



Université d'Alger 1 – Faculté de Médecine
Cours de troisième année
2022-2023



LES MALADIES AUTOIMMUNES

MÉCANISMES GENERAUX DES MALADIES AUTO-IMMUNES

DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES

MÉCANISMES GÉNÉRAUX DES MALADIES AUTO-IMMUNES

INTRODUCTION

- finalité première du système immunitaire = **le maintien de l'intégrité du « soi »**
 - ⇒ développement de réaction immunitaires vis-à-vis d'agents infectieux, de tumeurs ou d'organes étrangers
 - ⇒ développement d'une tolérance vis-à-vis des antigènes du « soi »
- « d'un point de vue opérationnel, **la tolérance immunitaire** est définie comme un état physiologique caractérisé par le fait que le système immunitaire ne développe pas de réactions conduisant à la destruction de l'organisme hôte qui l'héberge » -*Lucienne Chatenoud*-

1. La tolérance centrale

mécanismes intervenant dans la sélection des répertoires B et T au niveau de la moelle osseuse et du thymus
tolérance exclusivement délétionnelle

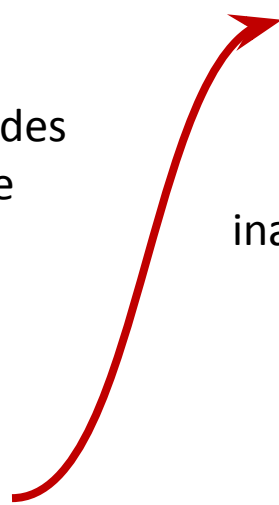


élimination physique (apoptose) des lymphocytes portant des Ag du soi

2. La tolérance périphérique

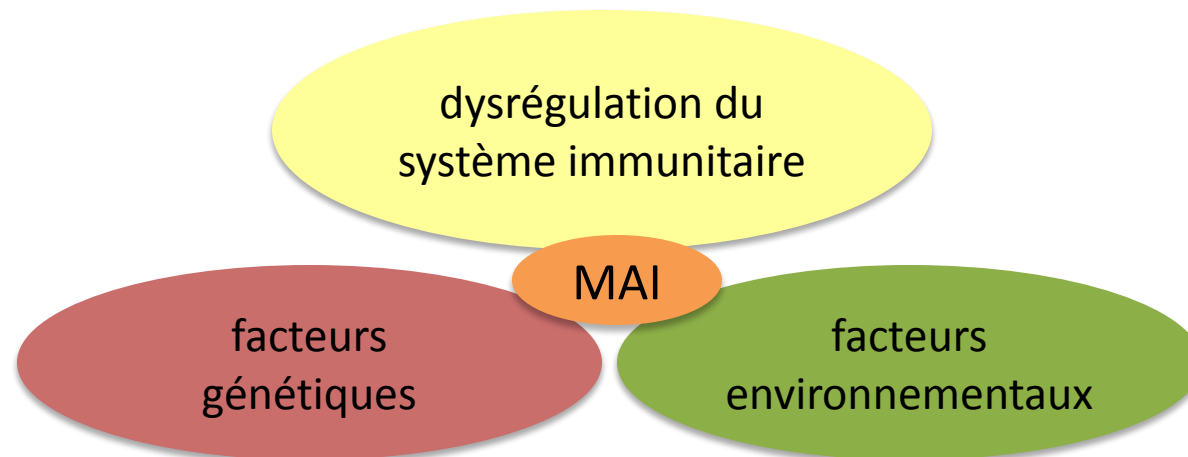


inactivation fonctionnelle des cellules auto-réactives



Rupture de Tolérance = Maladies Auto-Immunes

- maladies résultant de l'échec des mécanismes qui maintiennent la tolérance des cellules circulantes T et B vis-à-vis du soi (rupture de la tolérance)
- les maladies auto-immunes constituent la troisième cause de morbidité dans les pays développés, après le cancer et les maladies cardio-vasculaires, avec une prévalence de 6 à 7 % dans la population générale
- maladies auto-immunes : maladies dues à l'action pathogène de lymphocytes T et/ou de lymphocytes B spécifiques d'auto-antigène, c'est-à-dire d'épitopes ou de peptides faisant partie des constituants naturels de l'organisme.
- maladies d'étiologies inconnues et de déterminisme multifactoriel



Tolérance centrale

délétion clonale des lymphocytes T:

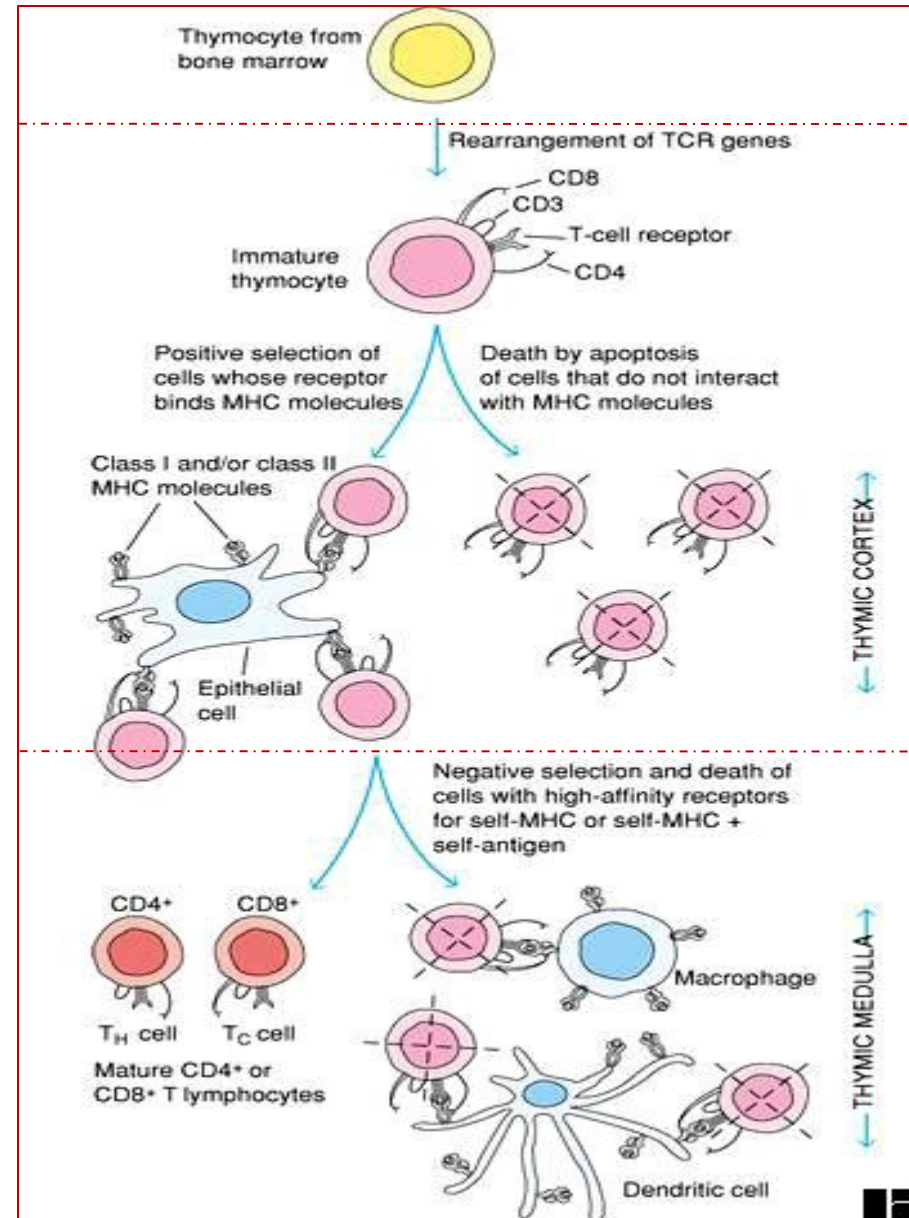
- sélection négative au cours de la différenciation intrathymique

- la grande majorité des clones T autoréactifs sont éliminés par apoptose

- cependant, certains d'entre eux échappent à la délétion clonale thymique:

- ⇒ soit parce que l'autoantigène correspondant n'est pas exprimé dans le thymus (autoantigènes séquestrés)

- ⇒ soit parce que l'épitope en question n'est pas reconnu avec une avidité suffisante pour entraîner la délétion du clone.



Tolérance centrale

- délétion clonale des lymphocytes B :
 - sélection négative dans la moelle osseuse
 - IDEM que celle des lymphocytes T
 - au stade de B immature
 - d'abord un arrêt de la maturation puis apoptose

La tolérance des lymphocytes B est moins efficace que celle des lymphocytes T. Cependant, la pleine activation des lymphocytes B nécessite, dans la majorité des cas, la coopération de cellules T. Donc, en l'absence de lymphocytes T autoréactifs fonctionnels, les lymphocytes B autoréactifs seront peu activés et ne sécréteront, au mieux, que des auto-Ac dits naturels.

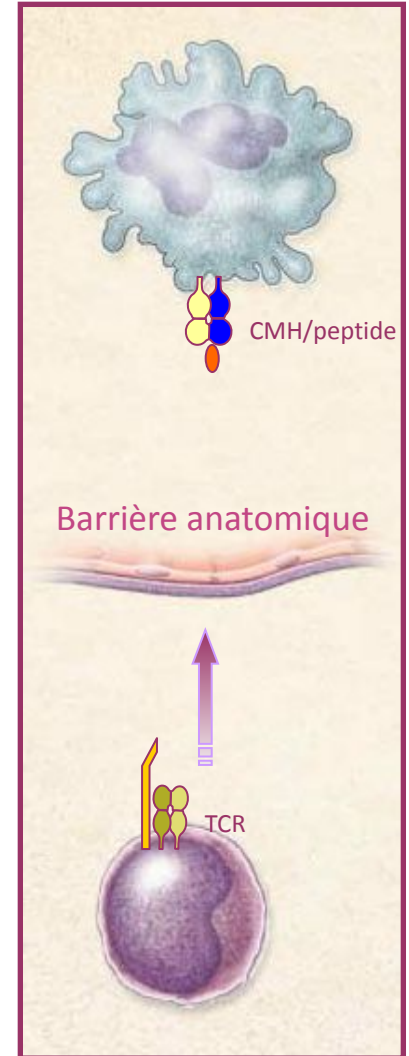
Tolérance périphérique

- mécanismes additionnels contribuent à la tolérance en contrôlant les clones ayant échappé à la tolérance centrale par délétion clonale

① Indifférence ou ignorance :

- concerne les épitopes présentés par les cellules des tissus qui n'expriment pas de molécules du CMH : les lymphocytes T peuvent entrer en contact avec eux sans les " voir ", puisqu'ils ne peuvent reconnaître qu'un complexe épitope-CMH. C'est par exemple le cas des hématies et du adipocytes.
 - le lymphocytes à une faible affinité pour l'antigène du soi, même s'il le reconnaît il reste ignorant, il est inactivé
 - antigènes séquestrés au niveau de certains sites immunologiques privilégiés (cerveau, oeil, testicules, utérus...) dépourvus de lym. activés.
- * l'ignorance peut être vaincue par un stimulus fort comme une infection majeure ou un dommage aux tissus (rupture de la barrière libération des Ag séquestrés)
- ⇒ réactions auto-immunes.

Rupture de
tolérance



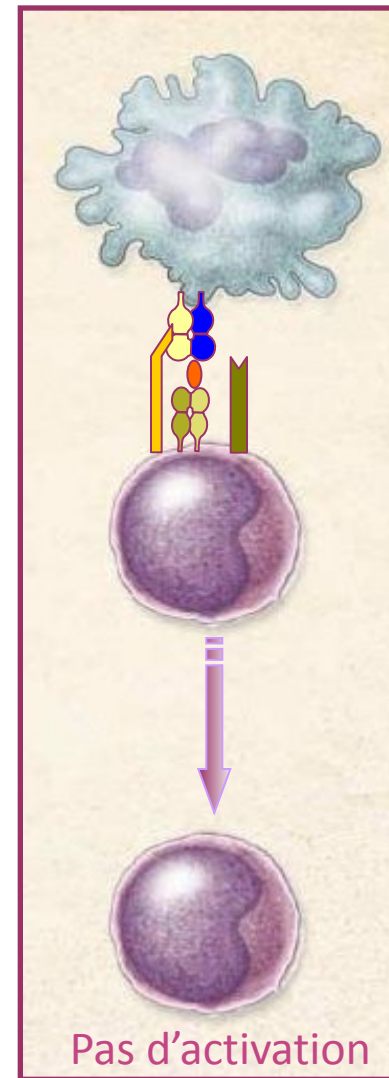
indifférenc

Tolérance périphérique

② **Anergie** : état de non réponse spécifique induit dans un lymphocyte T par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de costimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes (CD80, CD86).

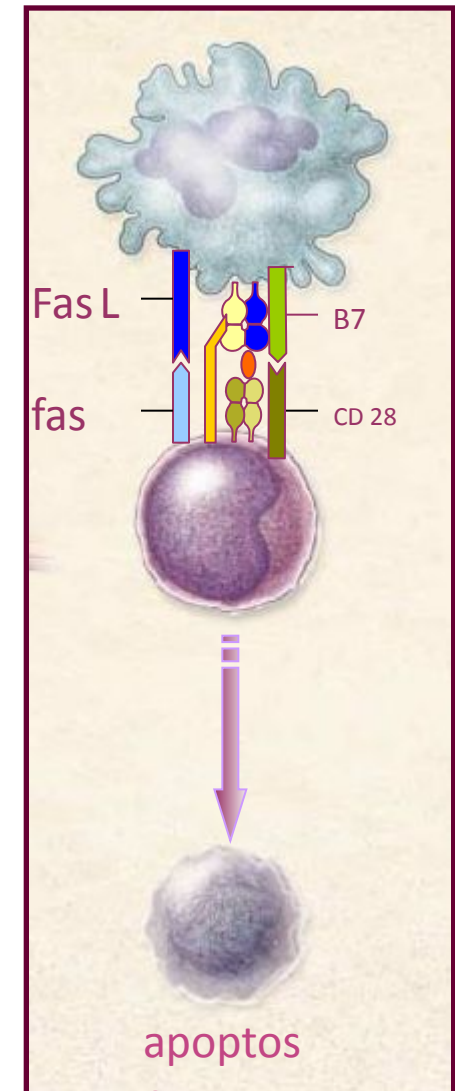
③ **Apoptose ou délétion**:

- si changement de l'affinité avec laquelle le lymphocyte reconnaît l'auto-antigène
- si expression des molécules Fas/FasL



Pas d'activation

anergie



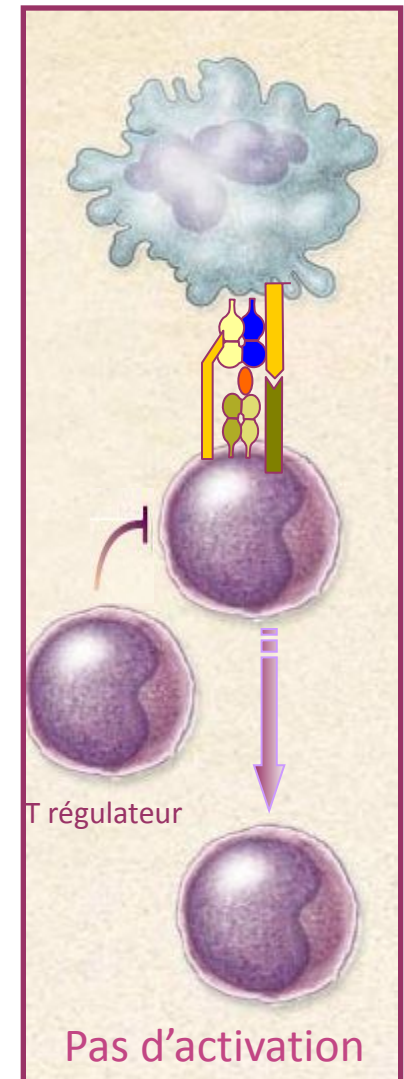
apoptos

délétion

Tolérance périphérique

● mécanisme dépendant des T régulateurs

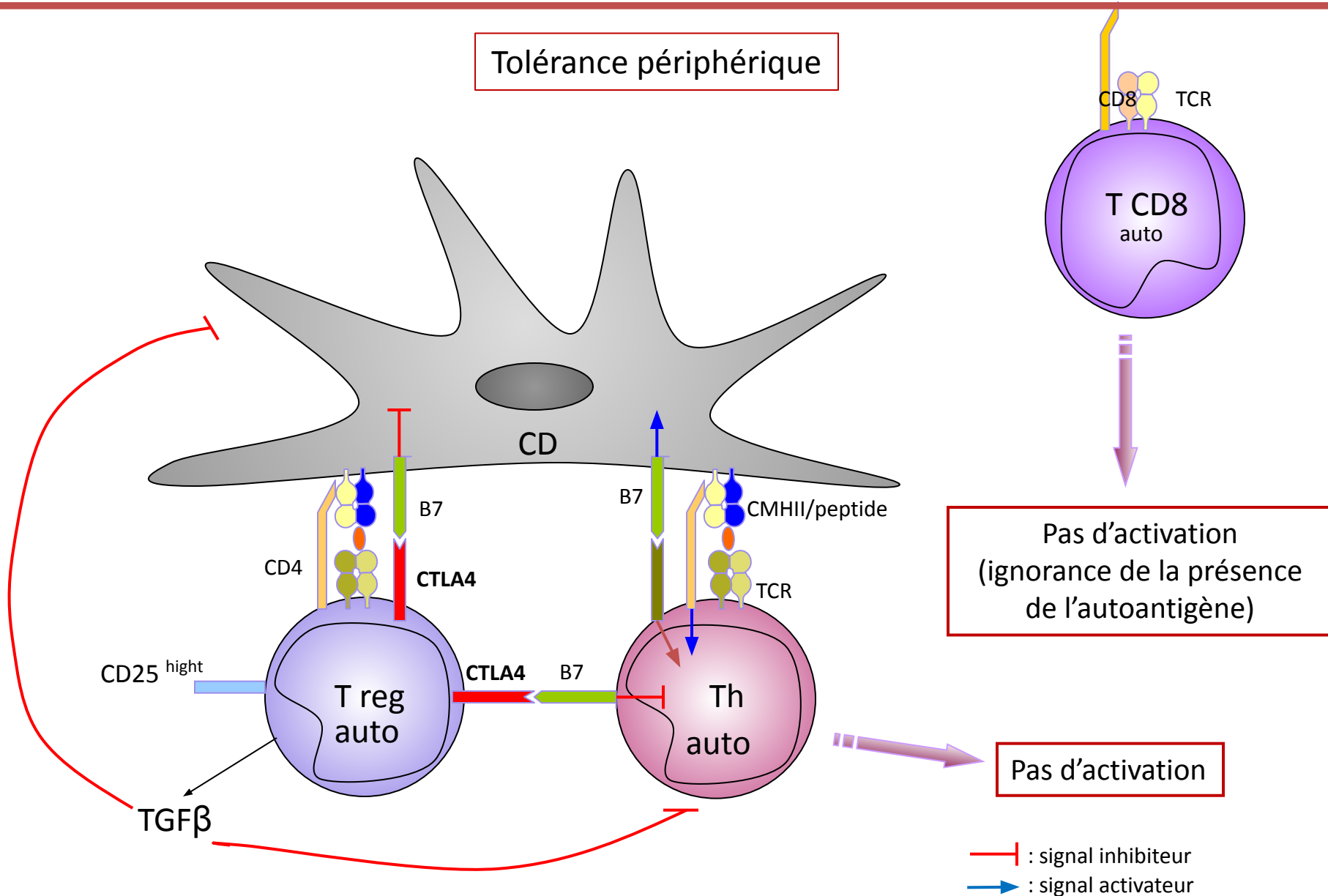
- les T régulateurs exercent effet immunosuppresseur sur l'ensemble des lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ se trouvant à proximité
- inhibent la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ par un mécanisme de contact cellulaire principalement et par la sécrétion de cytokines immunosuppressives (IL-10 et TGF β).



immunorégulation

DYSRÉGULATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

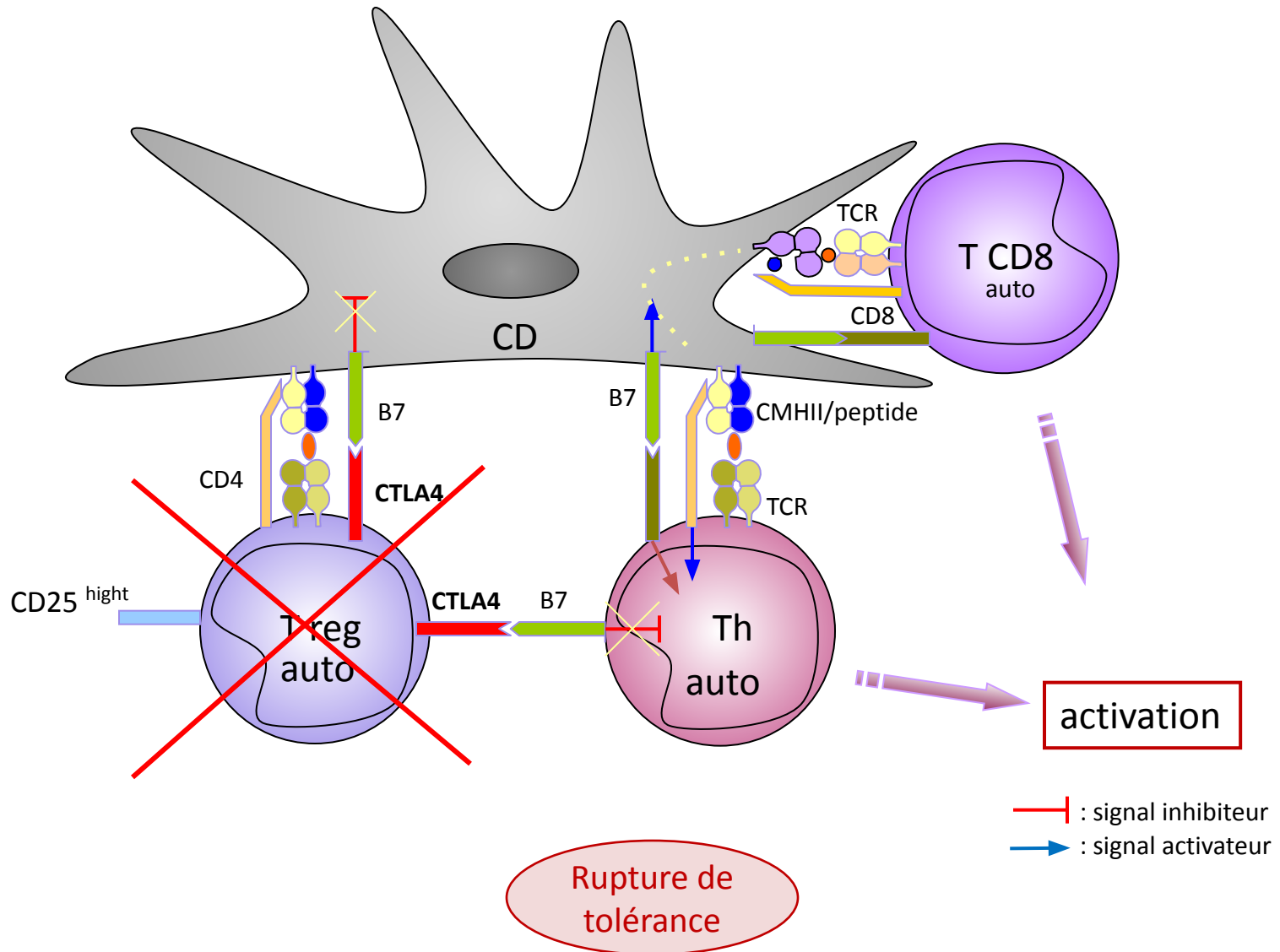
Tolérance périphérique



la régulation de la réponse auto-immune par les T régulateurs (T CD4⁺ CD25⁺)

DYSRÉGULATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Tolérance périphérique



Étude d'agrégation familiales

- formes familiales
- prévalence chez apparentés

Étude des jumeaux

- jumeaux monozygotes 20 à 40%
- jumeaux dizygotes

- des associations HLA et maladies sont connues
- le typage HLA a été effectué pour deux raisons :
 - les gènes ainsi définis codent pour les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui présentent les antigènes (Ag) pouvant être impliqués dans des processus d'auto-immunité
 - pour des raisons techniques, l'analyse du groupage HLA étant très bien faite à grande échelle.
- les stratégies d'études :
 1. analyses de liaison : études de familles multiplex, analyses de la transmissions de gènes dans une famille où au moins deux individus sont atteints de maladie auto-immune, par criblage du génome
 2. études d'association ou études cas-témoins, cherchant à comparer la fréquence d'un allèle HLA pour les malades par rapport à une population témoin et calcul du risque relatif

- Certains allèles de DR1 (DRB1*01...) et DR4 (DRB1*0401, 0404 et 0405) sont des facteurs de risque pour la polyarthrite rhumatoïde
- Dans le cas du diabète insulino-dépendant les allèles DR3 et DR4 (surtout s'ils sont associés) et plus encore certains allèles DQB1 sont des gènes de susceptibilité
- 90% des patients ayant une maladie coéliquaue expriment l'allèle DQ2/DQ8
- Les déficits en fractions précoces du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4) sont associés à une incidence accrue de maladies auto-immunes : déficit homozygote en C4 (75% de lupus), en C1q (90% de lupus)
- Actuellement d'autres gènes sont en étude au cours des maladies auto-immunes, comme les gènes de certains récepteurs des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T, des gènes de cytokines et des gènes régulant les phénomènes d'apoptose (Fas ligand) ou l'activation lymphocytaire (CTLA-4, CD40 ligand ...).

Les infections : nombreux arguments :

une fréquence anormalement élevée d'anticorps anti virus d'Epstein-Barr dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques, le développement d'une atteinte cardiaque post-streptococcique, l'existence de kératites auto-immunes au cours d'infections herpétiques.

différents mécanismes : mimétisme moléculaire avec des auto-antigènes, activation polyclonale des lym B avec activation de clones autoréactifs,

Les hormones sexuelles survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance.

Deux hypothèses peuvent être envisagées :

- 1) des gènes de sensibilité ou de protection liés à l'X vis à vis des MAI pourraient intervenir,
- 2) l'imprégnation hormonale serait importante.

Les rayons ultraviolets caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus.

Prises médicamenteuses : incrimination du traitement par procainamide dans l'apparition d'un lupus érythémateux systémique. Les mécanismes diffèrent selon le type de toxiques (réactivité croisée avec un auto-antigène, modification d'un auto-antigène)

Substances toxiques : exposition professionnelle à des substances toxiques a été impliquée dans la survenue d'une sclérodermie (exposition à la silice)

MÉCANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION

- Les mécanismes conduisant à une production d'auto-Ac pathogènes par une rupture de la tolérance sont mal connus (rupture **multifactorielle**)

- **Court-circuit des lymphocytes T auxiliaires tolérants** : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non soi et un épitope du soi. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité. De façon analogue, la modification physique (U V, chaleur) ou chimique (médicaments hapténiques) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation.
- **L'expression anormale des molécules HLA de classe II** à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-antigène. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression.
- **Un défaut de contrôle par des cellules T régulateurs** : comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T régulateurs constatés dans nombre de maladies auto-immunes
- **Une hyperactivité des lymphocytes T ou/et B** peut être due à une infection des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr, à une activation polyclonale ou encore à un défaut d'apoptose.
- **Défaut de tolérance vis à vis des auto-antigènes séquestrés** de l'œil, des testicules ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation.

NOTION DE MAI PAR AUTO-ANTICORPS ET MAI AVEC AUTO-ANTICORPS

- Auto-Ac : causes ou conséquences des MAI ?
- MAI par auto-AC \Rightarrow les Ac interviennent dans la pathogénicité ou les mécanismes lésionnels
- MAI avec auto-Ac \Rightarrow les Ac ne sont qu'un marqueur de la maladie : leur présence dans le sérum n'implique pas leur pathogénicité.
- preuve de la pathogénicité des auto-Ac :
 - possibilité du transfert de la maladie, ou des symptômes, par le sérum d'un animal atteint à un animal sain.
 - chez l'homme, transfert transitoire de la maladie ou de ses symptômes par les auto-Ac IgG de la mère au fœtus (Lupus néonatal, hyperthyroïdie néonatale,...).

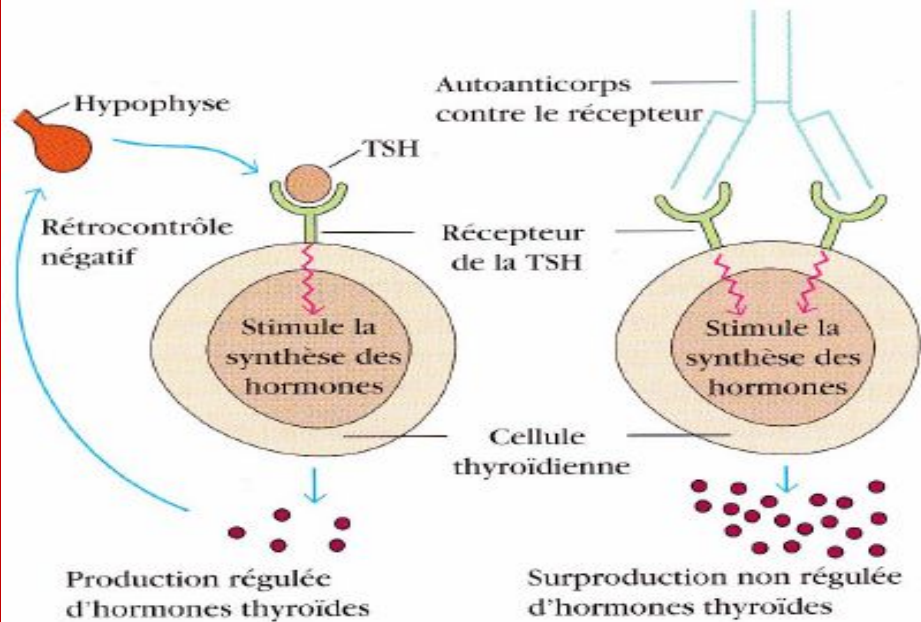
Rôle des auto-anticorps

Les auto-Ac peuvent être responsables des lésions de plusieurs façons :

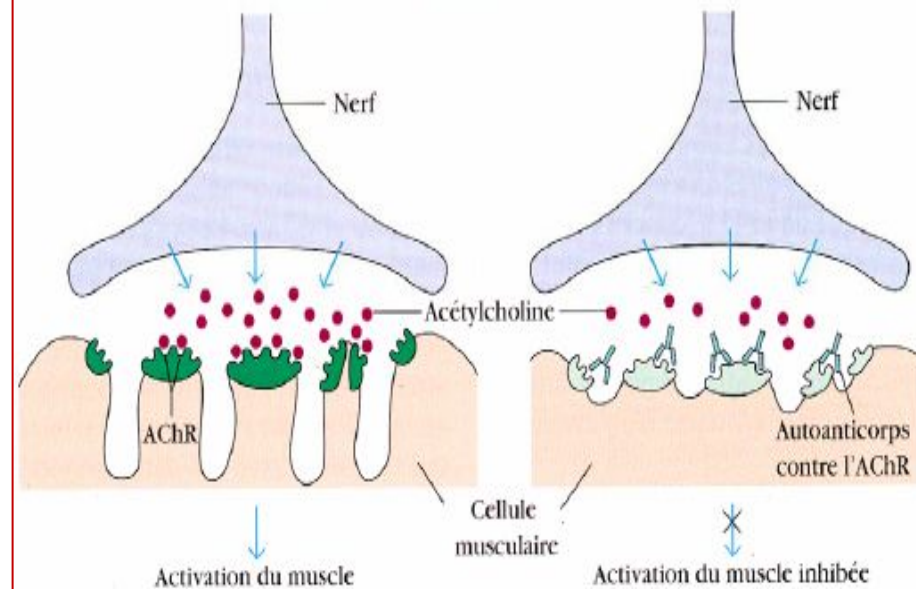
- En fixant et en **activant le système du complément** sur la membrane de la cellule portant l'antigène cible, provoquant la lyse de cette cellule (Anémie Hémolytique Auto-immune).
- En **opsonisant** la cellule ou la structure portant l'auto-antigène correspondant, provoquant ainsi sa destruction par les macrophages (Purpura Thrombopénique Idiopathique).
- En **modifiant le signal transmis par un récepteur** cellulaire, soit dans le sens de l'activation, comme les anti-récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow, soit dans celui de l'inhibition, comme les anti-récepteurs de l'acétyl-choline dans la Myasthénie qui participent avec d'autres mécanismes au blocage de la plaque motrice.
- En provoquant la formation durable de **Complexes Immuns Circulants** (CIC) qui pourront se déposer dans les vaisseaux et entraîner des lésions de vascularite dans divers organes, sans rapport avec la spécificité tissulaire des auto-anticorps (Lupus Erythémateux Systémique).
- En **formant in situ des complexes immuns** générant une réponse inflammatoire et une altération de l'organe cible (Pemphigus, Pemphigoïde, syndrome de Goodpasture).

Rôle des auto-anticorps

AUTOANTICORPS STIMULATEURS



AUTOANTICORPS BLOQUANTS



Rôle des lymphocytes T

- Des lymphocytes T peuvent aussi, et ce de manière conjointe ou isolée, être **directement** responsables des lésions de certaines maladies auto-immunes.
- Ceci a été démontré dans des maladies auto-immunes expérimentales comme l'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE) et le Diabète Insulinodépendant (DID) de la souris NOD, par exemple, où la maladie n'est pas transmissible par le sérum, mais seulement par les lymphocytes T.
- C'est probable, mais moins facile à prouver, dans certaines maladies auto-immunes humaines comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le DID.

DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES

NOTION D'AUTO-IMMUNITÉ NATURELLE (PHYSIOLOGIQUE)

- présence chez tout individu des lymphocytes B et T auto-réactifs
- reconnaissance des auto-antigènes sans réaction délétère et non pathogène vis-à-vis du tissu
- présence d'auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes dans le sérum de sujets sains
- dits : auto-anticorps naturels

Auto-Ac naturel	Auto-Ac pathologique
polyspécifique	monospécifique
réactions croisées nombreuses	pas de réactions croisées
faible affinité	forte affinité
exclusivement d'isotype IgM	principalement IgG
gènes en configuration germinale (pas de mutation somatique = faible diversité)	gènes ayant subits la mutation somatique = forte diversité
immunorégulation par les cytokines	pathogène directe ou marqueur biologique

CLASSIFICATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES

MAI spécifiques d'organes

- auto-antigènes : distribution limitée à un tissu
- lésions limitées à un tissu (ou quelques tissus)

Diabète type I

Thyroïdite auto-immune

Cytopénie auto-immunes

Anémie de Biermer

MAI non spécifiques d'organes

- auto-antigènes : distribution ubiquitaire
- lésions étendues à plusieurs tissus

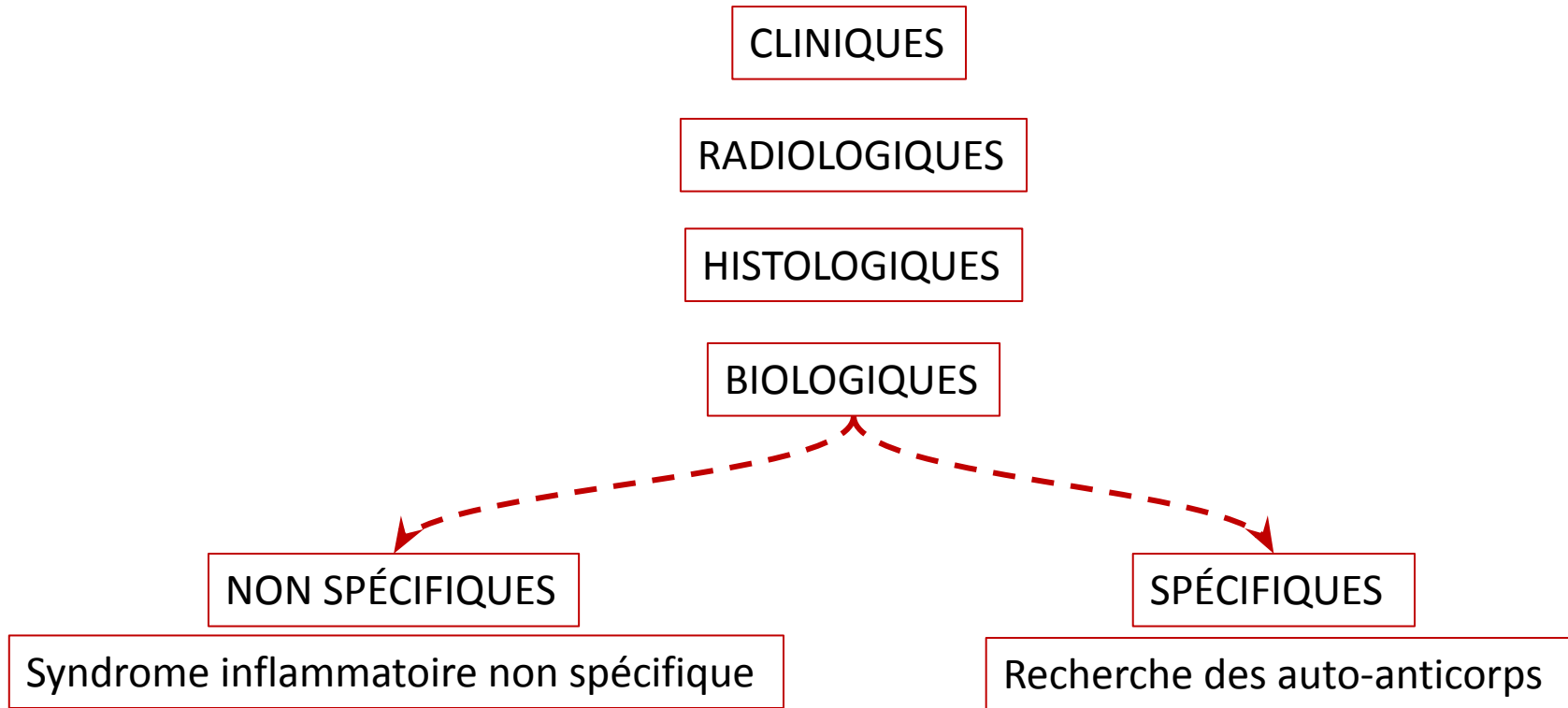
Lupus érythémateux systémique

Polyarthrite rhumatoïde

Sclérodermie

vascularites

DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES



CLINIQUES

- Atteintes les plus fréquentes : cutanées, articulaires et rénales
 - arthralgies/ arthrites
 - phénomène de Raynaud
 - photosensibilité
 - éruption lupique
 - syndrome sec
 - avortements à répétition



phénomène de Raynaud



Déformations articulaires

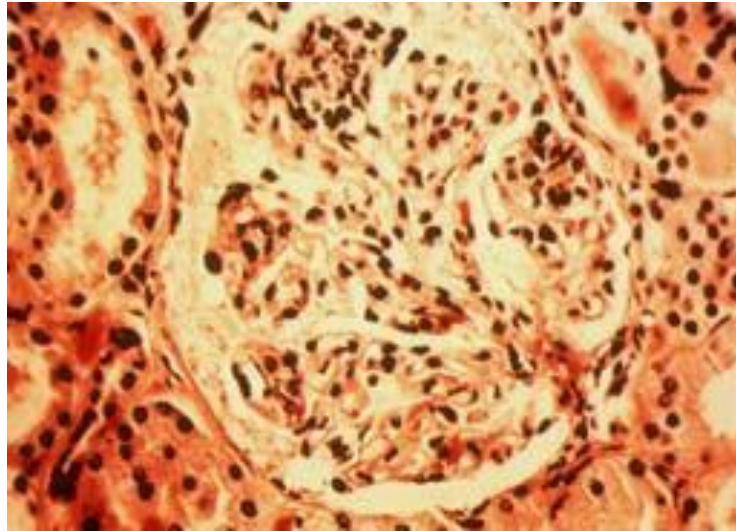


Éruption en aile de papillon

RADIOLOGIQUES



HISTOLOGIQUES



BIOLOGIQUES

NON SPÉCIFIQUES

Syndrome inflammatoire non spécifique

- VS accélérée
- CRP
- Electrophorèse des protéines sériques : hypergammaglobulinémies polyclonales (touchant tous les isotypes) fréquentes et importantes (surtout pour les IgG) au cours du lupus systémique et du syndrome de Sjögren, traduisant une activation importante des lymphocytes B
- Profil protéique sérique

Autres

- NFS
- Fonction rénale : urée, créatinine, protéinurie des 24h
- Complément : CH50, C3 et C4
- Les cryoglobulines : Ig sériques qui précipitent au froid et se redissolvent au chaud : le prélèvement et l'acheminement de l'échantillon avec une température la plus proche de 37°C, les cryoglobulines sont ensuite recherchées à intervalle régulier, à 4°C, jusqu'à 7 jours

BIOLOGIQUES

SPÉCIFIQUES

Recherche des auto-anticorps

- Anticorps Anti-Nucléaires (AAN) = Facteurs Anti-Nucléaires (FAN)
- Facteurs Rhumatoïdes (FR)
- les anticorps anti-phospholipides
- Anticorps anti-mitochondries
- Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)
- anticorps anti-peptides citrulinés (anti-CCP)

DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Dépistage

Identification

Immuno-Fluorescence Indirecte (IFI)

Enzyme Linked
Immuno-Sorbent Assay
(ELISA)

Immuno-diffusion
radiale
(Ouchterlony)

Enzyme Linked
Immuno-Sorbent
Assay (ELISA)

Immuno-Dot

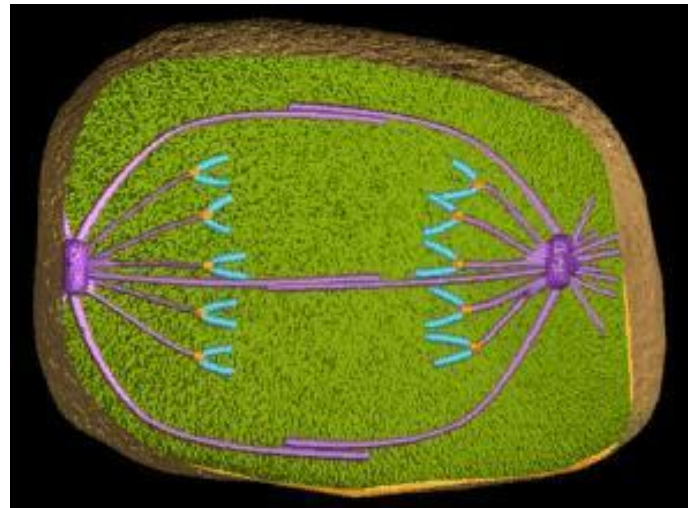
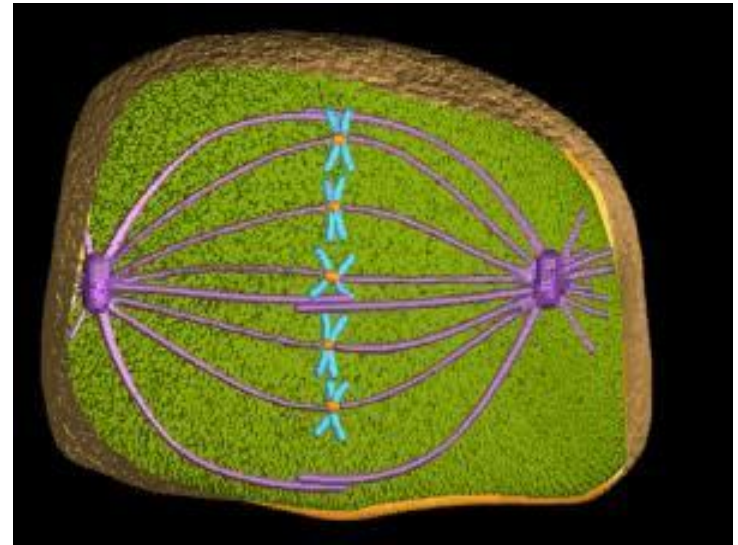
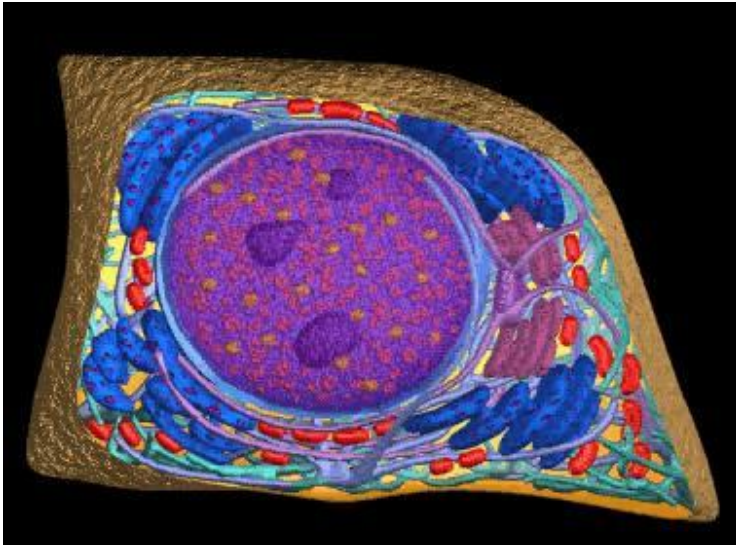
Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Dépistage

- par immunofluorescence indirecte (IFI)
- substrat : - cellules Hep2 (issues d'une lignée tumorale d'adénocarcinome pharyngé)
- cellules Hep2000 (cellules Hep2 transfectées avec un gène SSA)
- sérum du malade dilué initialement au 1/80
- puis un antisérum marqué fluorescent (anti-immunoglobuline humaine marqué à la fluorescéine)
- lecture au microscope à fluorescence : aspect de la fluorescence peut orienter vers la nature de l'antigène
- estimation qualitative et semi-quantitative (dilutions de demi en demi : 1/160, 1/320, 1/640, 1/1000)

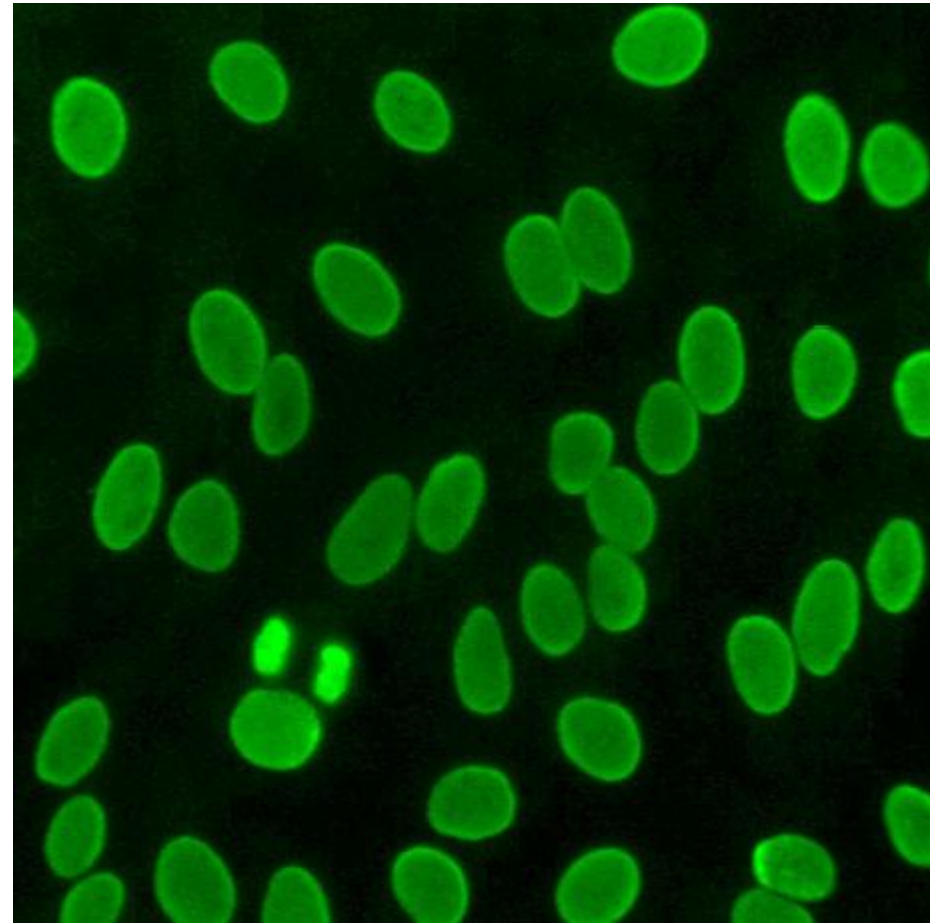
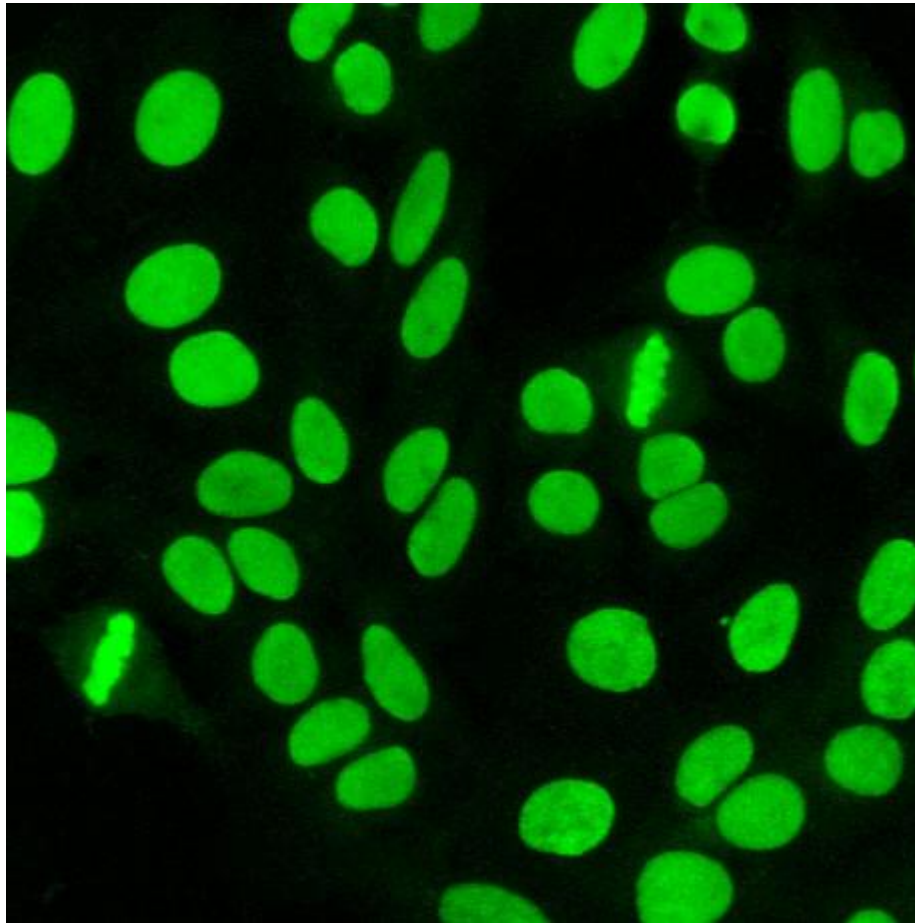
Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Dépistage



Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

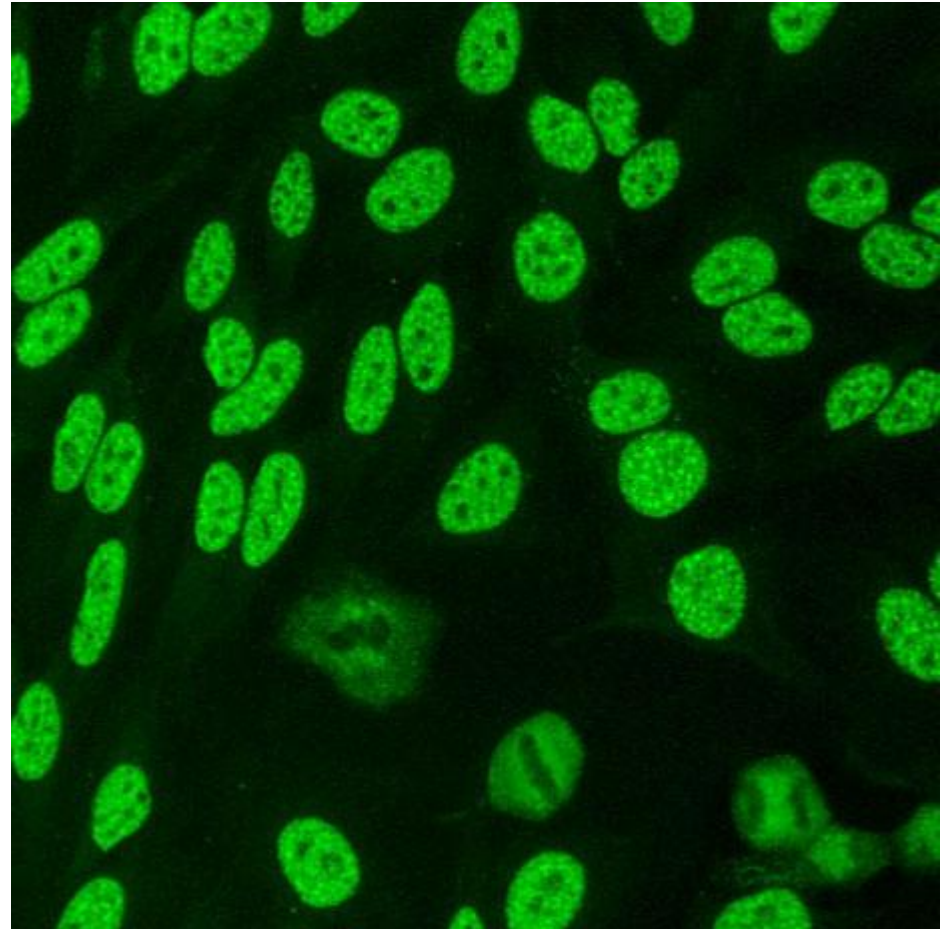
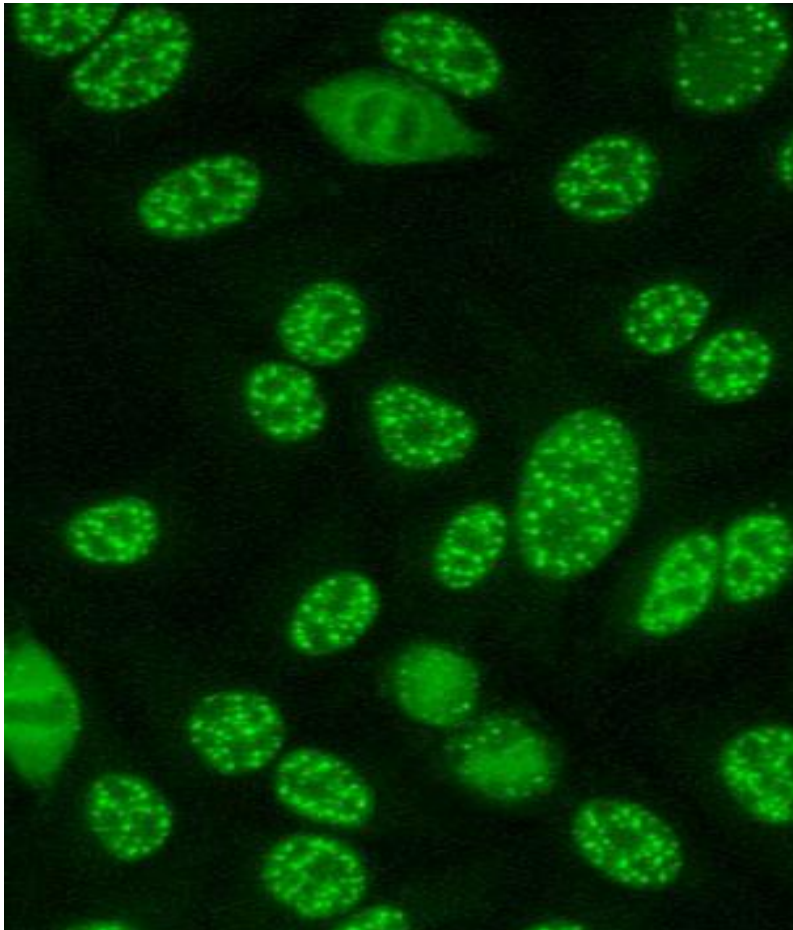
Dépistage



Aspect homogène

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

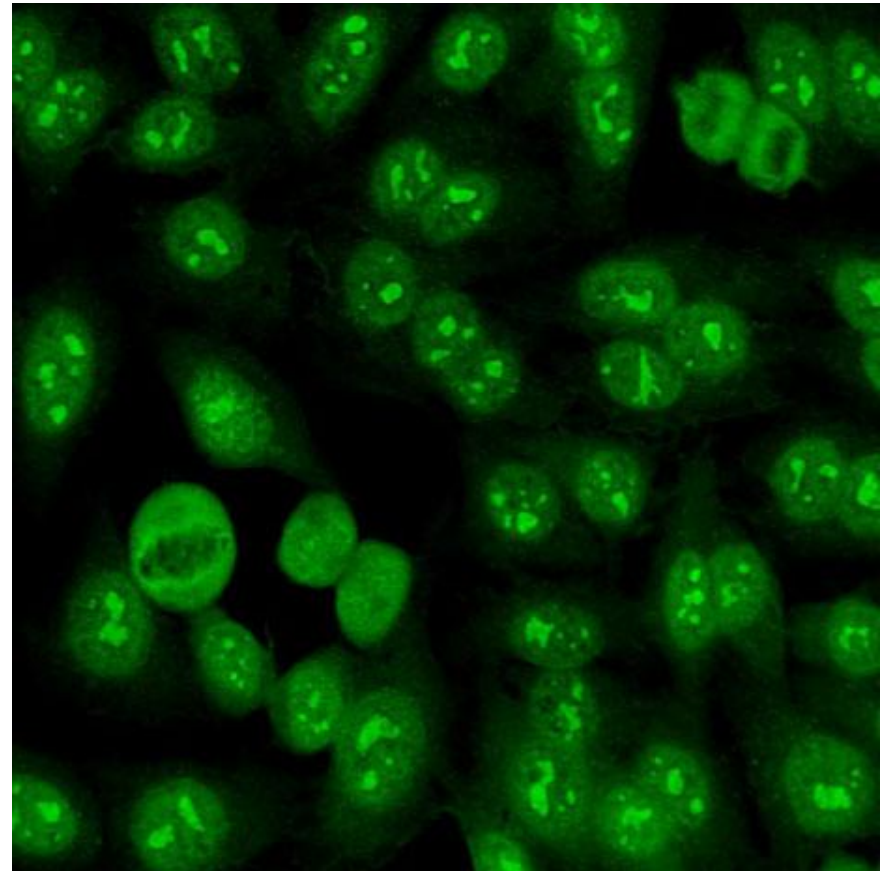
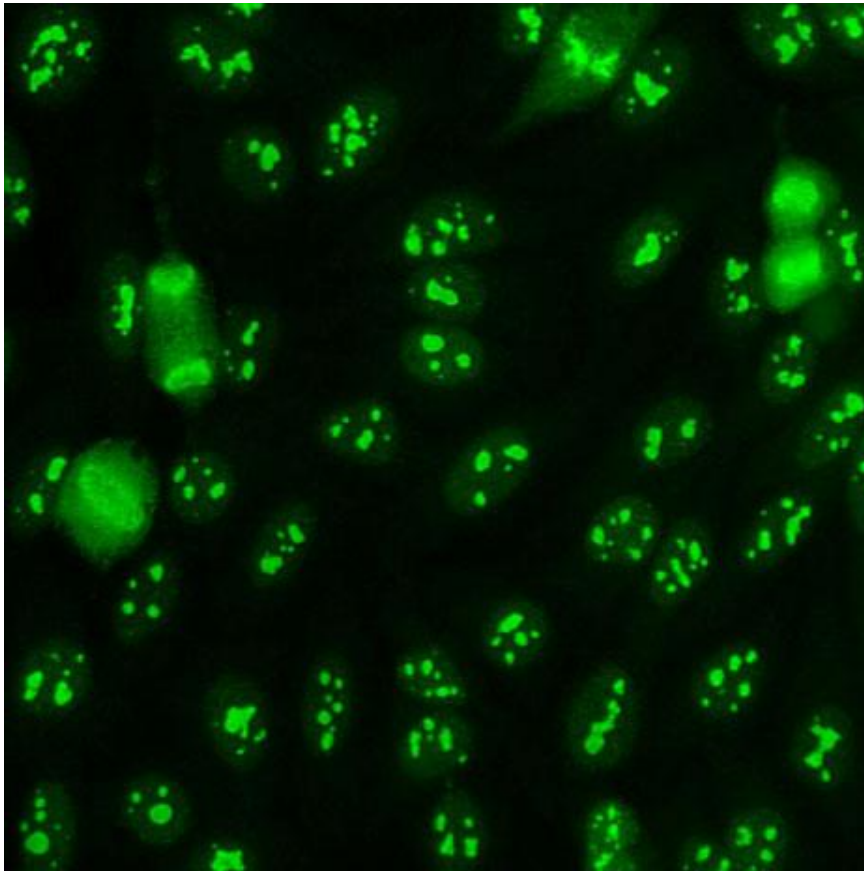
Dépistage



Aspect moucheté

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

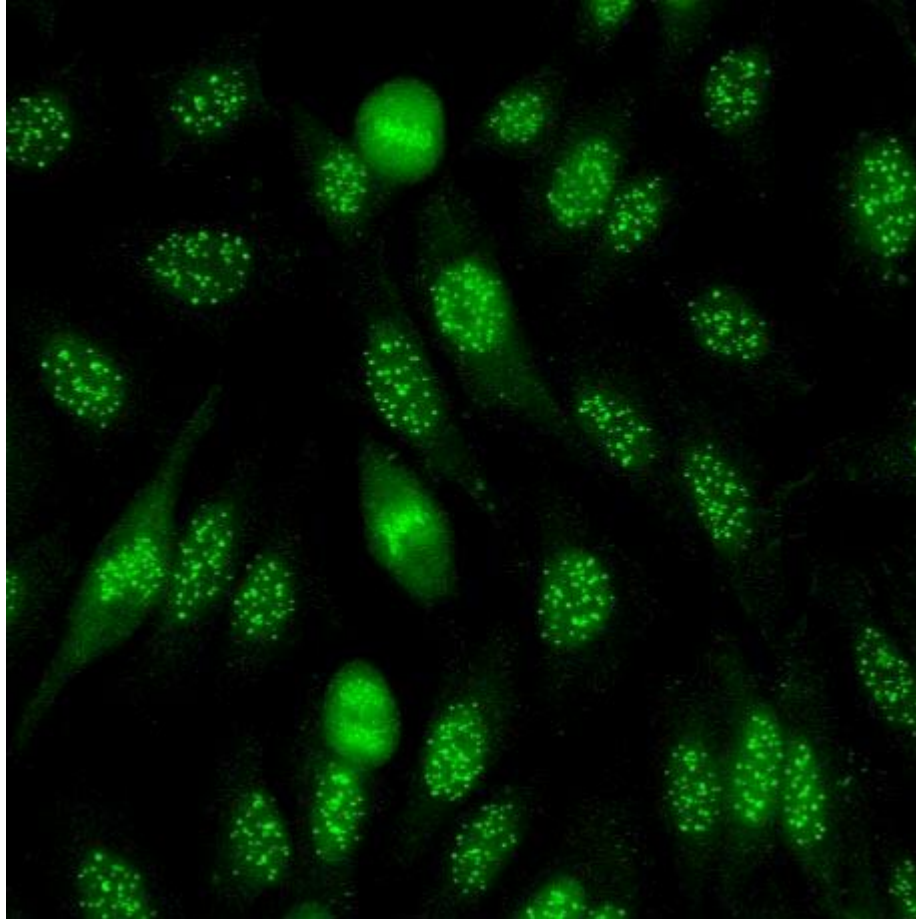
Dépistage



Aspect nucléolaire

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Dépistage



Aspect centromérique

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

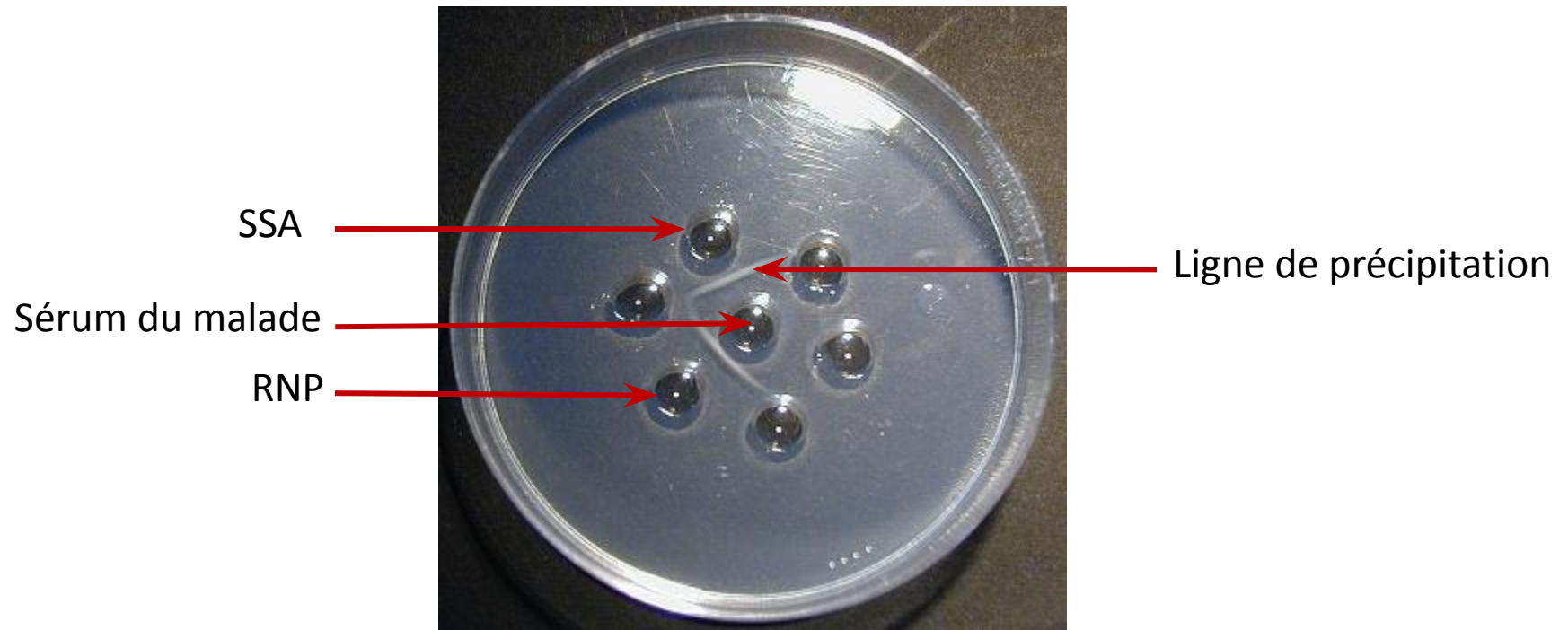
L'identification de la cible antigénique des auto-anticorps antinucléaires :

1. Anticorps dirigés contre l'ADN natif (double brin)
2. Anticorps dirigés contre les antigènes solubles du noyau
 - SSA (Sicca Syndrome A) ou Ro
 - SSB (Sicca Syndrome B) ou La
 - Sm (Smith)
 - RNP (RiboNucléoProtéine)
 - Scl70 (pour sclérodermie)

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

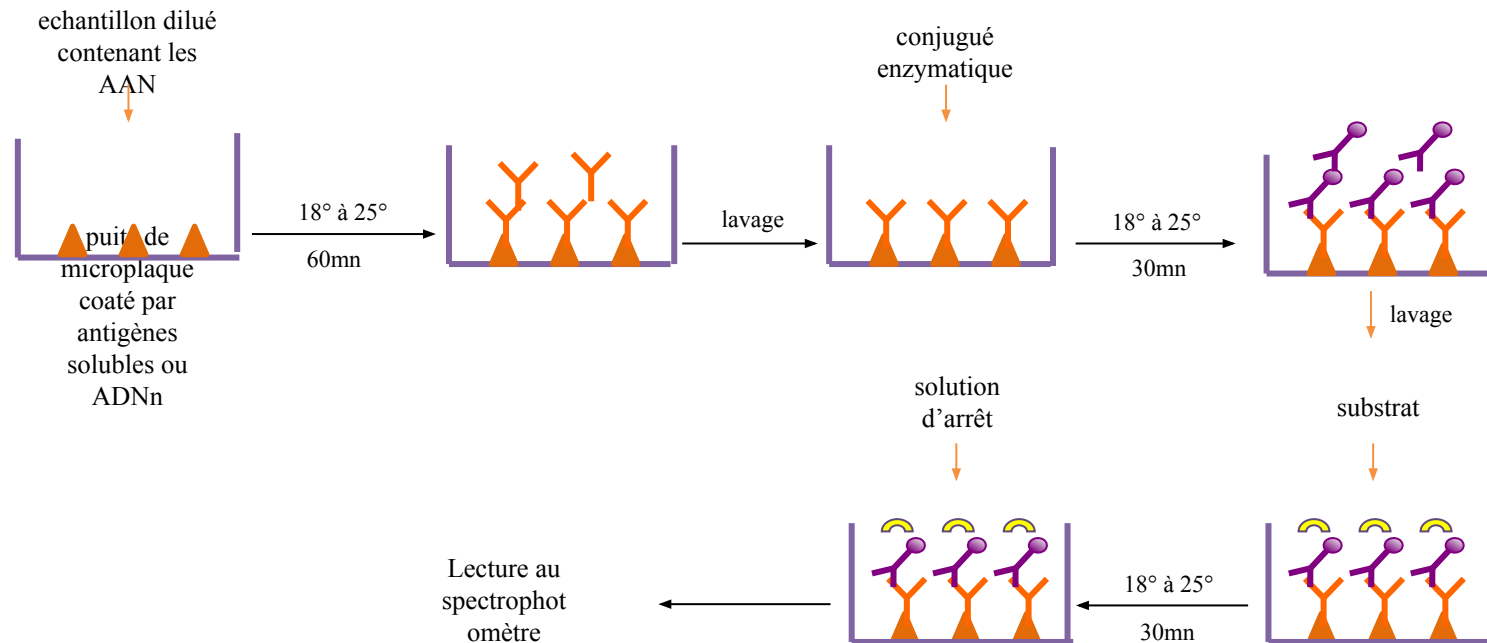
Immuno-diffusion radiale (Ouchterlony)



Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

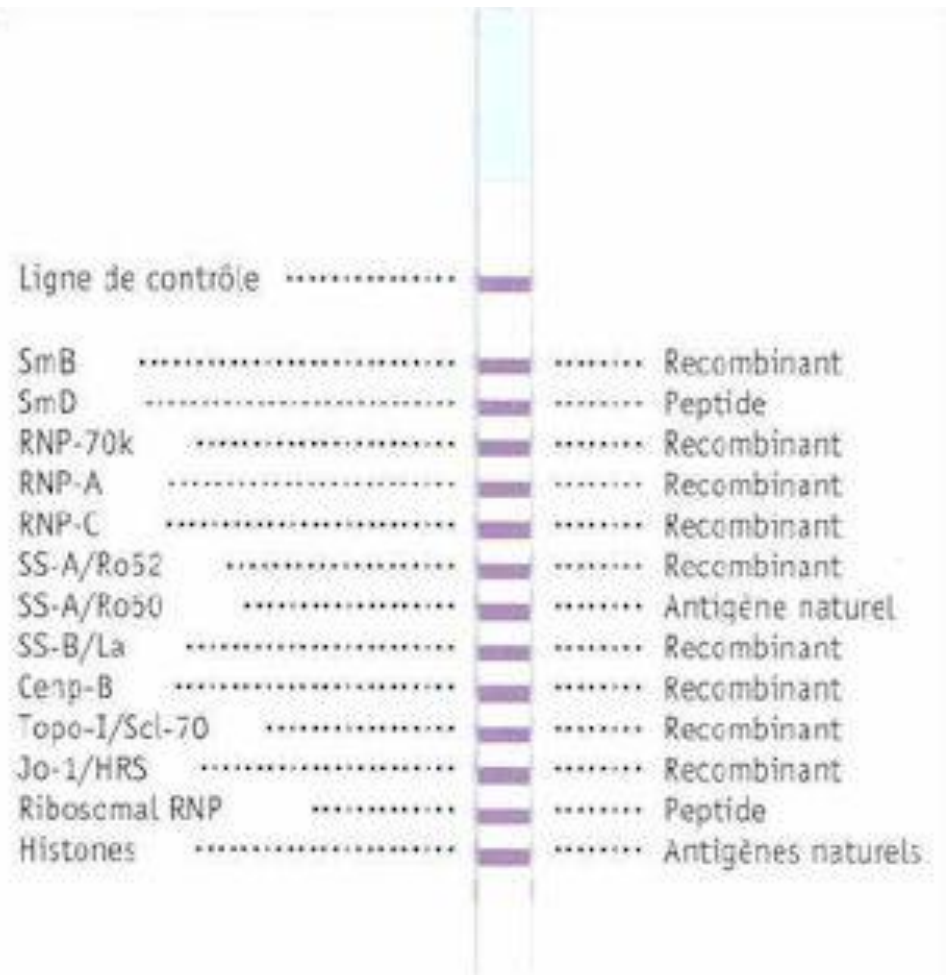
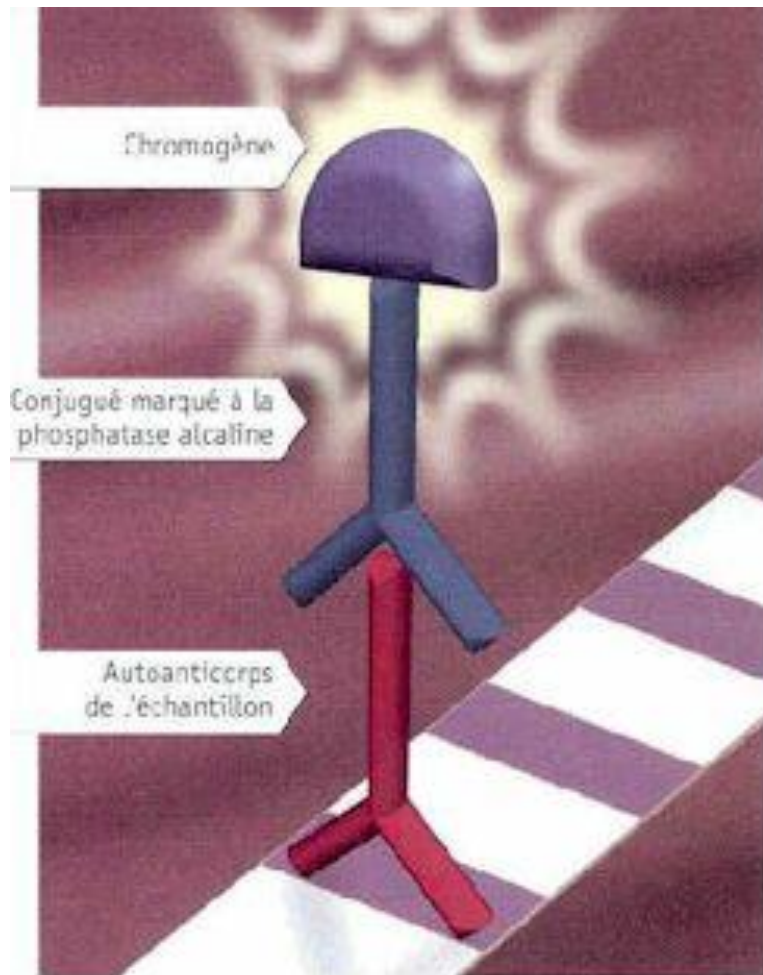
Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA)



Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

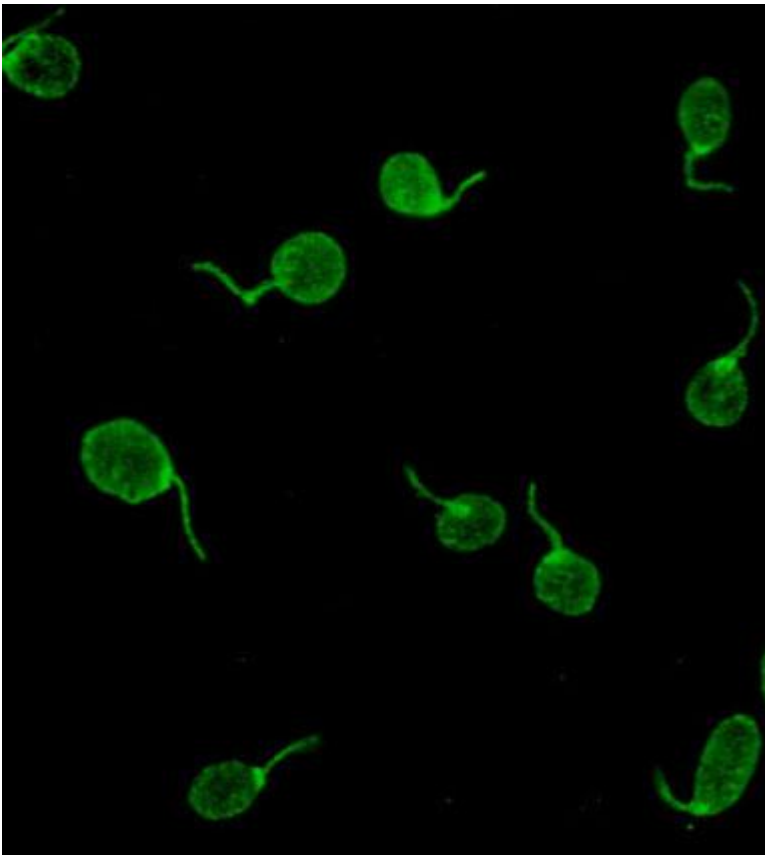
Immuno-dot



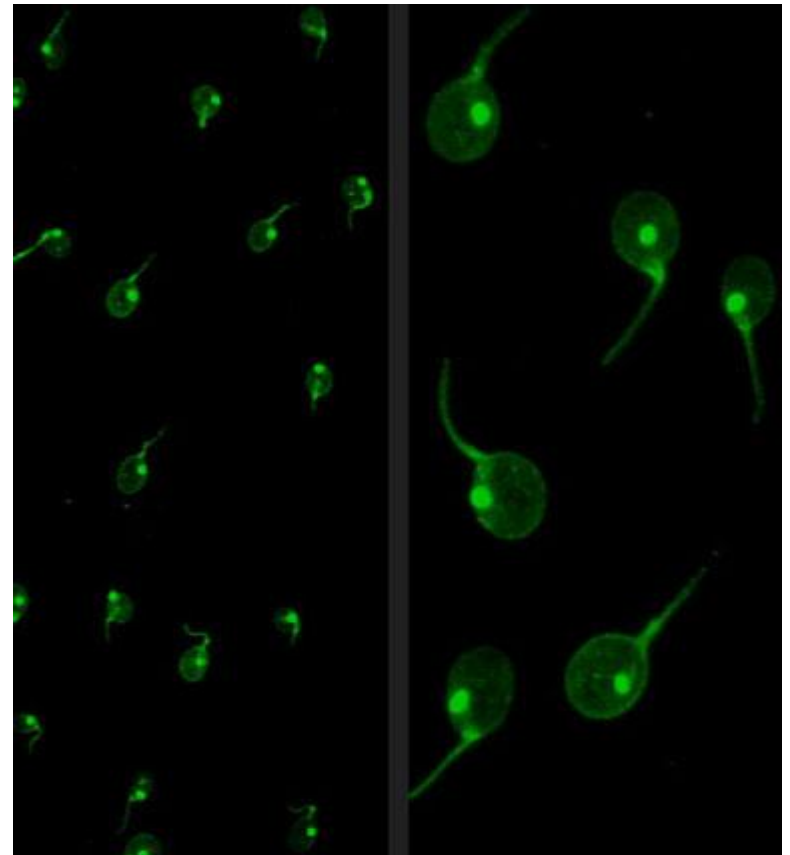
Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

IFI sur *Crithidia lucilea*



Négatif



Positif

Exemple 2 : recherche du facteur rhumatoïde

- auto-anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G
- classe Ig M en général, donc pentavalents, ce qui permet de
- les détecter par des techniques d'agglutination
 - test au latex, où on fait agir le sérum du malade sur des particules de latex recouvertes d'immunoglobuline G.
 - test de Waaler Rose, GR de moutons recouverts d'IgG
- ou par néphélométrie laser

PRINCIPALES MALADIES AUTOIMMUNES

MAI spécifiques d'organes

Système endocrinien

- Thyroïdite de Hashimoto, Maladie de Basedow
- Diabète de type 1
- Maladie d'Addison

Système neuromusculaire

- Myasthénie
- Polyneuropathies autoimmunes
- Sclérose en plaques

Foie et tube digestif

- Maladie de Biermer
- Maladie coeliaque
- Hépatites auto-immunes (HCA, CBP)

Système hématopoïétique

- Anémie hémolytique autoimmune
- Thrombopénie autoimmune
- Neutropénie autoimmune

Peau

- Pemphigus et autres maladies bulleuses
- Vitiligo

Autres

- Syndrome de Goospasture
- Myocardite rhumatismalerhumatoïde

MAI non spécifiques d'organes (systémiques)

- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Polymyosite, Dermatopolymyosite
- Sclérodermie

- Principaux Ac. dirigés contre des antigènes solubles avec leur sensibilité en % et leur spécificité (moyenne +, bonne ++, très bonne +++)
 - Anti-Sm ⇒ LED, 10%, +++
 - Anti-RNP ⇒ Connectivite mixte, 95%, +
 - Anti-SSA ⇒ LED 40%, Sjögren isolé 80%, ++
 - Anti-SSB ⇒ LED 15%, Sjögren 60%, ++
 - Anti-centromère ⇒ syndrome de CREST* 70%, ++
 - Anti-SCL70 ⇒ Sclérodermie toutes formes confondues 30%, syndrome de CREST 13%, +++

* syndrome de CREST : forme particulière de sclérodermie, avec Calcifications, Atteinte œsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasies.

fin
