ASGPR ou lectine hépatique est une protéine membranaire intrinsèque exprimée uniquement sur les hépatocytes des mammifères. Ces récepteurs sont exprimés sur la membrane plasmique en regard des sinusoides hépatiques (Mizuno, Brown et al. 1984). Ce sont des récepteurs de l'endocytose qui fixent par leur domaine lectinique et en présence d'ions calcium les résidus terminaux galactoses ou N-acétylgalactosamines des protéines N-glycosylées dont les chaînes glycaniques sont désialylées (figure 10). La fixation d'une glycoprotéine désialylée sur l'ASGPR déclenche l'endocytose à travers la formation de vésicules membranaires recouvertes de clathrine (Weigel and Yik 2002).
- L'ASGPR humain (h-ASGPR) est un hétéro-oligomère de deux sous-unités glycosylées HL1 de 45 kDa et HL2 de 50 kDa, pour laquelle il existe trois variants d'épissage (Yik, Saxena et al. 2002). L'ASGPR de rat (r-ASGPR) est aussi un hétéro-oligomère non covalent, mais formé de trois sous-unités glycosylées, RHL-1, -2 et -3 de masse moléculaire respective 41,5, 49 et 54 kDa (Spiess 1990). Entre les deux espèces, les chaînes HL1 et RHL1 d'une part, HL2 et RHL2/3 d'autre part, partagent respectivement 80 % et 62 % d'homologie.
- Chaque chaîne comporte quatre domaines: une portion cytoplasmique, un domaine transmembranaire, une portion extramembranaire et un domaine de reconnaissance lectinique (figure 11). La courte portion N-terminale cytoplasmique interagit par l'intermédiaire de protéines adaptatrices avec des molécules de clathrines pour déclencher leur assemblage (Spiess 1990). Dans la partie cytoplasmique est attachée par covalence une chaîne d'acide palmitique avec un résidu cystéine. Il en résulte une distance minimale entre deux chaînes d'ASGPR adjacentes, et une géométrie générale du récepteur contrôlée en partie par ces acides gras (Zeng, Oka et al. 1996). Après une unique traversée membranaire, chaque chaîne présente deux ou trois sites de N-glycosylation puis un domaine de reconnaissance du galactose appartenant à la superfamille des lectines C (Meier, Bider et al. 2000).

• Le rôle physiologique de ces récepteurs est encore imparfaitement connu. Ils interviennent dans le catabolisme des protéines désialylées. Ils jouent un rôle dans la clairance des lipoprotéines (Hrzenjak, Frank et al. 2003), des hormones glycopeptidiques, des IgA, en particulier des IgA2 (Ishibashi, Hammer et al. 1994; Rifai, Padden et al. 2000). Ils sont aussi impliqués dans la reconnaissance et l'élimination des cellules apoptotiques (McVicker, Tuma et al. 2002). L'expression de l'ASGPR augmente avec l'apoptose, et la concentration sérique de la forme soluble de l'ASGPR a été proposée comme marqueur d'apoptose des hépatocytes (Kakegawa, Ise et al. 2002). Ils ont aussi été proposés comme intervenant dans l'internalisation du virus de l'hépatite C (Saunier, Triyatni et al. 2003). Le domaine lectine C de l'ASGPR serait un des récepteurs des virus de Marburg et d'Ebola (Becker, Spiess et al. 1995; Takada, Fujioka et al. 2004). L'ASGPR peut fixer des particules virales B et intervenir dans leur endocytose (Treichel, Meyer zum Buschenfelde et al. 1997). Enfin, il existerait d'autres mécanismes de fixation que celle de résidus galactoses au domaine lectinique, comme il a été montré avec la chaîne RHL-1 et la captation de la lactoferrine (Bennatt, Ling et al. 1997).

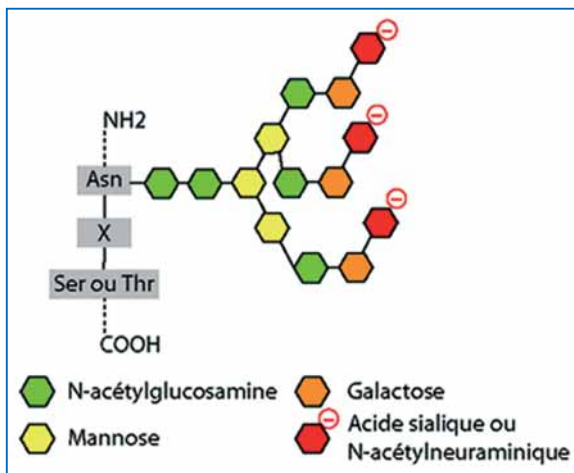


Figure 10 : Exemple d'un oligosaccharide complexe à trois branches lié à l'asparagine (Asn) d'une chaîne peptidique. Les trois acides aminés constituent la séquence canonique des sucres (X = n'importe quel acide aminé ; Ser = sérine ; Thr = thréonine). Chaque oligosaccharide complexe est constitué d'un noyau contenant de façon typique deux N-acétylglucosamines et trois mannoses, et d'une région terminale contenant un nombre variable d'unités trisaccharidiques (N-acétylglucosamine-galactose-acide sialique). Les récepteurs de l'asialoglycoprotéine fixent les résidus galactoses de ces oligosaccharides désialylés liés à l'Asn.

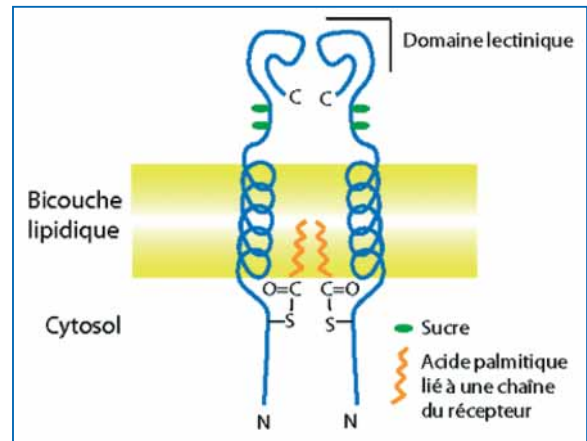


Figure 11 : Structure schématique du récepteur de l'asialoglycoprotéine. Pour simplifier, il est représenté un dimère H1 et H2. En fait, les chaînes HL1 et HL2 s'arrangent en un complexe de stoechiométrie 5:1. La chaîne d'acide gras liée à chaque chaîne du récepteur conditionne directement la distance entre ces chaînes, et donc la distance entre chaque domaine de liaison au ligand.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

• Les fréquences avec lesquelles sont mis en évidence les autoanticorps anti-ASGPR dépendent des espèces animales dont est issu l'antigène. L'utilisation d'ASGPR humain purifié (h-ASGPR) augmente la sensibilité des tests pour des malades atteints d'HAI et la diminue en général pour les autres pathologies. Ainsi des anticorps anti-ASGPR sont détectés dans 50-76 % des sérums de malades porteurs d'une HAI lorsque l'antigène est le h-ASGPR contre 27-40 % si les antigènes sont respectivement l'ASGPR de lapin (l-ASGPR) ou l'ASGPR recombinant humain (rh-ASGPR). Ils sont présents dans les sérums de malades atteints aussi bien d'HAI de type 1 que 2, sans différence significative de fréquence (Treichel, Poralla et al. 1990; Treichel, McFarlane et al. 1994). Mais ces autoanticorps sont aussi détectés lors :

- des CBP (14-19 % avec le h-ASGPR contre 22 % et 33 % avec respectivement les l-ASGPR et rh-ASGPR) ;
- des hépatites chroniques à virus B ou C (respectivement 4-12 % et 0-15 % avec le h-ASGPR contre environ 25 % avec un antigène d'autre source) ;
- des maladies auto-immunes sans participation hépatique (15 % avec le h-ASGPR, 3 % et 6 % respectivement avec l-ASGPR et rh-ASGPR) ;
- des hépatopathies alcooliques (10 % avec le h-ASGPR contre 26 % et 46 % avec les autres antigènes).
- Ils ne sont jamais détectés dans les sérums de sujets normaux (Treichel, Poralla et al. 1990; Poralla, Treichel et al. 1991; Treichel, Gerken et al. 1993; Treichel, McFarlane et al. 1994).

- Avec un test ELISA ou RIA, leurs titres sont significativement plus élevés dans les sérums de malades atteints d'HAI que d'une autre pathologie (McFarlane, McSorley et al. 1986; Treichel, McFarlane et al. 1994).

- Pour plusieurs auteurs, la fréquence et le titre de ces autoanticorps anti-ASGPR sont plus élevés dans les HAI en poussée qu'en rémission (Treichel, Poralla et al. 1990; Treichel, Gerken et al. 1993; Treichel, McFarlane et al. 1994). Ces autoanticorps seraient des marqueurs de sévérité de l'HAI et seraient également associés à une meilleure réponse au traitement corticoïde (Czaja, Pfeifer et al. 1996; Dejica, Treichel et al. 1997; Sasaki, Yamauchi et al. 2001; Dalekos, Zachou et al. 2002; Czaja and Norman 2003). Cette corrélation des autoanticorps anti-ASGPR avec la sévérité de l'HAI et une meilleure réponse au traitement suggèrent un rôle pathogène de ces autoanticorps dans la destruction des hépatocytes (Zachou, Rigopoulou et al. 2004).

Les autoanticorps anti-h-ASGPR sont de classe IgM ou IgG dans les sérums de malades porteurs d'une HAI en poussée ou d'une hépatite virale, mais préférentiellement de sous-classe IgG2 dans le premier cas et IgG4 dans le second. Ils sont uniquement de classe IgG dans les HAI en rémission (Treichel, Gerken et al. 1993). Des épitopes différents seraient reconnus par les autoanticorps anti-ASGPR en fonction de la pathologie en cause (McFarlane, McSorley et al. 1986; Treichel, Gerken et al. 1993). Enfin, ces autoanticorps sont capables d'inhiber *in vitro* la fonction de récepteurs d'endocytose des ASGPR, ce qui peut expliquer l'hypersialoglycoprotéïnémie observée dans les pathologies hépatiques où ils sont présents.

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps ne sont pas recherchés en pratique courante.
- Ils ont été mis en évidence d'abord par des tests RIA puis ELISA. L'antigène utilisé est l'ASGPR purifié de foie de lapin, de rat, ou mieux de foie humain. Il est obtenu, à partir d'homogénat de foie solubilisé, par chromatographie d'affinité utilisant comme ligand immobilisé sur colonne de sépharose, des résidus D-galactose ou asialo-orosomucoïde. L'élution est réalisée en tampon dépourvu d'ions calcium (McFarlane, McFarlane et al. 1984; McFarlane and Williams 1985; McFarlane, McSorley et al. 1986; Treichel, Poralla et al. 1990). Une purification à partir de membranes plasmiques solubilisées par chromatographie d'affinité avec la 6-(bêta-D-lactosyl)-n-hexylamine couplée à des billes de sépharose via des molécules de N-hydroxysuccinimide a été proposée (Seimetz, Frei et al. 1999).
- Récemment, Schreiter et al. ont décrit la détection des anticorps anti-ASGPR par un test immuno-

zymatique avec comme antigène la sous-unité humaine H1 recombinante (Schreiter, Liu et al. 2005). Les résultats étaient très bien corrélés avec ceux obtenus en utilisant le récepteur purifié.

- Les autoanticorps des patients, du moins ceux porteurs d'une HAI, reconnaissent des épitopes conformationnels sur la structure hétérooligomérique du récepteur, la plupart localisés sur la portion extracellulaire de l'antigène (Hajoui, Martin et al. 1998). Des glucides interviennent probablement dans la constitution des sites épitopiques, car une déglycosylation du récepteur diminue la fixation des autoanticorps (Hajoui, Martin et al. 1998). Ces épitopes seraient surtout localisés sur la chaîne H1 (Schreiter, Liu et al. 2005). Il en découle une absence de réactivité en immunotransfert avec de l'ASGPR dénaturée pendant le SDS-PAGE (Hajoui, Martin et al. 1998). Ce résultat n'est cependant pas retrouvé par tous les auteurs (Treichel, Poralla et al. 1990).

CONCLUSION

La faible sensibilité des autoanticorps anti-LBR limite leur intérêt comme marqueur diagnostique de la CBP. En pratique, la détection en IFI des autoanticorps anti-membrane nucléaire suivie, en cas de positivité, de la recherche des autoanticorps anti-gp210 est largement suffisante. Cependant, dans la CBP, un tiers des autoanticorps anti-membrane nucléaire ne reconnaît pas la gp210 (résultat personnel). La recherche des autoanticorps anti-LBR pourrait donc s'inscrire dans le bilan diagnostique chez ce petit groupe de patients. De plus, il a été montré que les autoanticorps anti-membrane nucléaire, principalement anti-gp210, sont associés à une progression histologique plus rapide de la maladie. Les autoanticorps anti-gp210 et les autoanticorps anti-LBR étant hautement spécifiques de la CBP, la valeur pronostique de l'autoanticorps anti-LBR mériterait d'être étudiée.

Les autoanticorps anti-ASGPR apparaissent comme un marqueur d'appoint dans le diagnostic de l'HAI quand les autoanticorps conventionnels ne sont pas présents et que la maladie est suspectée. Ils pourraient de plus trouver leur place comme marqueur pronostique.

Cependant, la détection difficile de ces deux autoanticorps anti-récepteurs, nécessitant une purification préalable des antigènes qui ne sont pas commercialisés, en limite leur recherche.

V Autoanticorps anti-récepteurs dans les atteintes cardiovasculaires : anti-récepteurs avec 7 domaines transmembranaires autres que les anti-TSHR

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

V.1 Autoanticorps anti-récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (mAChR)

a/ Nature des cibles

- Fu et collaborateurs, à l'aide d'un ELISA utilisant un peptide de la seconde boucle du récepteur M2, détectent des autoanticorps anti-récepteur M2 dans le sérum de sujets souffrant de myocardopathies dilatées et de maladie de Chagas (Fu, Magnusson et al. 1993). Bacman et collaborateurs (1996) démontrent pour la première fois que les IgG du sérum de sujets avec syndrome de Gougerot-Sjögren peuvent activer les récepteurs muscariniques de glandes salivaires de rat (Bacman, Sterin-Borda et al. 1996). Ces récepteurs se sont révélés être les récepteurs M3 (Borda and Sterin-Borda 2001). Borda et Sterin-Borda en 2001 rapportent que le sérum d'enfants avec bloc de branche contient des autoanticorps agonistes des récepteurs M1 qui peuvent être mis en évidence grâce à un ELISA anti-deuxième boucle du récepteur M1 (Borda and Sterin-Borda 2001).

V.1.1 Autoanticorps anti-récepteur muscarinique M1

a/ Pathologies associées et pouvoir pathogène : agoniste

- Les autoanticorps anti-M1 ont été signalés dans les blocs de branches congénitaux, les syndromes neuroleptiques malins et chez les schizophrènes, ainsi que chez d'autres malades psychiatriques. Ces autoanticorps ont un effet agoniste pour M1 (Borda and Sterin-Borda 2001; Tanaka, Kuratsune et al. 2003).

b/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés. Les méthodes suivantes ont été appliquées à la recherche des autoanticorps anti-M1 : IF indirecte, cytométrie en flux, immunotransfert, dot, ELISA, et RCA (Radioligand Competition Assay) utilisant la ³H-pirenzépine.

V.1.2 Autoanticorps anti-récepteur muscarinique cardiaque M2

a/ Pathologies associées et pouvoir pathogène : antagoniste

- Les récepteurs muscariniques M2 sont exprimés au niveau du cœur et les autoanticorps anti-M2 sont présents dans les myocardopathies dilatées et la maladie de Chagas. Près de 40 % des patients atteints de myocardopathie dilatée ont des autoanticorps anti-récepteur muscarinique cardiaque M2. Ces récepteurs jouent un rôle important dans l'activation du système parasympathique via le couplage à la protéine Gi. Ils régulent les systèmes effecteurs cAMP-dépendants ou indépendants, incluant l'activation des canaux potassiques, l'inhibition de la synthèse de l'AMPc, la stimulation de la synthèse du GMPc et la stimulation du turnover du phosphatidylinositol. Les autoanticorps anti-mAChR M2, en se liant au domaine extracellulaire du récepteur, se comportent comme des agonistes et produisent un effet chronotrope négatif. Ces autoanticorps reconnaissent de nombreux épitopes fonctionnels sur la deuxième boucle extracellulaire. Il existe une réaction croisée entre les autoanticorps anti-M2 muscariniques et les autoanticorps anti- α adrénergiques à cause d'épitopes communs sur la seconde boucle extracellulaire des deux récepteurs. Un des épitopes croise avec la protéine P0 ribosomale de *Trypanozoma cruzi*. De plus l'immunisation par le cruzipain, un antigène immunodominant de *Trypanosoma cruzi*, conduit à la production d'autoanticorps reconnaissant M2. Ces réactivités croisées expliquent la présence d'autoanticorps anti-M2 lors des infections par *T. cruzi* (maladie de Chagas) (Fu, Magnusson et al. 1993; Matsui, Fu et al. 1995).

b/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés. Ils sont mis en évidence par leur effet inhibiteur in vitro de l'activation des récepteurs, par exemple au niveau du sarcolemme des cardiomyocytes de rat. Ils sont aussi révélés par blocage de la liaison d'un radioligand spécifique de M2. Ces autoanticorps ont été également détectés par une technique ELISA en utilisant les peptides synthétiques correspondant à la seconde boucle extracellulaire du récepteur.

V.1.3 Autoanticorps anti-récepteur muscarinique M3

a/ Nature des cibles

- Les récepteurs appartiennent à 2 familles : les récepteurs nicotiques (nAChR) de type récepteurs ionotropiques qui sont des canaux ioniques et les récepteurs muscariniques (mAChR) de type récepteurs métabotropiques qui sont des récepteurs couplés aux protéines liant les protéines G. Les récepteurs muscariniques portent ce qualificatif car ils sont activés par la muscarine (substance extraite d'un champi-

gnon). Ils sont inhibés par l'atropine. Il existe plusieurs types de récepteurs muscariniques : M1, M2 et M3 surtout, mais aussi M4 et M5.

M1 et M3 sont liés à une protéine G_p (qui active la phospholipase C), donc qui agit par l'intermédiaire de la cascade PIP2 qui aboutit à l'ouverture des canaux calciques et à la diminution du flux de potassium ce qui a un effet dépolarisant. M1 se trouve dans le cortex, les noyaux gris tandis que M3 est dans le cervelet. Les deux récepteurs sont également présents dans les neurones post-ganglionnaires et dans les viscères. Ils interviennent principalement dans les sécrétions glandulaires exocrines.

Les récepteurs M2 sont couplés aux canaux K⁺ dont ils déterminent l'ouverture et à l'adényl cyclase qu'ils inhibent. Une protéine G interagit surtout avec la 3^{ème} boucle cytoplasmique. L'activation des récepteurs M2 ouvre les canaux K⁺ provoquant la sortie de potassium et l'hyperpolarisation de la cellule. On le trouve dans le système nerveux central (cervelet, noyaux gris et tronc cérébral), mais aussi au niveau du cœur où son activité provoque vasodilatation, bradycardie...

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène : antagoniste

- Les récepteurs muscariniques M3 sont richement exprimés sur les glandes lacrymales et le tube digestif. Ils agissent sur la phospholipase C, augmentent les sécrétions digestives notamment celles des glandes salivaires. Les autoanticorps contre ces récepteurs, essentiellement anti-seconde boucle, provoquent les troubles parasympathiques rencontrés dans les syndromes de Gougerot-Sjögren primaires ou secondaires. Ainsi, ils inhibent la neurotransmission cholinergique au niveau post-synaptique et sont responsables de l'assèchement salivaire et lacrymal du syndrome de Gougerot-Sjögren. Cet effet est objectivé par la réduction du flot salivaire après transfert d'autoanticorps monoclonaux anti-M3 à des souris NOD-scid. La dysmobilité gastro-intestinale des sclérodermies est attribuable à la présence d'autoanticorps anti-M3 muscariniques (Goldblatt, Gordon et al. 2002; Cavill, Waterman et al. 2004).

c/ Technique de détection

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés.
- Des tests fonctionnels, des ELISA et des immunotransferts ont été utilisés pour mettre en évidence les autoanticorps anti-récepteurs muscariniques M3. Les tests fonctionnels font appel à l'inhibition produite par les autoanticorps sur l'effet d'agonistes muscariniques, par exemple sur intestin de souris. Les ELISA utilisent les membranes plasmiques de glandes lacry-

males ou le peptide synthétique 25-mer correspondant à la seconde boucle extracellulaire du récepteur M3 du AChR muscarinique humain. L'immunotransfert avec membranes plasmiques de glandes lacrymales montre un marquage d'une bande de 70 kDa correspondant au récepteur muscarinique.

V.2 Autoanticorps anti-récepteurs α - et β -adrénergiques

- Il existe trois types d'autoanticorps anti-récepteurs adrénérgiques : anti- α 1R, anti- β 1R, anti- β 2R. La connexion entre la terminaison nerveuse orthosympathique et l'effecteur musculaire ou glandulaire est adrénérgique, les médiateurs chimiques qui y sont sécrétés sont des catécholamines (adrénaline et noradrénaline). La même substance peut provoquer contraction ou relâchement des muscles lisses suivant le type de récepteurs que portent ces cellules musculaires sur leur membrane. Si le récepteur réagit à l'adrénaline en provoquant une contraction des cellules musculaires lisses, on l'appelle récepteur alpha. Si le récepteur réagit à l'adrénaline en provoquant un relâchement des cellules musculaires lisses, on l'appelle récepteur bêta. Au niveau du cœur, ce sont surtout des récepteurs bêta qui sont exprimés.

V.2.1 Autoanticorps anti-récepteurs α 1-adrénergiques

- Fu et collaborateurs ont initialement constaté la présence d'autoanticorps anti-récepteurs α 1-adrénérgiques par ELISA avec la deuxième boucle du récepteur chez les malades atteints d'hypertension. Les récepteurs α 1 sont exprimés sur les muscles lisses (Fu, Herlitz et al. 1994).

- Dans l'hypertension maligne secondaire les autoanticorps anti-récepteurs α 1-adrénérgiques sont trouvés dans 64 % des cas. Dans l'hypertension primaire, la fréquence de ces autoanticorps est de 44 % et ils sont dirigés dans 2/3 des cas contre la première boucle. Dans 1/3 des cas, ces autoanticorps reconnaissent la seconde boucle extracellulaire du récepteur. Il en résulte une stimulation de ces récepteurs via l'activation des canaux calciques de type L. Ces autoanticorps sont mis en évidence par l'effet chronotrope positif des anticorps sur les cultures de cardiomyocytes de rat (ces autoanticorps sont des agonistes), et en utilisant un ELISA réalisé avec la 2^e boucle extracellulaire (Fu, Herlitz et al. 1994; Liao, Wei et al. 2002).

V.2.2 Autoanticorps anti-récepteurs β -adrénergiques

Wallukat et collaborateurs détectent des autoanticorps anti-récepteurs β 2 par un test fonctionnel dans des asthmes allergiques, et anti-récepteurs β 1 dans des cardiomyopathies dilatées (Wallukat, Homuth et al. 1999; Wallukat 2002).

a/ Nature des cibles

- Les récepteurs β 1 sont exprimés sur le myocarde. Ces autoanticorps anti- β 1 sont dirigés contre la première et/ou la deuxième boucle extracellulaire du récepteur au niveau du cœur. Les récepteurs β 2 sont exprimés sur les muscles lisses vasculaires et du poumon. Ces autoanticorps sont dirigés contre la première et/ou la deuxième boucle extracellulaire du récepteur au niveau des muscles lisses.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

b1/ autoanticorps anti-récepteurs β 1

- Les récepteurs β 1 sont présents dans le cœur. Les autoanticorps contre ces récepteurs sont dirigés contre la première et/ou la deuxième boucle extracellulaire du récepteur au niveau du cœur. Ces autoanticorps stimulants anti-récepteurs β 1 adrénérergiques du cœur sont présents dans certaines myocardites, les cardiopathies de la maladie de Chagas (due à une infection par *Trypanosoma cruzi*) et des cardiomyopathies idiopathiques de l'enfant. Ces autoanticorps se comportent comme des agonistes. La maladie de Chagas est caractérisée par une cardiopathie inflammatoire qui peut évoluer vers une dilatation cardiaque sévère histologiquement avec dégénération des cardiomyocytes suivie d'une fibrose et d'une infiltration cardiaque par des cellules mononucléées. Il est possible que la production des autoanticorps anti-récepteur β 1 soit liée à un mimétisme moléculaire avec *Trypanosoma cruzi*. Ainsi, des autoanticorps anti-portion C-terminale de P1 et P2 de *Trypanosoma cruzi* présents lors des atteintes cardiaques chroniques de la maladie de Chagas ont une réactivité croisée avec les adrénorécepteurs β 1 (seconde boucle extracellulaire).

Leur présence est fortement liée au phénotype HLA-DR4. Ces autoanticorps sont chronotropes positifs, donc se comportent comme des agonistes des récepteurs β 1, mais sans induire de désensibilisation. Ces autoanticorps peuvent participer aux manifestations pathologiques des maladies où on les rencontre et notamment être des facteurs de risque pour la survenue d'une tachyarythmie ventriculaire létale. Les autoanticorps anti- β 1 des cardiomyopathies idiopathiques sont dirigés contre les boucles extracellulaires 1 et 2, ceux de la maladie de Chagas reconnaissent

seulement la première boucle (Limas and Limas 1991).

b2/ autoanticorps anti-récepteurs β 2

- Les récepteurs β 2 sont exprimés sur les muscles lisses vasculaires et du poumon. Les autoanticorps contre ces récepteurs reconnaissent la première et/ou la deuxième boucle extracellulaire du récepteur au niveau des muscles lisses. Des autoanticorps bloquants (antagonistes) ou modulateurs anti-récepteurs β 2 adrénérergiques des muscles lisses ont été rapportés dans environ 40 % des asthmes bronchiques et chez 5 % de la population normale. Ces autoanticorps sont dans 84 % des cas de classe IgG. Ces autoanticorps sont également retrouvés dans 18 % des myasthénies graves. Donc les autoanticorps pourraient agir en ayant un effet antagoniste sur l'activation fonctionnelle du récepteur ou diminuer l'expression de ces récepteurs. Ces autoanticorps peuvent gêner le traitement des asthmatiques en diminuant le nombre des récepteurs β 2-adrénérergiques des muscles lisses bronchiques du malade ou en les bloquant (Turki and Liggett 1995).

c/ Technique de détection

c1/ autoanticorps anti-récepteurs β 1

- Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés. Ils sont détectés sur culture de myocytes de cœur de rat nouveau-né dont la fréquence des battements s'accroît sous l'influence des autoanticorps qui entraînent ensuite l'internalisation des récepteurs, puis leur dégradation. Des ELISA avec peptides de synthèse de différentes séquences des récepteurs correspondant aux boucles secondaires extracellulaires ont également été utilisés. Ils ont été aussi recherchés par inhibition de liaison des ligands, immunoprécipitation ou immunotransfert.

c2/ autoanticorps anti-récepteurs β 2

- Ces autoanticorps ne sont pas recherchés en pratique courante.

Ils ont été révélés par :

- inhibition de la combinaison d'antagonistes marqués avec des membranes cytoplasmiques riches en récepteurs adrénérergiques ou avec des récepteurs solubles recombinants : la plupart des sérums positifs (73 %) inhibent la liaison du cyanopindolol aux récepteurs solubles recombinants ;
- immunotransferts réalisés avec des membranes cytoplasmiques de cellules transfectées avec le gène du récepteur, ou avec un récepteur β 2 adrénérergique humain recombinant ;
- ELISA en utilisant les peptides correspondant aux résidus 172 à 197 (172 à 187 et 185 à 197). Les sérums réagissent également avec le peptide intact, suggérant la présence d'un peptide conformationnel.

V.3 Autoanticorps anti-récepteurs de l'angiotensine

- Wallukat et collaborateurs en 1999 signalent une activité stimulante des IgG pour les récepteurs de l'angiotensine chez des femmes prééclampsiques (Wallukat, Homuth et al. 1999).

a/ Nature des cibles

- Les récepteurs couplés aux protéines liant les protéines G sont divisés en cinq groupes que l'on classe selon qu'ils partagent ou non des homologies de séquences en acides aminés et selon la localisation du site de liaison de l'agoniste. Les récepteurs de l'angiotensine appartiennent au groupe V. Les récepteurs de l'angiotensine sont de 3 types : AT1A (muscle lisse artériolaire et pulmonaire), AT1B (médullosurrénale, glande pituitaire), AT2 (rein fœtal, cerveau, médullosurrénale, utérus, ovaire).

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Des autoanticorps anti-récepteur de l'angiotensine II sont signalés chez 90 % des femmes prééclampsiques hypertendues. Les IgG de ces malades se comportent comme des agonistes du récepteur provoquant la sécrétion de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasmine par le trophoblaste humain et l'augmentation des contractions de myocytes de rat en culture. Or dans la prééclampsie existe une augmentation de la production de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasmine qui pourrait, au moins en partie, être en rapport avec la présence des autoanticorps anti-récepteur de l'angiotensine II. Dans l'hypertension, la fréquence des anti-récepteur de l'angiotensine II est de 26,8 %. L'hypertension maligne est très souvent associée à la présence d'autoanticorps activateurs de classe IgG1 et IgG3 anti-récepteur de l'angiotensine II de type 1. Ces autoanticorps reconnaissent 2 épitopes sur la deuxième boucle extracellulaire du récepteur.

c/ Technique de détection

Les autoanticorps ne sont pas recherchés en pratique courante. Ils peuvent être détectés par ELISA. Les tests fonctionnels montrent que les autoanticorps augmentent l'adhésivité des monocytes humains aux cellules endothéliales (culture de cellules de cordon ombilical), l'expression du facteur tissulaire et leur chimioluminescence.

VI. Autoanticorps anti-récepteurs ionotropiques du glutamate

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

Twyman et collaborateurs ont trouvé ces autoanticorps en 1995 chez des sujets avec atteintes du sys-

tème nerveux central (SNC) (Twyman, Gahring et al. 1995).

a/ Nature des cibles

- Les récepteurs ionotropiques du glutamate (iGluR)(canaux cationiques à ouverture contrôlée par un transmetteur chimique) font partie des récepteurs des acides aminés excitateurs et sont des protéines transmembranaires intervenant dans la transmission rapide au niveau des synapses. Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majeur du cerveau qui agit sur différentes familles de récepteurs, définis pharmacologiquement en récepteurs de type NMDA, kainate (KA) et AMPA.

- La famille des canaux iGluR est divisée en 7 sous-familles selon leur structure primaire et leurs caractéristiques pharmacologiques. Par exemple, le sous-type NMDA est un hétérooligomère sensible au NMDA (N-méthyl-D-aspartate).

- Les récepteurs NMDA existent comme des complexes tétramériques ou pentamériques comprenant des sous-unités protéiques appartenant à 2 familles, GluR sigma et GluR epsilon. Les sous-unités sont GluR1 ou GluR sigma 1 [NR 1 (N-méthyl-D-aspartate-selective glutamate receptor 1) du rat], GluR2 ou GluR epsilon 1 (NR2A du rat), GluR3 ou GluR epsilon 2 (NR2B du rat), GluR4 ou GluR epsilon 3 (NR2C du rat) et GluR5 ou GluR epsilon 4 (NR2D). Le NMDAR résulte de l'assemblage d'un NR1 principal obligatoire (dont il existe 8 variants), et une ou plusieurs sous-unités modulantes NR2 (NR2A-D) ou NR3. Les récepteurs du glutamate se trouvent dans l'ensemble du cerveau des mammifères.

- Chaque monomère du récepteur AMPA comprend une partie extra-membranaire faite d'un domaine N-terminal de régulation et de deux domaines (S1 et S2) entre lesquels existe une dépression où vient se fixer le ligand : agoniste (glutamate, AMPA = alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique acid), agoniste partiel (kainate) ou antagoniste (DNQX = 6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione). Les trois hélices hydrophobes séparées transmembranaires permettent le passage de Na⁺ si le ligand fixé est un agoniste (glutamate, AMPA) ou le passage de Na⁺ et K⁺ si le ligand fixé est un agoniste partiel (kainate). La portion C-terminale est un domaine intracytoplasmique. Les AMPAR sont des canaux sodiques et parfois potassiques, les NMDAR sont des canaux calciques. Le passage des ions se produit s'il existe simultanément une fixation de l'agoniste sur le récepteur et une dépolarisation membranaire.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

- Des atteintes du SNC (encéphale, cervelet, tronc cérébral) peuvent être associées à des autoanticorps anti-iGluR.

- Ils sont rencontrés dans différents syndromes paraneoplasiques touchant le SNC. Dans ces cas, ils sont anti-iGluR1, anti-iGluR4 et/ou anti-iGluR5/6 (Gahring, Twyman et al. 1995; Silveis Smitt, Kinoshita et al. 2000).

- Des autoanticorps anti-iGluR3 ont été mis en évidence au cours de l'encéphalite de Rasmussen touchant, chez l'enfant, un seul hémisphère cérébral et caractérisée par des crises d'épilepsies. Dans des cas d'épilepsies réfractaires, les autoanticorps anti-iGluR réagissent plus fortement avec iGluR1 qu'avec les autres iGluR : iGluR4>iGluR3>iGluR2. En fait les anti-iGluR3 ne seraient pas spécifiques de l'encéphalite de Rasmussen, mais d'épilepsies primitives sévères. Ces autoanticorps présents dans le sang et le LCR sont dirigés contre les régions N- et C-terminales du récepteur NMDA iGluR3. Ces autoanticorps sont aussi signalés dans les ischémies cérébrales.

- Certains autoanticorps anti-ADN des LED reconnaissent les récepteurs iGluR de type NMDA NR2 des cellules nerveuses, surtout de l'hippocampe. Ces autoanticorps réagissent avec un pentapeptide Asp/Glu-Trp-Asp/Gly ou Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly que l'on retrouve sur le domaine extracellulaire des récepteurs NR2A et NR2B de l'homme et de la souris. Ces autoanticorps, également présents dans le LCR, sont capables de provoquer l'apoptose des cellules nerveuses riches en ces récepteurs. Ils pourraient expliquer les atteintes neuropsychiatriques du LED.

- Des souris immunisées avec des peptides de iGluR3 (GluR3A : AA 245-274 et GluR3B : AA 372-395) développent un syndrome voisin de l'encéphalite de Rasmussen, mais sans épilepsie. Les autoanticorps anti-GluR3B de ces souris activent le canal ionique de neurones en culture, puis tuent ces neurones par un phénomène d'excitotoxicité neuronale résultant d'une suractivation du récepteur par les autoanticorps ou un excès de glutamate. Il s'agit d'un phénomène de type apoptose. Les autoanticorps anti-GluR3A se fixent sur les neurones, mais sans effet activateur ou létal. Expérimentalement des autoanticorps anti-récepteurs ionotropiques du glutamate sont produits après infection de souris avec le virus LP-BM5. Ces autoanticorps participent au syndrome neurologique d'excitotoxicité observé chez les souris infectées.

c/ Technique de détection

• Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés. Ils sont détectés dans le sang ou le LCR sur immunotransfert, ELISA avec peptides synthétiques, immunohisto ou cytochimie, test fonctionnel in vitro sur neurones corticaux.

VII Autoanticorps anti-récepteurs de l'insuline

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire
et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

Dans le diabète insulino-résistant, notamment celui avec acanthosis nigricans, des anticorps anti-récepteur de l'insuline ont été mis en évidence (Taylor, Grunberger et al. 1982; Iwata and Kobayashi 2002).

a/ Nature des cibles

• Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine membranaire appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. Il est composé de 2 sous-unités · extracellulaires qui contiennent le site de liaison à l'insuline et de 2 sous-unités , transmembranaires maintenues grâce à deux types de ponts disulfures situés entre les différentes chaînes. La sous-unité · du récepteur de l'insuline semble être la cible majeure des anticorps.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène : agoniste, antagoniste et/ou modulant

• Les résultats des travaux de Batarseh et al (1988) (Batarseh, Thompson et al. 1988) montrent que 39 % (13/33) de sujets atteints de diabète insulino-dépendant (DID) et 13 % (6/47) de sujets atteints de diabète non-insulino-dépendant ont des autoanticorps anti-récepteur de l'insuline. Il n'existe pas d'association avec la présence d'autoanticorps anti-insuline mais la dose d'insuline administrée dépend du taux d'anticorps. De même une étude sur 22 enfants atteints de DID, avant tout traitement par l'insuline, montre que 45 % de ces enfants ont des anticorps, le plus souvent de classe IgM (Maron, Elias et al. 1983; Batarseh, Thompson et al. 1988). Une étude sur 29 nouveaux diabétiques rapporte 3 cas positifs (Ludwig, Faiman et al. 1987).

De hauts titres d'anticorps anti-récepteur de l'insuline ont été observés chez des patients atteints de syndrome de résistance extrême à l'insuline (type B) qui associe maladies auto-immunes, acanthosis nigricans et hyperinsulinémie (Flier, Kahn et al. 1976; Kahn, Flier et al. 1976). Chez les patients atteints de syndrome de résistance à l'insuline de type B avec acanthosis nigricans, les Ac sont plutôt de classe IgG, de titre variable, et sont parfois dirigés également contre les récepteurs de l'IGF1 (Flier 1992). Quelques patients présentant une néoplasie réticuloendothéliale ont des anticorps qui ont une action insulino-mimétique provoquant une hypoglycémie (Taylor, Grunberger et al. 1982).

Dans l'insulino-résistance, les autoanticorps anti-récepteurs de l'insuline circulants agissent en inhibant l'action de l'insuline par encombrement stérique de la liaison de l'hormone aux récepteurs (Flier, Kahn et al.

1976). Après action plus prolongée ils provoquent une dégradation accélérée des récepteurs (modulation des récepteurs par un mécanisme analogue à celui décrit dans la myasthénie) et une désensibilisation des voies de signalisation de l'insuline (cette désensibilisation post-récepteur peut s'imaginer comme un découplage entre le récepteur et les mécanismes d'activation) (Flier 1992). Beaucoup d'anticorps anti-récepteur de l'insuline ont cependant un effet stimulant in vitro non retrouvé in vivo, à cause de la disparition des récepteurs ou de la désensibilisation post-récepteur. Cependant parfois cette activité insuline-like peut s'exprimer brutalement par une poussée d'hypoglycémie. Dans ce cas ils agissent en tant qu'agonistes des récepteurs. L'hypothèse que ces anticorps sont des anticorps anti-idiotypes d'anticorps anti-insuline a été étayée chez la souris (Flier 1992).

c/ Technique de détection

Ces autoanticorps sont recherchés par des laboratoires spécialisés.

Les techniques suivantes ont été utilisées:

- 1) inhibition in vitro de la liaison entre de l'insuline marquée et, soit des cellules humaines vivantes (comme les macrophages) riches en récepteurs membranaires pour l'insuline, soit des membranes cytoplasmiques de placenta humain;
- 2) immunoprécipitation de récepteurs pour l'insuline humaine purifiés et marqués par l'¹²⁵I-insuline (Flier, Kahn et al. 1976; Kahn, Flier et al. 1976; Shechter, Maron et al. 1982; Maron, Elias et al. 1983; Ludwig, Faïman et al. 1987; Batarseh, Thompson et al. 1988; Flier 1992);
- 3) stimulation de la lipogénèse in vitro;
- 4) test ELISA avec des récepteurs préparés à partir de fibroblastes d'embryon de rat transfectés avec un plasmide codant pour le récepteur (106 récepteurs humains/cellule) (Di Paolo, Lattanzi et al. 1990; Rochet, Sadoul et al. 1990). Cette méthode est plus sensible que les techniques utilisant la capacité des anticorps à inhiber la liaison de l'insuline aux récepteurs et/ou leur capacité à stimuler la lipogénèse. Les récepteurs sont également obtenus à partir d'adipocytes de rat ou à partir de cellules IM9 exprimant à leur surface des récepteurs de l'insuline (Rochet, Sadoul et al. 1990). Dans le premier cas les anticorps sont bloquants, dans le 2^e non bloquants et dans le 3^e bloquants et non bloquants.

VIII Autoanticorps anti-pompe à protons

Jean-Claude MONIER 69300 Calluire

et Nicole FABIEN Docteur CHU Lyon Sud

a/ Nature des cibles

- La pompe à protons (ATPase H⁺/K⁺) est une enzyme magnésium-dépendante qui assure l'échange d'un proton H⁺ contre un ion potassium à travers la membrane plasmique et donc la sécrétion de H⁺ responsable de l'acidité du liquide gastrique. La pompe à protons est située au pôle apical des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Elle est analogue à la pompe ATPase Na⁺/K⁺ du sarcolemme. La sous-unité α est responsable du pompage des ions et de l'hydrolyse de l'ATP. A l'état non sécrétant, la pompe ATPase H⁺/K⁺ est contenue dans une vésicule à l'intérieur du cytoplasme des cellules pariétales. Lors de son activation, elle migre pour s'insérer dans la membrane plasmique en position transmembranaire, l'extérieur en contact avec le liquide gastrique contenant du potassium. Elle échange un ion potassium contre un proton. L'énergie requise pour assurer cet échange est fournie par l'hydrolyse de l'ATP régénérée par les mitochondries. La sécrétion de Cl⁻ est couplée à celle du K⁺ qui est recyclée. Le liquide gastrique contient alors du HCl.

b/ Pathologies associées et pouvoir pathogène

Les autoanticorps anti-pompe à protons sont observés au cours de la gastrite auto-immune (gastrite chronique atrophique de type A) et de l'anémie mégaloblastique ou maladie de Biermer qui en est la complication la plus fréquente.

c/ Technique de détection

Ces autoanticorps sont recherchés en pratique courante par immunofluorescence indirecte sur coupes d'estomac de rat et identifiés plus précisément par des techniques de type ELISA ou immunodot utilisant comme antigène la pompe à protons. Des tests d'inhibition in vitro, d'immunoprécipitation et d'immunotransfert ont été également utilisés.

Résumé des effets, pathologies associées et techniques de détection des autoanticorps anti-récepteurs, anti-canaux et anti-pompes			
Récepteur	Effets	Affections	Techniques
Adrénérurgique α 1	agoniste	Hypertension	ELISA, test fonctionnel de stimulation
Adrénérurgique β 1	agoniste	Myocardiopathie, maladie de Chagas	ELISA, compétition, immunoprécipitation, transfert
Adrénérurgique β 2	agoniste	Asthme, myasthénie	ELISA, compétition, transfert
Angiotensine	agoniste	Hypertension	Immunotransfert, test fonctionnel de stimulation, ELISA
Asialoglycoprotéine	agoniste	Hépatites chroniques auto-immunes I et II	RIA, ELISA
Canal calcique dépendant du voltage P/Q	Fermeture, modulation	Lambert-Eaton, encéphalomyélonéuropathie paranéoplasique	RIA, immunoprécipitation, immunotransfert, compétition, test de modulation
Canal calcique dépendant du voltage N	fermeture modulation	Lambert-Eaton	RIA, immunoprécipitation, immunotransfert, compétition, test de modulation
Canal calcique dépendant du voltage L	fermeture modulation activation	Lambert-Eaton, sclérose latérale amyotrophique Diabète de type I	RIA, immunoprécipitation, immunotransfert, compétition, modulation, test fonctionnel de stimulation
Canal calcique : ryanodine	fermeture	Myasthénie	ELISA, immunotransfert, compétition
Canal calcique : glutamate ionotropique	activation apoptose	Syndromes paranéoplasiques du SNC	RIA ELISA, immunohistochimie, test fonctionnel
iGluR1, iGluR3 et autres iGluR iGluR2 et R3		Epilepsie, encéphalite de Rasmussen Atteintes neuropsychiatriques du LED	
Canal potassique dépendant du voltage	activation blocage	Hyperexcitabilité neuromusculaire Constipation	RIA, immunoprécipitation, immunohistochimie
Canal sodique : acétylcholine nicotinique	antagoniste modulation	Myasthénie, CBP, pemphigus vulgaire (chaîne α 9)	RIA, immunoprécipitation, ELISA, cytométrie en flux, compétition, test de modulation
Canal sodique : acétylcholine nicotinique Ganglions autonomes	antagoniste	affections avec dysautonomie	RIA, immunoprécipitation
Canal hydrique (aquaporine-4)		Neuromyérite optique (NMO)	Immunofluorescence indirecte
CaSR : récepteur sensible au calcium	agoniste antagoniste	Hypothyroïdie, polyendocrinopathie Hypercalcémie hypocalciurique	Immunotransfert, immunoprécipitation, test fonctionnel de stimulation ou de blocage
Glutamate métabotropique	antagoniste	Ataxie cérébelleuse paranéoplasique	RIA, test fonctionnel de blocage
Insuline	agoniste	Crise d'hypoglycémie	RIA, compétition, immunoprécipitation, Diabète insulino-résistant ELISA
Muscarinique M1	agoniste	Bloc de branche congénital, maladie de Chagas, syndrome neuroleptique malin, psychiatrie	Immunofluorescence indirecte, cytométrie en flux, immunotransfert, dot, compétition
Muscarinique M2	agoniste	Myocardiopathie dilatée, maladie de Chagas	ELISA, test fonctionnel de stimulation, compétition
Muscarinique M3	antagoniste	Syndrome de Sjögren, sclérodermie	RIA, test fonctionnel de blocage, ELISA, immunotransfert
MUSK	antagoniste	Myasthénie	RIA, immunoprécipitation
Pompe à iode : symporteur	antagoniste	Basedow, thyroïdite de Hashimoto	RIA, inhibition in vitro, ELISA,
Pompe à protons	antagoniste	Gastrite auto-immune, Biermer	ELISA, inhibition in vitro, dot, immunoprécipitation, immunotransfert
Récepteur de la TSH	Agoniste : TSI Antagoniste : TSII	Basedow Hypothyroïdie	RIA, tests fonctionnels de stimulation ou de blocage, compétition

Adresses des laboratoires qui pratiquent le dosage des autoanticorps anti-récepteurs, anti-canaux et anti-pompes

Autoanticorps (sérum 1 ml)	Laboratoire réalisant l'analyse
anti-récepteur de la TSH	A. ESCANDE
	R.L. HUMBEL
	M. SANMARCO
anti-récepteur de l'acétylcholine sous-unité α	N. FABIEN R.L. HUMBEL F. OKSMAN M. SANMARCO
anti-récepteur de l'acétylcholine sous-unité ϵ	L. CHATENOUD
anti-MuSK	L. CHATENOUD R.L. HUMBEL
anti-récepteur de la ryanodine	H.P. SEELIG
anti-canaux calciques	R.L. HUMBEL N. MARTIN MOUTOT
anti-canaux potassiques	A. VINCENT
anti-NMO	A. ESCANDE J. HONNORAT R.L. HUMBEL F. OKSMAN
anti-récepteur de l'acétylcholine des ganglions autonomes	A. VINCENT
anti-récepteur sensible au calcium	N. FABIEN
anti-récepteur membranaire de la lamine B	H.P. SEELIG
anti-récepteur de de l'asialoglycoprotéine	H.P. SEELIG
anti-récepteurs muscariniques M1,2,3 de l'acétylcholine	H.P. SEELIG
anti-récepteur α_1 , β_1 , β_2 adrénergique	H.P. SEELIG
anti-récepteur du glutamate GluR3	H.P. SEELIG
anti-récepteur de l'insuline	H.P. SEELIG
anti-pompe à protons	Tous les laboratoires du GEAI

Adresses

CHATENOUD L. : Hôpital Necker, Laboratoire d'Immunologie, 149, rue de Sévres, 75015 Paris

ESCANDE A. : CHU Saint-Eloi, Laboratoire d'immunologie, 34295 Montpellier Cedex

FABIEN N. : Laboratoire d'Autoimmunité, Centre Hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex

HONNORAT J. : Laboratoire de Neuropathologie, Hôpital Neurologique, 59, Bd Pinel, 69003 Lyon

HUMBEL R.L. : Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie, 37, Rue Romain Fandel, L4149 Esch/Alzette, Luxembourg

MARTIN MOUTOT N. : INSERM U 464, Faculté de Médecine Nord, Bd Pierre Dramard, 13916 Marseille

OKSMAN F. : Hôpital de Rangueil, Laboratoire d'immunologie, 31403 Toulouse Cedex

SANMARCO M. : Hôpital de la conception, Laboratoire d'immunologie, 13385 Marseille Cedex 5

SEELIG H.P. : Institute of Immunology and Molecular genetics, Kriegstrasse 99, D-76133 Karlsruhe, Allemagne

VINCENT A. : Neurosciences Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital Oxford, OX3 9DS, UK

Références

- Adams, J. R. (1956).** "Emotional disorders in later life; an approach to treatment." *Med Clin North Am* (Chicago No): 11-9.
- Agre, P., L. S. King, et al. (2002).** "Aquaporin water channels--from atomic structure to clinical medicine" *J Physiol* **542** (Pt 1): 3-16.
- Ajjan, R. A., E. H. Kemp, et al. (2000).** "Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease" *J Clin Endocrinol Metab* **85** (5): 2020-7.
- Akamizu, T., L. D. Kohn, et al. (2000).** "Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epitopes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies" *J Clin Endocrinol Metab* **85** (6): 2116-21.
- Ando, T., R. Latif, et al. (2005).** "Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance" *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **19** (1): 33-52.
- Bacman, S., L. Sterin-Borda, et al. (1996).** "Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjogren's syndrome." *Clin Exp Immunol* **104** (3): 454-9.
- Badaut, J., F. Lasbennes, et al. (2002).** "Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology" *J Cereb Blood Flow Metab* **22** (4): 367-78.
- Bandin, O., J. C. Courvalin, et al. (1996).** "Specificity and sensitivity of gp210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis" *Hepatology* **23** (5): 1020-4.
- Batarseh, H., R. A. Thompson, et al. (1988).** "Insulin receptor antibodies in diabetes mellitus" *Clin Exp Immunol* **71** (1): 85-90.
- Becker, S., M. Spiess, et al. (1995).** "The asialoglycoprotein receptor is a potential liver-specific receptor for Marburg virus" *J Gen Virol* **76** (Pt 2): 393-9.
- Bellone, M., F. Tang, et al. (1989).** "The main immunogenic region of the nicotinic acetylcholine receptor. Identification of amino acid residues interacting with different antibodies" *J Immunol* **143**(11): 3568-79.
- Bennatt, D. J., Y. Y. Ling, et al. (1997).** "Isolated rat hepatocytes bind lactoferrins by the RHL-1 subunit of the asialoglycoprotein receptor in a galactose-independent manner" *Biochemistry* **36** (27): 8367-76.
- Blaes, F., D. Beeson, et al. (2000).** "IgG from "seronegative" myasthenia gravis patients binds to a muscle cell line, TE671, but not to human acetylcholine receptor" *Ann Neurol* **47** (4): 504-10.
- Bolton, J., J. Sanders, et al. (1999).** "Measurement of thyroid-stimulating hormone receptor autoantibodies by ELISA" *Clin Chem* **45** (12): 2285-7.
- Borda, E. and L. Sterin-Borda (2001).** "Autoantibodies against neonatal heart M1 muscarinic acetylcholine receptor in children with congenital heart block" *J Autoimmun* **16** (2): 143-50.
- Boschi, A., C. Daumerie, et al. (2005).** "Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy" *Br J Ophthalmol* **89** (6): 724-9.
- Brown, E. M., G. Gamba, et al. (1993).** "Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid" *Nature* **366** (6455): 575-80.
- Brown, E. M. and R. J. MacLeod (2001).** "Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling" *Physiol Rev* **81** (1): 239-297.
- Camilot, M., F. Teofoli, et al. (2005).** "Thyrotropin receptor gene mutations and TSH resistance: variable expressivity in the heterozygotes" *Clin Endocrinol (Oxf)* **63** (2): 146-51.
- Cavill, D., S. A. Waterman, et al. (2004).** "Antibodies raised against the second extracellular loop of the human muscarinic M3 receptor mimic functional autoantibodies in Sjogren's syndrome" *Scand J Immunol* **59** (3): 261-6.
- Costagliola, S., N. G. Morgenthaler, et al. (1999).** "Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease" *J Clin Endocrinol Metab* **84** (1): 90-7.
- Couet, J., S. de Bernard, et al. (1996).** "Cell surface protein disulfide-isomerase is involved in the shedding of human thyrotropin receptor ectodomain" *Biochemistry* **35** (47): 14800-5.
- Couet, J., S. Sar, et al. (1996).** "Shedding of human thyrotropin receptor ectodomain. Involvement of a matrix metalloprotease" *J Biol Chem* **271**(8): 4545-52.
- Courvalin, J. C., K. Lassoued, et al. (1990).** "The 210-kD nuclear envelope polypeptide recognized by human autoantibodies in primary biliary cirrhosis is the major glycoprotein of the nuclear pore" *J Clin Invest* **86** (1): 279-85.
- Courvalin, J. C., K. Lassoued, et al. (1990).** "Identification and characterization of autoantibodies against the nuclear envelope lamin B receptor from patients with primary biliary cirrhosis" *J Exp Med* **172** (3): 961-7.
- Cree, B. A., S. Lamb, et al. (2005).** "An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica." *Neurology* **64**(7): 1270-2.
- Czaja, A. J. and G. L. Norman (2003).** "Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease" *J Clin Gastroenterol* **37** (4): 315-29.
- Czaja, A. J., K. D. Pfeifer, et al. (1996).** "Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis" *Dig Dis Sci* **41** (9): 1733-40.
- Dalekos, G. N., K. Zachou, et al. (2002).** "Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview" *Eur J Intern Med* **13** (5): 293-303.
- De Baets, M. H. (1994).** "Autoimmune diseases against cell surface receptors: myasthenia gravis, a prototype anti-receptor disease" *Neth J Med* **45** (6): 294-301.
- Dejica, D., U. Treichel, et al. (1997).** "Anti asialoglycoprotein receptor antibodies and soluble interleukin-2 receptor levels as marker for inflammation in autoimmune hepatitis" *Z Gastroenterol* **35** (1): 15-21.
- Delbono, O., J. Garcia, et al. (1991).** "Calcium current and charge movement of mammalian muscle: action of amyotrophic lateral sclerosis immunoglobulins" *J Physiol* **444**: 723-42.
- Di Paolo, S., V. Lattanzi, et al. (1990).** "Extreme insulin resistance due to anti-insulin receptor antibodies: a direct demonstration of autoantibody secretion by peripheral lymphocytes"

- phocytes" **Diabetes Res Clin Pract** **9** (1): 65-73.
- Endo, T., T. Kogai, et al. (1996).** "Autoantibody against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease." **Biochem Biophys Res Commun** **224** (1): 92-5.
- Evans, C., N. J. Jordan, et al. (2004).** "Potent thyrotrophin receptor-blocking antibodies: a cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development" **Eur J Endocrinol** **150** (3): 265-8.
- Evoli, A., P. A. Tonali, et al. (2003).** "Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis" **Brain** **126** (Pt 10): 2304-11.
- Eymard, B., B. Vernet-der Garabedian, et al. (1991).** "Anti-acetylcholine receptor antibodies in neonatal myasthenia gravis: heterogeneity and pathogenic significance" **J Autoimmun** **4** (2): 185-95.
- Fabien, N., F. X. Huchet, et al. (2001).** "[Auto-antibodies against acetylcholine receptors in myasthenia gravis]" **Presse Med** **30** (28): 1414-8.
- Flier, J. S. (1992).** "Lilly Lecture: syndromes of insulin resistance. From patient to gene and back again" **Diabetes** **41**(9): 1207-19.
- Flier, J. S., C. R. Kahn, et al. (1976).** "Characterization of antibodies to the insulin receptor: a cause of insulin-resistant diabetes in man" **J Clin Invest** **58**(6): 1442-9.
- Fu, L. X., Y. Magnusson, et al. (1993).** "Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy" **J Clin Invest** **91** (5): 1964-8.
- Fu, M. L., H. Herlitz, et al. (1994).** "Functional autoimmune epitope on alpha 1-adrenergic receptors in patients with malignant hypertension" **Lancet** **344** (8938): 1660-3.
- Gahring, L. C., R. E. Twyman, et al. (1995).** "Autoantibodies to neuronal glutamate receptors in patients with paraneoplastic neurodegenerative syndrome enhance receptor activation" **Mol Med** **1** (3): 245-53.
- Garrett, J. E., I. V. Capuano, et al. (1995).** "Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs" **J Biol Chem** **270** (21): 12919-25.
- Gerding, M. N., J. W. van der Meer, et al. (2000).** "Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy" **Clin Endocrinol (Oxf)** **52** (3): 267-71.
- Goin, J. C., G. Venera, et al. (1997).** "Circulating antibodies against nicotinic acetylcholine receptors in chagasic patients" **Clin Exp Immunol** **110** (2): 219-25.
- Goldblatt, F., T. P. Gordon, et al. (2002).** "Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma" **Gastroenterology** **123** (4): 1144-50.
- Graves, P. N., H. Vlase, et al. (1996).** "Multimeric complex formation by the thyrotrophin receptor in solubilized thyroid membranes" **Endocrinology** **137** (9): 3915-20.
- Guerin, C. F., L. Regli, et al. (2005).** "[Roles of aquaporins in the brain]" **Med Sci (Paris)** **21** (8-9): 747-52.
- Gupta, M. K. (2000).** "Thyrotrophin-receptor antibodies in thyroid diseases: advances in detection techniques and clinical applications" **Clin Chim Acta** **293** (1-2): 1-29.
- Hajoui, O., S. Martin, et al. (1998).** "Study of antigenic sites on the asialoglycoprotein receptor recognized by autoantibodies" **Clin Exp Immunol** **113** (3): 339-45.
- Hart, I. K. (2000).** "Acquired neuromyotonia: a new autoantibody-mediated neuronal potassium channelopathy" **Am J Med Sci** **319** (4): 209-16.
- Heufelder, A. E., W. Joba, et al. (2001).** "Autoimmunity involving the human sodium/iodide symporter: fact or fiction?" **Exp Clin Endocrinol Diabetes** **109** (1): 35-40.
- Hoch, W., J. McConville, et al. (2001).** "Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies" **Nat Med** **7** (3): 365-8.
- Hrzenjak, A., S. Frank, et al. (2003).** "Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein (a) catabolism" **Biochem J** **376** (Pt 3): 765-71.
- Hu, J. and A. M. Spiegel (2003).** "Naturally occurring mutations of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor: implications for its structure and function" **Trends Endocrinol Metab** **14** (6): 282-8.
- Ishibashi, S., R. E. Hammer, et al. (1994).** "Asialoglycoprotein receptor deficiency in mice lacking the minor receptor subunit" **J Biol Chem** **269** (45): 27803-6.
- Itoh, S., T. Ichida, et al. (1998).** "Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis" **J Gastroenterol Hepatol** **13** (3): 257-65.
- Iwata, M. and M. Kobayashi (2002).** "[Anti insulin receptor antibody]" **Nippon Rinsho** **60 Suppl 8**: 401-4.
- Kahn, C. R., J. S. Flier, et al. (1976).** "The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man" **N Engl J Med** **294** (14): 739-45.
- Kakegawa, T., H. Ise, et al. (2002).** "Soluble asialoglycoprotein receptors reflect the apoptosis of hepatocytes" **Cell Transplant** **11** (5): 407-15.
- Kifor, O., A. McElduff, et al. (2004).** "Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism" **J Clin Endocrinol Metab** **89** (2): 548-56.
- Kifor, O., F. D. Moore, Jr., et al. (2003).** "A syndrome of hypocalcemic hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor" **J Clin Endocrinol Metab** **88** (1): 60-72.
- Klopprogge, S. J., B. E. Busuttill, et al. (2005).** "TSH receptor protein is selectively expressed in normal human extraocular muscle" **Muscle Nerve** **32** (1): 95-8.
- Konstantinov, K., R. Foisner, et al. (1995).** "Integral membrane proteins associated with the nuclear lamina are novel autoimmune antigens of the nuclear envelope" **Clin Immunol Immunopathol** **74** (1): 89-99.
- Lassoued, K., F. Danon, et al. (1991).** "Human autoantibodies to lamin B receptor are also anti-idiotypic to certain anti-lamin B antibodies" **Eur J Immunol** **21**(8): 1959-62.
- Latif, R., P. Graves, et al. (2002).** "Ligand-dependent inhibition of oligomerization at the human thyrotrophin receptor" **J Biol Chem** **277** (47): 45059-67.
- Lennon, V. A., T. J. Kryzer, et al. (1995).** "Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes" **N Engl J Med** **332**(22): 1467-74.

- Lennon, V. A., T. J. Kryzer, et al. (2005).** "IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel" **J Exp Med** **202** (4): 473-7.
- Lennon, V. A., D. M. Wingerchuk, et al. (2004).** "A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis" **Lancet** **364** (9451): 2106-12.
- Li, Y., Y. H. Song, et al. (1996).** "Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism" **J Clin Invest** **97** (4): 910-4.
- Liao, Y. H., Y. M. Wei, et al. (2002).** "Autoantibodies against AT1-receptor and alpha1-adrenergic receptor in patients with hypertension" **Hypertens Res** **25** (4): 641-6.
- Limas, C. J. and C. Limas (1991).** "Beta-adrenoceptor antibodies and genetics in dilated cardiomyopathy--an overview and review" **Eur Heart J** **12 Suppl D**: 175-7.
- Limburg, P. C., T. H. The, et al. (1983).** "Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients" **J Neurol Sci** **58** (3): 357-70.
- Lin, F., C. M. Noyer, et al. (1996).** "Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a region within the nucleoplasmic domain of inner nuclear membrane protein LBR" **Hepatology** **23** (1): 57-61.
- Lindstrom, J. M., M. E. Seybold, et al. (1976).** "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value" **Neurology** **26** (11): 1054-9.
- Liyanaage, Y., W. Hoch, et al. (2002).** "The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction" **Muscle Nerve** **25** (1): 4-16.
- Ludwig, S. M., C. Faiman, et al. (1987).** "Insulin and insulin-receptor autoantibodies in children with newly diagnosed IDDM before insulin therapy" **Diabetes** **36**(4): 420-5.
- Lustig, L. R. and H. Peng (2002).** "Chromosome location and characterization of the human nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha (alpha) 9 (CHRNA9) gene" **Cytogenet Genome Res** **98** (2-3): 154-9.
- Manley, S. W., J. R. Bourke, et al. (1974).** "The thyrotrophin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: interaction with the long-acting thyroid stimulator" **J Endocrinol** **61** (3): 437-45.
- Maron, R., D. Elias, et al. (1983).** "Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset insulin-dependent diabetes" **Nature** **303** (5920): 817-8.
- Martin-Moutot, N., L. de Haro, et al. (2004).** "[Dosage and specificity of anti-calcium channel antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome]" **Rev Neurol (Paris)** **160** (5 Pt 2): S28-34.
- Matsui, S., M. L. Fu, et al. (1995).** "Dilated cardiomyopathy defines serum autoantibodies against G-protein-coupled cardiovascular receptors" **Autoimmunity** **21** (2): 85-8.
- Matthews, I., S. Chen, et al. (2004).** "Muscle-specific receptor tyrosine kinase autoantibodies--a new immunoprecipitation assay" **Clin Chim Acta** **348** (1-2): 95-9.
- Mayer, A., C. Ploix, et al. (2004).** "Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism" **J Clin Endocrinol Metab** **89**(9): 4484-8.
- Mc, K. J. (1958).** "Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients" **Endocrinology** **62** (6): 865-8.
- McConville, J., M. E. Farrugia, et al. (2004).** "Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis" **Ann Neurol** **55** (4): 580-4.
- McFarlane, B. M., C. G. McSorley, et al. (1986).** "Serum autoantibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders" **J Hepatol** **3** (2): 196-205.
- McFarlane, I. G., B. M. McFarlane, et al. (1984).** "Identification of the hepatic asialo-glycoprotein receptor (hepatic lectin) as a component of liver specific membrane lipoprotein (LSP)" **Clin Exp Immunol** **55** (2): 347-54.
- McFarlane, I. G. and R. Williams (1985).** "Liver membrane antibodies" **J Hepatol** **1** (3): 313-9.
- McVicker, B. L., D. J. Tuma, et al. (2002).** "The effect of ethanol on asialoglycoprotein receptor-mediated phagocytosis of apoptotic cells by rat hepatocytes" **Hepatology** **36** (6): 1478-87.
- Meier, M., M. D. Bider, et al. (2000).** "Crystal structure of the carbohydrate recognition domain of the H1 subunit of the asialoglycoprotein receptor" **J Mol Biol** **300** (4): 857-65.
- Minich, W. B., C. Lenzner, et al. (2004).** "A coated tube assay for the detection of blocking thyrotropin receptor autoantibodies" **J Clin Endocrinol Metab** **89** (1): 352-6.
- Misrahi, M., H. Loosfelt, et al. (1990).** "Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor" **Biochem Biophys Res Commun** **166**(1): 394-403.
- Miyachi, K., R. W. Hankins, et al. (2003).** "Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study" **J Autoimmun** **20** (3): 247-54.
- Mizuno, M., W. R. Brown, et al. (1984).** "Ultrastructural immunocytochemical localization of the asialoglycoprotein receptor in rat hepatocytes" **Gastroenterology** **87** (4): 763-9.
- Morgenthaler, N. G., W. B. Minich, et al. (2003).** "Affinity purification and diagnostic use of TSH receptor autoantibodies from human serum" **Mol Cell Endocrinol** **212** (1-2): 73-9.
- Morris, J. C., 3rd, I. D. Hay, et al. (1988).** "Clinical utility of thyrotropin-receptor antibody assays: comparison of radioreceptor and bioassay methods" **Mayo Clin Proc** **63** (7): 707-17.
- Mygland, A., O. B. Tysnes, et al. (1994).** "Anti-cardiac ryanodine receptor antibodies in thymoma-associated myasthenia gravis" **Autoimmunity** **17** (4): 327-31.
- Nagayama, Y., K. D. Kaufman, et al. (1989).** "Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor" **Biochem Biophys Res Commun** **165** (3): 1184-90.
- Nagayama, Y., E. Nishihara, et al. (2000).** "Identification of the sites of asparagine-linked glycosylation on the human thyrotropin receptor and studies on their role in receptor function and expression" **J Pharmacol Exp Ther** **295** (1): 404-9.
- Nagayama, Y., H. L. Wadsworth, et al. (1991).** "Binding

domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors" **J Clin Invest** **88** (1): 336-40.

Nesher, G., R. Margalit, et al. (2001). "Anti-nuclear envelope antibodies: Clinical associations" **Semin Arthritis Rheum** **30** (5): 313-20.

Neumann, S., M. Claus, et al. (2005). "Interactions between the extracellular domain and the extracellular loops as well as the 6th transmembrane domain are necessary for TSH receptor activation" **Eur J Endocrinol** **152** (4): 625-34.

Newsom-Davis, J., C. Buckley, et al. (2003). "Autoimmune disorders of neuronal potassium channels" **Ann N Y Acad Sci** **998**: 202-10.

Nguyen, V. T., A. Ndoye, et al. (2000). "Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by *Pemphigus vulgaris* autoimmunity" **Am J Pathol** **157** (4): 1377-91.

Nickowitz, R. E., R. W. Wozniak, et al. (1994). "Autoantibodies against integral membrane proteins of the nuclear envelope in patients with primary biliary cirrhosis" **Gastroenterology** **106** (1): 193-9.

Ohta, K., A. Fujinami, et al. (2003). "Frequency of anti-AChR epsilon subunit-specific antibodies in MG" **Autoimmunity** **36** (3): 151-4.

Parmentier, M., F. Libert, et al. (1989). "Molecular cloning of the thyrotropin receptor" **Science** **246** (4937): 1620-2.

Poralla, T., U. Treichel, et al. (1991). "The asialoglycoprotein receptor as target structure in autoimmune liver diseases" **Semin Liver Dis** **11** (3): 215-22.

Pyrpasopoulou, A., J. Meier, et al. (1996). "The lamin B receptor (LBR) provides essential chromatin docking sites at the nuclear envelope" **Embo J** **15** (24): 7108-19.

Rapoport, B., G. D. Chazenbalk, et al. (1998). "The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies" **Endocr Rev** **19** (6): 673-716.

Rifai, A., K. Fadden, et al. (2000). "The N-glycans determine the differential blood clearance and hepatic uptake of human immunoglobulin (Ig)A1 and IgA2 isotypes" **J Exp Med** **191** (12): 2171-82.

Rochet, N., J. L. Sadoul, et al. (1990). "Autoantibodies to the insulin receptor are infrequent findings in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of recent onset" **Diabetologia** **33** (7): 411-6.

Sanders, D. B., K. El-Salem, et al. (2003). "Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG" **Neurology** **60** (12): 1978-80.

Sanmarco, M. and D. Bernard (1994). "Studies of IgG-class anticardiolipin antibodies in myasthenia gravis" **Autoimmunity** **18** (1): 57-63.

Santé, A. N. d. A. e. d. E. e. (2000). "Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte" www.anaes.fr.

Sasaki, M., K. Yamauchi, et al. (2001). "Clinical significance of autoantibody to hepatocyte membrane antigen in type 1 autoimmune hepatitis" **Am J Gastroenterol** **96** (3): 846-51.

Saunier, B., M. Triyatni, et al. (2003). "Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C

virus structural proteins in cultured human hepatocytes" **J Virol** **77** (1): 546-59.

Scadding, G. K., A. Vincent, et al. (1981). "Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology" **Neurology** **31** (8): 935-43.

Schreiter, T., C. Liu, et al. (2005). "Detection of circulating autoantibodies directed against the asialoglycoprotein receptor using recombinant receptor subunit H1" **J Immunol Methods** **301** (1-2): 1-10.

Schroeder, C., S. Vernino, et al. (2005). "Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure" **N Engl J Med** **353** (15): 1585-90.

Seimetz, D., E. Frei, et al. (1999). "One step isolation of bovine asialoglycoprotein receptor and its characterization by sequence analysis and MALDI mass spectrometry" **Biosci Rep** **19** (2): 115-24.

Seissler, J., S. Wagner, et al. (2000). "Low frequency of autoantibodies to the human Na(+)/I(-) symporter in patients with autoimmune thyroid disease" **J Clin Endocrinol Metab** **85** (12): 4630-4.

Shechter, Y., R. Maron, et al. (1982). "Autoantibodies to insulin receptor spontaneously develop as anti-idiotypes in mice immunized with insulin" **Science** **216** (4545): 542-5.

Shillito, P., P. C. Molenaar, et al. (1995). "Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K+ channels of peripheral nerves" **Ann Neurol** **38**(5): 714-22.

Sillevis Smitt, P., A. Kinoshita, et al. (2000). "Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor" **N Engl J Med** **342** (1): 21-7.

Sinha, S., J. Newsom-Davis, et al. (1991). "Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome)" **Lancet** **338** (8759): 75-7.

Skeie, G. O., P. K. Lunde, et al. (1998). "Myasthenia gravis sera containing antiryanodine receptor antibodies inhibit binding of [3H]-ryanodine to sarcoplasmic reticulum" **Muscle Nerve** **21**(3): 329-35.

Smith, B. R., J. Bolton, et al. (2004). "A new assay for thyrotropin receptor autoantibodies" **Thyroid** **14** (10): 830-5.

Smith, B. R., K. J. Dorrington, et al. (1969). "The thyroid-stimulating properties of long-acting thyroid stimulator gamma G-globulin subunits" **Biochim Biophys Acta** **192** (2): 277-85.

Smith, B. R., D. S. Munro, et al. (1969). "The distribution of the long-acting thyroid stimulator among gamma G-immunoglobulins" **Biochim Biophys Acta** **188** (1): 89-100.

Smith, R. G., S. Hamilton, et al. (1992). "Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis" **N Engl J Med** **327** (24): 1721-8

Sommer, N., A. Melms, et al. (1993). "Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects" **Doc Ophthalmol** **84** (4): 309-33.

Spiess, M. (1990). "The asialoglycoprotein receptor: a model for endocytic transport receptors" **Biochemistry** **29** (43): 10009-18.

Sundewall, A. C. and A. K. Lefvert (1990). "Acetylcholine receptor antibodies in primary biliary cirrhosis: characterization of antigen and idiotypic specificity"

Scand J Immunol **31** (4): 477-84.

Takada, A., K. Fujioka, et al. (2004). "Human macrophage C-type lectin specific for galactose and N-acetylgalactosamine promotes filovirus entry"

J Virol **78** (6): 2943-7.

Tanaka, S., H. Kuratsune, et al. (2003). "Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome"

Int J Mol Med **12** (2): 225-30.

Taylor, S. I., G. Grunberger, et al. (1982).

"Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor" **N Engl J Med** **307** (23): 1422-6.

Treichel, U., G. Gerken, et al. (1993). "Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: effects of therapy in autoimmune and virus-induced chronic active hepatitis"

J Hepatol **19** (1): 55-63.

Treichel, U., B. M. McFarlane, et al. (1994).

"Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis"

Gastroenterology **107** (3): 799-804.

Treichel, U., K. H. Meyer zum Buschenfelde, et al. (1997).

"Receptor-mediated entry of hepatitis B virus particles into liver cells" **Arch Virol** **142** (3): 493-8.

Treichel, U., T. Poralla, et al. (1990). "Autoantibodies to human asialoglycoprotein receptor in autoimmune-type chronic hepatitis" **Hepatology** **11** (4): 606-12.

Turki, J. and S. B. Liggett (1995). "Receptor-specific functional properties of beta 2-adrenergic receptor autoantibodies in asthma"

Am J Respir Cell Mol Biol **12** (5): 531-9.

Twyman, R. E., L. C. Gahring, et al. (1995). "Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site" **Neuron** **14** (4): 755-62.

Tzartos, S. J., M. E. Seybold, et al. (1982). "Specificities of antibodies to acetylcholine receptors in sera from myasthenia gravis patients measured by monoclonal antibodies" **Proc Natl Acad Sci U S A** **79** (1): 188-92.

Vernino, S., P. A. Low, et al. (2000). "Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies" **N Engl J Med** **343** (12): 847-55.

Villalta, D., E. Orunesu, et al. (2004). "Analytical and diagnostic accuracy of "second generation" assays for thyrotrophin receptor antibodies with radioactive and chemiluminescent tracers" **J Clin Pathol** **57** (4): 378-82.

Vincent, A., P. J. Whiting, et al. (1987). "Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis"

Ann N Y Acad Sci **505**: 106-20.

vVoltz, R., R. Hohlfeld, et al. (1991). "Myasthenia gravis: measurement of anti-AChR autoantibodies using cell line TE671" **Neurology** **41**(11): 1836-8.

Wallaschofski, H., T. Kuwert, et al. (2004). "TSH-receptor autoantibodies - differentiation of hyperthyroidism between Graves' disease and toxic multinodular goitre"

Exp Clin Endocrinol Diabetes **112** (4): 171-4.

Wallukat, G. (2002). "The beta-adrenergic receptors"

Herz **27** (7): 683-90.

Wallukat, G., V. Homuth, et al. (1999). "Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor" **J Clin Invest** **103** (7): 945-52.

Weetman, A. P. (2000). "Graves' disease"

N Engl J Med **343**(17): 1236-48.

Weetman, A. P. (2001). "Determinants of autoimmune thyroid disease" **Nat Immunol** **2** (9): 769-70.

Weigel, P. H. and J. H. Yik (2002). "Glycans as endocytosis signals: the cases of the asialoglycoprotein and hyaluronan/chondroitin sulfate receptors"

Biochim Biophys Acta **1572** (2-3): 341-63.

Weinshenker, B. G., D. M. Wingerchuk, et al. (2006).

"OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically" **Lancet Neurol** **5** (2): 110-1.

Wesierska-Gadek, J., H. Hohener, et al. (1996).

"Autoantibodies against nucleoprotein p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis"

Gastroenterology **110** (3): 840-7.

Wingerchuk, D. M. (2006). "Evidence for humoral autoimmunity in neuromyelitis optica"

Neurol Res **28** (3): 348-53.

Wingerchuk, D. M., V. A. Lennon, et al. (2006).

"Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica"

Neurology **66** (10): 1485-9.

Worman, H. J., J. Yuan, et al. (1988). "A lamin B receptor in the nuclear envelope"

Proc Natl Acad Sci U S A **85** (22): 8531-4.

Yik, J. H., A. Saxena, et al. (2002). "The minor subunit splice variants, H2b and H2c, of the human asialoglycoprotein receptor are present with the major subunit H1 in different hetero-oligomeric receptor complexes"

J Biol Chem **277** (25): 23076-83.

Yoshida, S., J. Takamatsu, et al. (1992). "Thyroid-stimulating antibodies and thyroid stimulation-blocking antibodies during the pregnancy and postpartum period: a case report" **Thyroid** **2** (1): 27-30.

Zachou, K., E. Rigopoulou, et al. (2004).

"Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease"

J Autoimmune Dis **1** (1): 2.

Zeng, F. Y., J. A. Oka, et al. (1996). "The human asialoglycoprotein receptor is palmitoylated and fatty deacylation causes inactivation of state 2 receptors"

Biochem Biophys Res Commun **218** (1): 325-30.

RÉFÉRENCES