

Les maladies autoimmunes

- Livre « Immunopathologie ». Collège des enseignants d'Immunologie (ASSIM). *ELSEVIER MASSON 2023*
- Médecine Interne. *MED-LINE EDITIONS*
- <https://maladie-autoimmune.fr/>
- @CRMR_RESO sur X
- @PrTmartin_RESO
- @Lupusreference



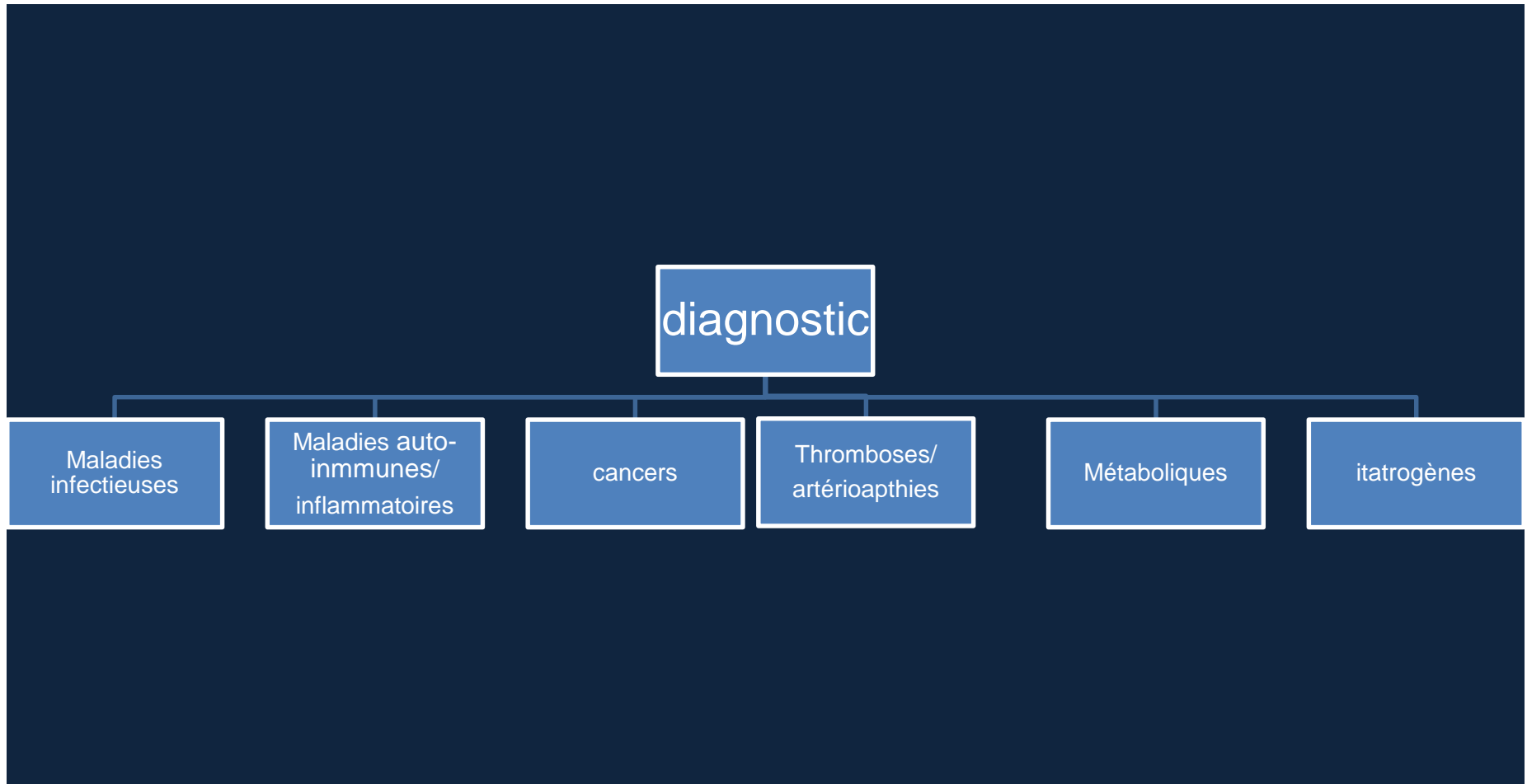
Les maladies autoimmunes

= rupture de tolérance au soi

Thierry MARTIN

Service d'Immunologie Clinique et de Médecine Interne
Centre National de Référence Maladies Auto-immunes Rares RESO
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

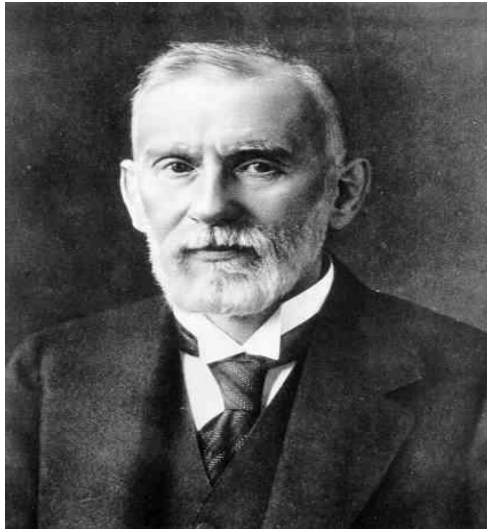
Diagnostic des maladies systémiques par classes de maladies



AUTOIMMUNITÉ

Horror autotoxicus !

Paul Ehrlich



Paul Ehrlich was undoubtedly one of the geniuses of his time. He could well be regarded as the father of haematology, immunology, chemotherapy and pharmacology, and is particularly remembered for the first effective cure for syphilis. He was the first to relate chemical structure with function successfully. He shared the 1908 Nobel Prize for physiology or medicine with Elya Mechnikov. Among medical scientists of his generation Ehrlich was probably the most original, stimulating, and successful. The fruitfulness of his concepts initiated advances in all fields of biomedical research to which they were applied. Hematology became a recognized discipline through his pioneering studies of dye reactions on red and white blood cells.

I. Classification des maladies autoimmunes (MAI)

II. Facteurs favorisant des MAI

A. Facteurs génétiques

B. Facteurs environnementaux

III. Mécanismes effecteurs des MAI

IV. Valeur prédictive des autoAC

V. Généralités sur les traitements

Une maladie auto-immune ?

- ✓ Auto-anticorps
- ✓ Association HLA
- ✓ Modèles animaux
- ✓ Absence d'autre cause ?
- ✓ Histologie ?
- ✓ Efficacité des traitements ?



I. Classification des maladies autoimmunes

MAI spécifiques d'organes:

- **glandes endocrines:** thyroïdites, maladie de Basedow, maladie d'Addison
diabète insulino-dépendant (type 1)
- **tractus gastro-intestinal :** anémie de Biermer,
- **rein:** syndrome de Goodpasture
- **muscle:** myasthénie, myosites,
- **oeil:** ophtalmie sympathique, uvéite
- **peau:** pemphigus, pemphigoïde bulleuse, vitiligo, psoriasis
- **système nerveux:** Guillain-Barré, sclérose en plaque
- **foie:** hépatites aiguës, hépatites chroniques actives, cirrhose biliaire primitive
- Anémies hémolytiques, leucopénies, thrombopénies auto-immunes

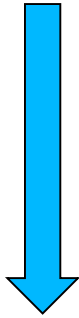
MAI non spécifiques d'organes:

- Lupus érythémateux systémique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Sjögren
- Sclérodémie
- Myosites
- Vascularites

Organ-specific autoimmune diseases
Type 1 diabetes mellitus
Goodpasture's syndrome
Multiple sclerosis Crohn's disease Psoriasis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune hemolytic anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis
Systemic autoimmune diseases
Rheumatoid arthritis
Scleroderma
Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis

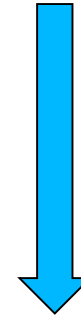
Figure 15.11 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Systeme immunitaire adaptatif



✓ **Maladie autoimmune**

Systeme immunitaire inné



✓ **Maladie autoinflammatoire**

CLASSIFICATION: AUTOIMMUNE DISEASES (AD) : 6-7%

Clinico-pathology

Systemic AD : LED, Sjogren, Scleroderma,

Dermatomyositis, Polymyositis

Organ / tissue specific

Endocrinology: T1D, Hashimoto's,
Thyroiditis Addison

Gastro enterology :Coeliac Diseases ,
Crohn,

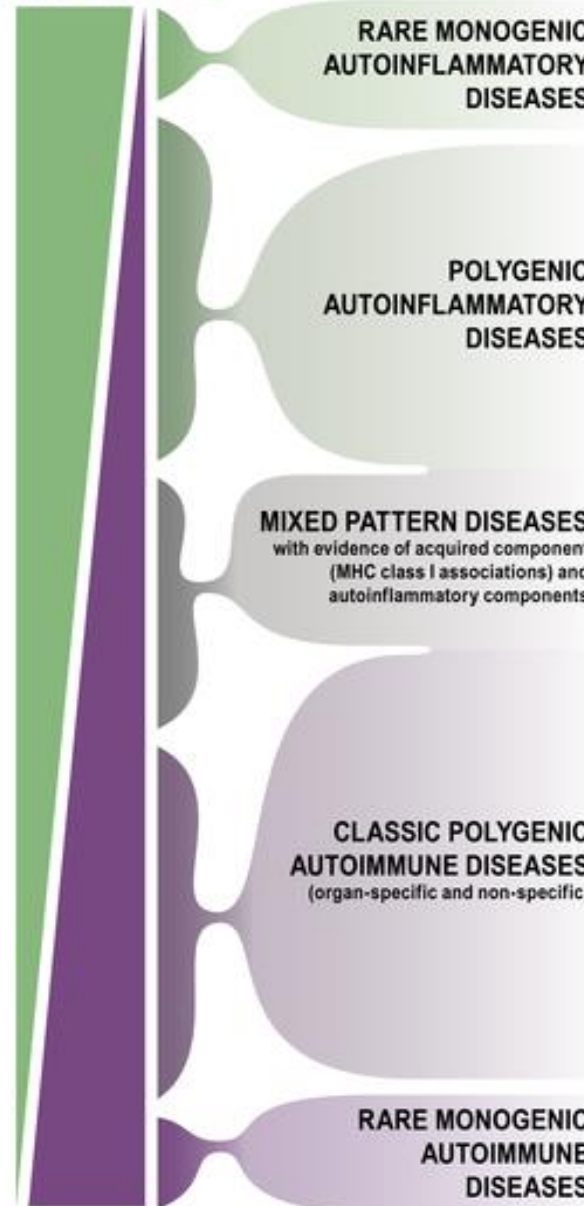
Dermatology Pemphigus

vulgaris, Vitiligo

Haematology: HA, TIP

Neurology: Myasthenia

AUTOINFLAMMATORY



RARE MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES

FMF, TRAPS, HIDS, PAPA
Blau syndrome (uveitis)

POLYGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES

Crohn disease, ulcerative colitis
Degenerative diseases, e.g. osteoarthritis
Gout/pseudogout/other crystal arthropathies
Some categories of reactive arthritis and Psoriasis/psoriatic arthritis (no MHC associations)
Self-limiting inflammatory arthritis including diseases clinically presenting as RA
Storage diseases/congenital diseases with associated tissue inflammation
Non-antibody associated vasculitis including giant cell and Takayasu arteritis
Idiopathic uveitis
Acne and acneform associated diseases
Some neurological diseases, e.g. acute disseminated encephalomyelitis
Erythema nodosum associated disease, including sarcoidosis

MIXED PATTERN DISEASES with evidence of acquired component (MHC class I associations) and autoinflammatory components

Ankylosing spondylitis
Reactive arthritis
Psoriasis/psoriatic arthritis
Behcet Syndrome
Uveitis (HLA-B27 associated)

CLASSIC POLYGENIC AUTOIMMUNE DISEASES (organ-specific and non-specific)

Rheumatoid arthritis
Autoimmune uveitis (sympathetic ophthalmia)
Coeliac disease
Primary biliary cirrhosis
Autoimmune gastritis/pernicious anaemia
Autoimmune thyroid disease
Addison disease
Pemphigus, pemphigoid, vitiligo
Myasthenia gravis
Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma
Goodpasture syndrome
ANCA associated vasculitis
Type 1 diabetes
Sjogren syndrome
Systemic lupus erythematosus

RARE MONOGENIC AUTOIMMUNE DISEASES

ALPS, IPEX, APECED

AUTOIMMUNE



Modèles expérimentaux de MAI

Modèle animal	Équivalent humain	Antigène inducteur
Maladies autoimmunes spontanées		
Souris diabétique non obèse (NOD)	Diabète sucré insulino-dépendant	inconnu
Souris F1 (NZBXNZW)	Lupus érythémateux disséminé	inconnu
Poulet souche obèse	Thyroïdite d'Hashimoto	Thyroglobuline
Souris SKG	PR	
Maladies autoimmunes induites expérimentalement		
Myasthénie auto-immune expérimentale	Myasthénie	récepteur de l'acétylcholine
Encéphalomyélite auto-immune expérimentale	Sclérose en plaque	protéine basique de la myéline
Thyroïdite auto-immune expérimentale	Thyroïdite d'Hashimoto	thyroglobuline
Arthrite auto-immune	Polyarthrite rhumatoïde	<i>M. tuberculosis</i> (protéoglycanes)

II. Facteurs favorisant les MAI :

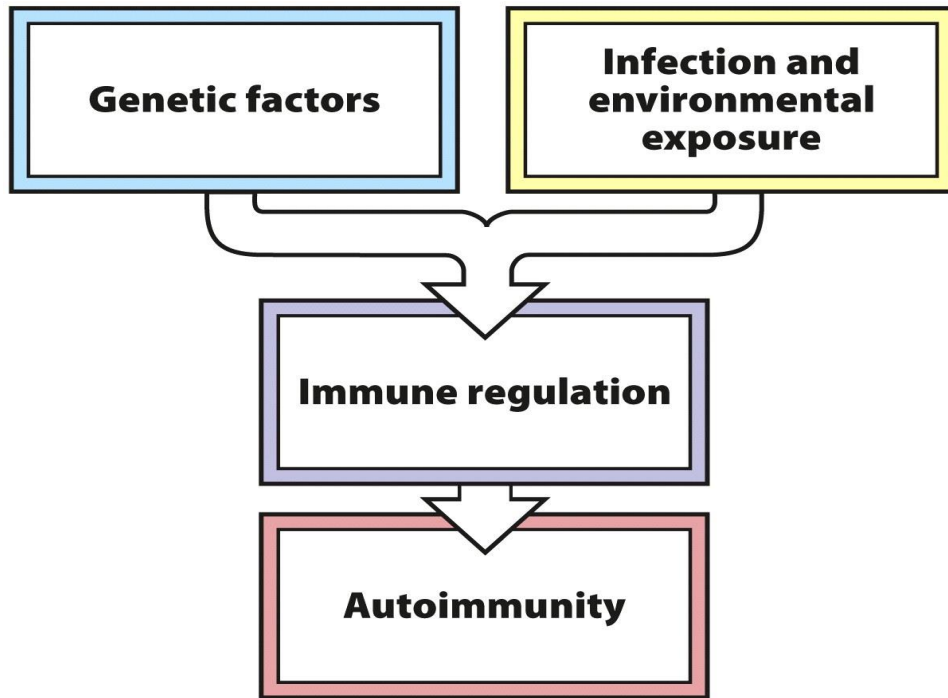
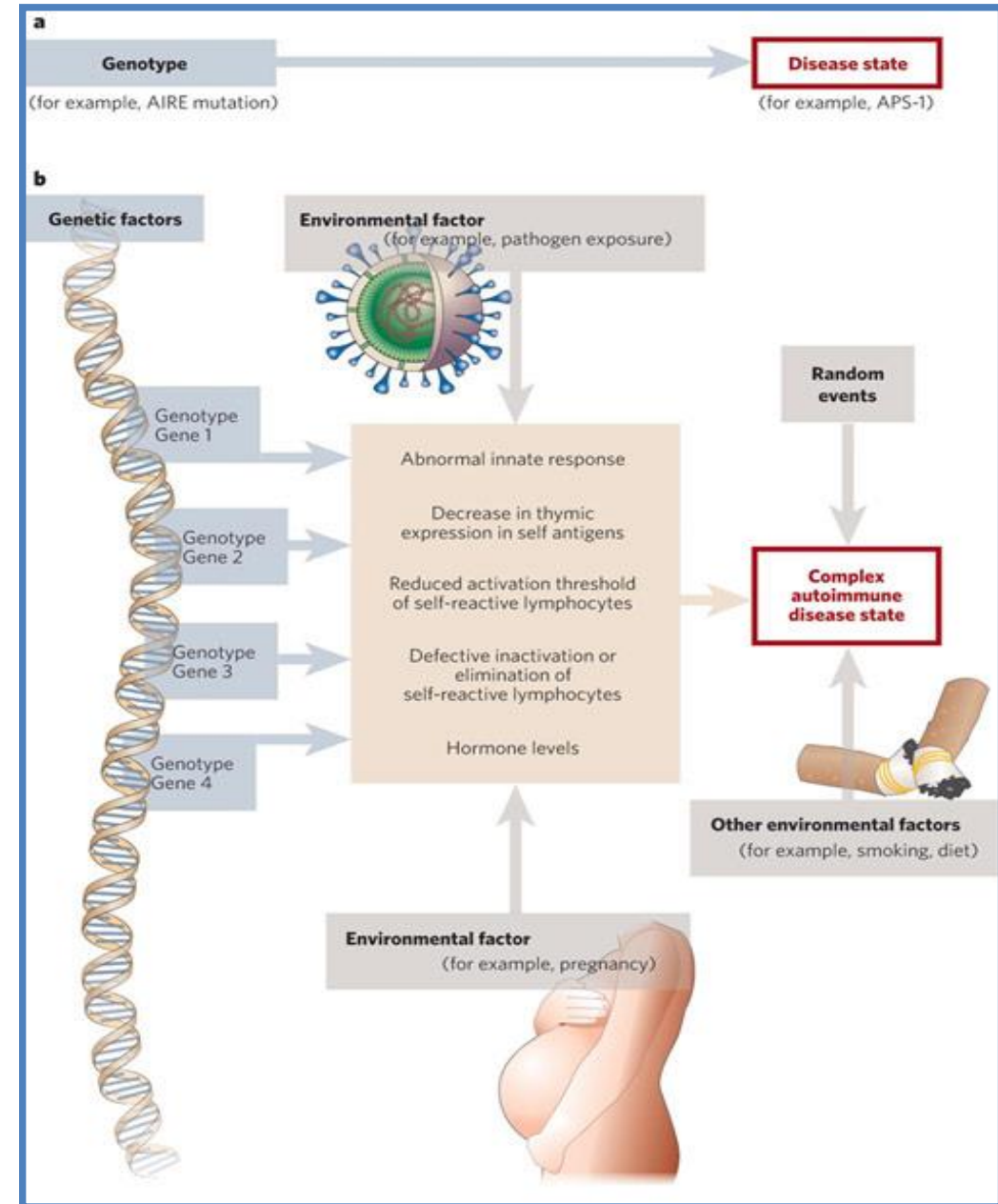


Figure 15.3 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

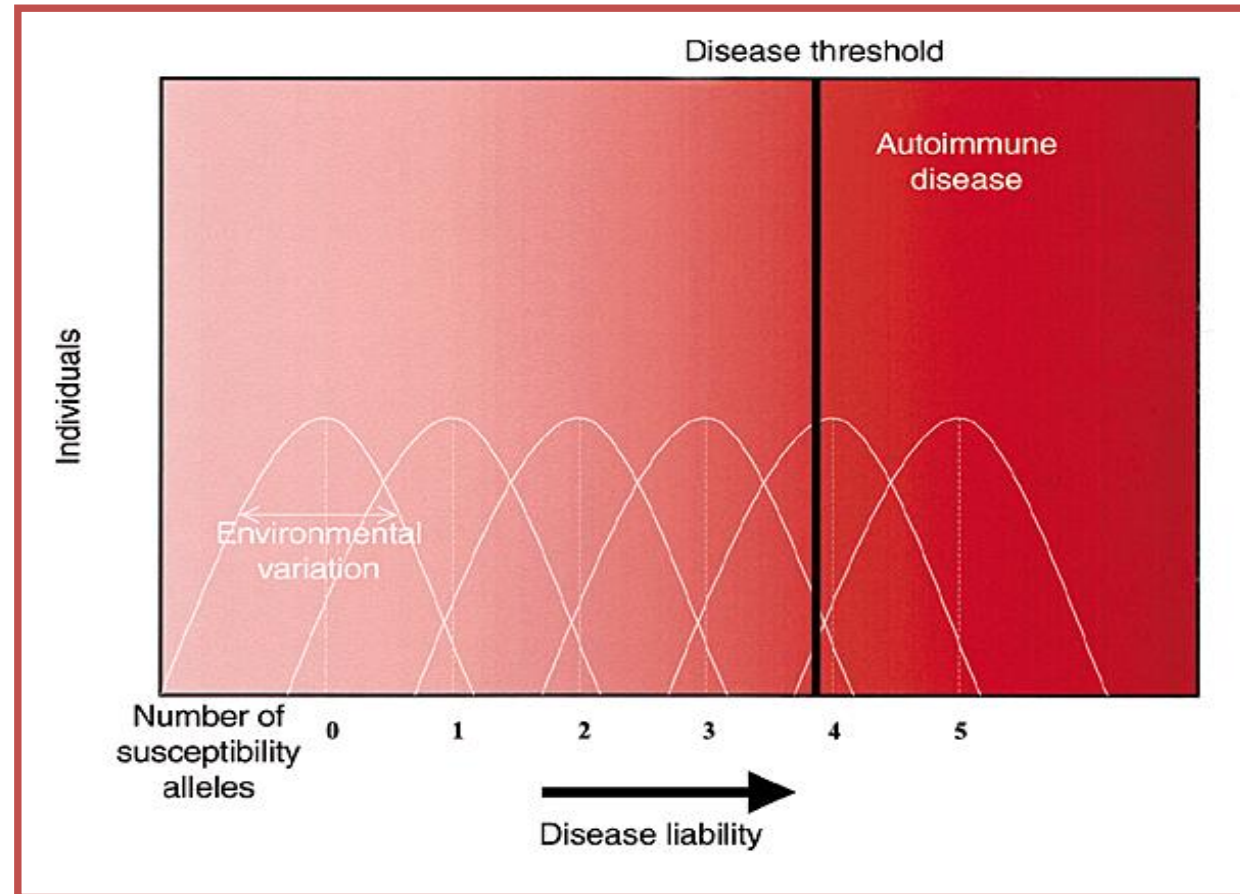




Disease	Female:male ratio
Addison's disease	12.3:1
Ankylosing spondylitis	1:3
Antiphospholipid antibodies	9:1
Autoimmune myocarditis	1:1.2
Autoimmune thrombocytopenic purpura	2:1
Autoimmune uveitis	1:1
Beçhet disease	1:1
Celiac disease	1.8–3.3:1
Chronic active hepatitis	7.5–8:1
Crohn's disease	0.45–3:1
Grave's disease	3.5–7.2:1
Guillain–Barré syndrome	0.45–0.9:1
Hashimoto thyroiditis	5.2–50:1
Mixed connective tissue disease	8:1
Multiple sclerosis	1.8–4.3:1
Myasthenia gravis	1.6–3:1
Pernicious anemia	2:1
Polymyositis/dermatomyositis	2:1
Primary billiary cirrhosis	7.8–10:1
Psoriasis	0.8–1.1:1
Rheumatoid arthritis	2.7–4:1
Scleroderma	3–11.8:1
Sjögren's syndrome	4–20:1
Systemic lupus erythematosus	7.4–9:1
Type 1 diabetes mellitus	0.9–2:1
Ulcerative colitis	1:1
Vitiligo	1.1:1

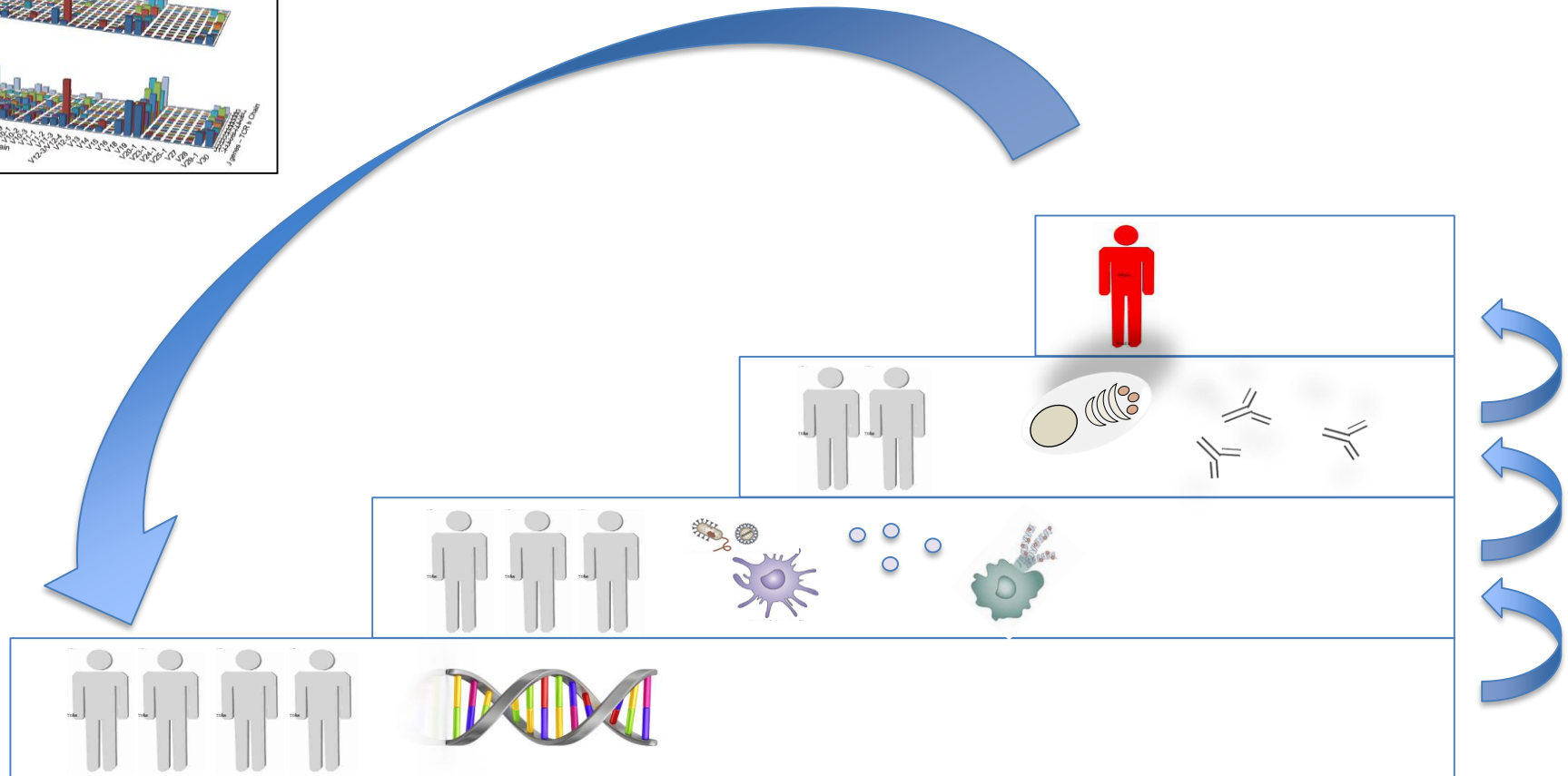
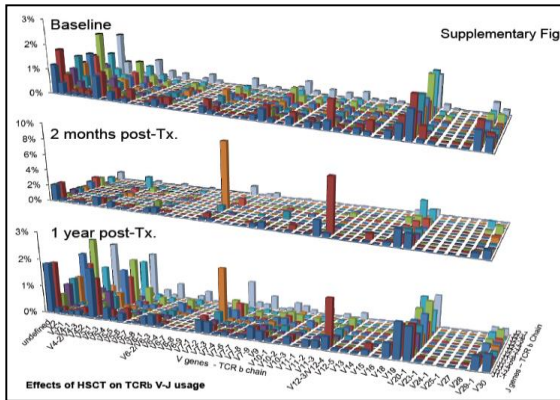
II. Facteurs favorisant les MAI :

Rupture de tolérance
Maladie autoimmune



Wanstrat et coll, Nature Immunology, 2001

Autoimmune disease: a multistep process



II. Facteurs favorisant les MAI :



A. Facteurs génétiques :

- **Maladies autoimmunes monogéniques :**

- ✓ Défaut du gène AIRE : APECED (polyendocrinopathie) → défaut de tolérance centrale des LT

- ✓ Mutation du gène Foxp3 : syndrome IPEX (polyendocrinopathie, liée à l'X) → défaut de production de LTreg → défaut de tolérance périphérique

- ✓ Mutation de Fas : syndrome ALPS (syndrome lymphoprolifératif auto-immun) → défaut d'apoptose

II. Facteurs favorisant les MAI :

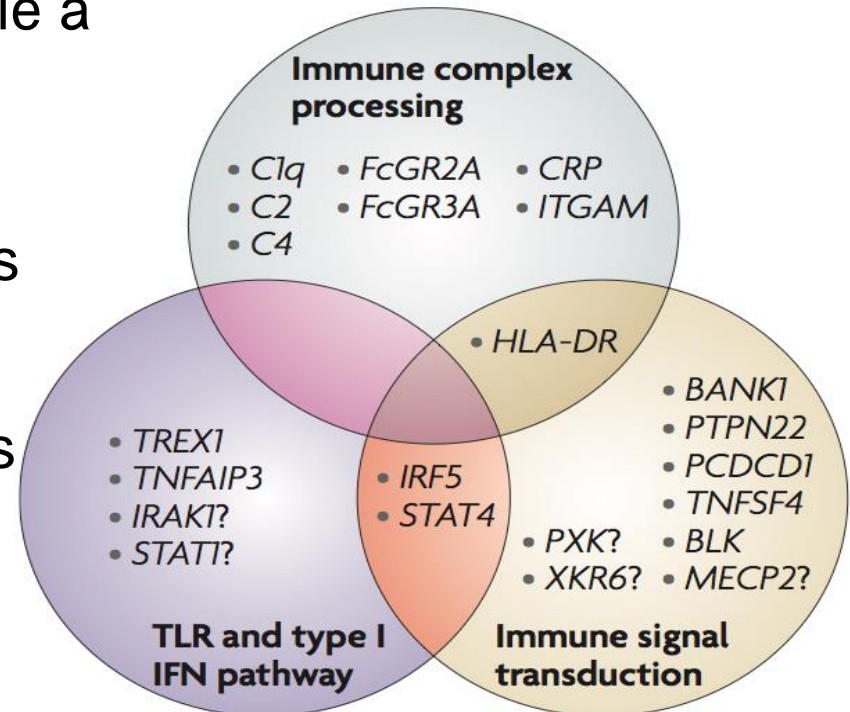


A. Facteurs génétiques :

- **Maladies autoimmunes polygéniques : gènes en cause très nombreux → peu d'intérêt en clinique**

- ✓ Gènes du CMH (ex : HLA-B27 associé à spondylarthrite ankylosante)
- ✓ Autres gènes : ex du **LUPUS** :

- Clairance des complexes immuns
- Immunité innée (TLR, IFN I)
- Transduction du signal lors de l'activation des cellules immunitaires



B. Facteurs environnementaux :

- Facteurs **hormonaux**
- Facteurs **médicamenteux** (Ex : anti-TNF et lupus)
- Facteurs **infectieux** :

Mimétisme moléculaire

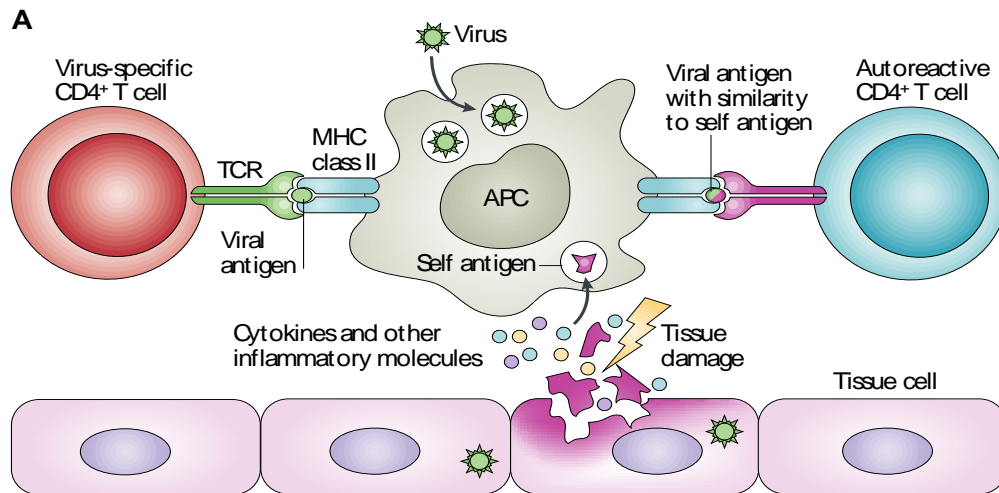


Figure 2 | **Mechanisms of infection-induced autoimmunity.** **A** | Autoreactive T cells can be activated through a mechanism of molecular mimicry that involves crossreactive recognition of a viral antigen that has similarity to self antigen. **Ba** | Microbial infection stimulates Toll-like receptors (TLRs) and other pattern-recognition receptors on antigen-presenting cells (APCs), leading to the production of pro-inflammatory mediators, which in turn can lead to tissue damage.

B. Facteurs environnementaux :

- Facteurs **infectieux** :

Stimulation des TLRs (et autres PRRs dans un contexte infectieux donc inflammatoire (activation « bystander » (spectatrice))

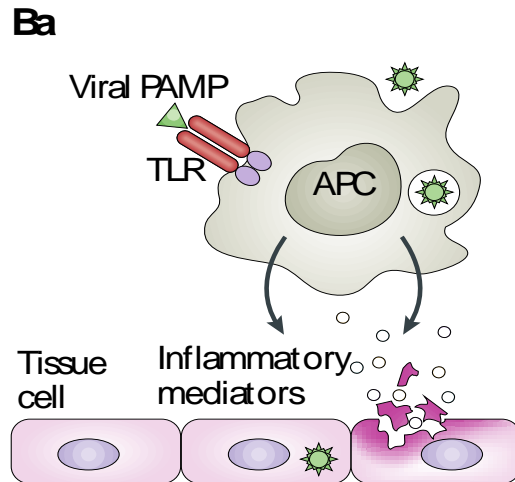


Figure 2 | **Mechanisms of infection-induced autoimmunity.** **A** | Autoreactive T cells can be activated through a mechanism of molecular mimicry that involves crossreactive recognition of a viral antigen that has similarity to self antigen. **Ba** | Microbial infection stimulates Toll-like receptors (TLRs) and other pattern-recognition receptors on antigen-presenting cells (APCs), leading to the production of pro-inflammatory mediators, which in turn can lead to tissue damage.

III. Mécanismes effecteurs :

C'est sur eux qu'on peut agir !

- Parfois la MAI peut être transférée d'un individu malade à un individu sain : ex : transfert de sérum (autoAC) ou de cellules T autoréactives

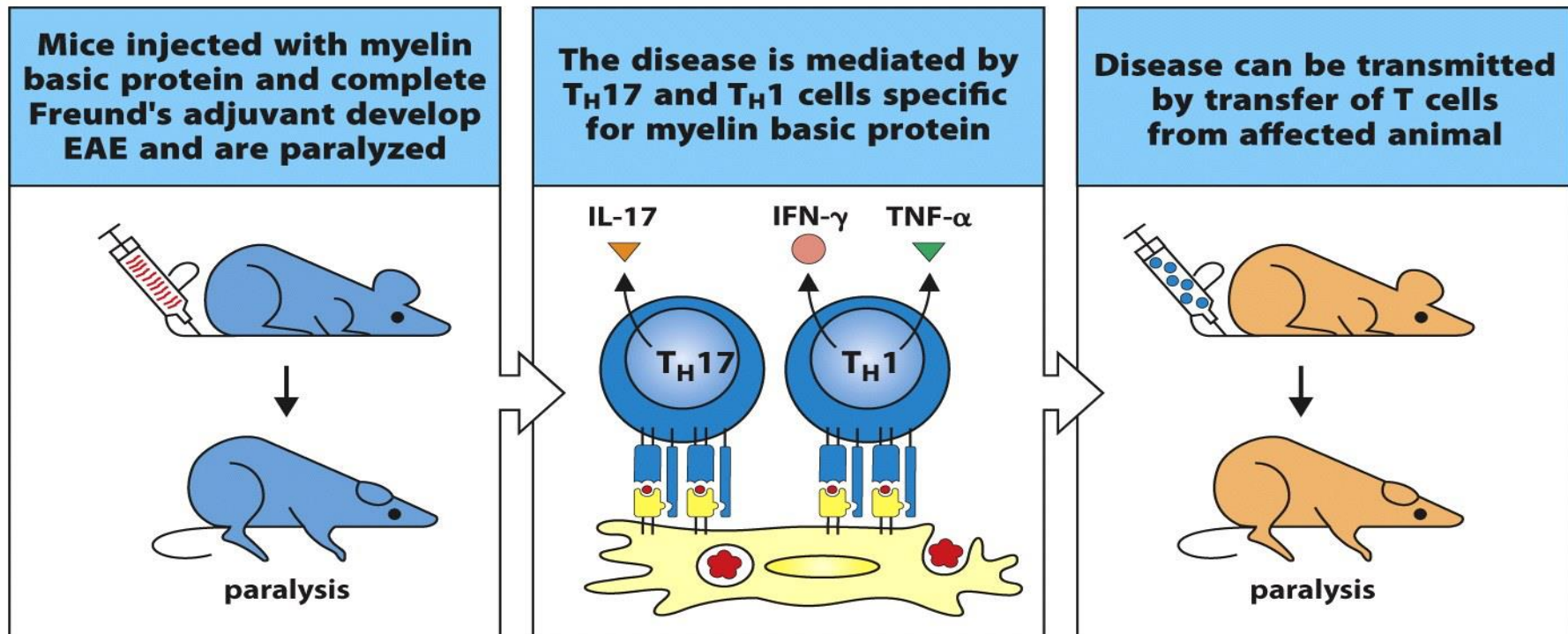


Figure 15.13 part 2 of 2 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Quizz: exemple dans l'espèce humaine ?

III. Mécanismes effecteurs :

- Les mécanismes effecteurs sont classés selon la classification des réactions d'hypersensibilité (HS II, III, IV)
- Dans beaucoup de MAI, **plusieurs mécanismes effecteurs** sont associés :
 - ex : dans la PR et le diabète de type 1, initialement classées en maladies T-dépendantes, les anticorps ont également un rôle pathogénique.
 - Ex 2 : dans le lupus, souvent classée en maladie B dépendante, les LT jouent un rôle très important, notamment en fournissant de l'aide aux LB

III. Mécanismes effecteurs :

- Souvent les MAI n'impliquent pas un seul acteur, mais engagent le système immunitaire entier (LB, LT, cellules de l'immunité innée)

Autoimmune diseases involve all aspects of the immune response			
Disease	T cells	B cells	Antibody
Systemic lupus erythematosus	Pathogenic Help for antibody	Present antigen to T cells	Pathogenic
Type 1 diabetes	Pathogenic	Present antigen to T cells	Present, but role unclear
Myasthenia gravis	Help for antibody	Antibody secretion	Pathogenic
Multiple sclerosis	Pathogenic	Present antigen to T cells	Present, but role unclear

Figure 15.16 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

III. Mécanismes effecteurs :

- Phase d'activation précoce implique peu d'autoAg
- Puis développement d'une phase chronique : inflammation chronique causée par la présence constante des autoAg → relargage de nouveaux Ag → processus destructeur du soi continu

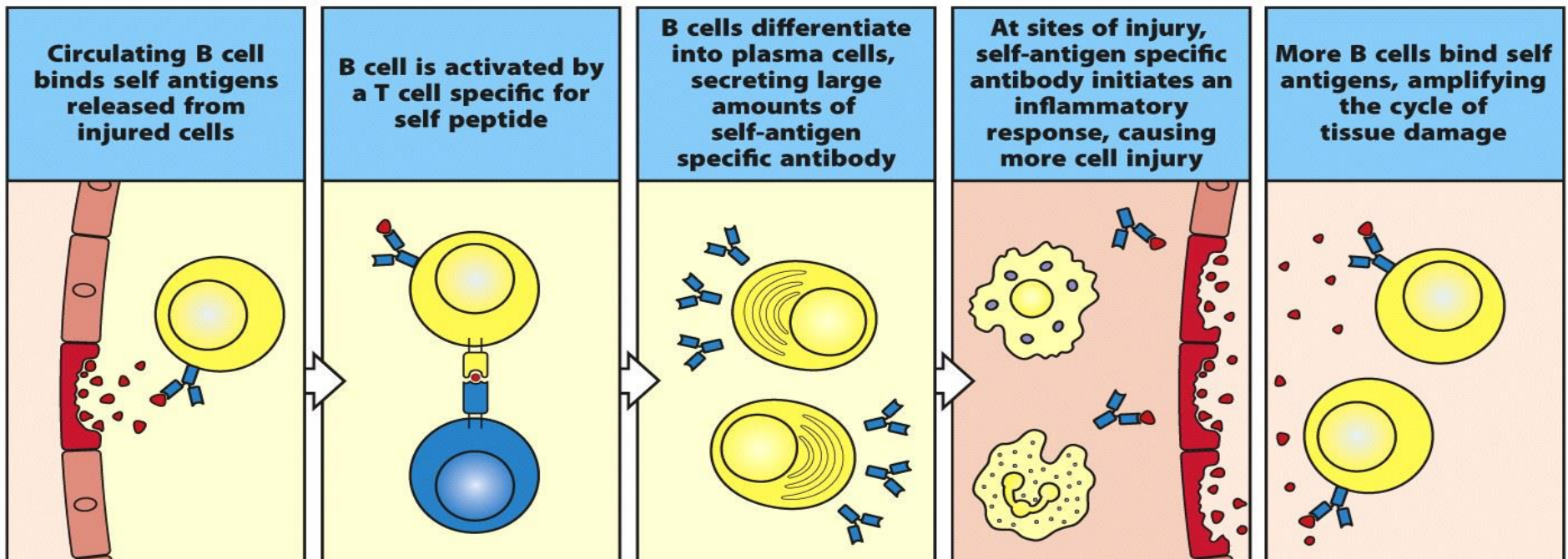


Figure 15.17 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

III. Mécanismes effecteurs :

A. Rôle des autoanticorps (HS type II) :

Some common autoimmune diseases classified by immunopathogenic mechanism		
Syndrome	Autoantigen	Consequence
Type II antibody against cell-surface or matrix antigens		
Autoimmune hemolytic anemia	Rh blood group antigens, I antigen	Destruction of red blood cells by complement and FcR ⁺ phagocytes, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet integrin GpIIb:IIIa	Abnormal bleeding
Goodpasture's syndrome	Noncollagenous domain of basement membrane collagen type IV	Glomerulonephritis, pulmonary hemorrhage
Pemphigus vulgaris	Epidermal cadherin	Blistering of skin
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell-wall antigens. Antibodies cross-react with cardiac muscle	Arthritis, myocarditis, late scarring of heart valves
Type III immune-complex disease		
Mixed essential cryoglobulinemia	Rheumatoid factor IgG complexes (with or without hepatitis C antigens)	Systemic vasculitis
Rheumatoid arthritis	Rheumatoid factor IgG complexes	Arthritis

Figure 15.19 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

A. Rôle des autoanticorps (HS type II) :

- ✓ **Destruction de cellules cibles d'autoAC :**
 - par opsonisation (via récepteurs Fc ou complément) puis phagocytose et lyse de la cellule (HSII)
 - ou par activation du complexe attaque membranaire du complément
- ✓ Anémies hémolytiques auto-immunes (autoAC anti-GR)
- ✓ Purpura thrombocytopénique auto-immun : Auto-ac anti-GpIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), d'où lyse des plaquettes

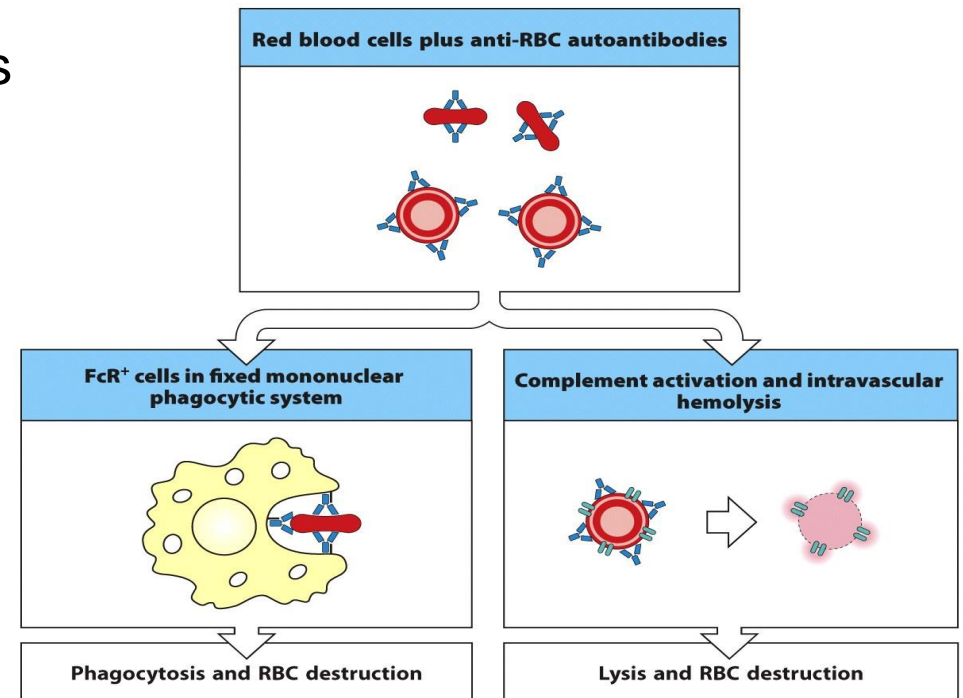


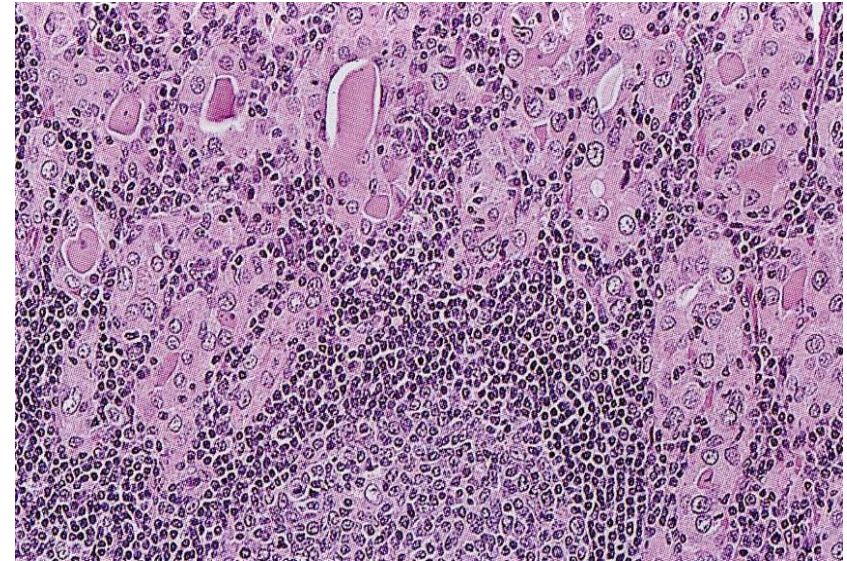
Figure 15.20 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

✓ **FIXATION SUR LES TISSUS : réaction inflammatoire :
Thyroïdite d'Hashimoto (hypothyroïdie)**

**GLANDE THYROÏDE
NORMALE**



THYROÏDITE D' HASHIMOTO



Fixation AutoAC sur AutoAg tissulaires :

- Fixe le complément :

- Libération de cytokines et mobilisation de phospholipides membranaires (généralant acide arachidonique)

- Libération de C5a

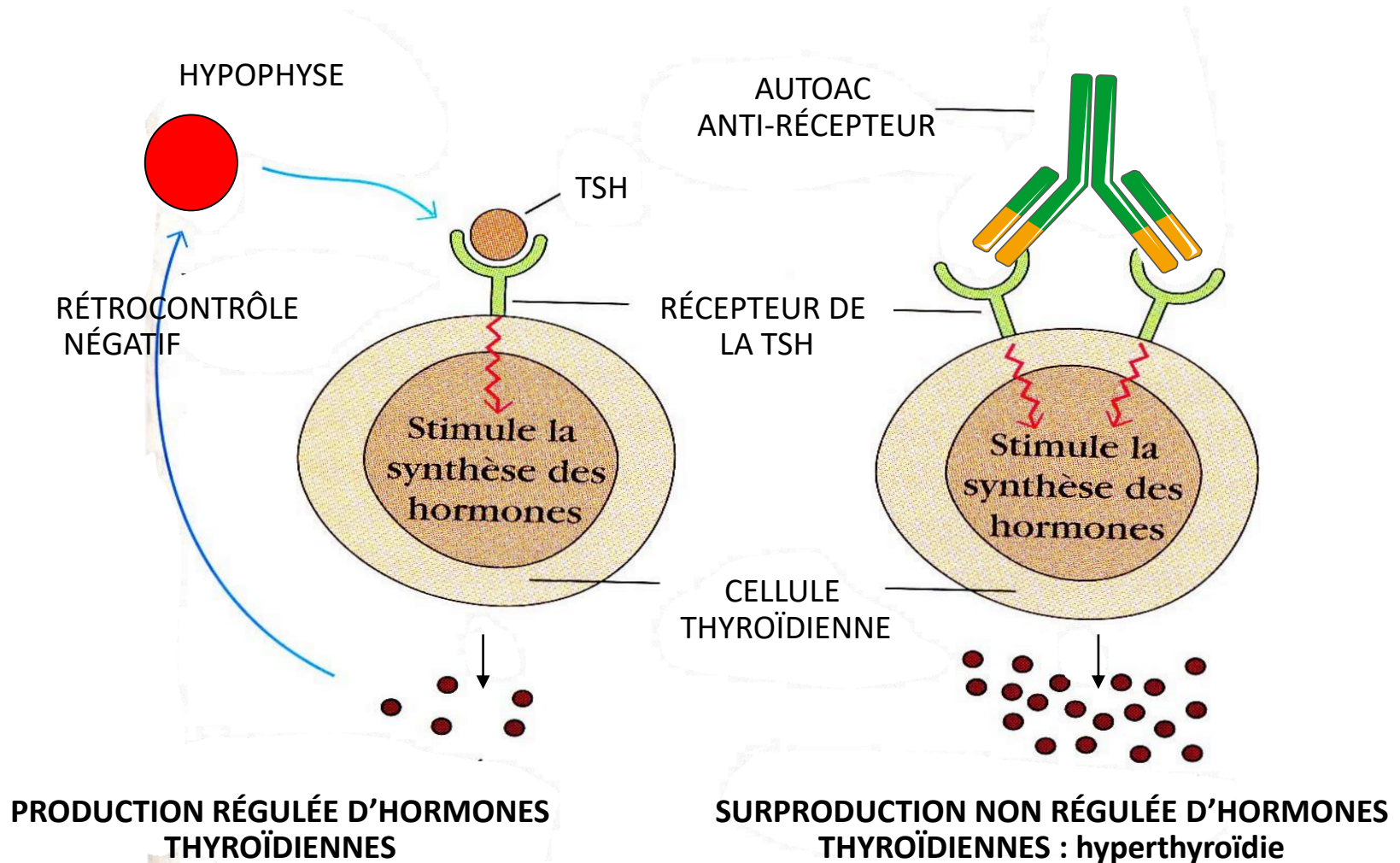
- Attraction leucocytes qui sont activés par leurs R Fc et fixent le complément sur le tissu + activation ADCC sur cellules NK par autoAC

- Formation d'un goitre et lésions tissulaires

✓ **FIXATION SUR LES RÉCEPTEURS : autoAC activateurs**
Maladie de Basedow (Grave's disease) - Hyperthyroïdie

Situation physiologique

Maladie Basedow



✓ **FIXATION SUR LES RÉCEPTEURS : autoAC bloquants**
Myasthénie

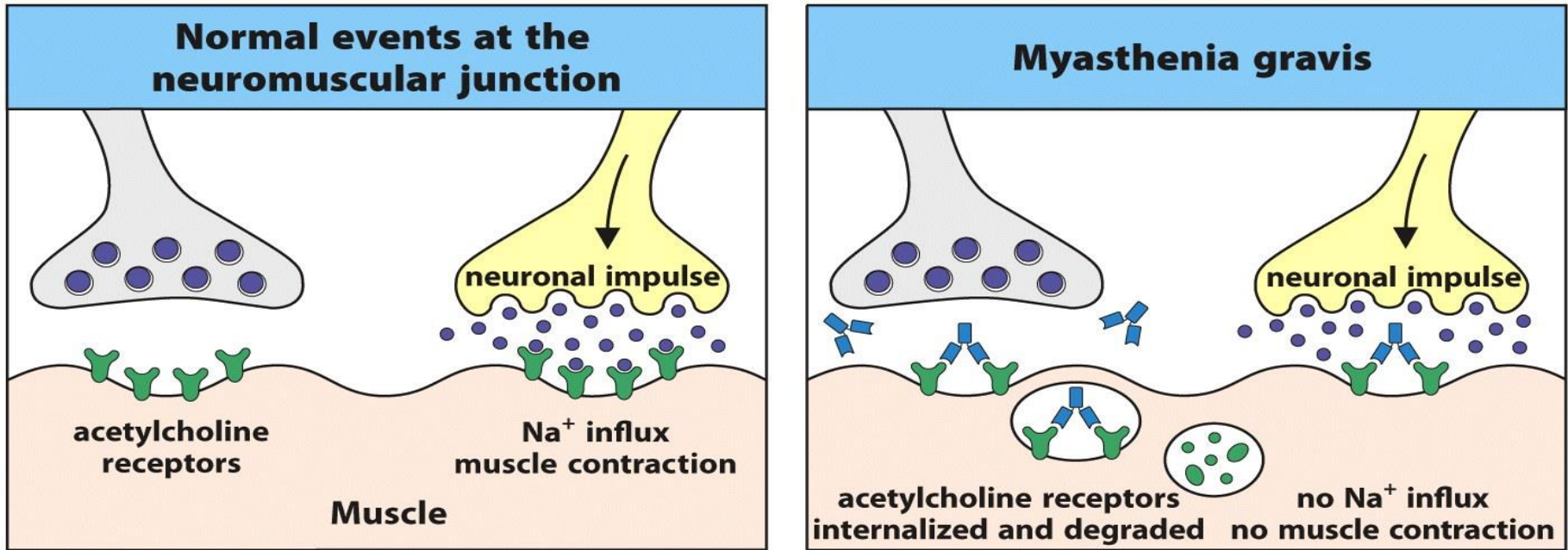


Figure 15.22 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

✓ **Fixation sur des composants de la matrice extracellulaire :
Syndrome de Goodpasture**

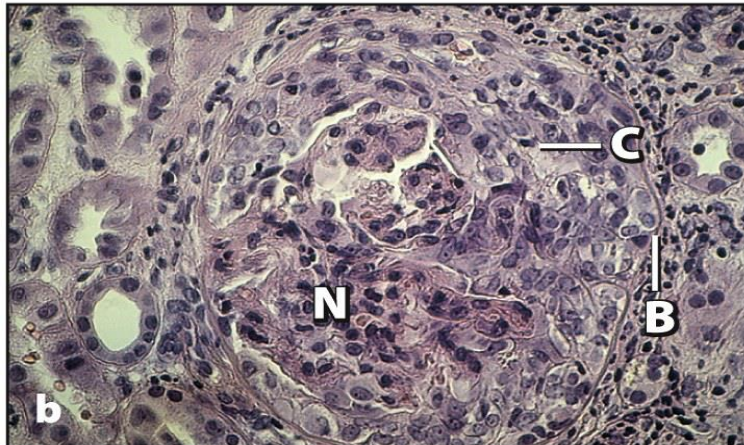
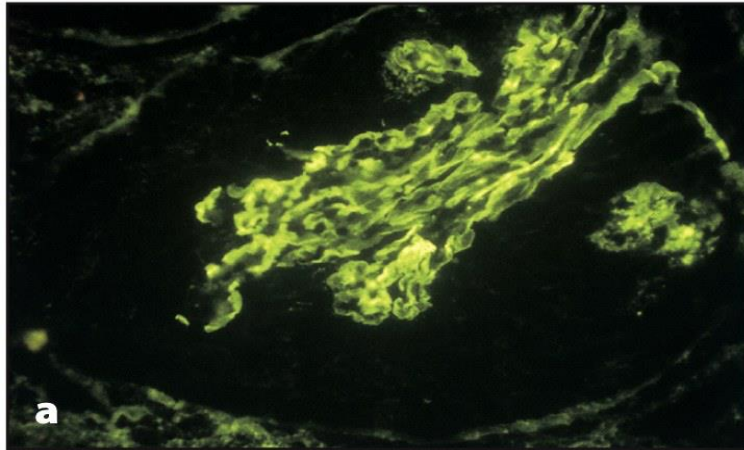


Figure 15.24 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Auto-anticorps dirigés contre le collagène type IV (chaîne α)

→ se fixent sur la membrane basale des glomérules rénaux : activation des macrophages, neutrophiles, basophiles, mastocytes (R Fc)

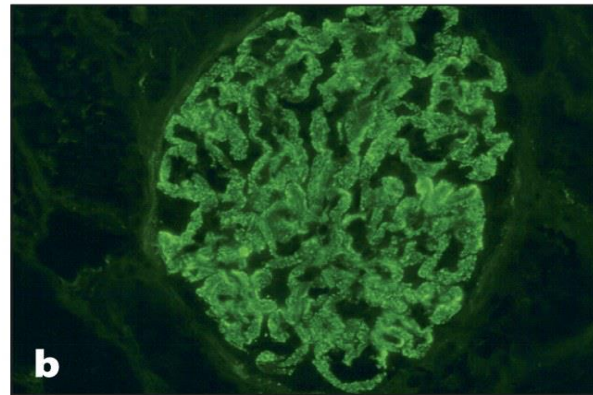
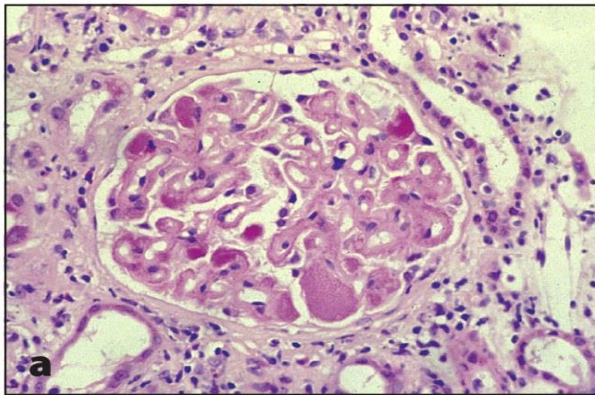
→ lésions inflammatoires et destructrices

Panel a : glomerulus stained for IgG deposition by immunofluorescence.

Panel b : hematoxylin and eosin staining of a section through a renal glomerulus shows that the glomerulus is compressed by the formation of a crescent (C) of proliferating mononuclear cells within the Bowman's capsule (B) and there is an influx of neutrophils (N) into the glomerular tuft.

A. Rôle des autoanticorps (HS type III) :

- ✓ **Complexes immuns** : produits lors de toute RI et éliminés (clairance) par GR portant R du complément et par des phagocytes portant R du complément et R Fc
- ✓ Dans certains cas, dépassement du système de clairance : ex au cours du lupus :
- ✓ Ceci conduit au dépôt de complexes immunes sur la membrane basale glomérulaire (Figure) (mais aussi articulations...) et lésions



B. Rôle des LT (HS type IV) :

Type IV T-cell-mediated disease		
Type 1 diabetes	Pancreatic β-cell antigen	β-cell destruction
Rheumatoid arthritis	Unknown synovial joint antigen	Joint inflammation and destruction
Multiple sclerosis	Myelin basic protein, proteolipid protein, myelin oligodendrocyte glycoprotein	Brain invasion by CD4 T cells, muscle weakness, and other neurological symptoms
Crohn's disease	Antigens of intestinal microbiota	Regional intestinal inflammation and scarring
Psoriasis	Unknown skin antigens	Inflammation of skin with formation of plaques

Figure 15.19 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

B. Rôle des LT (HS type IV) :

- Dans le **diabète insulino-dépendant** : les cellules β des îlots de Langerhans sont détruites par les LT CD8.

In the lower panels, islets from normal (left) and diabetic (right) mice are stained for **insulin (brown)**, which shows the β cells, and for **glucagon (black)**, which shows the α cells. Note the lymphocytes infiltrating the islet in the diabetic mouse (right) and the selective loss of the β cells (brown), whereas the α cells (black) are spared. The characteristic morphology of the islet is also disrupted with the loss of the β cells. Photographs courtesy of I. Visintin.

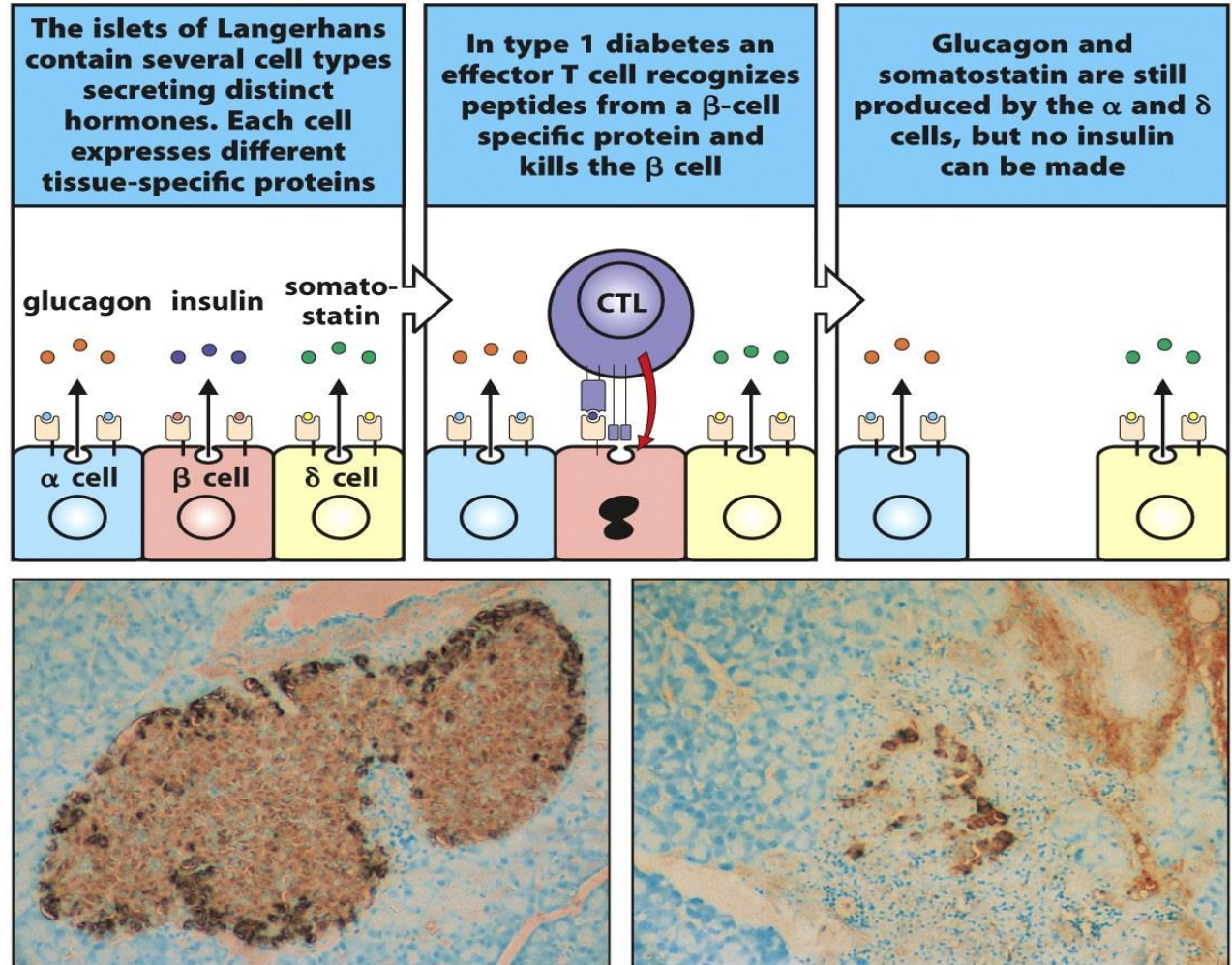
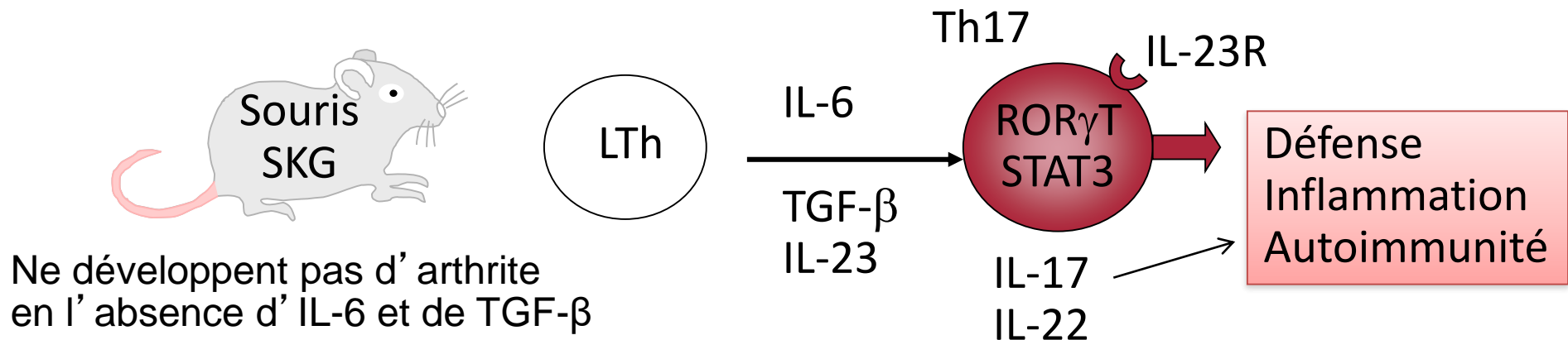


Figure 15.26 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

B. Rôle des LT (HS type IV) :

- Rôle important des LTh17 :



IL-17 dans la PR: récepteur sur de nombreuses cellules : cytokine pro-inflammatoire,
+ Activation de métalloprotéases, d'où destruction cartilage et os

IV. Valeurs prédictives des autoAC

- Diagnostic
- Valeur prédictive
- Suivi évolutif de la maladie
- Prédiction de la réponse au traitement
- **Comment rechercher les autoAC** : test de dépistage par immuofluorescence indirecte (cellules ou tissus), ELISA, immunodot, Ouchterlony.



Anomalies immunologiques spécifiques

Ac utiles au diagnostic, pronostic et suivi

Connectivites

Ac antinucléaires
FR, anti-CCP

MAI spécifiques
d'organes

Ac contre un
constituant

excepté

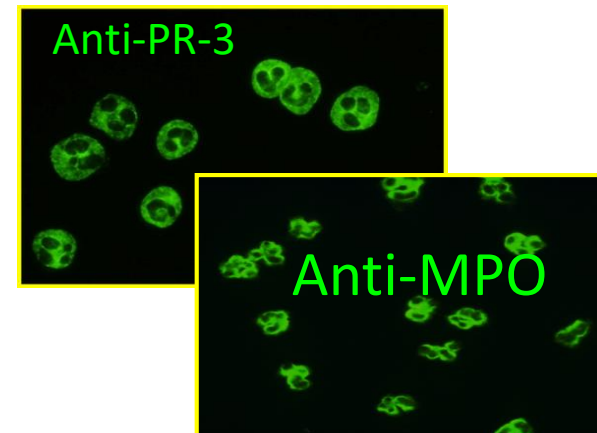
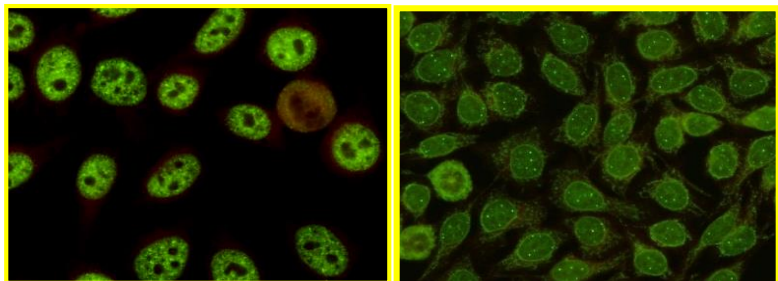
MAI du foie : Ac non
spécifiques d'organes

Vascularites
systémiques
SAPL

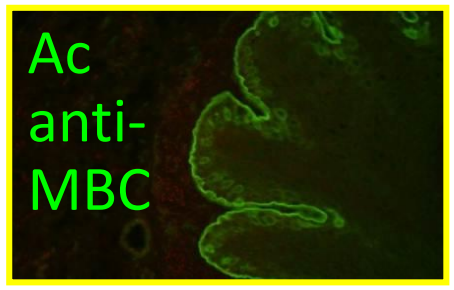
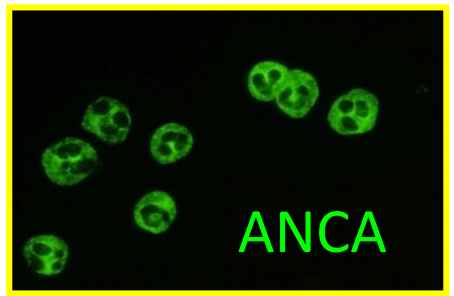
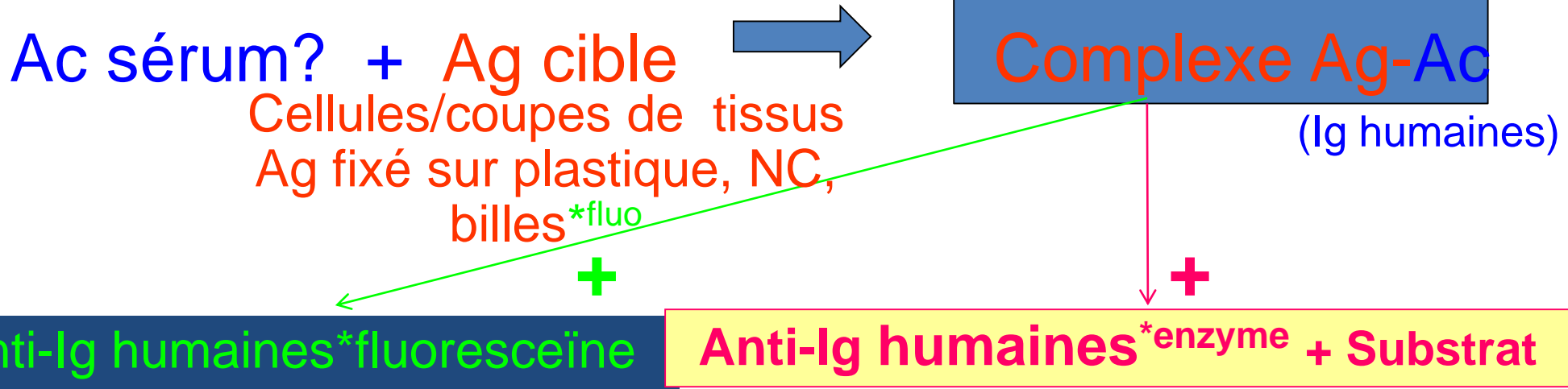
ANCA, APL

Anti-PR-3

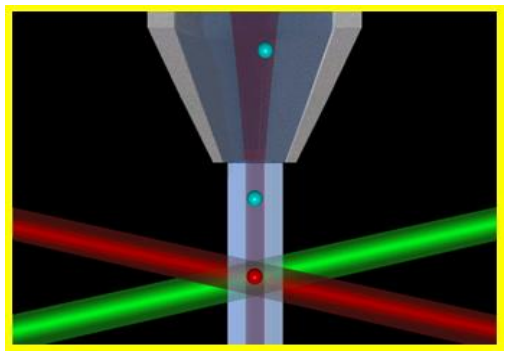
Anti-MPO



Techniques de détection des auto-anticorps

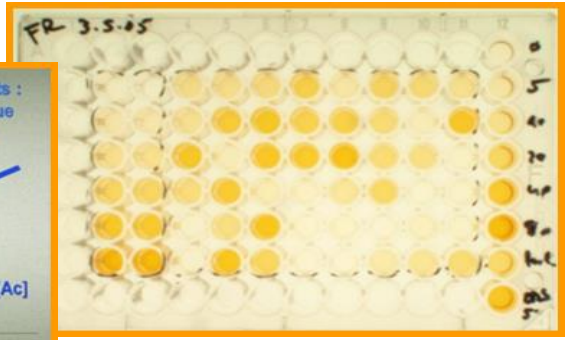


IFID

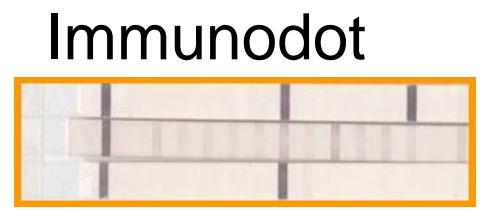
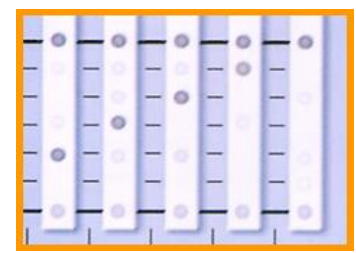


Fluorimétrie en flux

ELISA



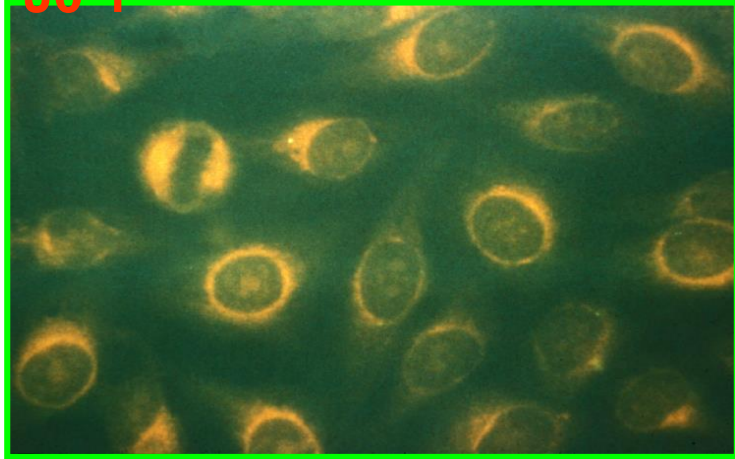
T. Immunoenzymatiques



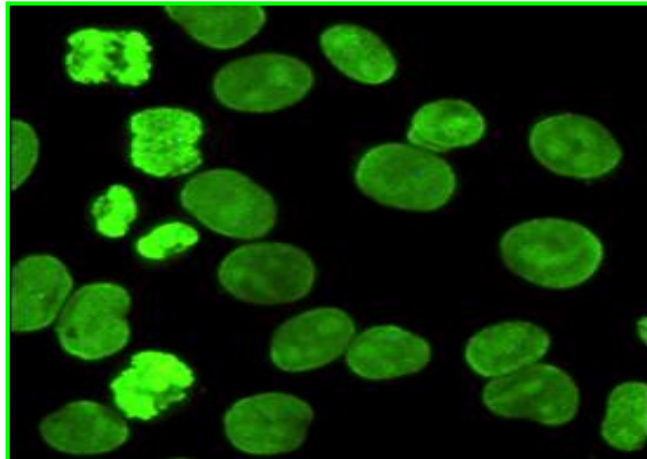
Immunodot

Immunofluorescence sur cellules HEp-2

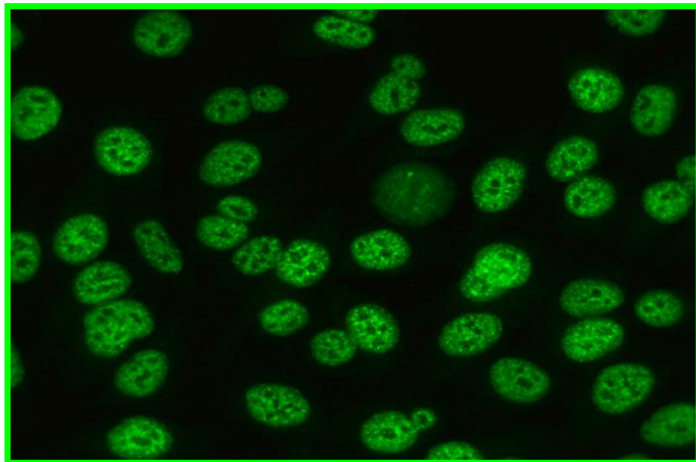
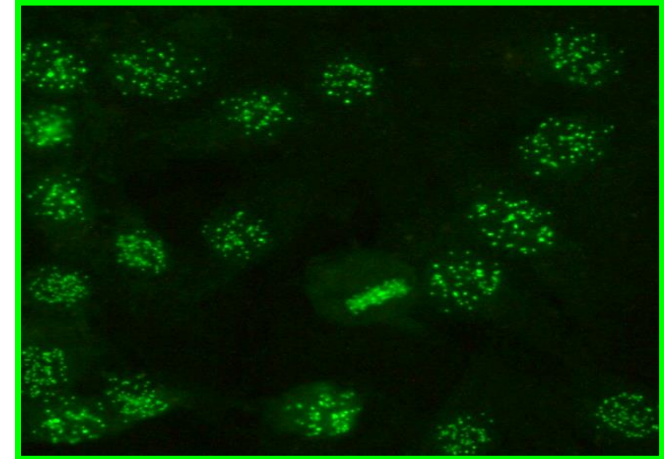
Absence ANA  Anti-Ro,
J0-1



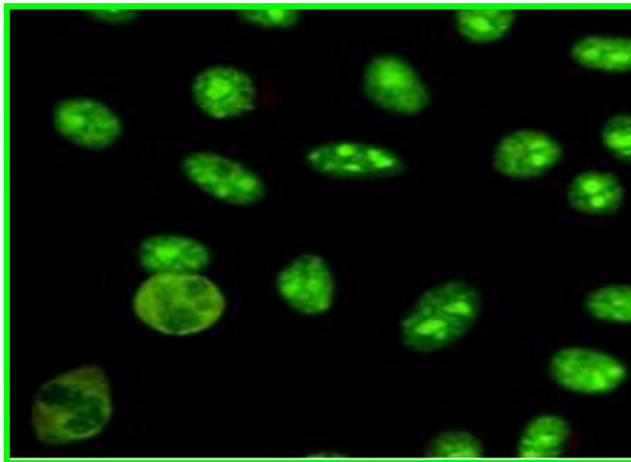
Ac anti-ADNn



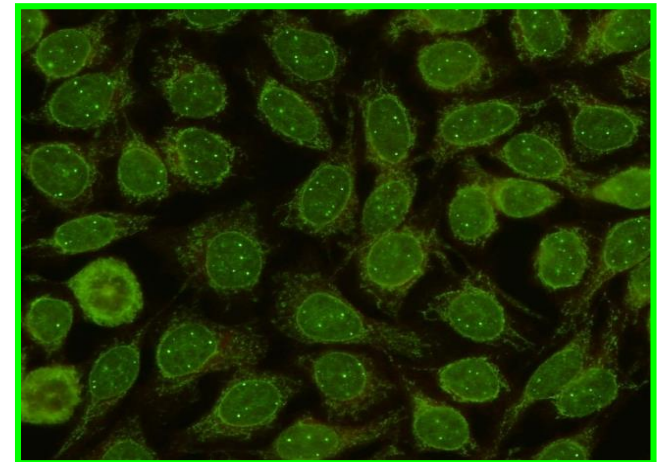
Ac anti-centromère



Ac anti-Sm/RNP, Ro/La



Ac anti-nucléoles

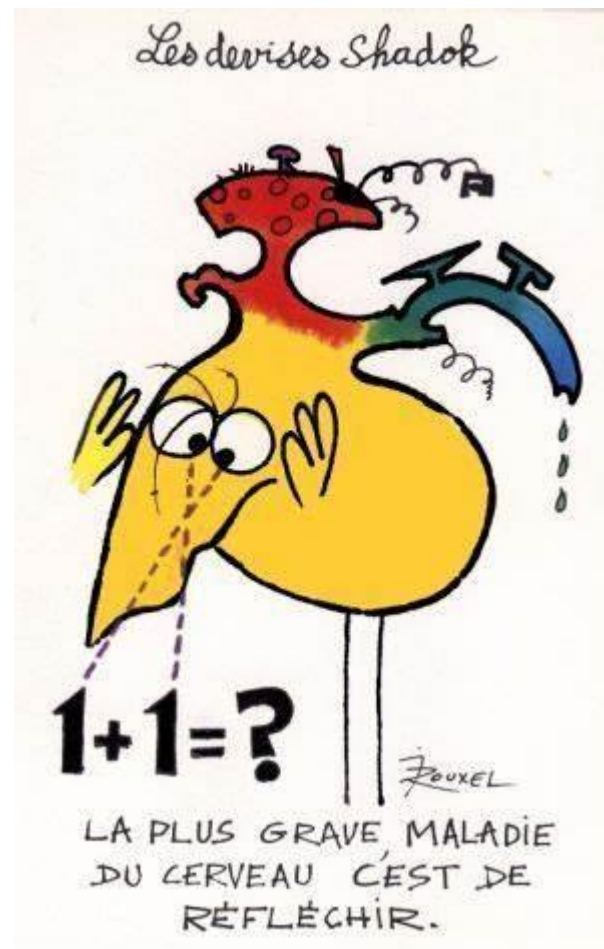


Ac de la CBP

Démarche diagnostique

- ✓ **Ac anti-nucléaires**
 - Anti-ADN = Lupus
 - Anti-topoisomérase = Sclérodermie
- ✓ **Anti-CCP**: Polyarthrite rhumatoïde
- ✓ **Ac anti-cytoplasme des PNN (ANCA)**
 - Anti-PR3 anti-MPO: Vascularites
- ✓ **Ac anti-phospholipides**:
 - SAPL: Thromboses, avortements

$1/1280 > 1/160 !$



V. Généralités sur les traitements

- Contrôle métabolique (diabète, hyperthyroïdie)
- corticoïdes
- Immunosuppression
- Thérapies ciblées:
 - Anti-CD20
 - Anti-TNF
 - Anti-IL6
 - ...

V. Généralités sur les traitements

➤ Contrôle métabolique (diabète, hyperthyroïdie)

- corticoïdes
- Immunosuppression

➤ Thérapies ciblées:

- Anti-CD20
- Anti-TNF
- Anti-IL6
- ...



LES CAR T...