

Faculté de médecine d' Annaba CHU ANNABA

Service d'Immunologie

3^{ÈME} ANNÉE DE MÉDECINE

Année universitaire 2020/2021

LES MALADIES AUTO-IMMUNES (I)

1

Pr Gadiri - Meriche S.
Service d'immunologie
CHU Annaba

PLAN

2

- I. Définitions
- II. De l'auto-immunité physiologique aux MAI
- III. Critères d'une Maladie auto-immune (MAI)
- IV. Modèles expérimental d'une MAI
- V. Classification des MAI
- VI. Epidémiologie des MAI
- VII. Facteurs favorisant les MAI
- VIII. Mécanismes effecteurs
- IX. Exploration des MAI

I.DÉFINITIONS

Définitions(1)

4

- **TOLERANCE** (du latin tolerare) = capacité à accepter ce que l'on désapprouve, c'est-à-dire ce que l'on devrait normalement refuser.
- Les maladies auto-immunes surviennent suite *à une rupture de tolérance vis-à-vis d'un ou de plusieurs constituants du soi*, elles peuvent affecter tous les tissus, tous les organes, et elles sont médiées par des réactions immunitaires (exacerbées) à médiation cellulaire et/ou humorale.

MAI →→ RUPTURE DE LA TOLÉRANCE AU SOI

Définitions (2)

- ➡ AutoAg: Ag du self (soi)
- ➡ AutoAc : anticorps dirigé contre les Ag soi (cellules, tissu Organes)
- ➡ MAI: S.O/ N.S.O

Définitions (3)

6

- MAI spécifiques d'organes (S.O.)

La RI est dirigée contre un Ag cible spécifique d'un seul organe ou d'une seule glande
(ex: thyroïde ou pancréas)

- MAI non spécifiques d'organes ou systémiques (N.S.O.)

La RI est dirigée contre des Ags cibles présents dans de nombreux organes
et implique donc plusieurs organes et tissus
(ex : noyaux cellulaires)

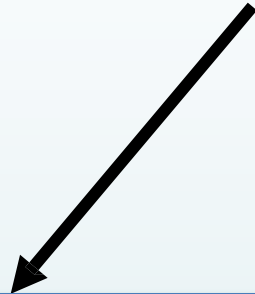
II. DE L'AUTO-IMMUNITÉ PHYSIOLOGIQUE AUX MAI

Auto-immunité/auto-réactivité

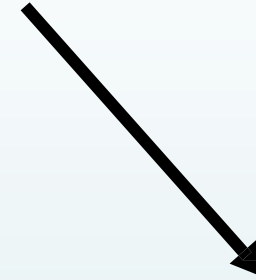
Diversité des répertoires T et B



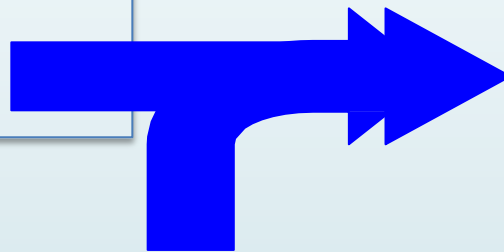
Antigènes du soi



Auto-immunité
« physiologique »



Maladies
Auto-immunes



Rupture de la tolérance au soi

Tolérance au soi

- = mécanismes empêchant maturation ou activation des lymphocytes auto-réactifs
- processus actif, antigène dépendant
 - centrale (lors de la maturation lymphocytaire) ou périphérique (au niveau des lymphocytes matures)
 - T ou B

3 mécanismes principaux:

- * élimination = délétion
- * inactivation = anergie
- * inhibition = suppression

Tolérance centrale (Thymus)

Sélection lymphocytes T selon

l'affinité TCR Complexe MHC-peptide
Moyenne ↔ , Forte ou Faible/Absente

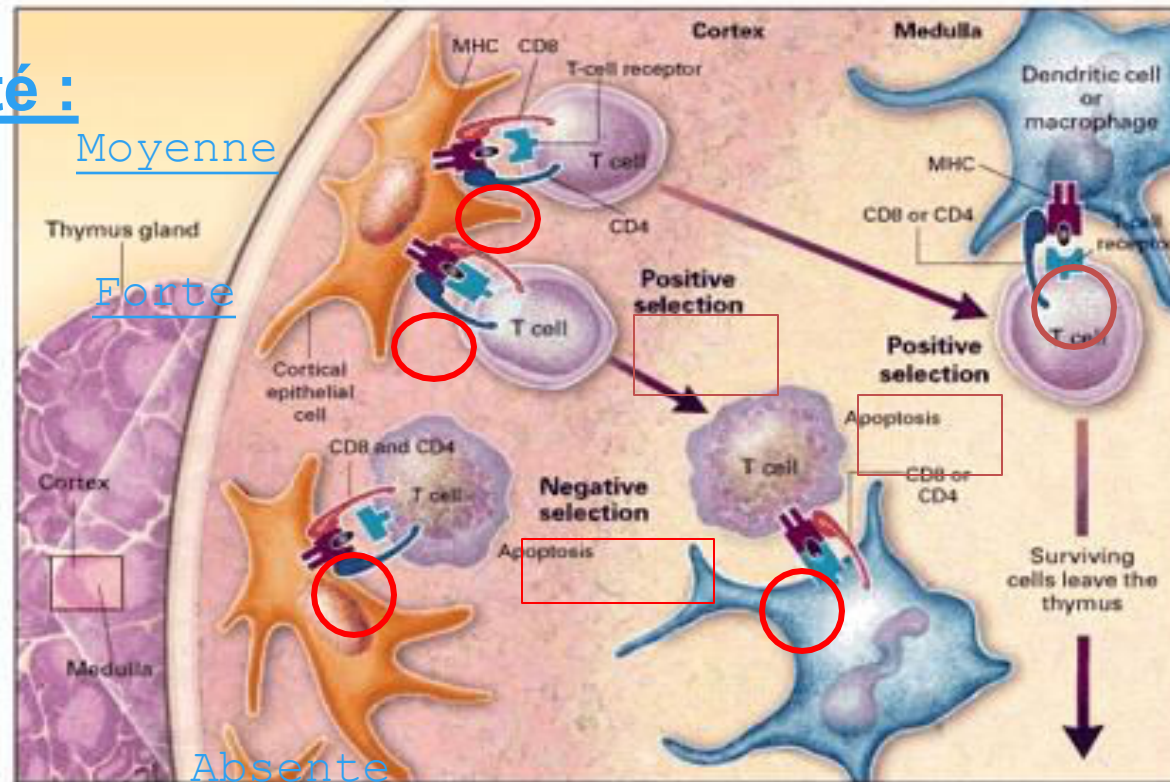
10

Affinité :

Moyenne

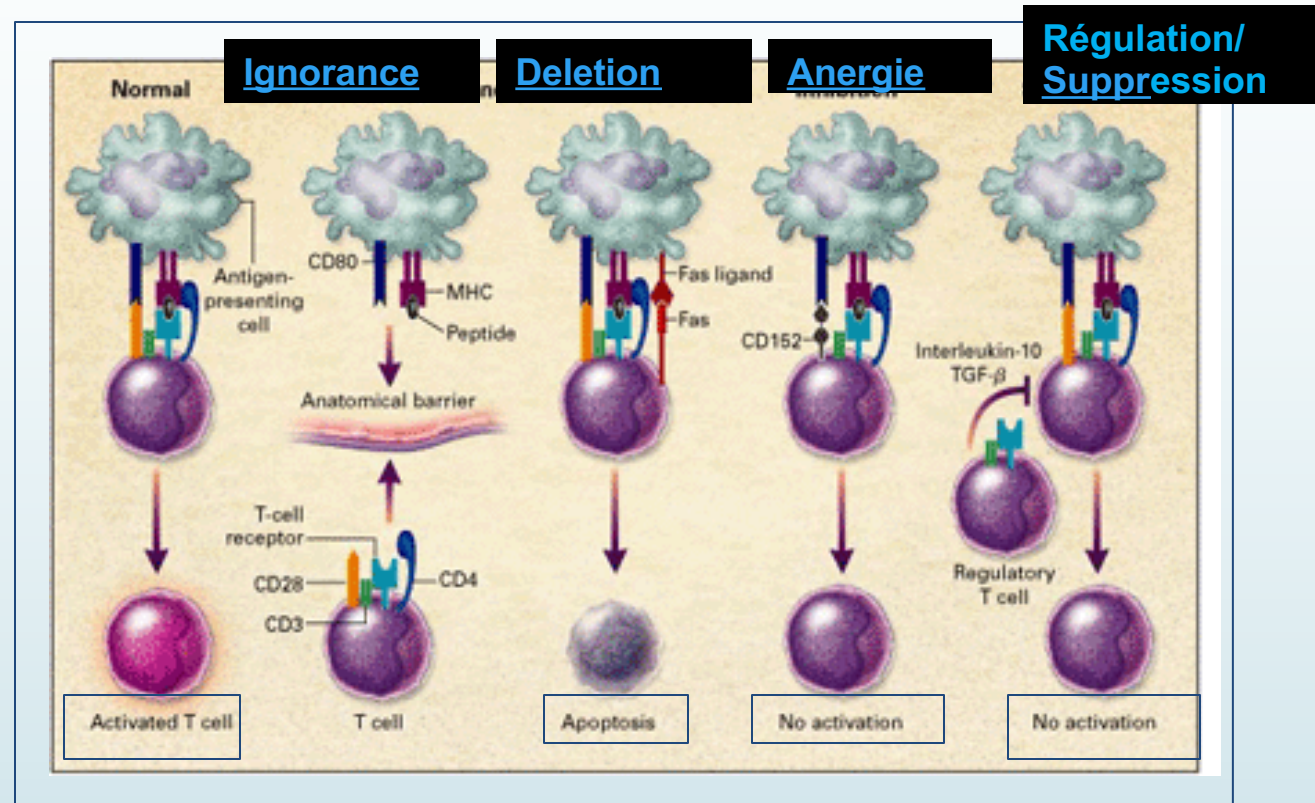
Forte

Absente



- Au niveau site de maturation des lymphocytes (moelle osseuse, thymus)
- Au cours de la vie embryonnaire

Tolérance périphérique



- Dans la circulation périphérique
- Tout au long de la vie



Existence d'une auto-immunité physiologique ??

Des auto-anticorps « naturels » sont présents dans le plasma de sujets sains qui diffèrent des auto-anticorps observés dans les MAI

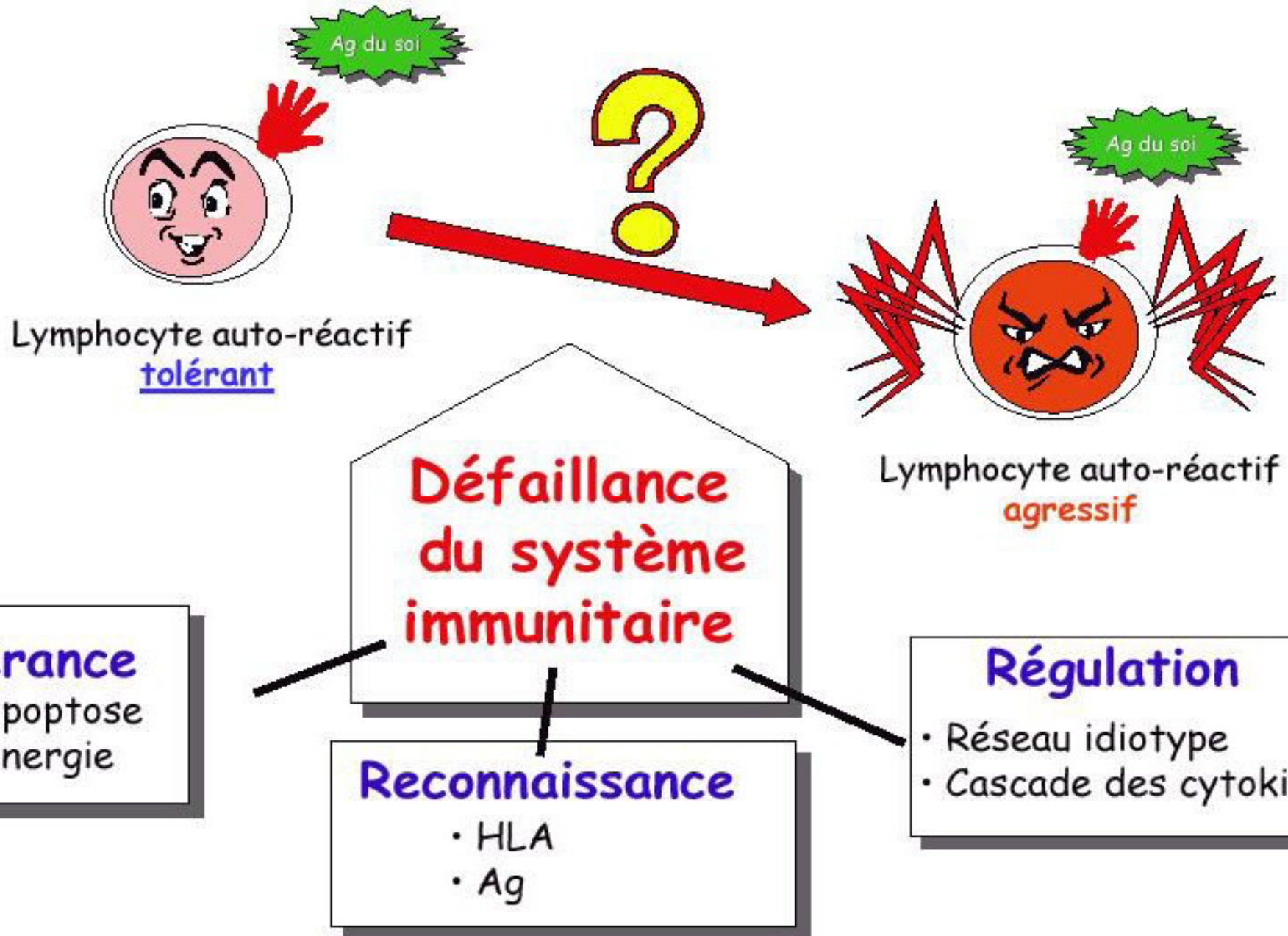
- ☐ Affinité faible, isotype IgM (le plus souvent ces auto-anticorps n'ont pas été soumis aux mutations somatiques à l'origine de la haute affinité des auto-anticorps Pathogènes).
- ☐ Des cellules T auto-réactives existent chez les sujets sains (anti-MBP ou anti-GAD; sans pour autant que ces sujets ne développent une SEP ou un DID)
- ☐ Quels paramètres quantitatifs ou qualitatifs conditionnent la pathogénicité d'un auto-anticorps ou d'une cellule T auto-réactive ?

D'un état physiologique ... à la pathologie



Auto-immunité

14



MÉCANISMES DE L'AUTO-IMMUNITÉ

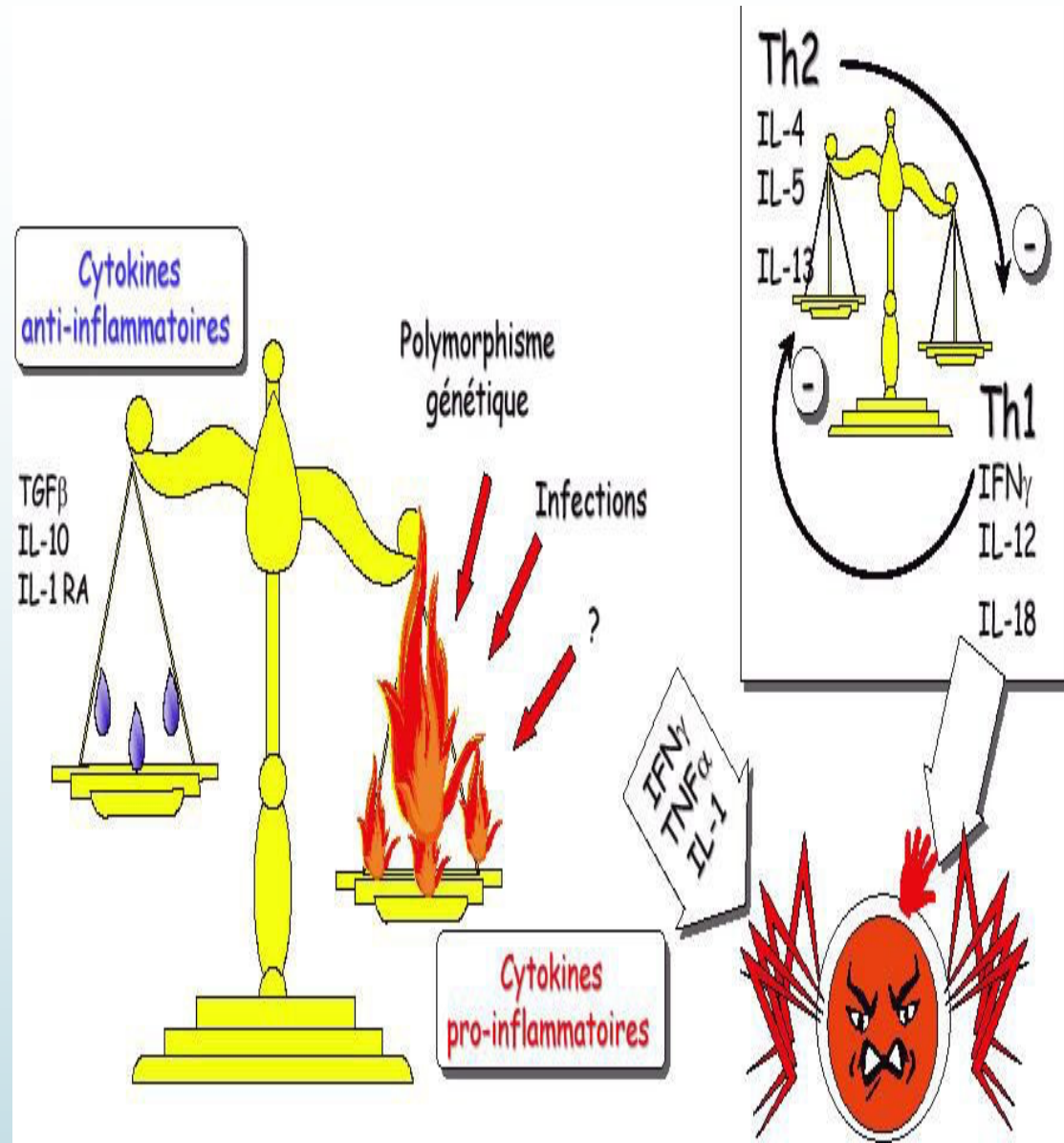
- L'apparition des phénomènes d'auto-immunité sont imparfaitement connus ,mais différents mécanismes ont été proposés pour expliquer l'initiation et la régulation des phénomènes auto-immuns et la production d'auto-Ac.
- Ils peuvent être classés en deux groupes :

Dysrégulation immunitaire
Ex: dérèglement de la balance
TH1/TH2

Stimulation antigénique
anormale

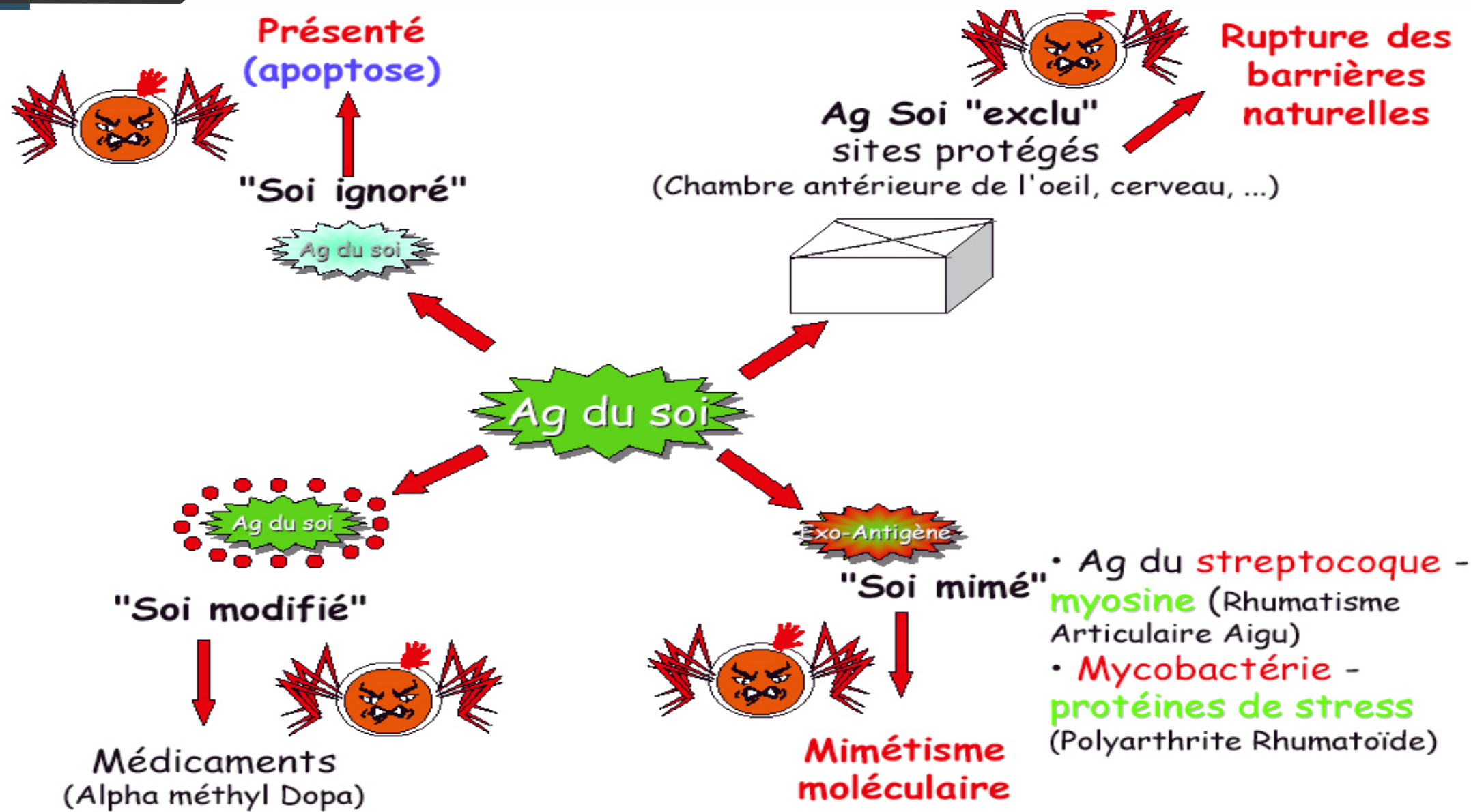
Dysrégulation de la balance TH1/TH2

- Elle est à la base de la régulation de la plupart des réponses immunitaires et des réponses auto-immunes.
- Certaines MAI se déclenchent plus précocement sous l'effet des TH1 alors que les TH2 les retardent (Diabète de la souris NOD).
- A l'inverse, le LED est aggravé par les TH2 alors que certaines cytokines TH1 peuvent l'améliorer.



Stimulation antigénique anormale:

17



Stimulation antigénique anormale: (Self modifié)

18

- **AI peut résulter de la modification du self (néo-self déterminants), dû :**
- **Modifications chimiques** = (gpt picryle, sulfanile - lupus induit) ;
- **TRT par enzymes protéolytiques** =(nouveaux déterminants au niveau c3b
*c3nef (auto-ac anti-c3 convertase alterne) ;
- **Modifications physiques** (chaleur, ultrasons) ;
- **Déficit enzymatique** (en galactosyl transférase - PR (IgG anormalement glycosylées)
- **Par toxique/médicament:**
 - hématie/Aldomet, plaquette/héparine
 - Par agent infectieux : hématie/mycoplasme
 - Lors de processus physiologiques: apoptose et corps apoptotiques

III. CRITÈRES D'UNE MAI

Pour parler de MAI.  Critères de Witebsky (1957)

1. Présence d'auto-Ac ou de cellules T auto- réactives
2. Identification de l'antigène cible
3. Reproduction expérimentale animale par transfert
 - Auto-Ac
 - Cellules T auto-réactives
4. Reproduction expérimentale par injection d'auto- Ag
5. Suppression de la maladie par traitement immunosuppresseur

IV. Modèles expérimentaux de MAI

20

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 autoimmune expérimentale	Myasthénie	récepteur de l'acétylcholine
Encéphalomyélite autoimmune expérimentale	Sclérose en plaque	protéine basique de la myéline
Thyroïdite autoimmune expérimentale	Thyroïdite d'Hashimoto	thyroglobuline
Arthrite autoimmune	Polyarthrite rhumatoïde	M. tuberculosis (protéoglycanes)

V.CLASSIFICATION DES MAI

21

Selon les organes - cibles

- MAI spécifiques d'organes (S.O.)

La RI est dirigée contre un Ag cible spécifique d'un seul organe ou d'une seule glande (ex: thyroïde ou pancréas)

- MAI non spécifiques d'organes ou systémiques (N.S.O.)

La RI est dirigée contre des Ags cibles présents dans de nombreux organes et implique donc plusieurs organes et tissus (ex : noyaux cellulaires)

Classification des maladies autoimmunes

22

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
- Sclérodermie
- 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)

SPECTRE DES MAI

Maladies auto-immunes

Spécifiques d'organes

Non spécifiques d'organes

Effecteurs

Cellules

Anticorps

Glandes endocrines

- Thyroïdite d'Hashimoto
- Myxoedème primaire
- Thyrotoxicose de Basedow
- Maladie d'Addison
- Ménopause précoce
- Diabète insulino dépendant

Peau

- Pemphigus
- Pemphigoïde

Organe hématopoïétique

- Anémie hémolytique
- Leucopénie
- Thrombopénie

Reins

- Syndrome de Good Pasture
- Tubulonéphrites

Oeil et SNC

- Ophtalmie sympathique
- Uvéite
- Sclérose en plaque
- Myasthénie

Tube digestif et foie

- Anémie Pernicieuse de Biermer
- Hépatite auto-immune chronique
- Cirrhose biliaire primitive
- Crohn
- RCH

Articulations, peau, reins, ...

- Polyarthrite rhumatoïde
- Dermato-polymyosite
- Sclérodermie
- Lupus
- Connectivites mixtes

VI.ÉPIDÉMIOLOGIE DES MAI

Augmentation de la prévalence des maladies autoimmunes

Un problème majeur de Santé Publique

25

3^{ème} de cause de morbidité dans les pays développés (6 à 7 %)

Pour 100 000 habitants:

Diabète de type 1: 200 à 400

Lupus: 100

Polyarthrite rhumatoïde: 800

Sclérose en plaque: 10

Thyroïdite: 1000

Maladie de Basedow: 200-100

Très forte augmentation dans les Pays En Développement (diabète)



De façon générale, les MAI s'observent préférentiellement chez la femme.

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