

Autoimmunité Et maladies autoimmunes

Introduction :

Le système immunitaire avec sa diversité : rempart contre toutes agression.

Il est capable de reconnaître le:

- ✓ Soi et de le tolérer
- ✓ Non soi et de le rejeter

Dérèglement du système immunitaire :

- Allergie
- Déficit immunitaire
- Maladies autoimmunes

Lésions par mise en jeu des effecteurs immunitaires vis-à-vis des antigènes du soi

Effecteurs immunitaires autoréactifs : clones autoréactifs

- ✓ BCR: autoanticorps
- ✓ TCR : Th, CTL

D'où viennent ces clones autoréactifs?

- ✓ Génération aléatoire d'effecteurs spécifiques très diversifiés

Les clones autoréactifs doivent être :

- ✓ Eliminer physiquement
- ✓ Inactivées fonctionnellement

Les sujets sains: existence
d'effecteurs auto réactif: rôle dans
le maintien d'homéostasie

➔ Auto-immunité

physiologique bien contrôlée

Rupture des mécanismes de
contrôle: rupture de tolérance

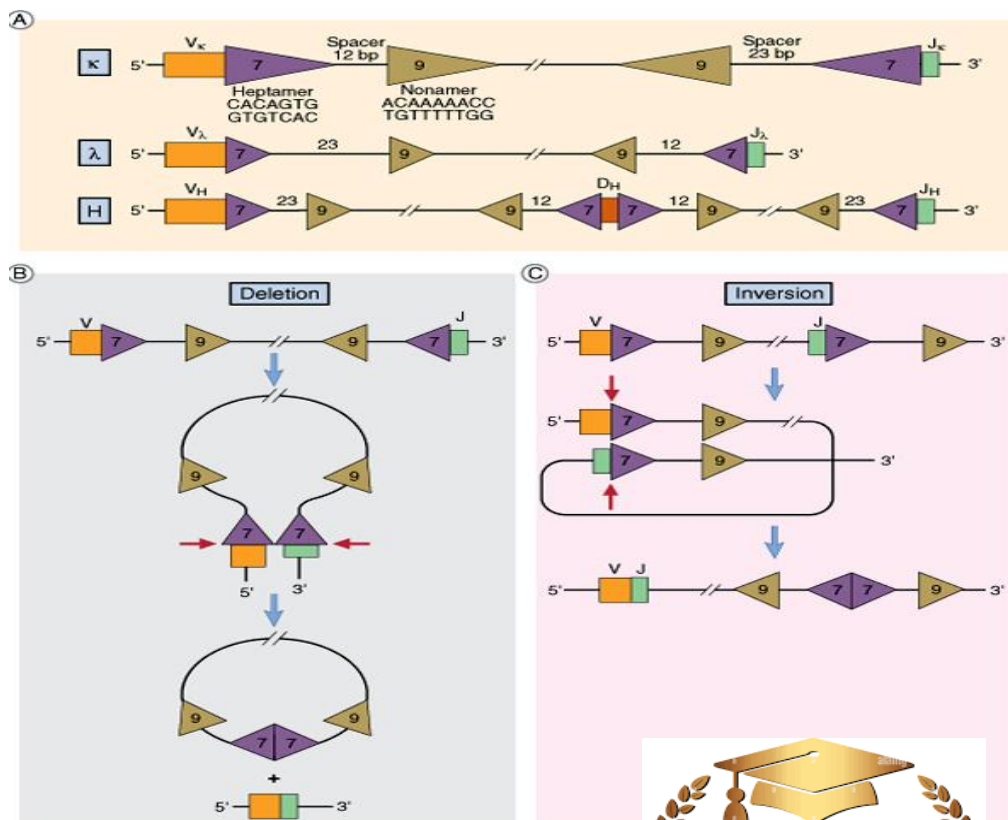
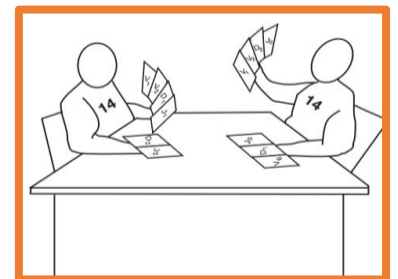
➔ Autoimmunité pathologique

Tolérance immunitaire :

- ❑ Ensemble de mécanisme par
lesquelles le système
immunitaire ne réagit pas
contre ses propres constituants

Etat de non réponse immunitaire à un antigène

- Phénomène physiologique -Actif: induit par contact préalable avec l'Ag
- Spécifique

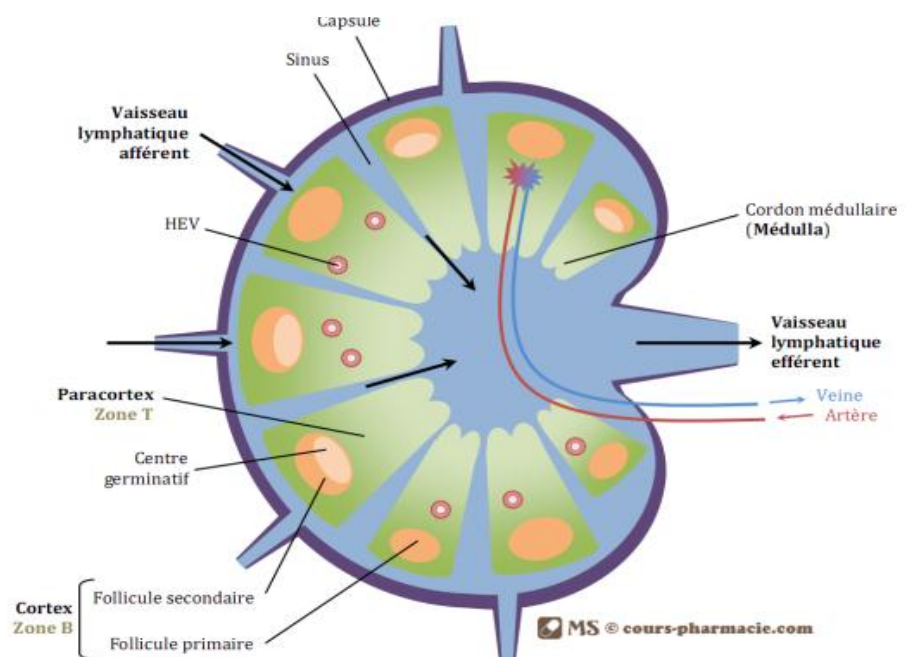
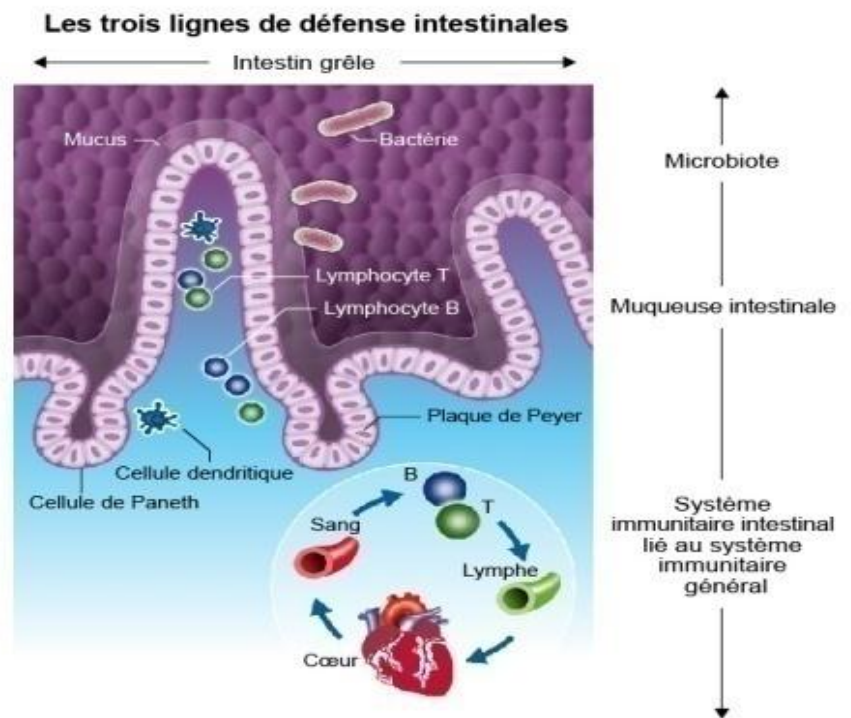
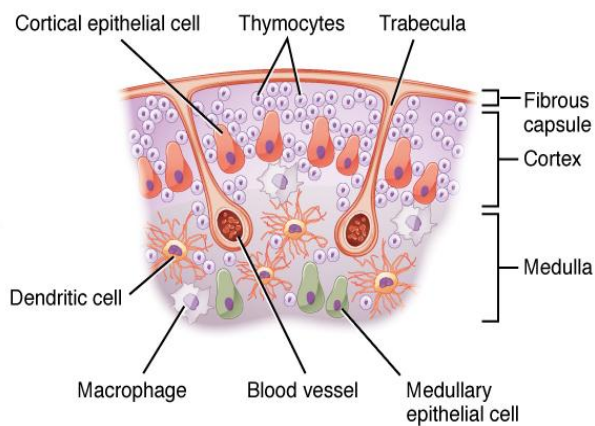


Mécanismes impliqués à deux niveau :**La tolérance centrale :**

- Avant la génération des lymphocytes matures
- Organes lymphoïdes centraux

La tolérance périphérique

- Après la génération des lymphocytes matures
- Tissus et organes lymphoïdes périphériques



Tolérance centrale thymique des thymocytes :

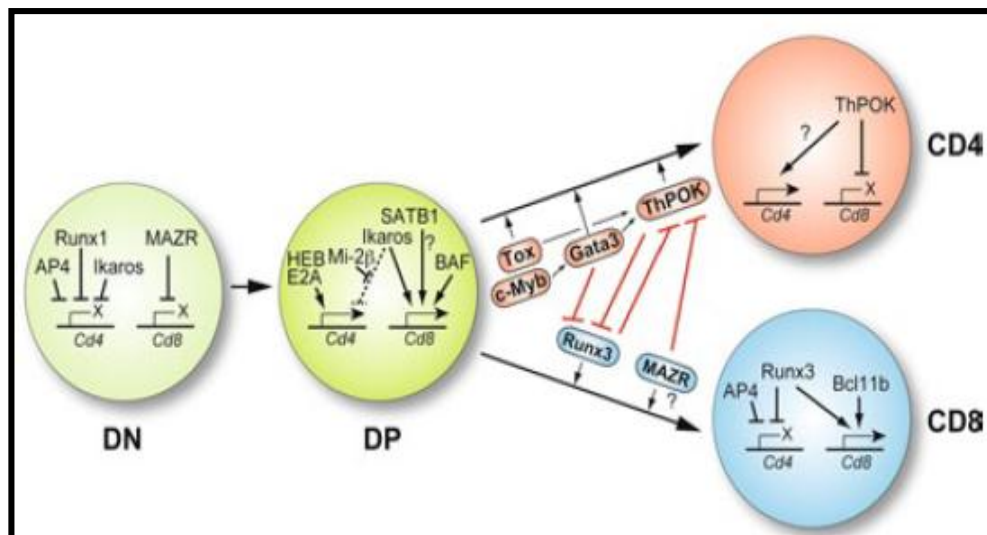
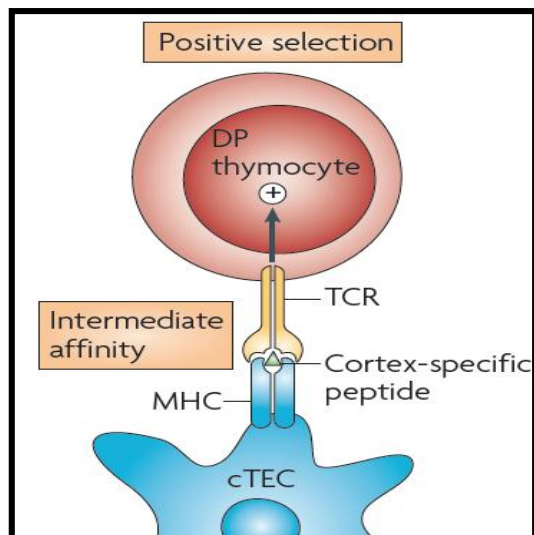
- ❑ Education thymiques des thymocytes:

Sélection positive

Au niveau du Cortex

Restriction par HLA

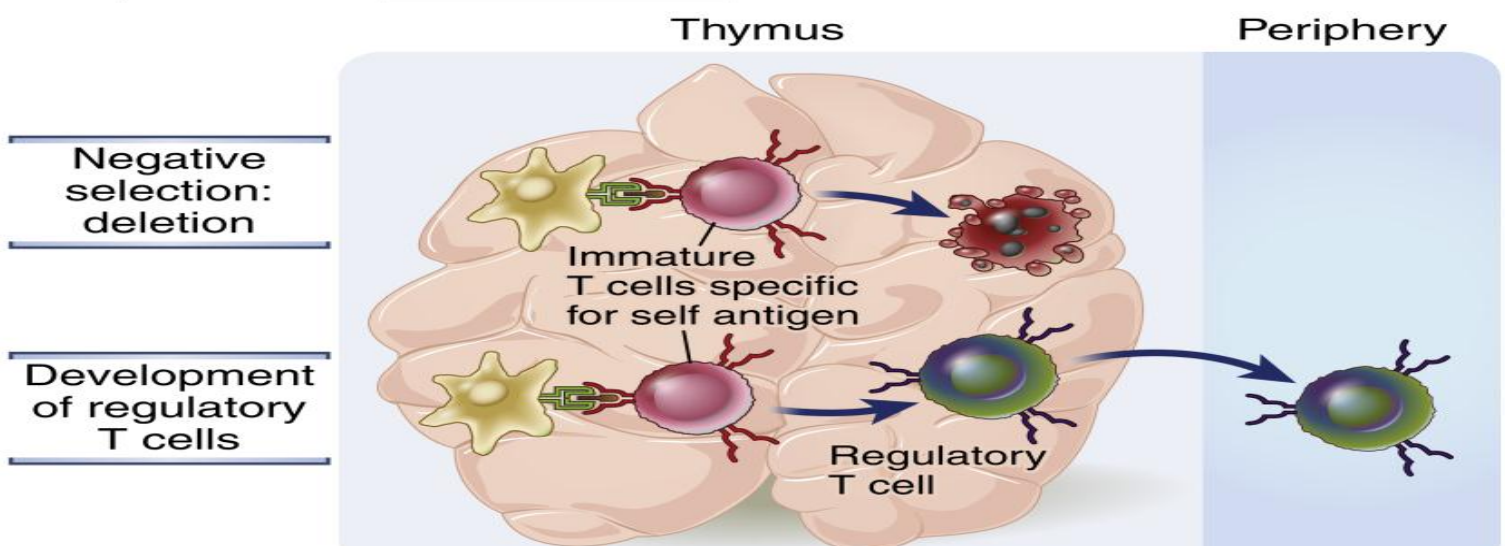
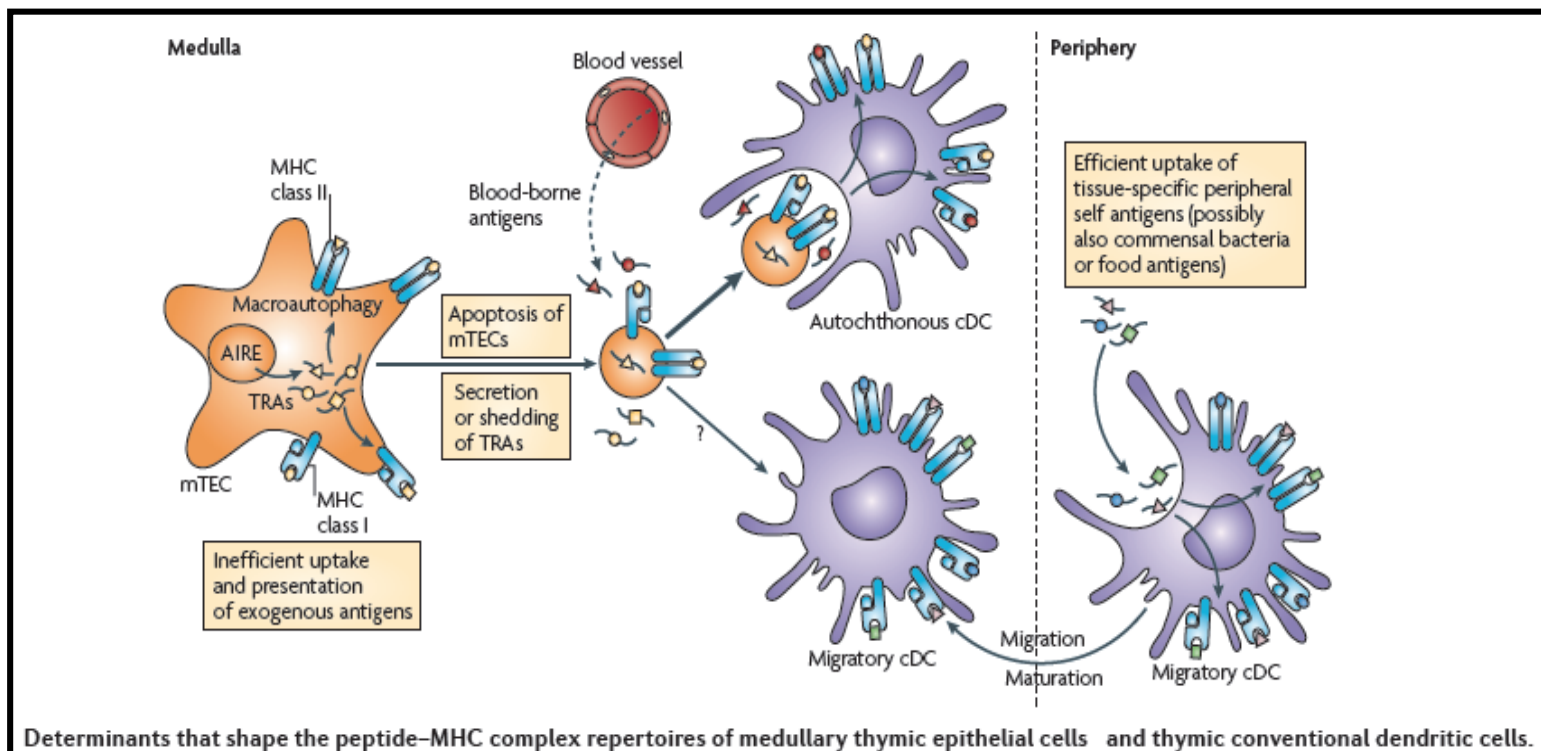
Librairie Walid



Sélection négative

Au niveau du Médulla

Elimination des clone auto réactifs



Tolérance centrale médullaire des LB immatures

1. Réédition des récepteurs pour l'Ag: editing receptor

LB à BCR autoréactif



✓ Ré expriment leurs gènes RAG-1 et RAG-2

- Ces gènes les amènent à subir une recombinaison de l'ADN et à modifier leur spécificité antigénique = réarrangements gènes VJ de la chaîne légère

2. Délétion clonale: par apoptose, mort programmée

3. . Anergie

LB exposés à de grandes quantités d'antigènes solubles:

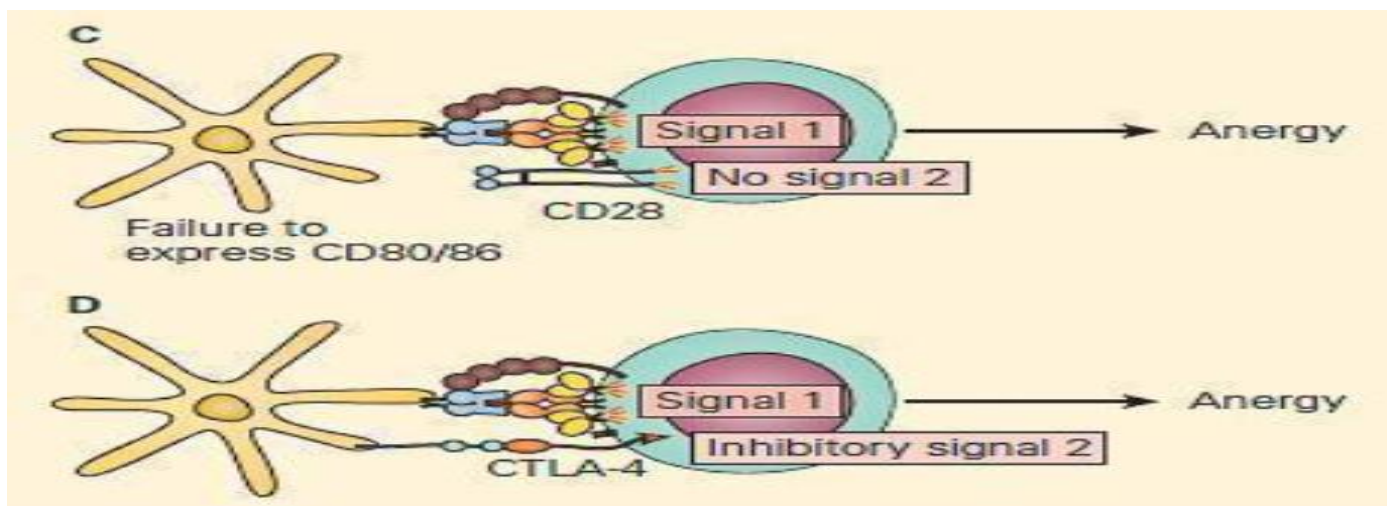
- ✓ réduisent leur IgM de surface et deviennent anergiques
- ✓ augmentent Fas ===== apoptose

Tolérance périphérique :

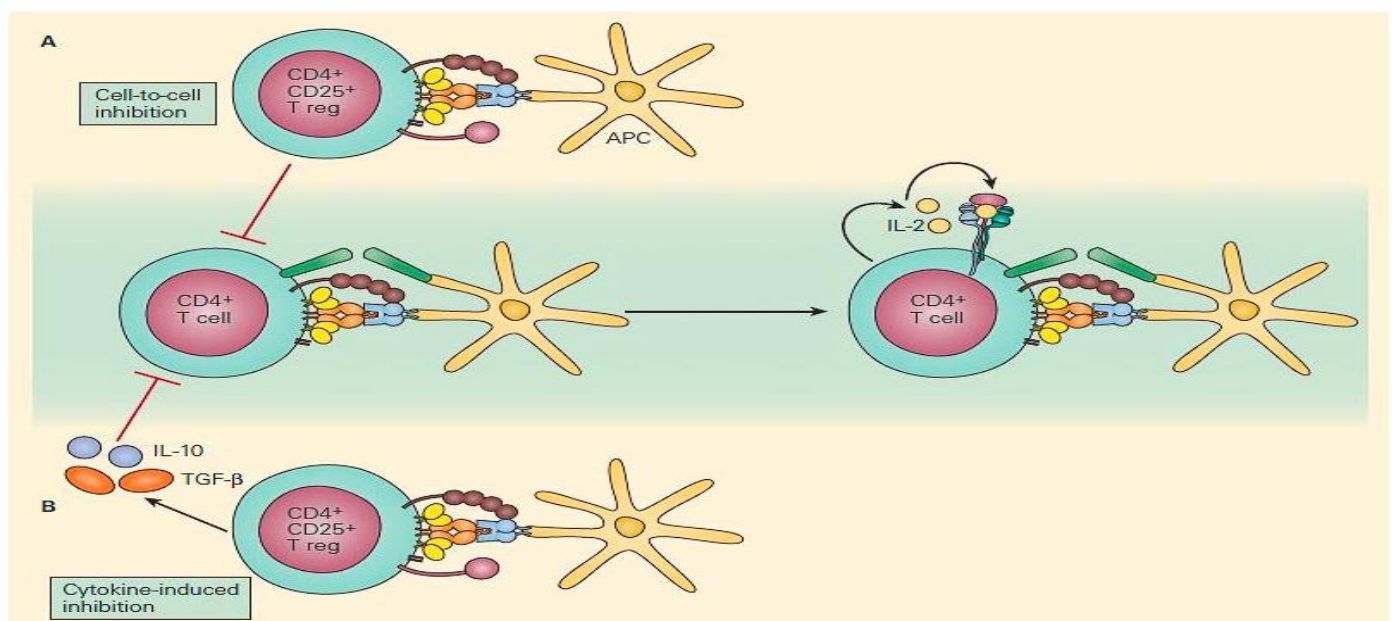
✓ Délétion clonale: mécanisme Fas-FasL dépendant

✓ Anergie: rendre les LT anergiques

- absence du signal 02 de costimulation → rôle des LT régulateurs ++



✓ Immunomodulation = immunorégulation: ck++, intestin +++



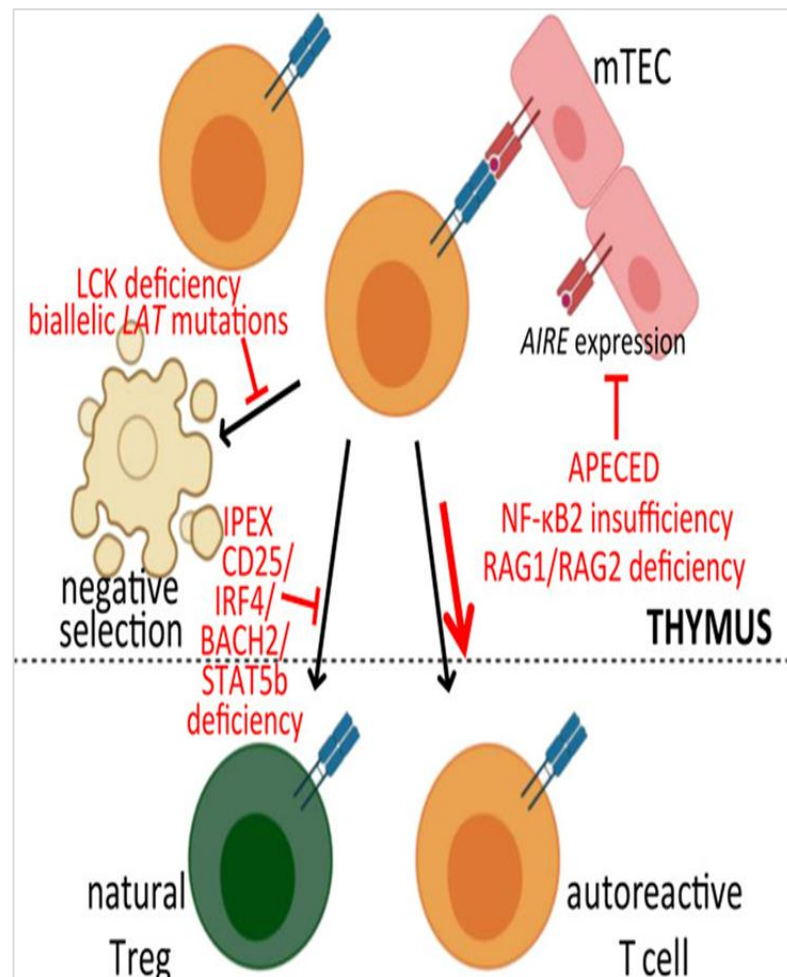
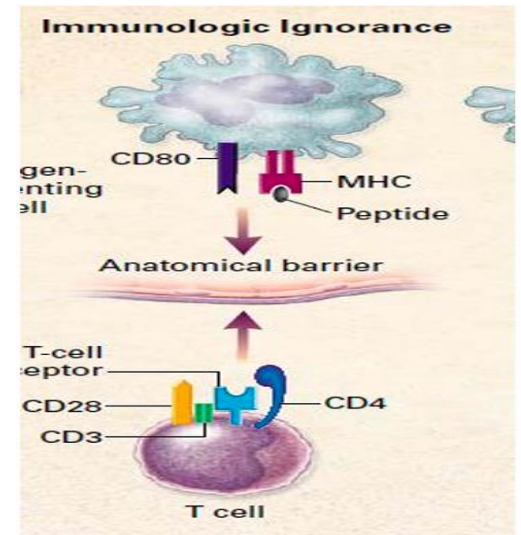
- ✓ **Ignorance:** antigène en petite quantité n'induisant pas de réponse immunitaire: cytokines, hormones +++
- ✓ **Séquestration:** antigène situé dans des site où le statu immunitaire est particulier: cristallin, SNC, testicules
- ✓ **Diminution Réseau idiotypique:**
- ✓ **Diminution d'expression des molécules HLA:** SNC++

Rupture de la tolérance = AI pathologique

- ☐ Dérégulation du SI
- ☐ Problèmes liés à l'autoantigène
- ☐ Présentation inappropriée dans un contexte inflammatoire
- ☐ Stimulation polyclonale
- ☐ Modification de la balance cytokinique
- ☐ Diminution Réseau idiotypique

☐ Dérégulation du SI :

- Défaut de présentation d'auto-Ags au niv du thymus :
 - gène Aire muté
 - traduite par manifestations auto-immunes: APCED= syndrome polyglandulaire auto-immun de type 1
- Défaut de Treg :
 - un dysfonctionnement quantitative (déficit en LT)
 - ou qualitatif (IPEX : gène foxp3 muté)
- Dérégulation du SI :
- Défaut de délétion : diminution des gènes Fas ou Fas L avec une diminution d'apoptose
 - Défaillance de la délétion
- Déficit en protéines du système du complément : tel que C4++, C1q++, C2,
 - Manifestations autoimmunes : LES

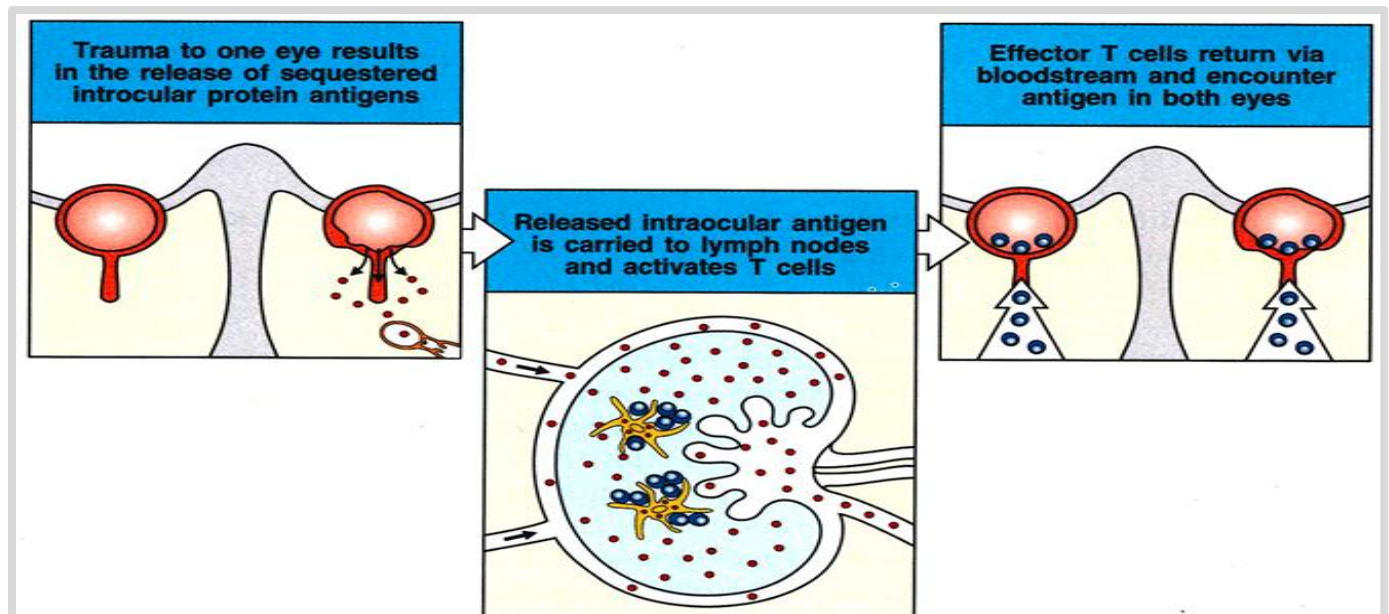


- Problèmes liés à l'autoantigène :

- Libération des Ag séquestrés: post-traumatisme



Sympathetic autoimmune ophthalmia



- Mimétisme moléculaire: réaction croisée avec des Ag de micro-organisme

La cardiopathie rhumatismale

- Une complication d'une infection streptococcique de la gorge
 - Survient lorsque les TCR des LT helper spécifiques aux antigènes streptococciques
 - Ces TCR réagissent de manière croisée avec une protéine présente sur les tissus du valve mitrale du cœur
 - Soit modifié: réaction chimique, physique (chaleur, ultra-son), certains déficits enzymatiques (IgG anormalement glycosylée dans la PR, cirilunations des PP)
 - Soit cryptique: certains déterminants mineurs vis-à-vis desquels il n'y a pas eu de tolérance centrale
- à l'occasion d'une réaction inflammatoire, ils seront présentés par les HLA

EXP: Ags cryptiques de la protéine basique de la myéline

- Stimulation polyclonale:

- Infection à HIV, EBV, certains Ag peuvent jouer le rôle d'adjuvant

- Présentation inappropriée dans un contexte inflammatoire :

- L'expression anormale d'HLA-II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas a été constatée chez des personnes présentant des maladies auto-immunes

- Modification de la balance cytokinique :

- Plusieurs cytokines jouent un rôle clé dans l'activation de cellules immunitaires et une augmentation de leur sécrétion pourrait être associée à certaines MAI

❑ Vieillessement:

- la diminution des LT rég serait la cause: fréquence des auto-Ac chez les sujets âgés (avec ou sans MAI)

❑ Balance Th1/Th2 :

- certains MAI sont aggravées par l'un ou l'autre profil de réponse immunitaire

❑ Diminution Réseau idiotypique

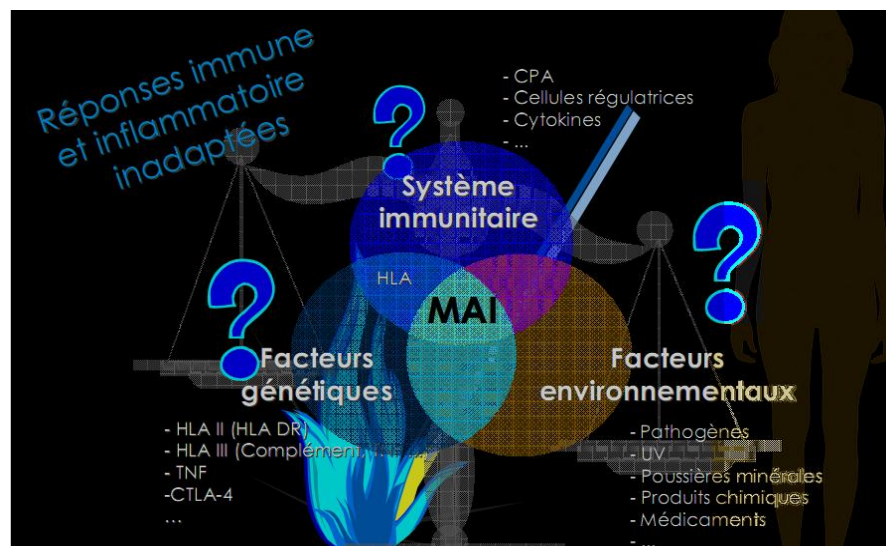
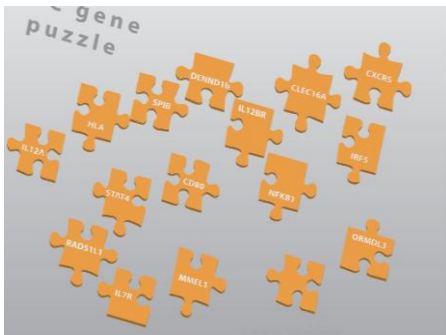
Aspects épidémiologiques des MAIs :

- Plus de 80% de maladies auto-immunes ont été recensées:
- Touchent 05 à 08% de la population mondiale
- Représentent un problème de santé publique car elles viennent en 3^{ème} position après les cancers et les maladies CV
- Prédominant chez les femmes



Facteurs déclenchant les MAIs :

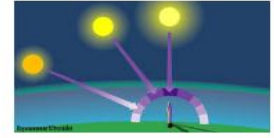
Facteurs génétiques: la prédisposition génétique est prouvée par :



- ✓ L'existence de formes familiales
 - ✓ La concordance entre jumeaux monozygotes : 25-30% pour le LED et DID
 - ✓ La concordance partielle suggère le rôle des facteurs de l'environnement
 - ✓ Chez l'homme la présence de certaines allèles du CMHI et II est associée à une augmentation du risque de survenue certaines MAI: HLA DQ-2 et DQ-8 et maladie cœliaque
 - ✓ Association entre le déficit en protéines de la voie classique du complément et le LES
 - ✓ Gènes du système immunitaires:
- Gènes du TCR, des molécules de l'apoptose (FAS), fraction du complément, cytokines et leurs récepteurs, molécules de costimulation....

Facteurs environnementaux :

- Les infections
- Certaines substances chimiques: tabac (PR), médicaments (LES, AHAI...), produits de nettoyage
- Rayons UV
- Habitudes alimentaires



Facteurs hormonaux

Fréquence **femme >>> homme**



Exacerbation d'un LED, amélioration d'une PR lors d'une grossesse

Âge de survenue: > 20 ans (rarement à l'enfance)

Stress chronique



Mécanismes lésionnels des MAIs:

La réponse cellulaire et humorale sont toutes les deux présentes dans les MAI, mais il semble que les lésions sont surtout dues aux LT

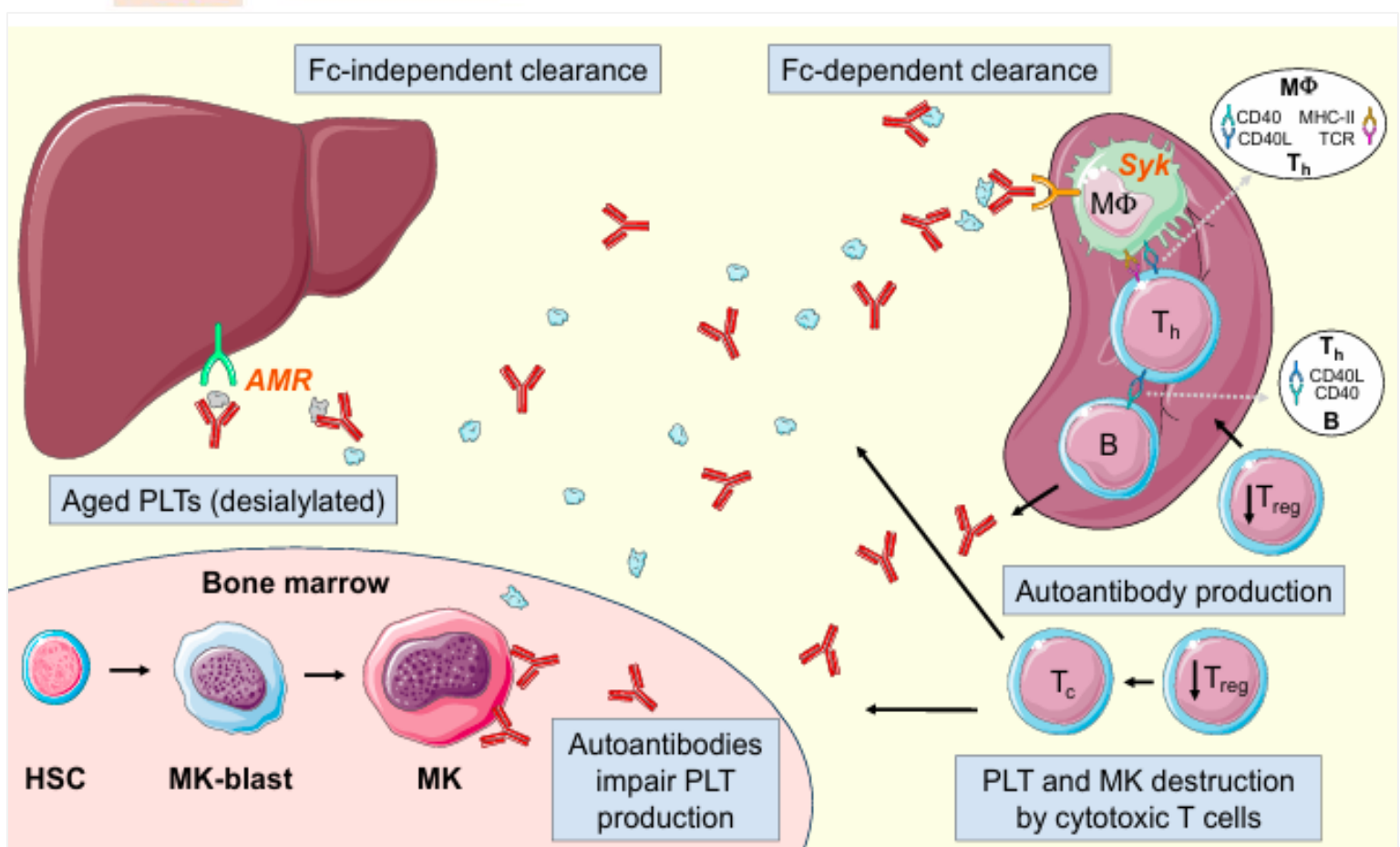
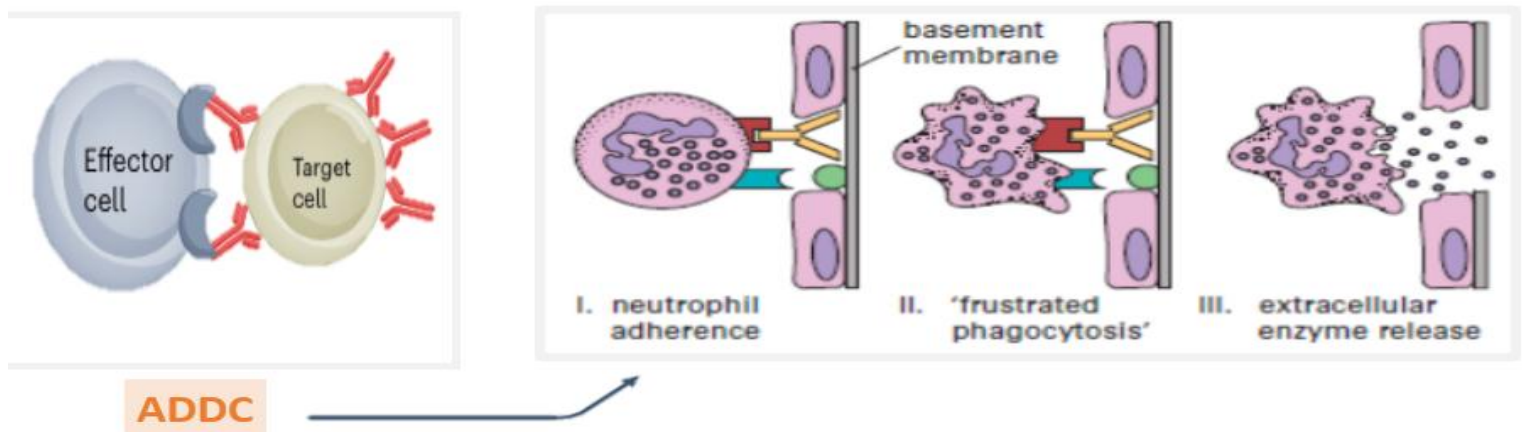
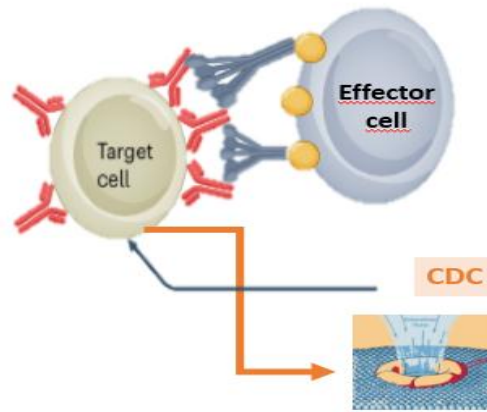
Les AutoAc ont, dans la plupart des cas, un intérêt diagnostique → ceci n'exclut pas le rôle pathogène direct de certains auto-Ac

Les mécanismes physiopathogéniques sont divers → Presque tous les types HS allergique sont retrouvés

□ Cytolyse : HSII

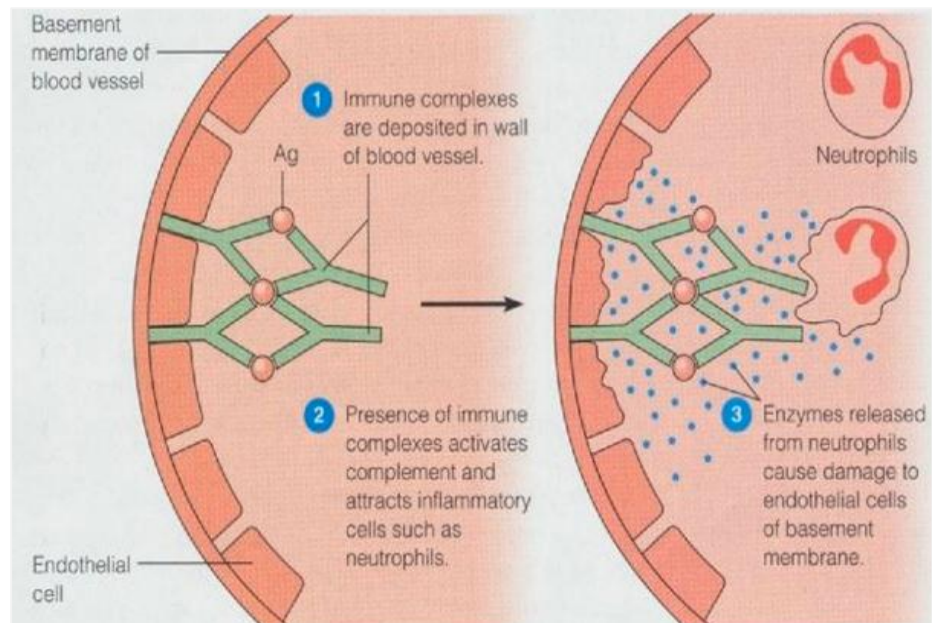
Effet des autoAc:

- Activation du système du complément:
- ✓ CAM
- ✓ CDC
- ✓ Inflammation



Oposonisation: ITP

❑ Formations de complexes immuns: HSIII

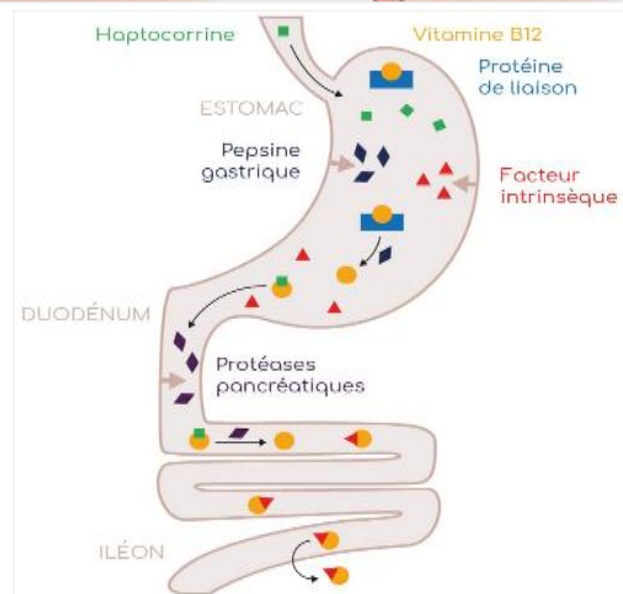
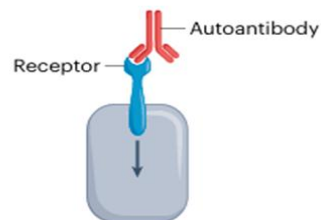


❑ Neutralisation de substance soluble: FI, Ctk :

❑ Fixation sur un récepteur en:

- ✓ Servant comme ligand
- ✓ Bloquant sa fonction
- ✓ Diminuant son expression

Receptor agonist



TAI d'Hachimoto: hypo

TAI de Basedow

Receptor antagonist



Myasthenie gravis

Effets des LT autoréactifs

- ❑ Reconnaissance des AutoAg présentés
- ❑ Activation , prolifération et différenciation en CTL et LT effecteurs Th(1, 2,17)
- ❑ Ces effecteurs infiltrent l'organe ou le tissu exprimant leurs AutoAg correspondants

Ils détruisent le tissu par divers mécanismes:

- ✓ Cytolyse directe+++CTL: exocytose et récepteurs de mort
- ✓ Cytokines : TH1, TH17++++
- ✓ Recrutement des cellules immunitaires: PNN, MØ, NK, LT, LB.....

Aspects diagnostiques :

Rôle des auto-anticorps +++ (difficulté d'accès aux cellules)

Plus de 200 autoanticorps différents ont été décrits

En pratique courante

Intérêt dépend de la SP et SN



Diagnostic

SN



Suivi



Pronostic

SP



Pourcentage de tests + sur une population dont le statut « malade » est connu



Pourcentage de tests - sur une population dont le statut « non malade » est connu

Aspects diagnostiques

Marqueurs Spécifiques de MAI	Anti-Sm Anti-actine ACPA(anti CCP) Anti MBG	→ → → →	Lupus systémique Hépatite auto-immune I Polyarthrite rhumatoïde Goodpasture
Rôle dans la pathogénie	Anti-Rc de la TSH Anti-Facteur intrinsèque Anti AchRc	→ → →	Hyperthyroïdie Anémie pernicieuse Myasthénie
Rôle prédictif	Anti-ADN natif Anti-endomysium ACPA(anti CCP)	→ → →	Lupus systémique Maladie coeliaque PR
Autres intérêts	Diagnostic différentiel Prédictif d'évolutivité	→ →	Crohn VS RCUH Connectivites indifférenciées

La 2 ème Partie

— Maladies autoimmunes —

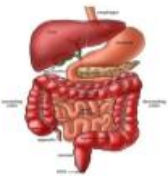
- Situations pathologiques organiques et ou fonctionnelles, suite à une rupture de la tolérance physiologique

Signature d'auto-reactivité spécifique d'une cible Ag + clinique = MAI

- Sont classées en deux catégories : selon l'extension des atteintes spécifique ou non spécifiques d'organe
- Sont classées en deux catégories : selon l'extension des atteintes spécifique ou non spécifiques d'organe
- Evolution chronique avec poussées/ remissions
- Sensibilité aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs

— Maladies autoimmunes spécifiques d'organes —

Foie et tube digestif



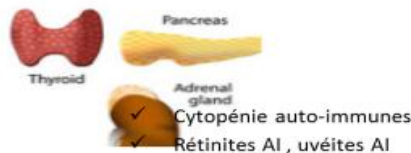
- ✓ Hépatopathies AI : HAI , CBP , CSP
- ✓ Anémie de Biermer
- ✓ Maladie coeliaque
- ✓ Gastrite atrophique

Peau



- ✓ Dermatitis bulleuses AI
- ✓ Vitiligo

Système endocrinien



- ✓ Diabète de type 1
- ✓ Thyroïdites auto-immunes
- ✓ Maladie d'Addison
- ✓ Poly endocrinopathies AI

Neuromusculaire



- ✓ SEP
- ✓ Myasthénie grave
- ✓ Neuropathies auto-immunes

Rein



- ✓ Syndrome de Good Pasture
- ✓ GEM

Autres



— Maladies autoimmunes non spécifiques d'organes —

Connectivites

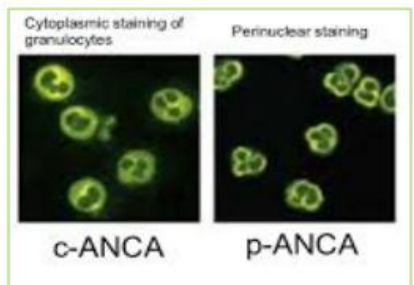
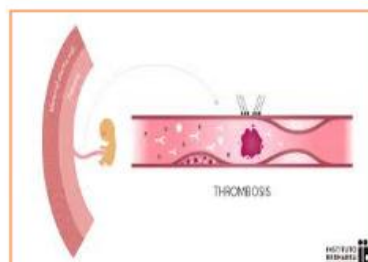
LES/PR/SGS/SScS/MAI/SHARP

SAPL

Vascularites à ANCA

Changes in ANA Patterns

ANA

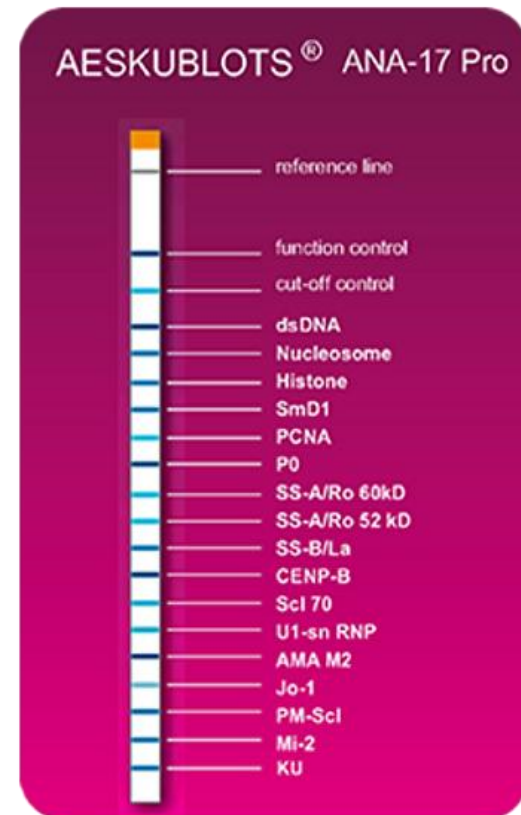
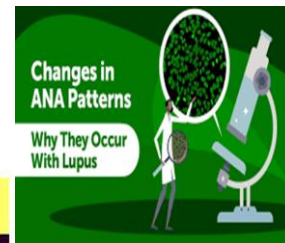
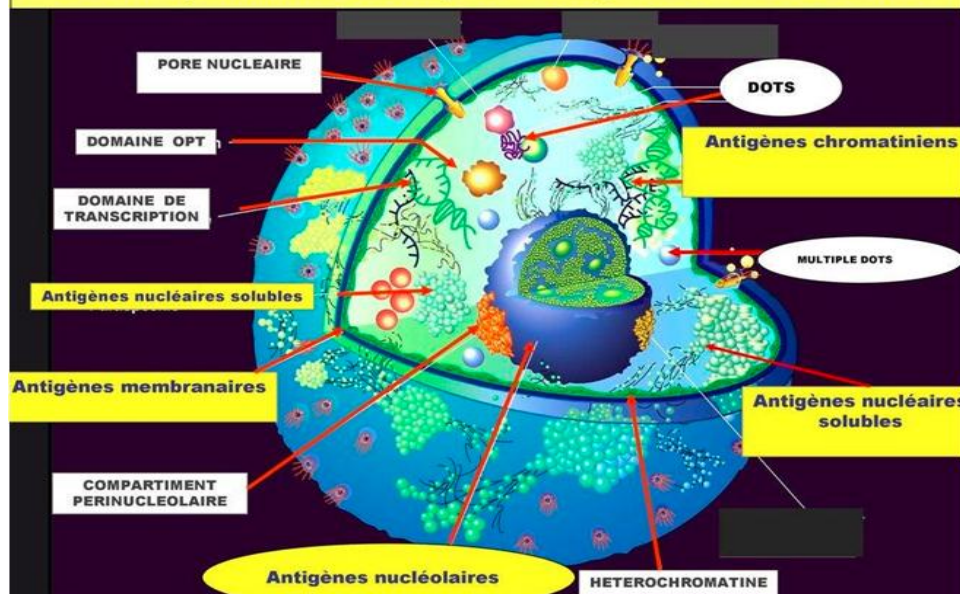


LES CONNECTIVITES

Cliniquement similaires et très hétérogènes

ANA positif: anti chromatine et /ou ENA

Les compartiments du noyau et antigènes cibles des ANA



Lupus érythémateux Systémique: LES

- Prototype des MAINSO
- Évolue par poussées entrecoupées de rémissions
- Touche préférentiellement les jeunes femmes: 20 à 30 ans
- Dépôts de complexes immuns , activant le système du complément

CLINIQUE:

- Atteintes cutanées:
 - ✓ Vespertilio
 - ✓ Livedo
 - ✓ Photosensibilité
- Atteintes articulaires:
 - ✓ Arthralgies inflammatoires
 - ✓ Arthrites
- Atteintes rénales:
 - ✓ Glomérulaires+++



- Atteintes : neuropsychiatrique, pleurésie, péricardite ,hématologiques.....

Lupus érythémateux Systémique: LES

Autoanticorps:

- ANAs positifs chez plus de 98% des patients lupiques
- A qqe exceptions prés, toutes les spécificités peut s'y rencontrer

AutoAc

- Anti-Sm : DC, SP+++
- Anti-ADNdb : DC, PC, Suivi
- Anti-histone
- Anti-nucléosome: néoAg
- Anti SAA/ anti SSB
- PCNA
- Anti RNP
- Anti ribosome

Lupus induit/ anti histone :

- ✓ β Bloquats, ATB, Anti arythmiques

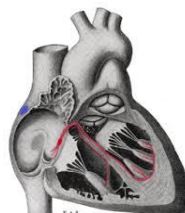
Anti histone négatif

➔ Élimine un lupus induit

Lupus néonatal/ anti SSA :

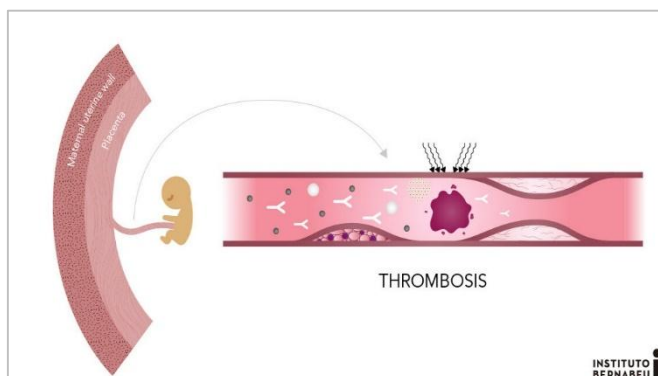
Chez le fœtus/nouveau né:

- ✓ Risque de BAV(si anti-SSA+++ ou SSB)
- ✓ Eruption cutanée



Chez la femme lupique enceinte/aPL:

- ✓ SAPL IIaire



Érythème cutané

Examens complémentaires:

- ✓ C3, C4, CH50: souvent diminuées , ++++ poussées
- ✓ Rechercher les aPL
- ✓ Test de COOMBS et FNS
- ✓ Chez femme enceinte lupique : chercher toujours Anti SAA

✓ Critères de classificationsEULAR/ACR 2019:✓ **AutoAC: critère d'entrée**

Immunology domains and criteria	Weight
Antiphospholipid antibodies	
Anti-cardiolipin antibodies OR	
Anti-β2GP1 antibodies OR	
Lupus anticoagulant	2
Complement proteins	
Low C3 OR low C4	3
Low C3 AND low C4	4
SLE-specific antibodies	
Anti-dsDNA antibody* OR	
Anti-Smith antibody	6

Classé comme lupique si un score égale ou plus que 10 et si les critères d'entrée sont remplis

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of ≥1:80 on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti-β2GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria >0.5g/24h	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

2- Syndrome de Sjörger:

❖ Infiltration lympho-plasmocytaires des glandes:

➤ Tarissement des sécrétions exocrines ===== syndrome sec

❖ Syndrome de Sjörger:

✓ Primitif

✓ Secondaire

❖ Touche +++ FEMMES : 40 à 50 ans

CLINIQUE :Manifestations glandulaires:

▪ Syndrome sec:

✓ Xérostomie

✓ Xérophtalmie voire kératoconjonctivite

▪ Hypertrophie des parotides

✓ Manifestations extra-glandulaires: articulaire, phénomène de Raynaud, vascularite, atteinte pulmonaire, atteinte rénale, thyroïdite...



Reflex

- Cryoglobénumie: souvent associée
- Lymphomes : ne sont pas rares
 - Faire EPS

Autoanticorps:

- Anti SSA/Ro: sont les plus ou moins spécifiques
- AntiSSB/La: pas un grand apport DC// Anti SSA

AutoAc

- Anti SAA/RO
- Anti SSB/La
- FR
- Anti-SSA apporte 3 points
- DC : si score égale ou plus que 4

2016 ACR-EULAR classification criteria for Sjögren's syndrome (SS)

Inclusion criteria: At least one symptom of ocular or oral dryness (based on AECG questions); or suspicion of SS from ESSDAI questionnaire items:

Item	Weight/score
Labial/salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score ≥ 1	3
Anti-SSA (Ro) antibodies	3
Ocular surface staining score ≥ 5 (or van Bijsterveld ≥ 4) on at least one eye	1
Schirmer ≤ 5 mm/5 min on at least one eye	1
Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 ml/min	1

The classification of SS would apply to any individual who meets inclusion criteria and has a score ≥ 4 .

Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):9-16; Arthritis Rheumatol. 2017 Jan;69(1):35-45

Sclérose systémique:**1- Anomalies des Fibroblastes:**

Fibrose

2- Anomalies des cellules endothéliales:

Vasculopathie

3- Anomalies des cellules immunitaires:

Production d'autoanticorps

CLINIQUE :

- Sclérose cutanée : signe cardinal..... parfois absent

- Syndrome de Raynaud+++
- Ulcérations des pulpes des doigts, sclérodactylie, nécrose, auto-amputations
- Télangiectasies
- Atteinte du tube digestif: ++++ Œsophagienne RGO



- Affinement progressif des lèvres (pincées) et un durcissement de la peau dans les zones péri-buccales
- Microstomie
- Nez effilé
- Atteintes articulaires: limitation de l'extension des doigts mais aussi une limitation de la flexion des doigts



Complications :

- Crise rénale aigue: rare survenant surtout durant les 5 premières années(ANTI- ARN polymérase III)
- PID(ScS Diffuse+++): peut se révéler avec une dyspnée à l'effort puis au repos et une toux sèche,, avec des râles crépitant (« velcro ») à l'auscultation===
- HTAP(ScS Limité+++): : épaissement des parois vasculaires pulmonaires, peut survenir à tout moment avec risque d'ICD

AutoAc

- Anti centromère:
 - ✓ ScS cutanée limitée
 - ✓ PC sévère : HTAP, IC
- Anti SCL70 = anticorps anti-topoisomérase I:
 - ✓ ScS cutanée diffuse
 - ✓ Pronostic sévère: PID
- Anti ARN polymérase III:
 - ✓ Pronostic : CRA
- PM/Scl
- Anticorps Anti-RNP

Anticorps anti SSA/SSB

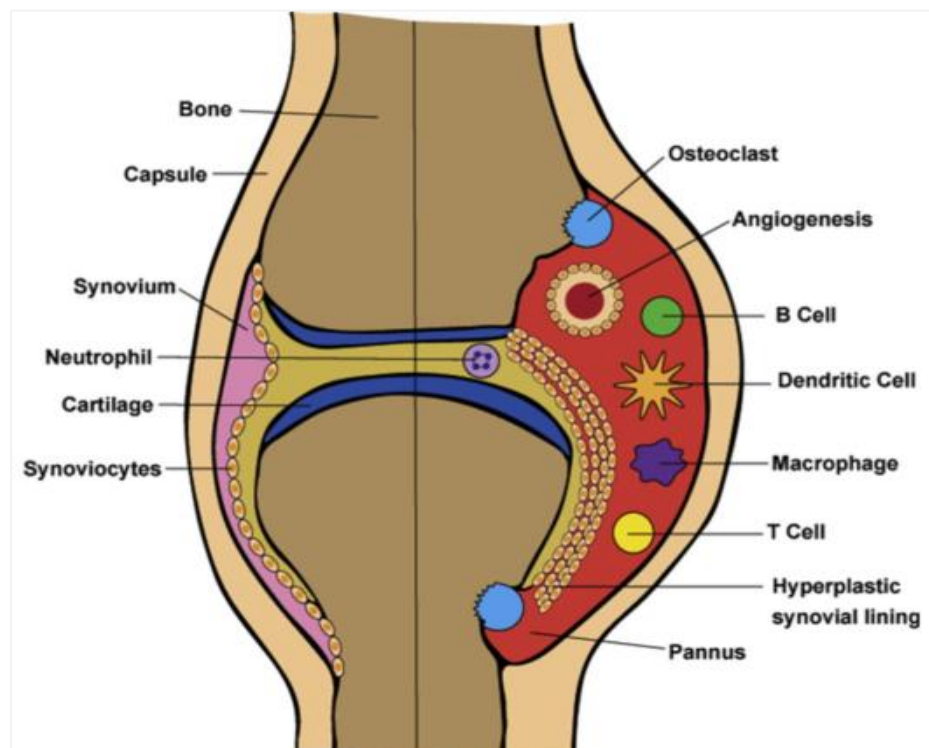
Critères de classification :

Les critères ACR/EULAR 2013 de classification de la ScS

Item	Sous-item	Score
Epaississement de la peau au-delà des MCP		9
Epaississement de la peau des doigts	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie	4
Troubles trophiques	Ulcère digital	2
	Cicatrice pulpaire	3
Télangiectasies		2
Microangiopathie organique en capillaroscopie		2
HTAP et/ou PID	HTAP	2
	PID	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques	Anti-centromère	3
	Anti-Scl70	
	Anti-ARN polymérase de type III	

❖ Un total ≥ 9 points permet de diagnostiquer une sclérose systémiquePolyarthrite rhumatoïde :

- Rhumatisme inflammatoire le plus fréquent
- Evoluant par poussée-rémission
- Caractérisée essentiellement par des atteintes articulaires
- Inflammation de la membrane synoviale ===== une synovite
- Accompagnée d'une:
 - ✓ Destruction du cartilage
 - ✓ Erosion osseuse péri articulaire

CLINIQUE :

Une triade articulaire symétrique

1. . Arthrites

2, Arthralgies: touchent plusieurs articulations (POLYARTHRITE)

3. Raideur matinale: qui durent au moins une heure

Tous types de destruction et de déformation

Atteintes extra-articulaires:

- ✓ Nodules rhumatoïdes
- ✓ Vascularite
- ✓ Atteintes pleuropulmonaires
- ✓ Atteinte hématologique: perturbation de la NFS, splénomégalie (FELTY), adénopathies

FELTY= PR SPM NEUTROPENIE

**Autoanticorps :****AutoAc**

ACPA: Anti PEPTIDES CITILUNES = anti CCP

- ✓ Diagnostic
- ✓ Prédictif

ACarPA:

- ✓ Précédent et prédictifs du déclenchement de la maladie
- ✓ Associés à une plus grande sévérité de la maladie: **ACarPA+ Anti-CCP ===== progression radiologique plus sévère**

Anti-ROS CII:

- ✓ **Marqueur précoce** de la PR débutante : ne sont + qu'une fois la maladie installée
- ❑ **Suivi: Indicateur de réponse au traitement**
 - FR
 - ANA

Critères de classification :

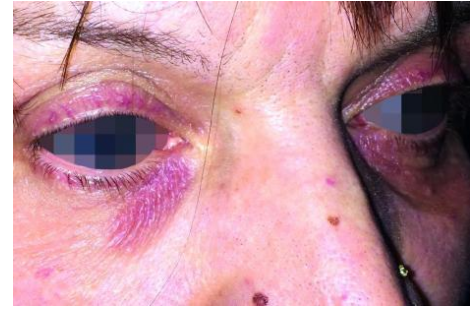
Une PR est classée avec un score d'au moins 6 points sur 15 avec au moins 2 points du domaine I (Articulations)

Critères de classification de la PR: ACR/EULAR 2016

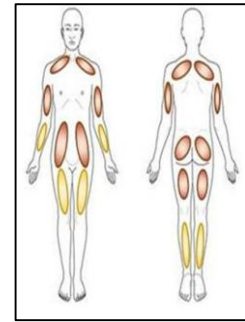
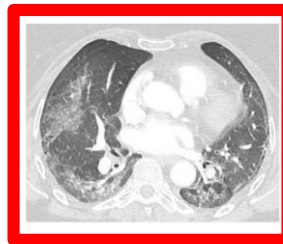
Domaine I (Articulations)	
Douleur + Raideur	1 point
Synovite (poignet, MCP, PIP)	2 points
Synovite ≥ 2 articulations	1 point
Synovite symétrique	1 point
Synovite ≥ 6 semaines	2 points
Domaine II	
Femme âgée	1 point
ATCD familiaux (au 1 ^{er} degré) de PR	1 point
Tabagisme	1 point
FR ou anti-CCP positifs	1 point
FR et anti-CCP positifs	2 points
FR et/ou anti-CCP de titre élevé	2 points
HLA-DR4 positif	1 point
Ostéoporose juxta-articulaire aux RX	1 point
Erosion aux RX ou à l'IRM	2 points

Myopathies inflammatoires: PM et DM

- Faiblesse musculaires associée aux douleurs
 - Myasthenie + Myalgie
- Encore appelée « Myosites » :
 - Est une inflammation inappropriée des muscles squelettique qui résulte d'un dérèglement des défenses immunitaires
- DM: myosite + éruption cutanée

CLINIQUE :

- ☐ Déficit moteur myogène:
 - Atteinte proximale++ de la ceintures scapulaires et pelviennes
- ☐ Atteinte pulmonaire+++ : PID
- ☐ Atteinte rhumatologique
 - Raynaud, arthralgies inflammatoire
- ☐ Association aux cancers+++

Autoanticorps :

AutoAc

Anti Mi2

AntiTIF1γ

Anti MDA5

Anti ARNT synthétase: JO1...

Anti RNP

Anti PMscl

Anti Nucléolaires

Connectivites mixte(MCTD) = syndrome de Sharp

- Une connectivite à part entière, qui se distingue par l'association de critères d'au moins 2 connectivites incluant:
 - ✓ LES
 - ✓ ScS
 - ✓ PM/DM
 - ✓ PR

PAS un chauvechement ni une connectivite indifférenciée

Se différencie avec le temps vers une ou autre connectivite

Connectivites mixte(MCTD) = syndrome de Sharp

CLINIQUE :

- Signes sclérodermiques: P. Raynaud: constant 90% / HTAP et PID /Hypo motilité œsophagienne/ Doigts boudinés

- Signes lupiques: Synovite déformante non destructrice/Rash érythémateux/
Péricardites/Cytopénies, ADP, SPM
- Myosite et myalgies
- Nodules rhumatoïdes (PR) / FR souvent détecté

Connectivites mixte(MCTD) = syndrome de Sharp

Autoanticorps :

- Présence constante d'Anti U1RNP chez tous les patients atteints de MCTD

AutoAc

ANT- U1 RNP:

- ✓ Obligatoire pour la classification
- ✓ Non spécifique
- ✓ Prédicatifs: titres élevés sans signes de MCTD évolue généralement en MCTD en 2 ans

— Maladies autoimmunes non spécifiques d'organes —

Syndromes des anti phospholipides SAPL

SAPL

Définition:

❑ Une MAINSO caractérisée

- au plan clinique par des événements thrombotiques et ou obstétricaux et
- au plan immunologique par la présence des auto anticorps favorisant la thrombose

✓ Primaire : sans MAI associé

✓ Secondaire : avec MAI associé

Evènements thrombotiques: AVC, thromboses

Evènements obstétricaux :

fausse couches répétés sans causes connues

Avortement

Prééclampsie.....

- ✓ AutoAc anti cardiolipine
- ✓ Anti B2GPI

C ritères de classification :

DRAFT ACR/EULAR

ANTIPHOSPHOLIPID

SYNDROME CRITERIA

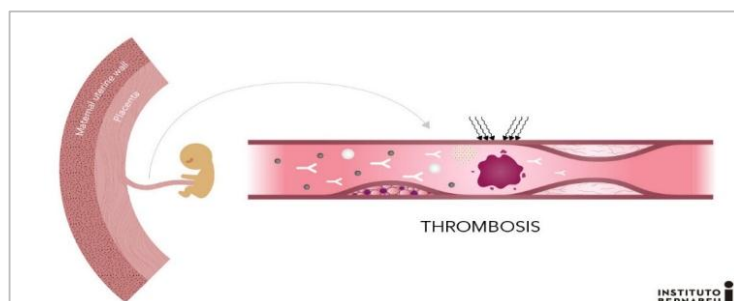
Un SAPL est classée avec un score

d'au moins 3 points clinique

Avec

au moins 3 points du domaine

d'aPL



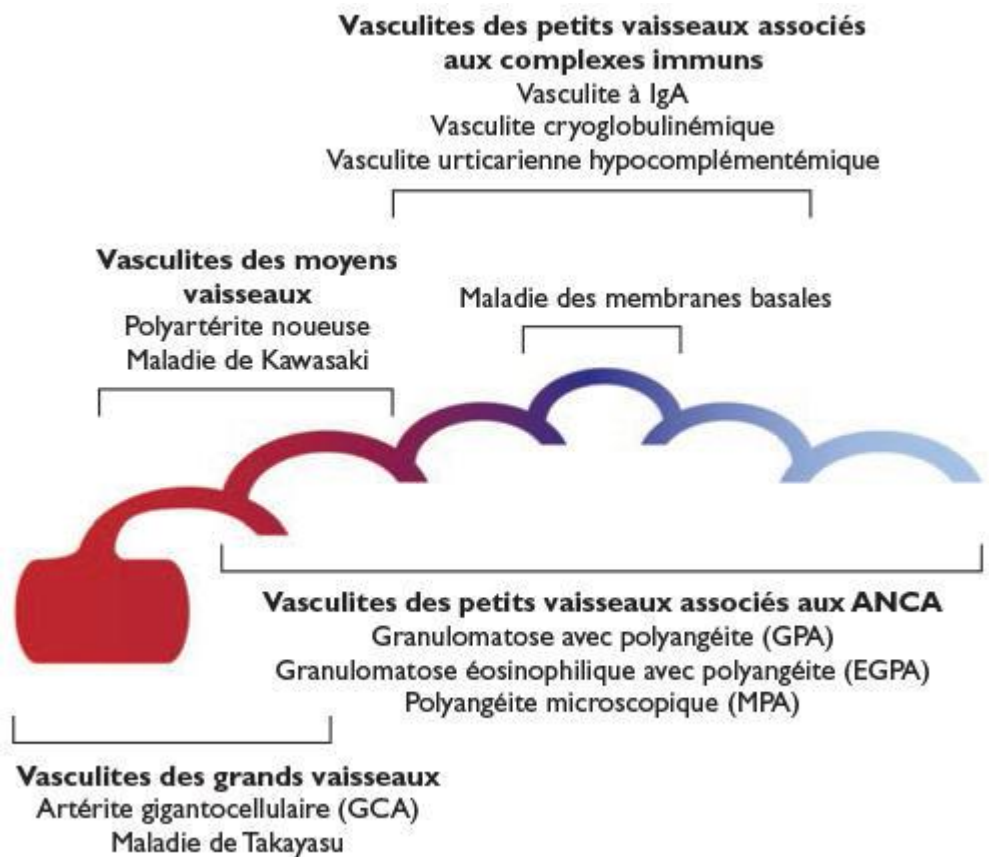
ENTRY CRITERION ≥ 1 documented clinical criterion + ≥ 1 positive aPL test			
CLINICAL DOMAINS	Points	LABORATORY DOMAINS (aPL)	Points
VENOUS THROMBOEMBOLISM		LUPUS ANTICOAGULANT (LA) POSITIVITY	
• With high VTE risk profile	1	• One time	1
• Without VTE high risk profile	3	• Persistent	5
ARTERIAL THROMBOSIS		Anti-cardiolipin (aCL) / anti-B2GP1 positivity**	
• With a high CVD profile	2	• IgM only : moderate-high for aCL and/or anti-B2GP1	1
• Without a high CVD profile	4	• Presence of IgG	
MICROVASCULAR INVOLVEMENT*		• moderate positivity for aCL and/or anti-B2GP1	4
• Suspected	2	• high positivity for aCL OR anti-B2GP1	5
• Established	5	• high positivity for aCL AND anti-B2GP1	7
OBSTETRIC		Only count the highest weighted criterion within each domain Do not count if there is an equally or more likely explanation than APS	
• ≥ 3 consecutive losses (<10w) and/or fetal death (<16w)	1	*Microvascular involvement: -Suspected: livedo racemosa, livedoid vasculopathy (without pathology), aPL nephropathy (no pathology available), pulmonary hemorrhage (symptoms or imaging) -Established: livedoid vasculopathy (with pathology), aPL nephropathy (with pathology), pulmonary hemorrhage (BAL or pathology), Myocardial disease (imaging or pathology), Adrenal disease (imaging or pathology)	
• Fetal death (≥16w <34w) without PEC/PI with severe features	1		
• Severe PEC or severe PI (<34w)	3		
• Severe PEC and severe PI (<34w)	4		
CARDIAC VALVE		**aPL titers (by ELISA): moderate titer => ≥ 40-79U; high titer => ≥ 80U	
• Thickening	2		
• Vegetation	4		
THROMBOCYTOPENIA (lowest 20-130G/L)	2		

Vascularite à ANCADéfinition:

- Inflammation avec nécrose de la paroi des vaisseaux des vaisseaux de petit et moyen calibre

Elles sont rares

1. PAM
2. GPA: maladie de Wegener
3. EGPA: maladie de Churg et Strauss

CLINIQUE :

1. PAM

- ✓ GN nérosante+++++
- ✓ IR rapidement progressive
- ✓ Capillarite pulmonaire
- ➔ ANCA anti-MPO

2. GPA

- ✓ coexistence de vascularite nérosante avec GN et de granulomes
- typiquement localisés aux niveaux ORL et pulmonaire
- ✓ Certaines GPA sont confinées à l'arbre respiratoire sans signe de vascularite
- ➔ ANCA anti-PR3

3. GEPA

- ✓ vasculite nérosante
- ✓ granulomes riches en PNE
- ✓ Souvent associée à :
 - de l'asthme,
 - des polypes nasaux
 - une éosinophilie

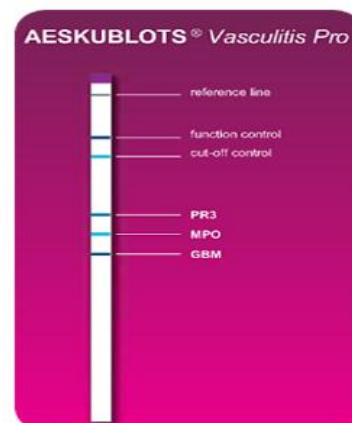
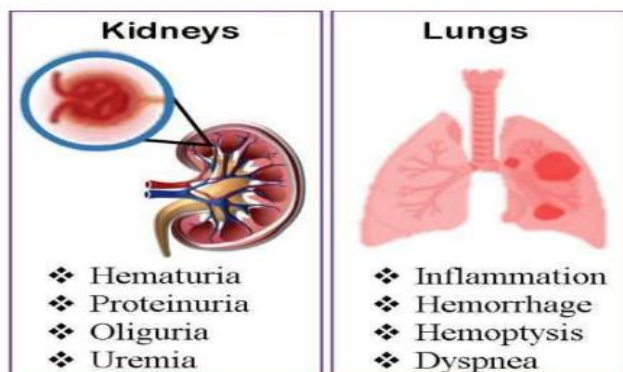
➔ ANCA anti-MPO+++



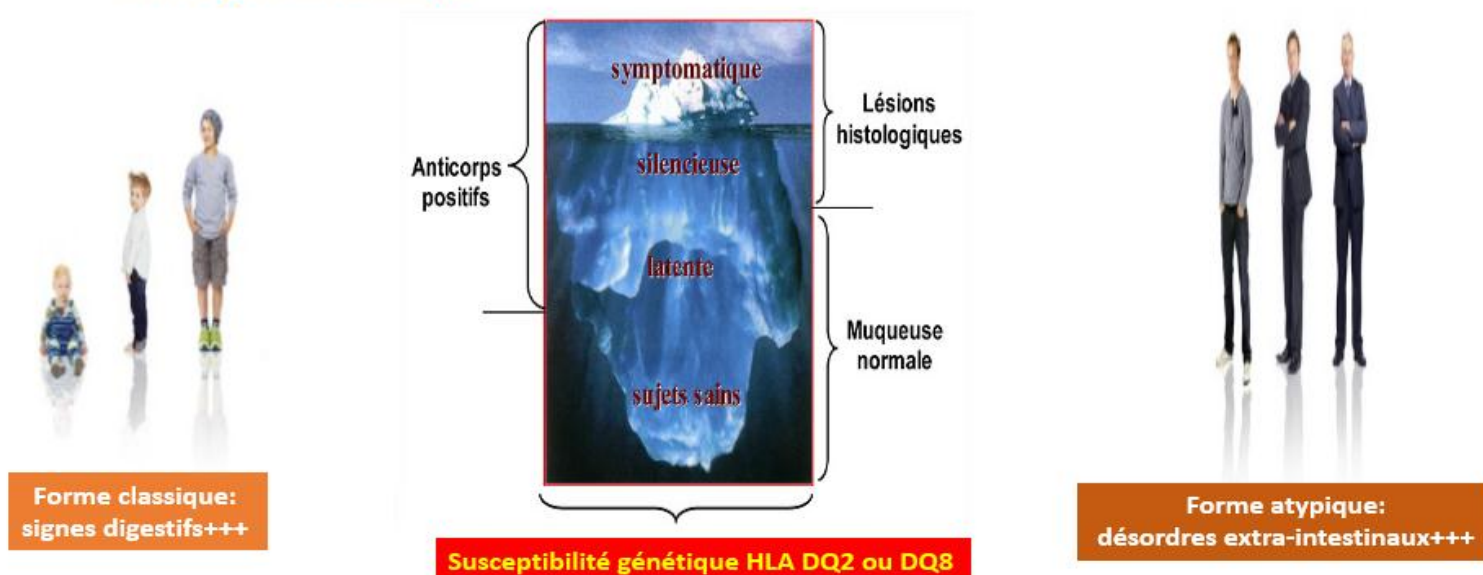
CLINIQUE :

✓ Syndrome Pneumo-rénal

✓ DcX avec le syndrome de Good Pasture

Anti-MBG**3 ème Partie****Maladies coeliaque :**

- Est une entéropathie AI chronique résultant; chez les sujets génétiquement prédisposés, d'une intolérance alimentaire au gluten
- Caractérisée par une atrophie villositaire responsable d'un syndrome de malabsorption
- Le seul traitement : Régime strict sans gluten (RSG)
- Elle a 2 pics de fréquence, et se révèle soit dans l'enfance, soit à l'âge adulte

CLINIQUE :**CLINIQUE :**➤ Grande **hétérogénéité clinique** de la maladie :

Manifestations Extra-digestives

Hépatiques	Hépatite cœliaque , Hépatite chronique, Cirrhose
Génitales	Aménorrhées , puberté retardée , hypofertilité , fausses couches à répétitions
Neuro-musculaires	Neuropathies périphériques , épilepsies , ataxie cérébelleuse, troubles de l'humeur , atrophie musculaire , crampes , tétanies
Cutanéo-muqueuses	Aphtones buccales récidivantes , alopecie , dermatite herpétiforme
Ostéo-articulaires	Douleurs osseuses , ostéoporose , rachitisme l'ostéomalacie , arthralgies , arthrites

Autoanticorps :

- Anti tTG2
- IgA anti tTG2:
- Test de dépistage de 1^{ière} intention
- Positivité pose l'indication de biopsie

IgG anti tTG2

Suivi: disparaissent en 6 à 12 mois après un RSG strict

- Anti-endomysium: EMA
- IgA -anti-endomysium
- Négativité d'anti tTG

ou Résultats douteuxIgG-EMA

Suivi: disparition après 12 à 18 mois après l'instauration de RSG

Anti DPG :

- IgA anti DPG :
- Recherche recommandée chez les enfants de moins de 2 ans

➔ IgG anti DPG : Test de choix chez les enfants de moins de 2 ans

Démarches diagnostique:

- En 1^{ière} intention: dosage des anticorps IgA anti-tTG
- En 2^{ème} intention: recherche des IgA anti-EMA

Si IgA anti t-TG très positif et IgA anti-EMA positif: pas de biopsie intestinale

Si IgA anti t-TG très positif et IgA anti-EMA positif: pas de biopsie intestinale

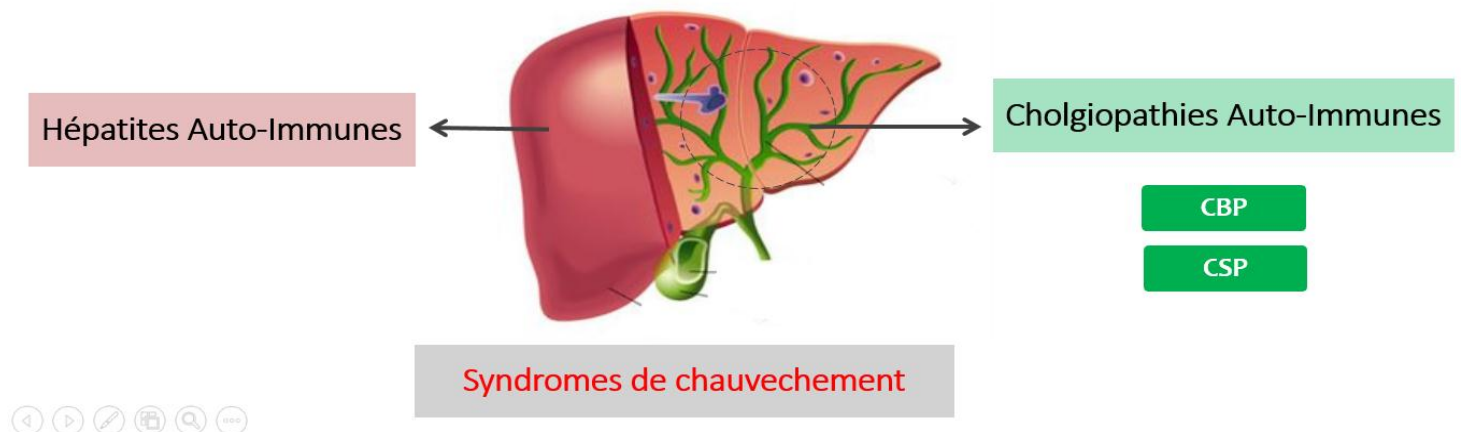
Associer systématiquement un dosage pondéral des IgA :

déficit IgA ➔ résultats erronés

Hipathopathies auto-immunes

Maladies inflammatoires chroniques du foie

Elles sont caractérisées par un polymorphisme anatomo-clinique et immunobiologique

**Hépatites autoimmunes :**

	Type 1	Type 2
Age de prédilection	Touche tous les âges	Plus fréquent chez les enfants ou jeunes adultes
Prévalence	80%	20%
Pronostic	En général bon	Résistance plus fréquente au traitement
Progression vers la cirrhose	45%	82%

Diagnostic :

Absence de critères diagnostiques spécifiques des HAI → Faisceaux d'arguments

Dc :

DC Positif

- Clinique
- Histologie
- Biologie
- **AUTO-ANTICORPS**
- Réponse aux TRT

DC Négatif

- Sérologie virale
- hépatite médicamenteuse

- Autres Dc \neq iel : autre HPAI, MC, LES, Wilson...

CLINIQUE :

- **Signes généraux**
- Asthénie
- Anorexie
- Fébricule
- **Signes physiques**
- Ictère
- Hépatomégalie
- Signes d'HTP
- **Signes fonctionnels**
- Prurit
- Arthralgie
- Myalgie
- Douleur de HCD
- **Signes extra-hépatiques**
- Maladie auto immune associée
- **Autoanticorps** :
- **Quel auto-Ac?**
- **Quelle technique?**
-

Les aAcs retrouvés dans des HPAI, ne sont pas spécifiques de ces pathologies!

Guide: les données cliniques et para-cliniques

Dépistage

- Recherche d'un ensemble d'**auto-anticorps anti-Tissus** , ANA ,ANCA
- **Techniques:** IFI sur **Triple substrat (LKS):** référence
IFI sur Hep2/2000
IFI sur PNN fixés

Identification

- **Recherche d'un seul / plusieurs auto-anticorps , détermination de la spécificité de des auto-anticorps dépistés**
- **Techniques:** Immunodot/ELISA, IFI sur lignées cellulaires...

Cholangite Biliaire Primitive: CBP

Formellement appelée cirrhose biliaire primitive jusqu'en 2016

- **Hépatopathie auto-immune inflammatoire chronique cholestatique (PAL)**
- **caractérisée par la destruction des canaux biliaires intrahépatiques de petite taille**
- **conduisant finalement à une :**

- ✓ une fibrose,
- ✓ une cirrhose et
- ✓ une insuffisance hépatique

Prépondérance féminine frappante

Présence d'auto-anticorps anti-mitochondries (AMA) chez environ 95 % des patients

Concomitance fréquente d'autres maladies auto-immunes

Autoanticorps :

2 Cholangite Biliaire Primitive: CBP

Autoanticorps :

▪ anti-mitochondrie : AMA

▪ ANA spécifiques de la CBP

▪ DC : Examen clef

Anticorps anti-gp210 et anti-sp100

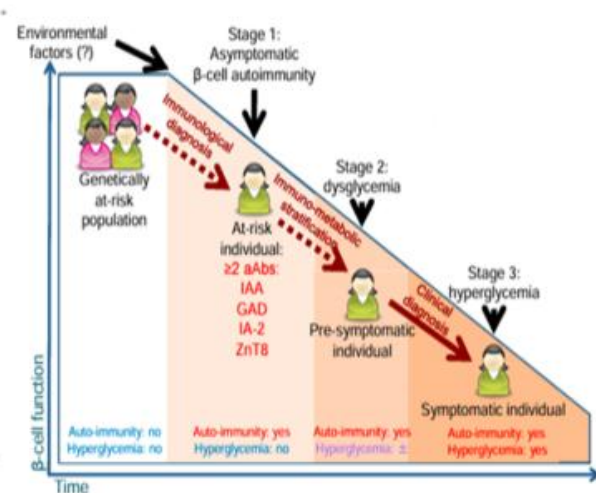
Pronostic: sévère

Diabète autoimmun :

DT1:
MAI chronique impliquant une destruction sélective des cellules β du pancréas

de l'ensemble des cas de diabète sont de type 1

- 2 pics d'incidence : 12 et 40 ans



90% DAT1 A
(incluant le LADA)

CLINIQUE :

☐ Forme classique:

Le tableau typique du diabète de type 1A est le syndrome cardinal diabétique:

polyuro-olydipsie; amaigrissement; hyperphagie, troubles visuels, fonte musculaire

Possibilités de :

maladie cœliaque, Basedow, thyroïdite, Biermer, vitiligo ...

❑ **Forme LADA :**

Des adultes qui présentent un diabète diagnostiqué initialement comme DT2 et sont généralement en surpoids, ont des preuves d'une auto-immunité anti-îlots de bas grade avec Ac anti-GAD

Autoanticorps :

Anti-GAD

▪ **DC: SP+++**

✓ Bilan de 1^{ère} intention

✓ Confirmer l'évolution AI du DT 2 vers l'insulino requérance (LADA)

ICA

▪ DC dans le cas de:

✓ discordance du bilan AI

ou

✓ négativité des autres auto-Ac

anti ZnT8

Inclus dans le bilan systématique du DT1 en combinaison avec anti GAD et IAA

IAA

DC: chez l'enfant < 5ans

Thyroidites autoimmunes :

▪ Effecteurs autoréactifs attquant la glande thyroïde :

✓ infiltrats lymphocytaires T et B

✓ humoraux: autoanticorps circulants

▪ Maladies fréquentes : 30% des MAISO, 5% dans la population générale, prédominance féminine

▪ Englobent plusieurs

conditions cliniques

différentes, dont les plus

notables sont la thyroïdite

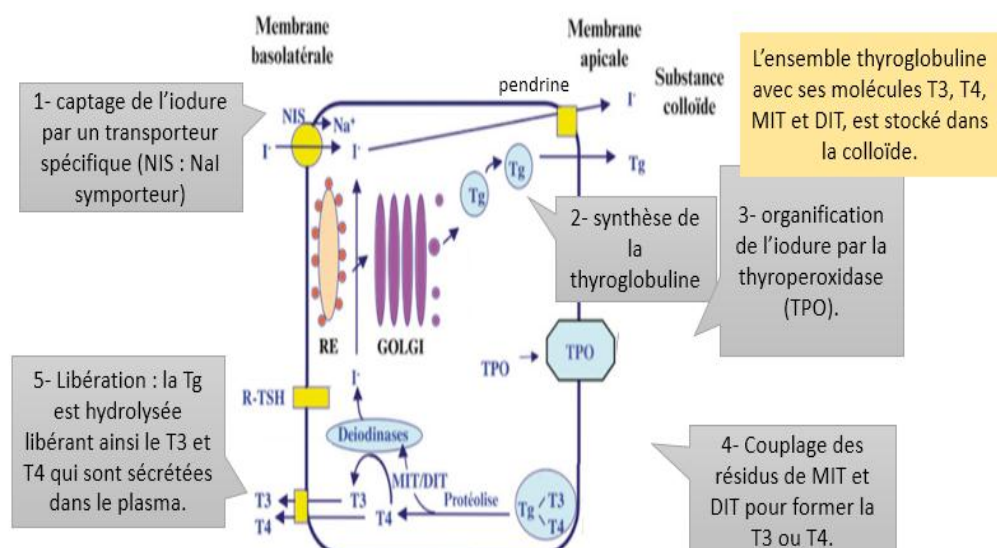
de Hashimoto et la

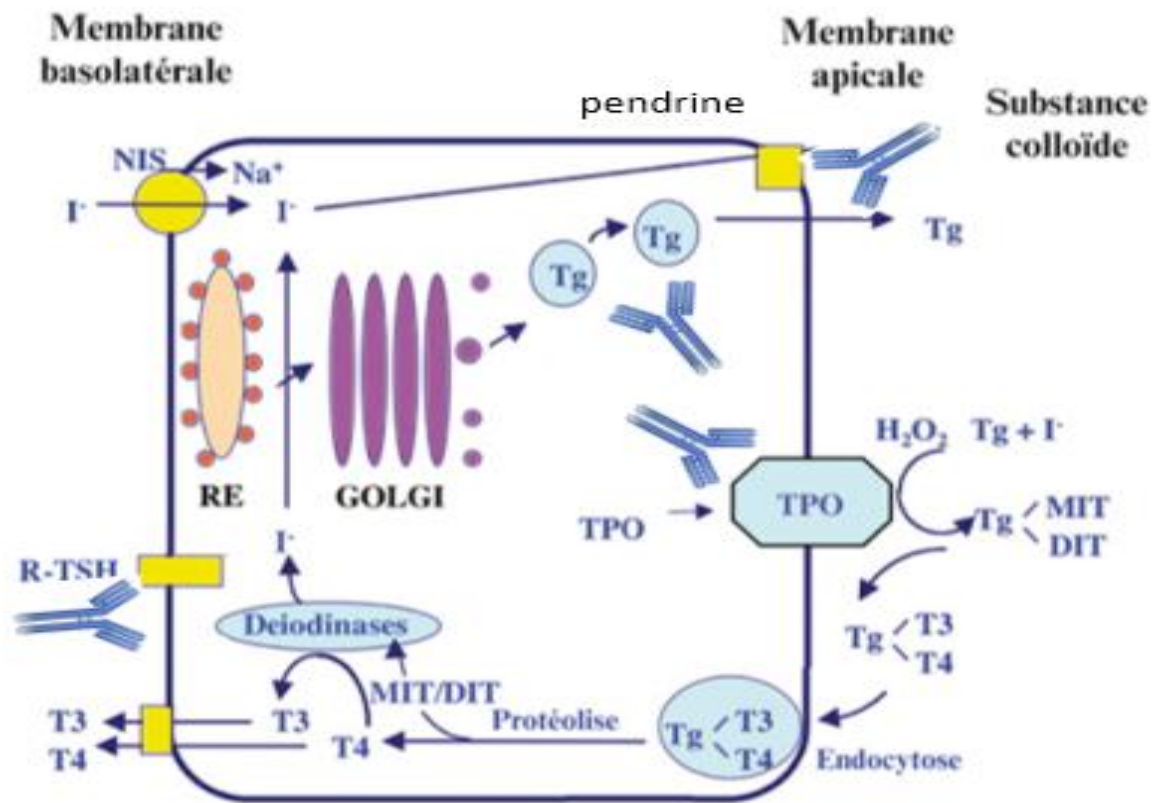
maladie de Basedow =

Graves disease

Rappel : synthèse des

hormones thyroïdiennes

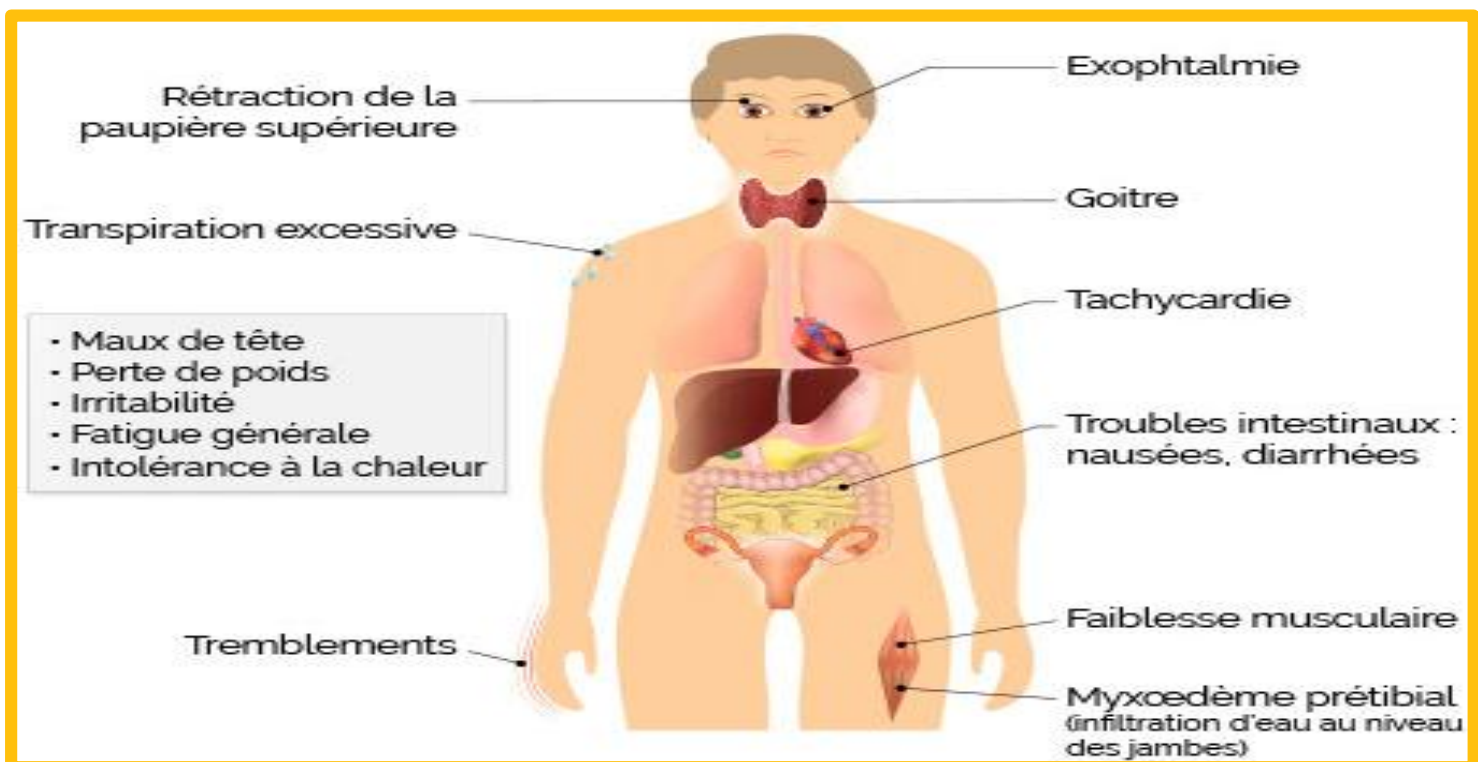


**CLINIQUE :**

- **Hyperthyroïdies auto-immunes : maladie de Basedow**

T3, T4 ↑↑

titres effondrés de TSH





Autoanticorps : anti R-TSH

- Ils sont pathogènes, capables d'activer ou de bloquer le récepteur à la TSH
- Ils peuvent passer la barrière fœto-maternelle

La maladie néonatale peut être grave:

les bébés vont souffrir de goitre, d'exophtalmie, de problèmes d'alimentation, de fièvre et de tachycardie et peuvent développer une insuffisance cardiaque s'ils ne sont pas traités rapidement

- Il est impératif de doser les anti R-TSH pendant la grossesse pour prédire les dysthyroïdies fœtales et/ou néonatales chez les femmes atteintes de maladie de Basedow

DC d'une hyperthyroïdie

- Inscrit en 1^{ère} intention pour confirmer une MB
- DCX du basedow et de la thyroïdite du post-partum

Prédictif

Il est impératif de doser ces anticorps pendant la grossesse

Suivi

- Du risque de rechute de MB après thyroïdectomie
- Du risque de récurrence après TRT par ATS

CLINIQUE :

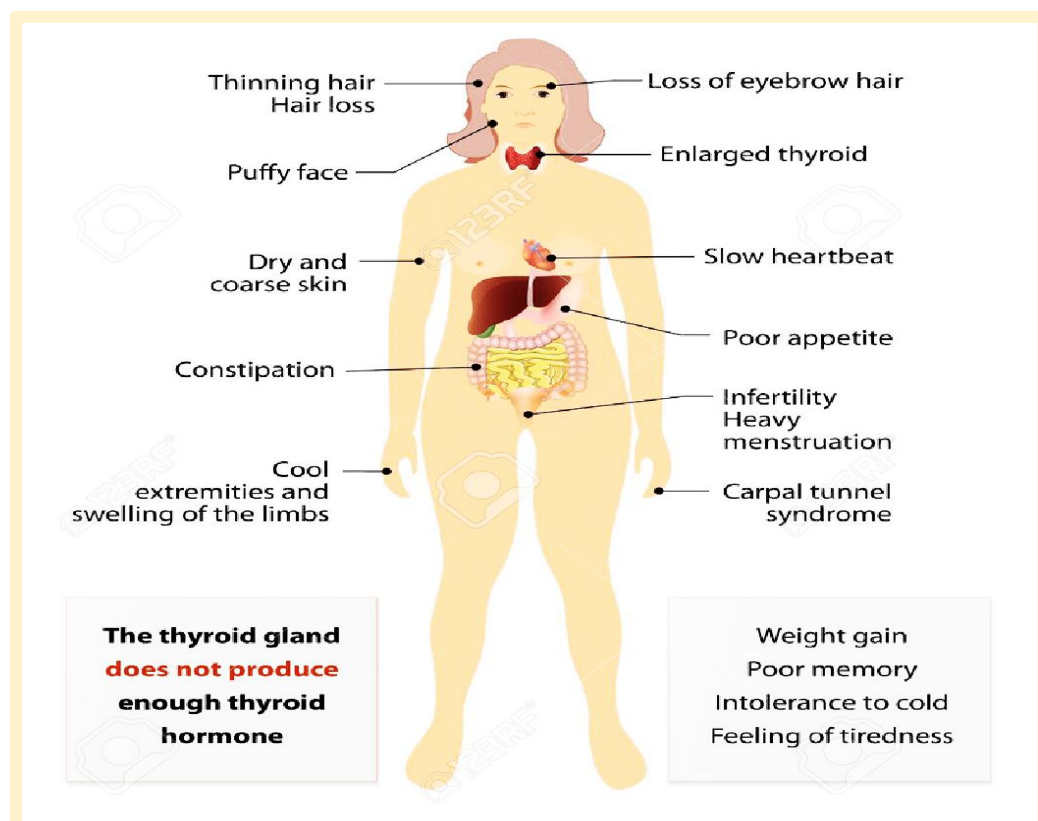
- Hypothyroïdies auto-immunes :

T3, T4 ↓, TSH ↑

☐ La thyroïdite de

Hashimoto:

- Touche la femme d'âge moyen (40-50 ans)
- Caractérisée par un goitre ligneux
- Titres très élevés d'Ac anti-TPO, accessoirement d'Ac anti Tg



Autoanticorps : anti TPO

DC d'une hypothyroïdie

- En 1^{ère} intention : marqueur biologique le plus précoce des TAI
 - Ils apparaissent plus rapidement et à des taux plus importants que les anticorps anti-Tg
- Prédictif

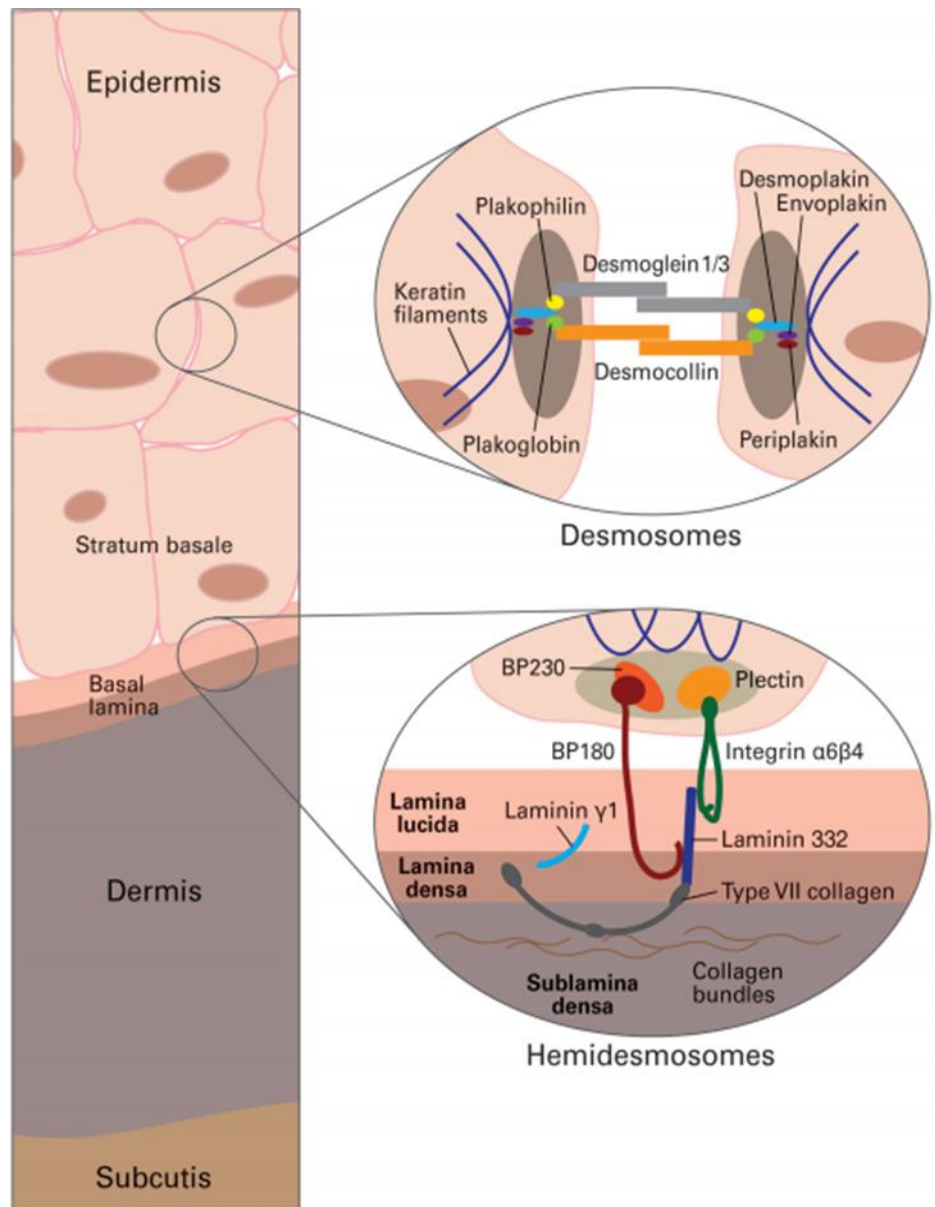
Forte valeur prédictive d'une thyroïdite du post partum si présence en début de grossesse**Autoanticorps : anti Tg**

DC d'une hypothyroïdie

- Est inscrit en 2^{ème} intention dans un contexte de hypothyroïdie AI après la recherche d'anti TPO qui serait négative alors que le contexte évoque un processus autoimmun
- Maladies cutanées bulleuses auto-immunes

4^{ème} Partie**Maladies cutanées bulleuses auto-immunes bulleuses :DBAI :**

- Maladies rares affectant la peau et les muqueuses
 - Médiées par des AutoAc pathogènes dirigés contre la molécule d'adhésion des kératinocytes
- ❑ Les pemphigus:
- ✓ auto-anticorps contre les cadhérines desmosomales (Dsg et Dsc)
 - ✓ un détachement cellulaire intraépidermique = d'acantholyse
- ❑ Les pemphigoïdes:
- ✓ auto-anticorps contre les protéines hémidesmosomiques
 - ✓ séparation de l'épiderme du derme



CLINIQUE :**Pemphigus vulgaire:**

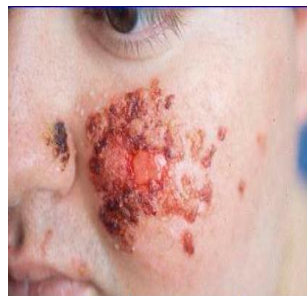
Cloques et érosions profondes douloureuses de:

- ✓ la muqueuse buccale++++
- ✓ la peau et la mq buccale++

Pemphigus foliacé:

Affecte seulement la peau avec des

cloques et érosions superficielles conduisant à des croûtes et à la formation de plaques kératosiques

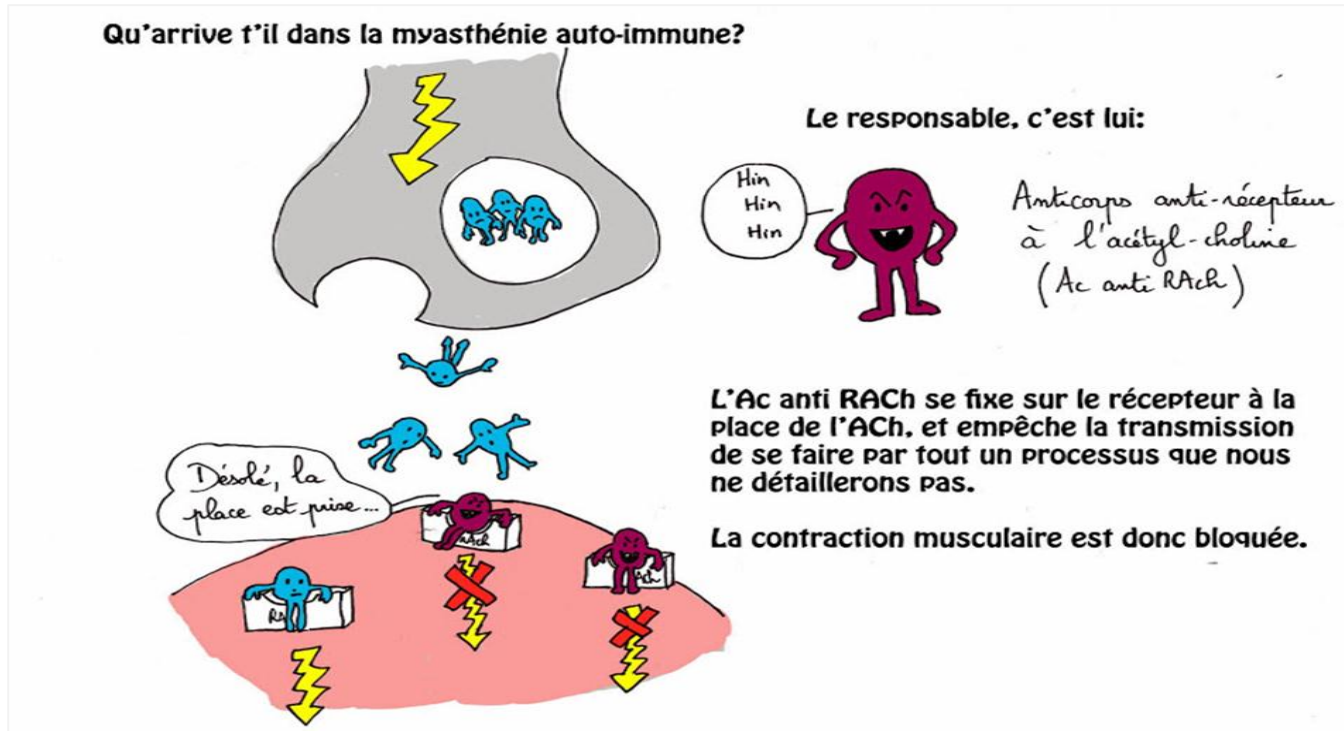
**Pemphigoïde bulleuse:**

Lésions cutanées commencent par des plaques urticariennes ou des papules érythémateuses, qui se transforment en grandes bulles tendues remplies de liquide clair associées à des démangeaisons importantes

**Autoanticorps :**

Anticorps	Caractéristiques et intérêt
Ac anti-SIC/IFI	Recherchés en première intention pour le DC des pemphigus
Ac anti-Dsg1 et anti-Dsg3	Dosage en complément d'une IFI + pour confirmer le dgc
	Recherchés en cas de forte suspicion clinique avec IFI -
	<u>suivi</u> : Taux corrélé à l'activité de la maladie Leur persistance à un titre élevé est un indicateur de rechute à l'arrêt du trt

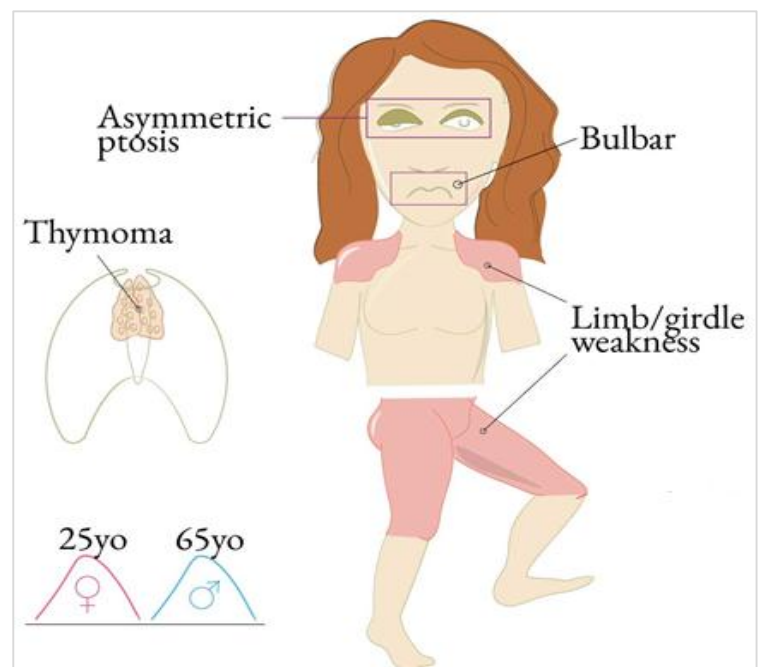
— Maladies autoimmunes spécifiques d'organes —

Neuropathies auto-immunes :Myasthénie gravis :

- MAI due à la présence d'anticorps dirigés contre des composants de la membrane musculaire localisés au niveau de la jonction neuromusculaire
- Auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine : AutAc anti R-ACh +++

CLINIQUE :

- Une faiblesse musculaire généralisée ou localisée qui s'aggrave à l'effort
- Un déficit moteur dans un territoire dépendant des nerfs crâniens un ptosis, une diplopie, troubles de la phonation, de la déglutition ou de la mastication



La maladie s'aggrave par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes

Myasthénie gravis néonatale:

- Apparition: qq heures jsq 72h après naissance
- Il s'agit d'une MG transitoire :
 - Rémission spontanée après une période de qlqs semaines à qlqs mois
 - Guérison complète avant l'âge de 02 mois +++++
- faciale bouche constamment ouverte/ position de grenouille / hypotonie généralisée / décalage marqué de la tête

Autoanticorps : anti-AChR

- ✓ Sont retrouvés chez 50 % des sujets atteints de MG
- ✓ Sont hautement spécifique pour la MG
- ✓ La concentration n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie

Maladies auto-immunes du rein :

Syndrome de Good Pasture:

Le syndrome de Goodpasture (SGP) est une MAI rare

Epidémiologie:

Age : distribution bimodale :

20 à 30 ans

Prédominance masculine

Sd pneumo-rénal sévère

60 à 70 ans

Prédominance féminine

Atteinte rénale uniquement

CLINIQUE :

- ❖ Triade associant :
 - GNRP: glomérulonéphrite rapidement progressive(parfois isolée)
 - Hémorragie intra-alvéolaire (rarement isolée)
 - Présence d'auto-ac sériques
- ❖ Vascularites des vaisseaux de petit calibre: touchant les capillaires glomérulaires et/ou pulmonaires
 - Des vascularites associées à des dépôts de complexes immuns
- ❖ Le pronostic dépend du diagnostic précoce et de l'instauration rapide du TRT
- ❖ Syndrome pneumo-rénal
 - La glomérulonéphrite extra capillaire rapidement progressive
 - syndrome hémorragique alvéolaire
- ❖ Urgence DC: le pronostic rénal dépend donc de la rapidité du diagnostic !
- ❖ Urgence thérapeutique

- ❖ Autoanticorps : anti MBG
- ❖ collagène de type IV
- ❖ Principal constituant de chaînes alpha

 $\alpha 1, \alpha 1, \alpha 2$ $\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5$ $\alpha 5, \alpha 5, \alpha 6$ MBG

Critères Diagnostiques

Tableau 1 Critères diagnostiques d'un syndrome de Goodpasture.

Atteinte rénale	Glomérulonéphrite rapidement progressive associée à la triade hématurie, protéinurie et insuffisance rénale aiguë
Atteinte pulmonaire	Hémorragie intra-alvéolaire (hémoptysie) confirmée par l'analyse du lavage bronchoalvéolaire (score de Golde) et/ou par tomodynamométrie
Critères anatomopathologiques	Mise en évidence sur la ponction biopsie rénale d'une glomérulonéphrite proliférative extracapillaire diffuse ou segmentaire et focale qui s'accompagne d'un dépôt linéaire d'IgG et de complément (C3 le plus souvent) le long de la membrane basale des tubules distaux
Critères immunologiques	Mise en évidence d'auto-anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) ciblant le collagène IV

Diagnostic

Leur recherche est un examen clé du DC et peut être réalisée rapidement

Pronostic

La décroissance rapide des auto-Ac anti-MBG suivie de leur disparition signe une évolution favorable suivi

On se baser sur le titre des auto-Ac anti-MBG pour guider la surveillance thérapeutique lors de la mise en place du traitement

