

## Résumés (Mots Clés + Notes du cour)

### COUR N°1 : AUTO-IMMUNITE ET MALADIES AUTO-IMMUNES (MAI)

#### 1. Définition MAI :

- 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.
- **c'est une réponse immunitaire cellulaire ou humorale + la présence d'une symptomatologie clinique**
- **maladies complexes multi factorielles**
- présence d'autoatc ce n'est pas égale à MAI
- quand on parle de MAI c'est une réponse immunitaire **acquise** (adaptative)
- ya des MAI induite (exemple : le lupus induit pas un médicament)
- Etiologies des MAI : ya des **facteurs génétique** et des **facteurs environnementaux**
- **plus fréquentes chez les femmes** à cause des *hormones sexuelles*

*\*\*Le rôle du microchimérisme : Passage LT auto réactifs de la mère → l'enfant, ou le contraire.*

#### AUTO-IMMUNITE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

- Le premier élément important est que la réactivité contre le soi n'est pas un phénomène strictement pathologique mais physiologique.
- **Caractéristiques d'auto-anticorps qui accompagne les MAI :**
  - **L'affinité**
  - **L'isotypie**
  - **la concentration, etc.**

## 2. CLASSIFICATION DES AUTO-ANTICORPS

#### a- **AUTO-ANTICORPS NATURELS**

- ✚ Existent spontanément en l'absence de pathologie.
- ✚ **Isotype souvent IgM** ou IgA
- ✚ **Taux faibles.**
- ✚ Mais peuvent atteindre des valeurs fortes chez quelques individus normaux

#### b- **AUTO-ANTICORPS IMMUNS (PATHOLOGIQUES)**

- ✚ Sont associés aux maladies auto-immunes.
- ✚ **Forte affinité.**
- ✚ **Isotype souvent IgG**, plus rarement IgA ou IgM.
- ✚ **Spécifiques d'un Ag.**
- ✚ Souvent constitué d'un mélange d'Ac dirigés **contre différents épitopes** de l'Ag.
- ✚ Epitopes sont souvent conformationnels (naturels), Ag dénaturé est peu ou pas reconnu (Western blot).
- ✚ Capable de réagir avec un Ag d'autres espèces (ADN, mitochondries)
- ✚ **Sont associés à une symptomatologie clinique**

## 3. MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNITE

1- Dysrégulation immunitaire	2- Stimulation antigénique anormale
L'élimination clonale	L'antigène exclu
Les <u>LyT Régulateurs</u>	Le mimétisme moléculaire
La balance TH1 – TH2	Les super-antigènes
Le réseau idiotypique	La stimulation <u>polyclonale</u>
Le vieillissement	Les infections

Plus d'infection → plus de MAI

## 1. Dysfonctionnement ou dysrégulation immunitaire

### a- L'élimination clonale :

- La présence LT auto réactif dans la circulation sanguine en échappant à la sélection négative

### b- Les LyT régulateurs :

- Des Ly auto-réactifs persistent, mais ils sont **anergiques**.
- La thymectomie néonatale provoque l'apparition de nombreuses MAI (thyroïdites, gastrites, ovarites...).
- C'est un **défaut dans la production des LT régulateur**

### c- La balance TH1/TH2:

- Déséquilibre de cette balance peut donner une allergie ou MAI

### d- Le réseau idiotypique :

- Certains idiotypes (idiotypes cross réactifs) peuvent être **communs à des Ac** contre les micro-organismes et les auto-Ac.

### e- Le vieillissement :

## 2. Stimulation antigénique anormale ou excessive :

### f- L'antigène exclu ou séquestré :

- Certains Ag sont exclus de la circulation sanguine
- À l'occasion d'un traumatisme, ils sont libérés
- Exemple : Ag du cristallin, spermatozoïdes
- L'hypothèse de l'Ag exclu est abandonnée, car ya des faibles quantités circulantes de ces Ag.

### g- Le self cryptique :

- Un autoAtg (atg du soi) et que le system immunitaire ne le détecte pas.

### h- Self modifié :

- AutoAtg modifié

### i- Le mimétisme moléculaire :

- **Ressemblance** entre **Atg microbienne** avec **autoAtg**

### j- Les infections :

## 4. Les mécanismes lésionnels dans les MAI

### ➤ Les lymphocytes T cytotoxique

#### ➤ auto-anticorps

- **ADCC**
- **Dépôts de CI avec activation**
- **Auto-anticorps interférant avec des récepteurs cellulaires**
- **Auto-anticorps interférant avec différentes structures cellulaires**

### ➤ Les cytokines pro-inflammatoires

Parce que les MAI sont des maladies inflammatoires

## 5. CLASSIFICATION DES MAI

<i>Maladies auto-immunes spécifiques d'organe</i>	<i>Maladies auto-immunes « systémiques » ou non spécifiques d'organe</i>
<ol style="list-style-type: none"><li>1) Glandes endocrines :<ul style="list-style-type: none"><li>• thyroïdites (Basedow, Hashimoto)</li><li>• diabète type 1</li><li>• maladie d'Addison (surrénale)</li></ul></li><li>2) Foie et tube digestif :<ul style="list-style-type: none"><li>• hépatopathie auto-immune (CBP, HCA)</li><li>• entéropathies inflammatoires</li><li>• maladie cœliaque</li><li>• maladie de Biermer</li></ul></li><li>3) Système neuromusculaire :<ul style="list-style-type: none"><li>• sclérose en plaques</li><li>• myasthénie</li><li>• neuropathies auto-immunes</li></ul></li><li>4) Peau :<ul style="list-style-type: none"><li>• maladies bulleuses auto-immunes</li><li>• vitiligo</li></ul></li><li>5) Divers<ul style="list-style-type: none"><li>• uvéites, rétinites auto-immunes</li><li>• cytopénies auto-immunes</li><li>• stérilités auto-immunes</li></ul></li></ol>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Connectivites:</b><ol style="list-style-type: none"><li>1) <i>Lupus érythémateux systémique</i></li><li>2) <i>Syndrome de Gougerot-Sjögren</i></li><li>3) <i>Polyarthrite rhumatoïde</i></li><li>4) <i>Sclérodermie</i></li><li>5) <i>Polymyosite – dermatomyosite</i></li><li>6) <i>Connectivite mixte</i></li></ol></li><li>• <i>Vascularites primitives à ANCA</i></li><li>• <i>Syndrome d'anti phospholipides</i></li></ul>

### Marqueurs Spécifiques de MAI

- Anti-Sm → Lupus systémique
- Anti-actine → Hépatite auto-immune I
- Anti-peptide citrulliné (anti CCP) → Polyarthrite rhumatoïde

### Maladies auto-immunes « systémiques » ou non spécifiques d'organe

#### • **Connectivites:**

- 1) **Lupus érythémateux systémique**
- 2) **Syndrome de Gougerot-Sjögren**
- 3) **Polyarthrite rhumatoïde**
- 4) **Sclérodémie**
- 5) **Polymyosite – dermatomyosite**
- 6) **Connectivite mixte**

#### • **Vascularites primitives**

#### • **Syndrome d'anti phospholipides**

### I. Définition des connectivites

- un ensemble de maladies liées à une atteinte inflammatoire du tissu conjonctif et du collagène d'origine immunologique
- touche +++ organes ; non spécifique d'organe ; systémique

#### 1-lupus érythémateux systémique

- ❖ Evolution: par poussées rémissions
- ❖ 9 femmes pour 1 homme
- ❖ l'une des maladies auto-immunes systémiques les plus fréquentes après la PR et le Gougerot-Sjögren
- ❖ Survenue : à tout âge
- ❖ Manifestations articulaires, Manifestations cutanés (fréquentes)

- ❖ Critères de diagnostic de LES (critères immunologiques) : **atc anti nucléaire**, Titre anormal d'anticorps **anti-ADN natif**, ou **anticorps anti-Sm**
- ❖ Formes associé : lupus +d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente
- ❖ **Lupus induit** (par des médicaments) : **Les anti- corps anti-histones** très fréquemment présents
- ❖ **Le lupus néo-natal** : la présence chez la mère **d'anticorps anti-SSA/SSB**, dont le symptôme principal est le BAV complet

#### 2-Syndrome de Gougerot-Sjögren

- ❖ touchant le système exocrine, se traduit par Sécheresse glandes lacrymales ; salivaires
- ❖ Deuxième maladie auto-immune en fréquence et en incidence après la polyarthrite rhumatoïde.
- ❖ Sexe ratio : 9F/1H
- ❖ peut être: isolé Primaire ou associé
- ❖ Complication redoutable: lymphome
- ❖ **Auto-anticorps:**

Présence d'anticorps anti- SSA Et/ou anti-SSB

#### 3-Sclérodémie systémique

- ❖ La maladie la plus grave parce que elle entraîne une fibrose
- ❖ La sclérodémie systémique est une maladie du tissu conjonctif interstitiel et vasculaire qui s'accompagne d'une accumulation de collagène donnant un aspect de sclérose des organes touchés, conduisant à une fibrose.

#### ❖ **Sclérodémie systémique limitée (Syndrome de CREST)**

**2 des 5 éléments nécessaires pour poser diagnostic**

- **Calcinose des doigts**
- **Phénomène de Raynaud**
- **Dysfonction eosophagienne**
- **Sclérodactylie**
- **Télangiectasies (doigts et bouche)**

Présence **atc anti centromère** → **Syndrome de CREST**

#### 4-Polymyosite / dermatomyosite

- **Polymyosite** : Inflammation de plusieurs muscles
- **Dermatomyosite** : Inflammation des muscles et de la peau

##### Polymyosite

- Rare
- **Présence Ac anti synthétases**
- Touche préférentiellement les femmes
- Ne touche pas les enfants
- Faiblesse musculaire symétrique surtout muscles proximaux
- Pas de lésion cutanée

##### Dermatomyosite

Nombre de critères nécessaires pour une dermatomyosite **au moins 1 des 3 critères cutanés+au moins 4 des critères de polymyosite**

#### 5-Connectivite mixte

- Le **syndrome de Sharp** ou connectivite mixte
- Mélange de MAI
- Présence ***un auto-Ac particulier anti-RNP***

#### ii-Le syndrome des antiphospholipides SAPL

- ❖ ou syndrome de Hughes, est une entité clinico-biologique, caractérisée par **l'association de thromboses** (artérielles, veineuses ou placentaires) à **la présence d'auto-anticorps anti phospholipides** sériques.
- ❖ **Le SAPL** est défini par la présence d'au moins un signe clinique et un critère biologique
- ❖ **Critères biologiques**  
Présence d'un anticoagulant circulant  
Présence d'anticorps anticardiolipine  
Présence d'anticorps anti- $\beta_2$

#### 5-Vascularite

- ❖ Inflammation des vaisseaux
- ❖ Présence **Anticorps anti-cytoplasme des PNN (ANCA)**

## Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

### 1) Glandes endocrines :

- thyroïdites (Basedow, Hashimoto)
- diabète type 1
- maladie d'Addison (surrénale)

### 2) Foie et tube digestif :

- hépatopathie auto-immune (CBP, HCA)
- entéropathies inflammatoires
- maladie cœliaque
- maladie de Biermer

### 3) Système neuromusculaire :

- sclérose en plaques
- myasthénie
- neuropathies auto-immunes

### 4) Peau :

- maladies bulleuses auto-immunes
- vitiligo

### 5) Divers

- uvéites, rétinites auto-immunes
- cytopénies auto-immunes
- stérilités auto-immunes

## I. LES HEPATOPATHIES AUTOIMMUNES

Les maladies auto-immunes du foie sont des maladies spécifiques d'organes

### ✚ Les hépatites auto-immunes

- Affection rare ; Touche surtout les femmes
- La présence d'auto-Ac particuliers
- Une grande sensibilité aux corticoïdes

### ■ HAI de type 1

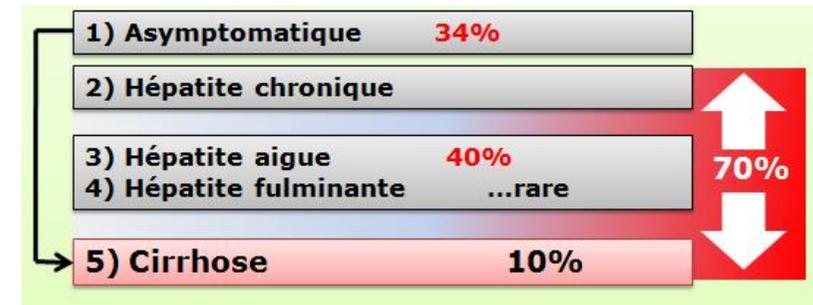
- **Auto-anticorps : AML (anticorps anti muscle lisse) (anti-actine)**
- Tout âge

### ■ HAI de type 2

- **Auto-anticorps : Anti-LKM1 Anti-LC1**
- Enfant et adulte jeune

### \*\*DIAGNOSTIC:

#### ■ clinique



#### ■ BIOLOGIE

- ❖ Hypergammaglobulinémie (hyper IgG)
- ❖ Auto anticorps circulants (>90% des patients)
- ❖ Hypo albuminémie (~50% des patients)

### ✚ Cirrhose biliaire primitive:(CBP)

- ❖ La CBP est une maladie chronique du foie d'étiologie inconnue
- ❖ Affectant principalement la femme d'âge moyen
- ❖ une inflammation et une destruction progressive des canaux biliaires de petit et moyen calibre
- ❖ sur le plan sérologique par **la présence dans le sérum d'anticorps anti mitochondries anti M2 .Ces Ac sont présents chez 95% des patients atteints de CBP.**
- ❖ touche surtout les femmes 10F/1H

## DIAGNOSTIC

### Clinique:

Un prurit inexpliqué  
Sd cholestase

- *Cholestase biologique*
- *Anti mitochondries M2*
- *Cholangite lymphocytaire destructrice*  
*2 critères: diagnostic probable*  
*3 critères: diagnostic certain*

## II. ENDOCRINOPATHIES AUTOIMMUNES

### ■ Les hyperthyroïdies :

La maladie de Graves-Basedow.

- **Présence d'autoanticorps : anti-RTSH, anti-TPO, anti TG**

### ■ Les hypothyroïdies :

La thyroïdite de Hashimoto.

- **Présence d'autoanticorps : anti-TPO, anti TG.**

### \*LES Acs ANTI-THYROÏDE:

- ✓ Ac anti –thyroglobuline : (Anti-TG)

Associations cliniques :

- Hypothyroïdies (~70%)
- Hyperthyroïdies (~30%),
- Adénomes et carcinomes thyroïdien (10-50%).  
✓ Ac anti –peroxidase :(anti-TPO)  
✓ Ac anti –récepteur de la TSH:(anti-RTSH)

Retrouvé dans plus de 90% dans la maladie de Graves-Basedow

## III. PATHOLOGIES RENALES

### Syndrome de Goodpasture.

- ❑ Définissent un syndrome associant :
  - Atteinte **rénale** (glomérulonéphrite a dépôt linéaire d IgG)
  - Atteinte **pulmonaire et hémoptysie**.
  - **Présence Ac anti-membrane basale:**

## IV. PATHOLOGIES AUTOIMMUNES DU TUBE DIGESTIF

### ESTOMAC

Deux auto-Ac:

Ac-anti cellules pariétales : Ac **anti-CP**

Ac-anti facteurs intrinsèque : **Ac anti FI**

### ■ Ac anti-CP:

Présents dans le sérum des patients atteints de **gastrite A** (gastrite atrophique du fundus) ou **d'anémie de Biermer**.

### ■ Ac anti-FI:

Produits **uniquement au cours de l'anémie de Biermer**.

## V. CLASSIFICATION DES MALADIES IMMUNOLOGIQUES DE L'INTESTIN

- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin;
- Maladie cœliaque;
- Allergies alimentaire;
- Les entéropathies congénitales avec atrophie villositaire.

### 1/MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

**Définition :** sont des affections cryptogéniques regroupant un certain nombre de pathologies ayant en commun une inflammation chronique de l'intestin

- Evolution par poussées (crises) entrecoupées de périodes de rémissions plus ou moins longues.
- Les MICI représentent un désordre multifactoriel :

- facteurs génétiques,
- immunologiques et
- environnementaux.
- Le diagnostic des MICI est souvent difficile.
- Pas de signe clinique ni test diagnostique spécifique.
- Approche diagnostique repose sur un faisceau d'éléments rassemblant l'histoire de la maladie avec un examen clinique rigoureux étayé par des tests:
  - Biologie
  - Endoscopie
  - Histologie

### ■ Maladie De Crohn

- Les lésions sont **discontinues**.
- L'infiltration cellulaire est **transmurale** typique (toutes les couches de l'intestin).
- Les ulcérations sont fréquentes et sont de type aphtoïdes.
  - **Colite ulcéreuse (ou RCUH: rectocolite ulcéreuse hémorragique)**
- Les lésions se prolongent de manière **continue**, elles sont homogènes et diffuses.
- L'inflammation se limite à la **couche superficielle** de la muqueuse.
- Les ulcérations sont œdémateuses et hémorragiques.

### Marqueurs immunologiques

- La Maladie de Crohn
- on trouve **ASCA « anti *S.Cerevisiae* antibodies»**  
**Auto-ac dirigés contre la levure *S.Cerevisiae*.**
  - la RCUH
- On trouve **les ANCA « Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies ».**  
**p-ANCA atypique ou x-ANCA.**

## 2/MALADIE CŒLIAQUE

- Entéropathie inflammatoire chronique, auto-immune.
- Individus génétiquement prédisposés.
- L'agent déclenchant est un Ag alimentaire: le gluten.
- Récessive sous régime sans gluten.
- Souvent associée à autres maladies auto-immunes :  
Diabète insulino-dépendant...

### DIAGNOSTIC

- \*Clinique, endoscopie (atrophie villosités intestinales), sérologique, histologie, efficacité du régime sans gluten
- \*Génétique : HLA DQ2 / DQ8 (ces personnes risquent d'avoir la MALADIE CŒLIAQUE)
- \*Dg de certitude : fibroscopie + biopsie

\*Surtout la présence de ces 2 :

**Anti-endomysium (IgA)**

**Anti-tTG 2 (IgA)**

Si on a un déficit en IgA on va chercher IgG

## VI. NEUROPATHIES AUTOIMMUNES

- sont caractérisées par la présence d'autoanticorps dirigés contre des structures du nerf : myéline, gangliosides, corps cellulaire ou axone des neurones.
- A différencier des NP observées au cours de connectivites et vascularites.
- sont plus fréquemment des polyneuropathies que des mononeuropathies multiples et sont plus volontiers démyélinisantes, axonales que neuronales.
- Accompagne +++ maladies : ( ex : le syndrome de Guillain-Barré (SGB) le syndrome de Miller-Fisher ....)

a) Recherche des autoanticorps dans les neuropathies périphériques:  
(Pas de clinique, pas de biologie)

- **Anticorps anti-myéline:**

- sont des immunoglobulines monoclonales de type IgM (MGUS)  
(10-15%) [gammopathie monoclonale de signification indéterminé], affectant l'homme de plus de 60 ans.

- **Anticorps anti-gangliosides**

b) Recherche des autoanticorps dans les neuropathies centrales:

- **Anticorps anti-neuronaux:**
- **Anticorps anti-glutamate decarboxylase (GAD):**

c) Autoanticorps et Maladies affectant la jonction neuro-musculaire:

❖ **La myasthénie:**

- est causée par la présence dans le sang d'autoanticorps contre les Récepteurs de l'acétylcholine ⇒ blocage de la transmission au niveau de la plaque motrice.
  - Les auto-Acs dans la myasthénie sont bloquants ; **Sont des IgG1 ou IgG3 fixant le complément**
  - ~ 80% des patients myasthéniques ont des **auto-Acs anti-Rach**