

Les maladies auto-immunes

La rupture de confiance en soi!

Pré test

- Les maladies auto-immunes sont rares
- Les marqueurs biologiques de l'immunité sont de bons outils
- Elles sont constamment graves
- Elles sont récentes et favorisées par la pollution
- Elles sont héréditaires
- Il n'y a que les corticoïdes comme traitement

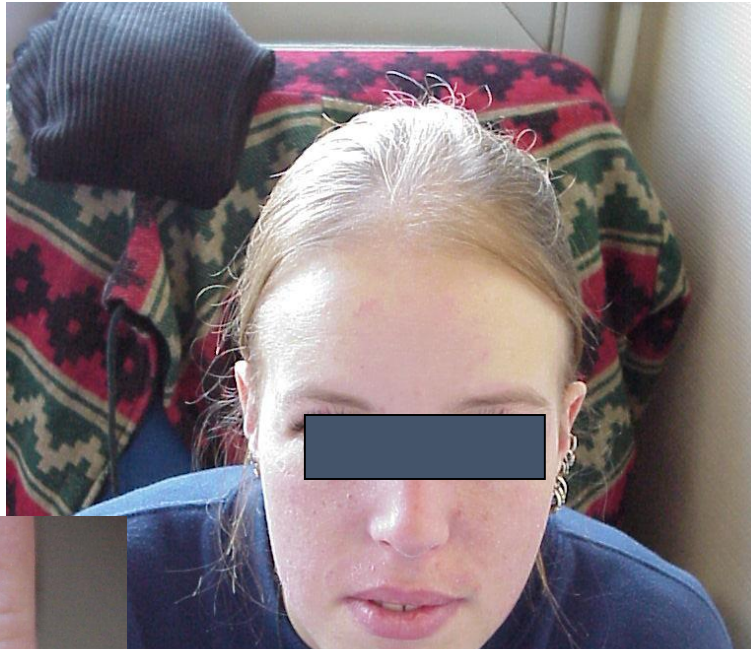
Rupture de la tolérance du soi

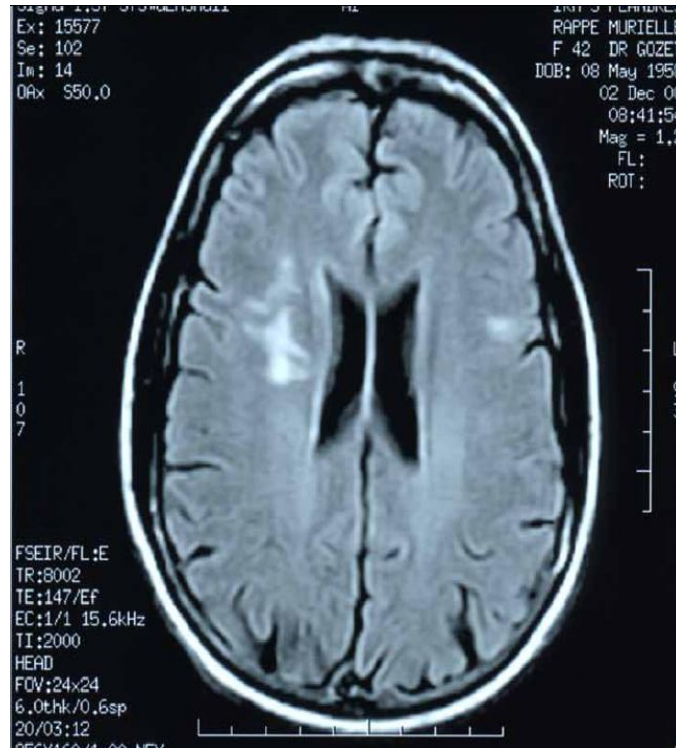
- Et pourtant la grossesse
- Antigènes du soi (par exemple certaines uvéites)
- La capacité à accélérer et freiner du système immunitaire
- Exemple du système idiotypique (1955)

De quoi parle t'on?

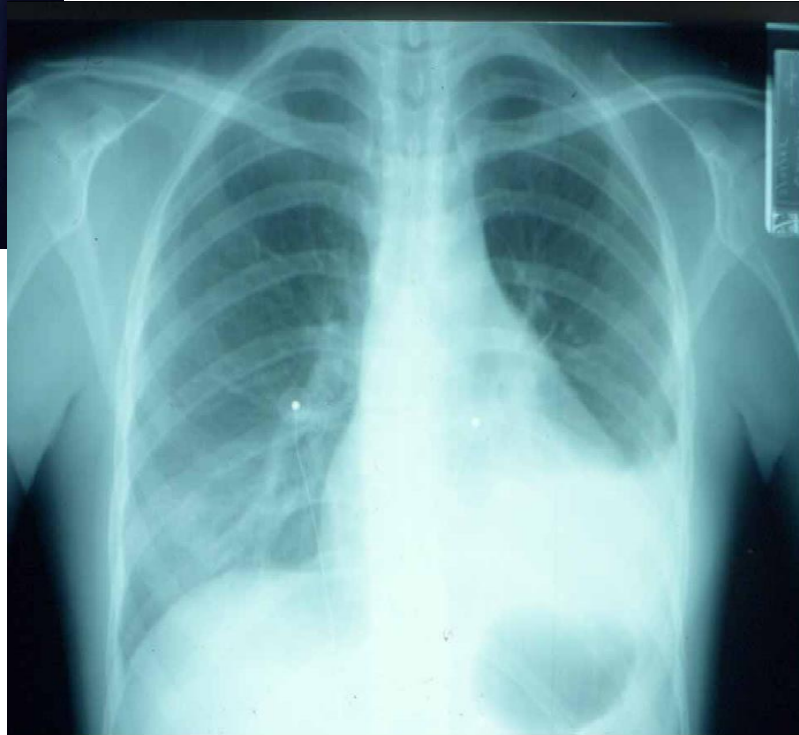
- Liste « à la Prévert » : lupus, diabète de type I, thyroïdites, sclérose en plaque, maladie de Crohn, vitiligo, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, vascularites...
- *Continuum* clinique formes modérées à graves
- Fréquence de l'auto-immunité dans la population
- 3^{ème} cause de morbi-mortalité

Lupus





Toute atteinte est possible





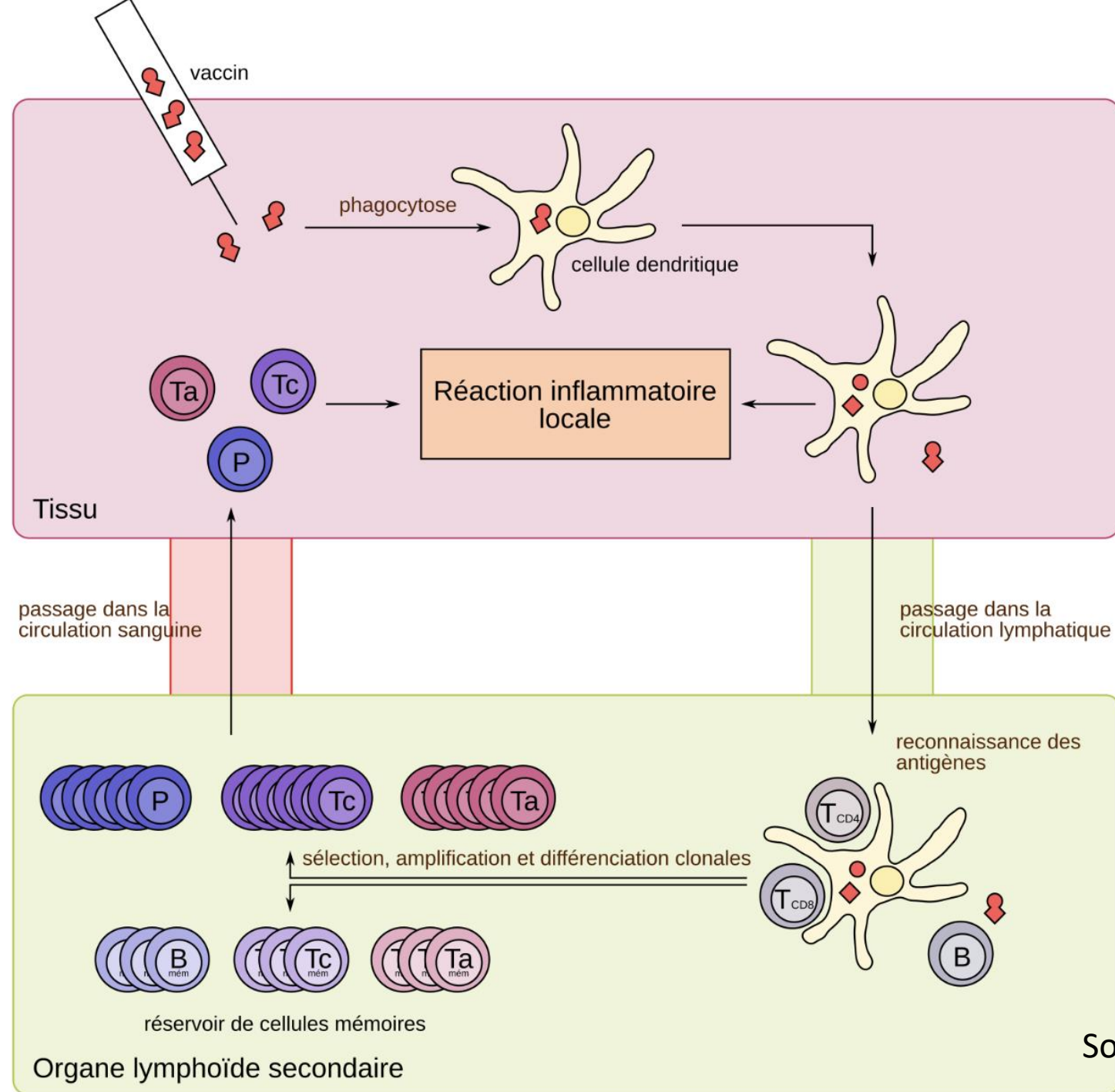
Hypertrophie des glandes
parotides : **parotidomégalie**

Plan

- Qu'est-ce que l'immunité?
- Classification(s)
- Historique
- Epidémiologie
- Paradoxe de l'auto-immunité
- Mécanismes
- La génétique et les maladies génétiques
- Comment rechercher?
- Traitements
- Et demain?

Immunité

- Indispensable à la survie : SIDA
- Voie d'avenir dans le traitement du cancer : inhibiteurs du check-point
- Exemple après un contact infectieux/vaccin
- Mots clefs : Anticorps, antigène, cellules



Source : Pascal Combemorel

Individus susceptibles

Première étape

perte de tolérance
aux antigènes nucléaires

*Sle1, C1q, C4,
Sles1, Dnase*

Autoanticorps anti-nucléaires

2% de la population des sujets FAN positif

Deuxième étape

Anomalie de régulation
du système immunitaire

*Sle2, Sle3, Fas, FasL,
Yaa, Blys, PD-1*

Autoimmunité pathogène

Troisième étape

Destruction tissulaire

FcγRIII, Sle6, Sle1d,

Vascularite

Troubles
neurologiques

Arthrites

Atteinte
Rénale

Classification

- De l'organe au corps entier
- Par mécanisme d'atteinte
- Vascularites par tailles des vaisseaux atteints

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (maladies auto-immunes systémiques)
Glandes endocrines : ✓ thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ; ✓ maladie d'Addison ; ✓ diabète de type 1 ; ✓ Ovarite auto-immune.	Connectivites : ✓ Polyarthrite rhumatoïde ✓ Lupus systémique ✓ Sclérodémie systémique. ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren. ✓ Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases) ✓ Connectivite mixte
Foie et tube digestif : ✓ hépatites auto-immunes ; ✓ cirrhose biliaire primitive ; ✓ maladie de Biermer ; ✓ maladie coéliquae.	Vascularites primitives : ✓ Artérite à cellules géantes ✓ Maladie de Takayasu ✓ Maladie de Kawasaki ✓ Périartérite noueuse ✓ Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener) ✓ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg-Strauss) ✓ Polyangéite microscopique ✓ Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde) ✓ Vascularite à Ac anti-MBG ✓ Maladie de Behçet
Système nerveux : ✓ Myasthénie ; ✓ Lambert-Eaton ; ✓ Guillain-Barré ; ✓ Sclérose en plaques.	Autre : ✓ Polychondrite atrophiante ✓ Syndrome des antiphospholipides.
Œil : ✓ Ophtalmie sympathique.	
Peau : ✓ Pemphigus ; ✓ Pemphigoïdes ; ✓ Pelade ; ✓ Vitiligo.	

Classification

- Evolutive +++
- Par phénotype clinique
- Par phénotype immunologique : par exemple syndrome des anti-synthétase
- Par génotype
- Par gravité (organes, marqueurs, critères)

Historique

- Plus facile lorsqu'il existe des traces sur le squelette
- Exemple type la polyarthrite rhumatoïde
- Mais autres diagnostics : goutte...

Historique : le lupus

- Cité dans l'antiquité (papyrus médicaux avec une classification des maladies de la peau 1700 avant J.C.)
- Hippocrate et Galien
- Première utilisation connue du mot pour une maladie probable fois en 916 après J.C. à propos de la maladie de l'Evêque de Liège, Eraclius, le lupus, dont il fut miraculeusement guéri à l'occasion d'un pèlerinage sur la tombe de St Martin à Tours. L'observation est rapportée par Herbert de Tours : « Lui Eraclius, qu'il appelle Hildricus, souffrait d'une maladie ulcéreuse, le lupus, qui se manifestait par une ligne rouge sur le front »
- Première classification Alphée Cazenave et Henri-Edouard Schedel en 1828

Historique : momie de Quito, XVIème siècle



Pierre Paul Rubens

1577-1639



Polyarthrite rhumatoïde

- Pierre Auguste Renoir et Raoul Dufy



Corticoïdes (prix Nobel 1950)



Sclérodermie

- Paul Klee



Historique : découvertes des marqueurs

- Facteurs rhumatoïdes (Waler 1937) (Rose 1948)
- Test de Coomb (1946) et la 1ère utilisation du terme "auto-immun" pour caractériser une anémie hémolytique à anticorps anti-GR (Young 1951)
- Anticorps anti-thyroïde dans la thyroïdite d'Hashimoto (Roitt 1956)
- Anticorps fixant le complément dirigé contre des extraits de tissu humain dans les maladies auto-immunes (Gajdusek et Mackay 1958)

Historique : découvertes des marqueurs

- Cellules LE (lupus érythémateux) (Hargraves 1948)
- Induction des cellules LE par un facteur immunoglobulinique (Haserick 1950)
- L'absorption par des noyaux cellulaires du facteur sérique inducteur du phénomène LE (Mieschem et Fauconnet 1954)
- Réactivité antinucléaire des sérums de patients lupiques (Seligman 1957)

Historique des traitements

- Corticoïdes : Coumpond E (Kendall 1935) nommée cortisone en 1939, premiers traitements (P rhumatoïde 1949)
- Rituximab 1980 (fin des années 2000 pour les vascularites)
- Autogreffe cellules souches 2011
- Cellules mésenchymateuses
- Inhibiteurs de certains mécanismes de l'inflammation : découverte des JAK 1989-1993, d'abord traitement de certaines hémopathies

Epidémiologie : maladies rares oui, mais

- Maladies dites rares ($\leq 1/2000$)
- Bout à bout 3 Millions de personnes atteintes en France dont probablement la moitié de maladies auto-immunes
- Environ 7000 maladies
- Retard diagnostic
- Morbi-mortalité

Quelques chiffres : dans la population générale

- Polychondrite atrophiante 1/285000
- Lupus 1/2000
- Horton (artérite giganto-cellulaire) 1/1000 (de plus de 50 ans)
- Polyarthrite rhumatoïde 0,5% (300 à 500 000 patients)
- Sjögren 2%
- Thyroïdite d'Hashimoto 2,5 à >5%

Paradoxe de l'auto-immunité

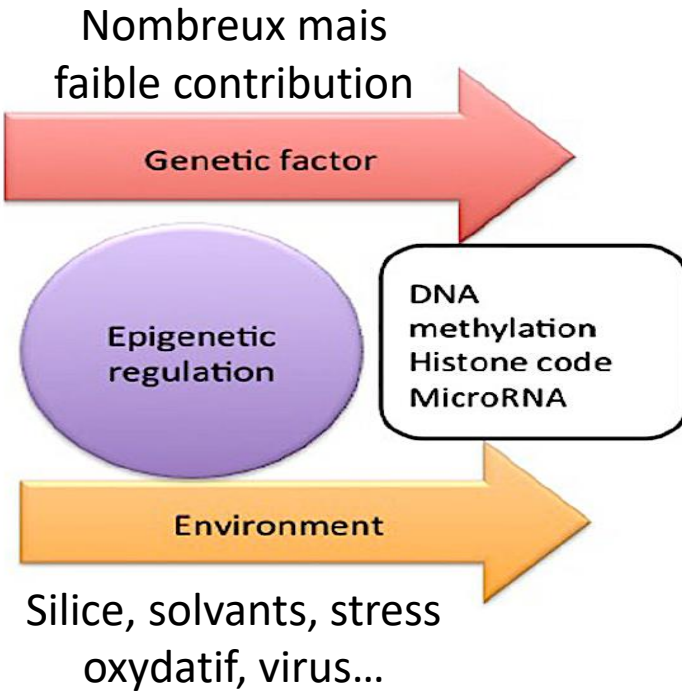
- La grossesse
- Les déficits immunitaires

Les acteurs de l'accident

- Un ou des antigènes : la ou les cibles
- Un(des) starters : virus, médicaments, silice...
- Un terrain favorable
- Une activations des cellules de l'immunité (lymphocytes)
- De l'huile sur le feu : les cytokines
- Un sabotage des freins

Mécanismes : la sclérodermie

Susceptibilité



Initiation

Mécanismes : la sclérodermie

Susceptibilité

Nombreux mais
faible contribution

Genetic factor

Epigenetic
regulation

DNA
methylation
Histone code
MicroRNA

Environment

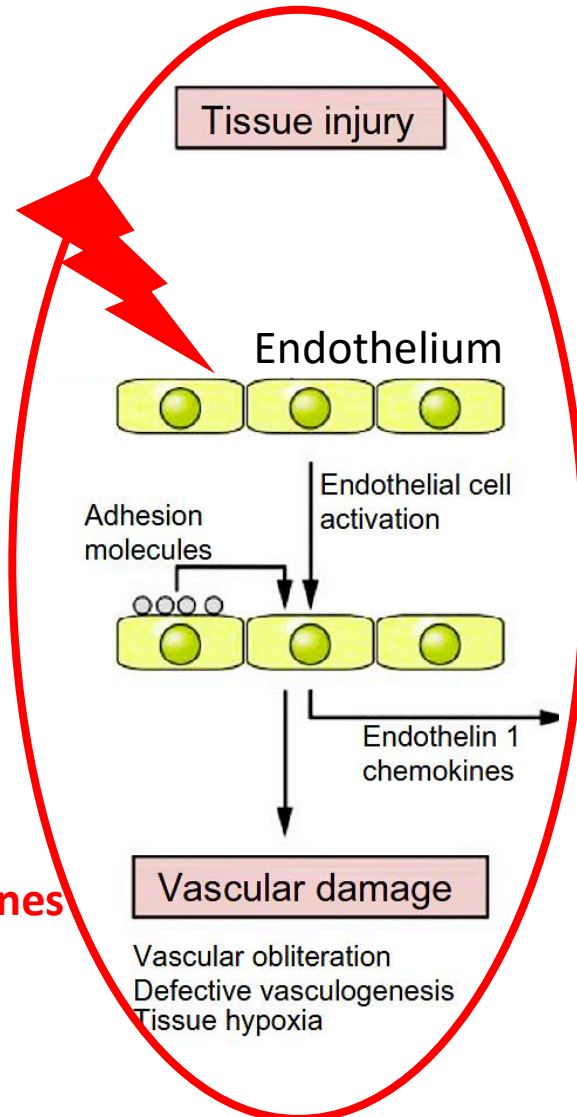
Silice, solvants, stress
oxydatif, virus...

Initiation

↑ET1

↓Prostacyclines

↓NO



Mécanistique générale

Susceptibilité

Nombreux mais faible contribution

Genetic factor

Epigenetic regulation

DNA methylation
Histone code
MicroRNA

Environment

Silice, solvants, stress oxydatif, virus...

Initiation

↑ ET1

↓ Prostacyclines

↓ NO

Tissue injury

Endothelium

Adhesion molecules

Endothelial cell activation

Endothelin 1 chemokines

Vascular damage

Vascular obliteration
Defective vasculogenesis
Tissue hypoxia

Immunité cellulaire

Inflammation

T-cells

Treg?

Th17 (IL-8, CCL2, MMP-1)
Th2/Tc2 (IL-4, IL-5, IL-13,)

IFN- α
CXCL4

B-cells

Plasma cells

Auto antibodies

Auto-Ac

Autoimmunity

Progression Amplification

Macrophages (M2)

IL-13
CCL2

IFN- α , TGF β , IL-13, PDGF

Fibroblast

Proliferation and differentiation; collagen and other ECM protein production

↑ Collagène

Fibrosis

Le lupus

- Au départ exposition de matériel « génétique »

Individus susceptibles

Première étape

perte de tolérance
aux antigènes nucléaires

*Sle1, C1q, C4,
Sles1, Dnase*

Autoanticorps anti-nucléaires

2% de la population des sujets FAN positif

Deuxième étape

Anomalie de régulation
du système immunitaire

*Sle2, Sle3, Fas, FasL,
Yaa, Blys, PD-1*

Autoimmunité pathogène

Troisième étape

Destruction tissulaire

FcγRIII, Sle6, Sle1d,

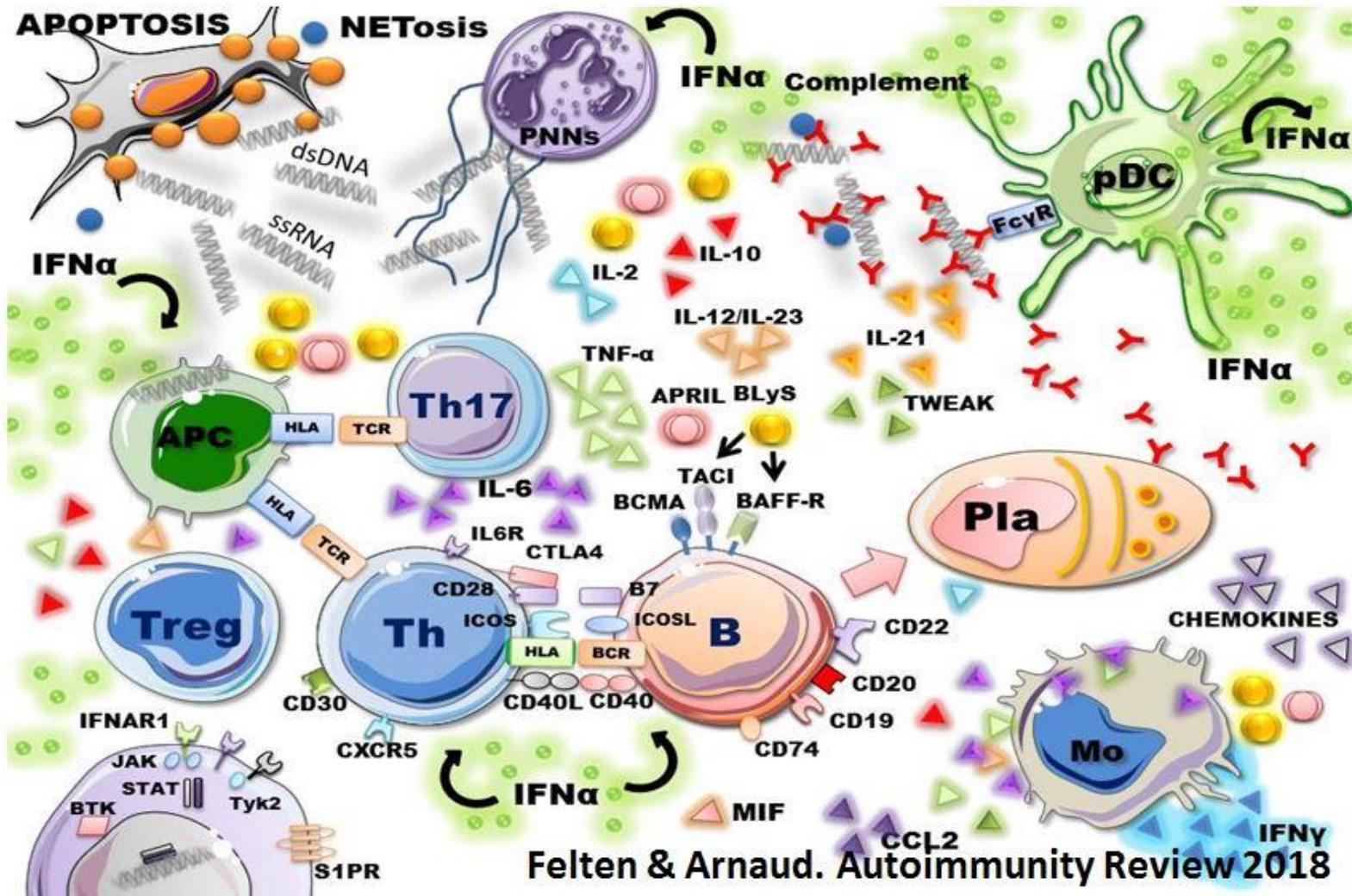
Vascularite

Troubles
neurologiques

Arthrites

Atteinte
Rénale

Mécanismes : le lupus



La génétique et les maladies génétiques

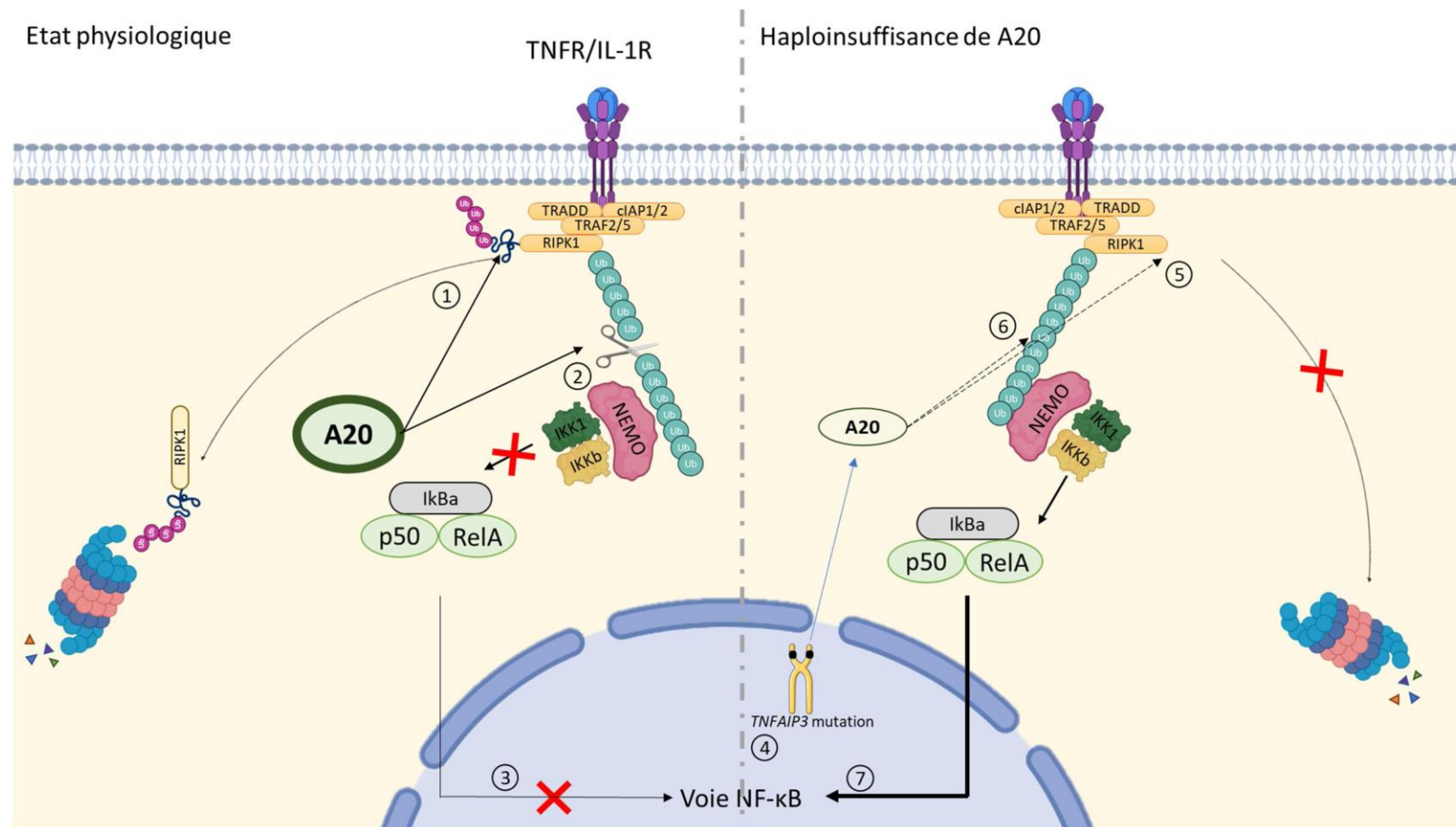
- Hérité oui, mais
- Rares déficits en complément
- Jumeau homozygotes <40%
- Risque multiplié par deux dans la descendance (oui, mais quel risque)

La génétique et les maladies génétiques quand le déficit ressemble à un excès!

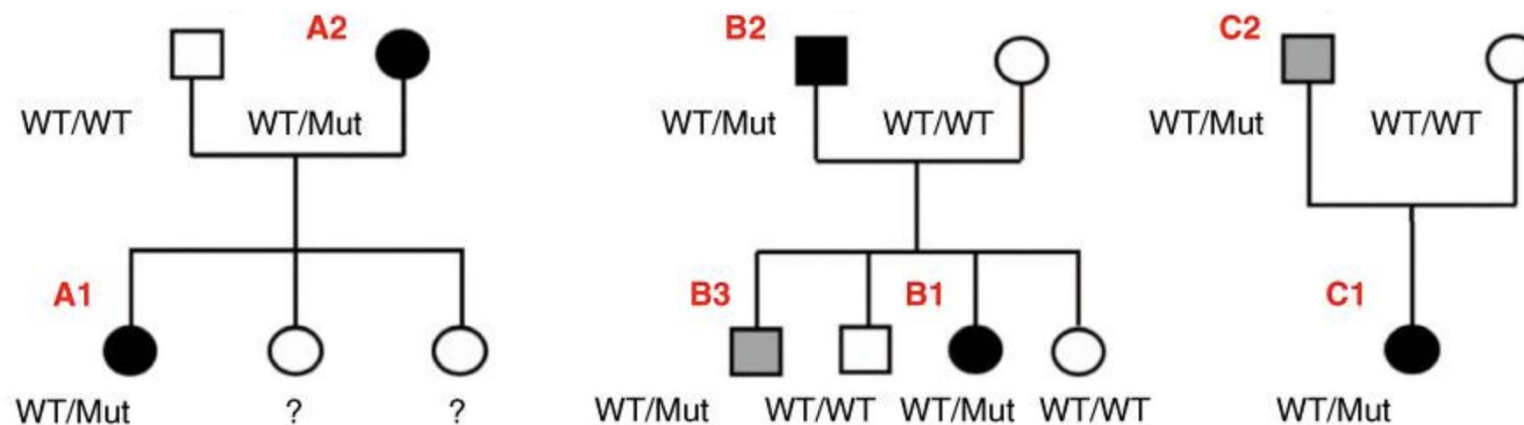
Exemples :

- Haploinsuffisance A20 : défaut de freinage de l'inflammation
- Mutation JAK1

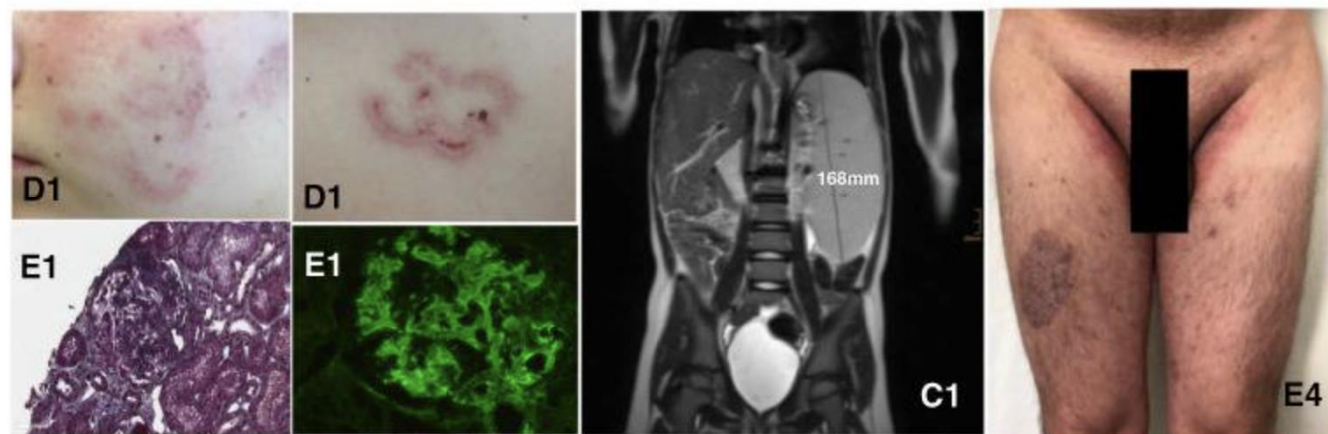
Haploinsuffisance A20



La génétique et les maladies génétiques



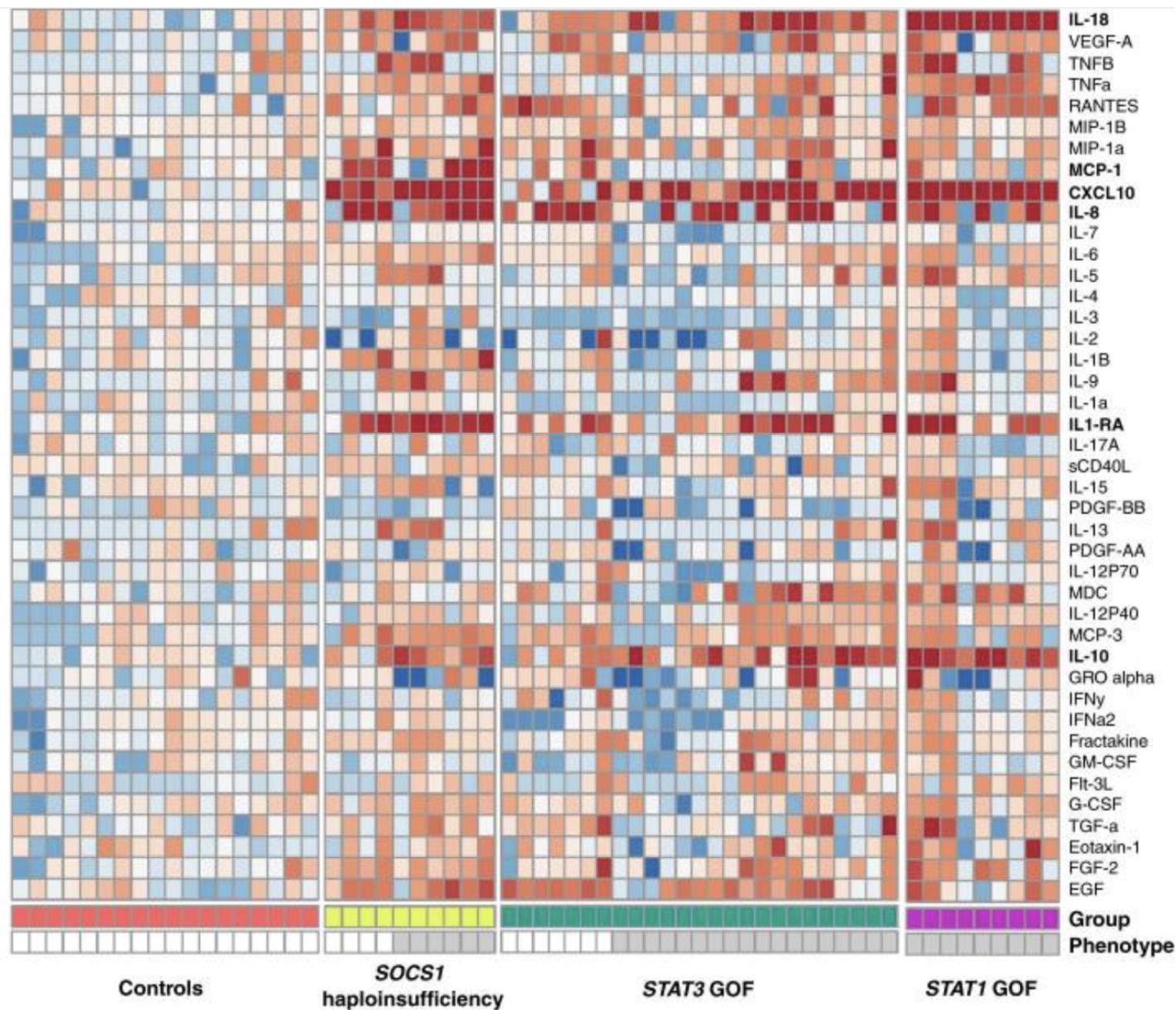
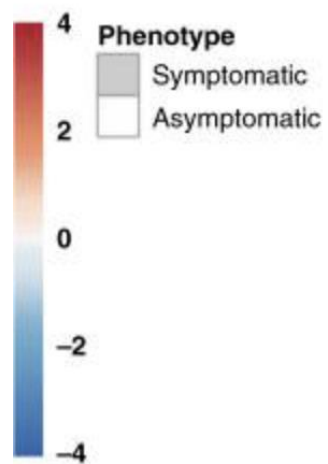
b



d



Nat.comm 2020

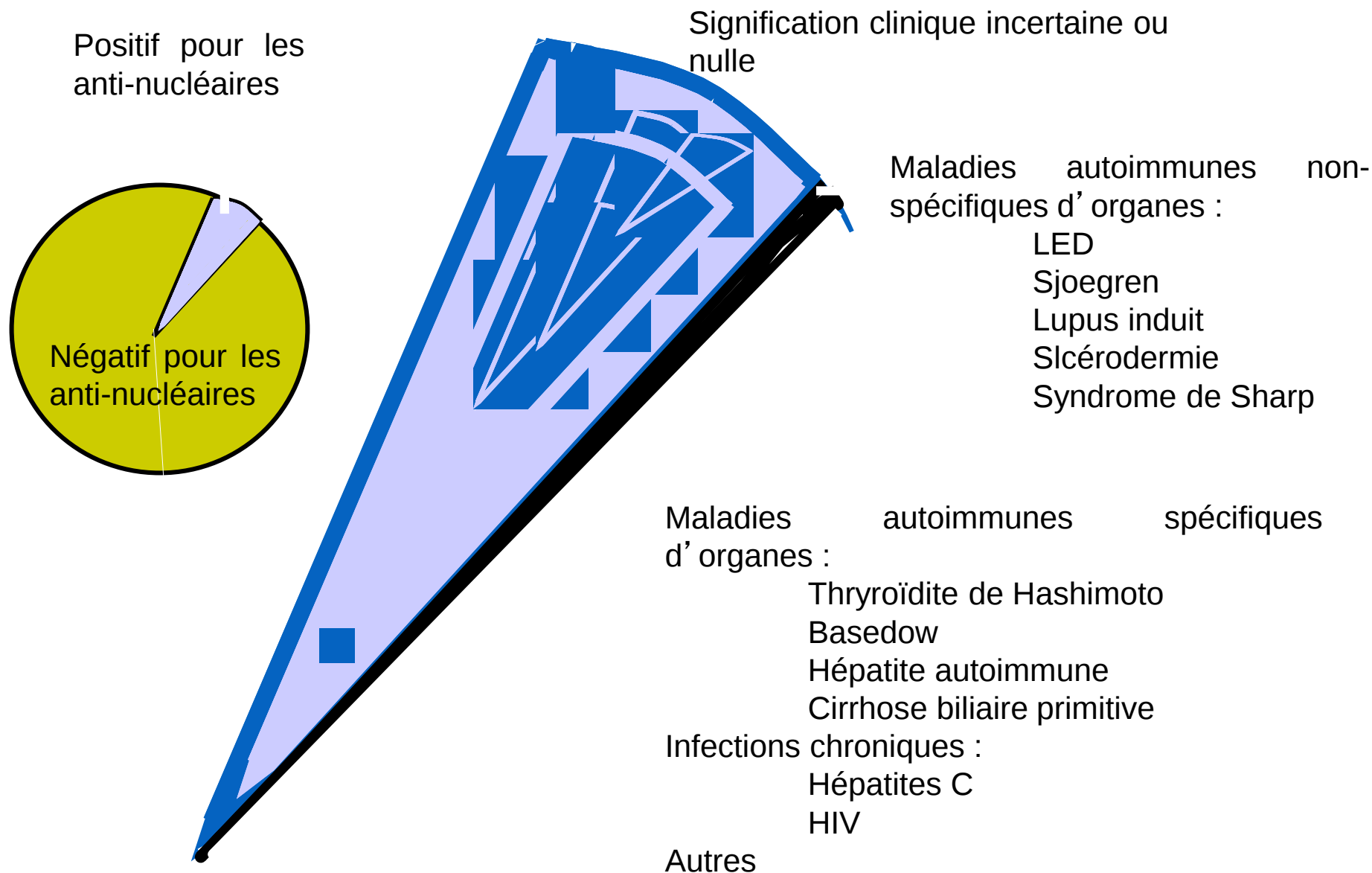


Comment les rechercher?

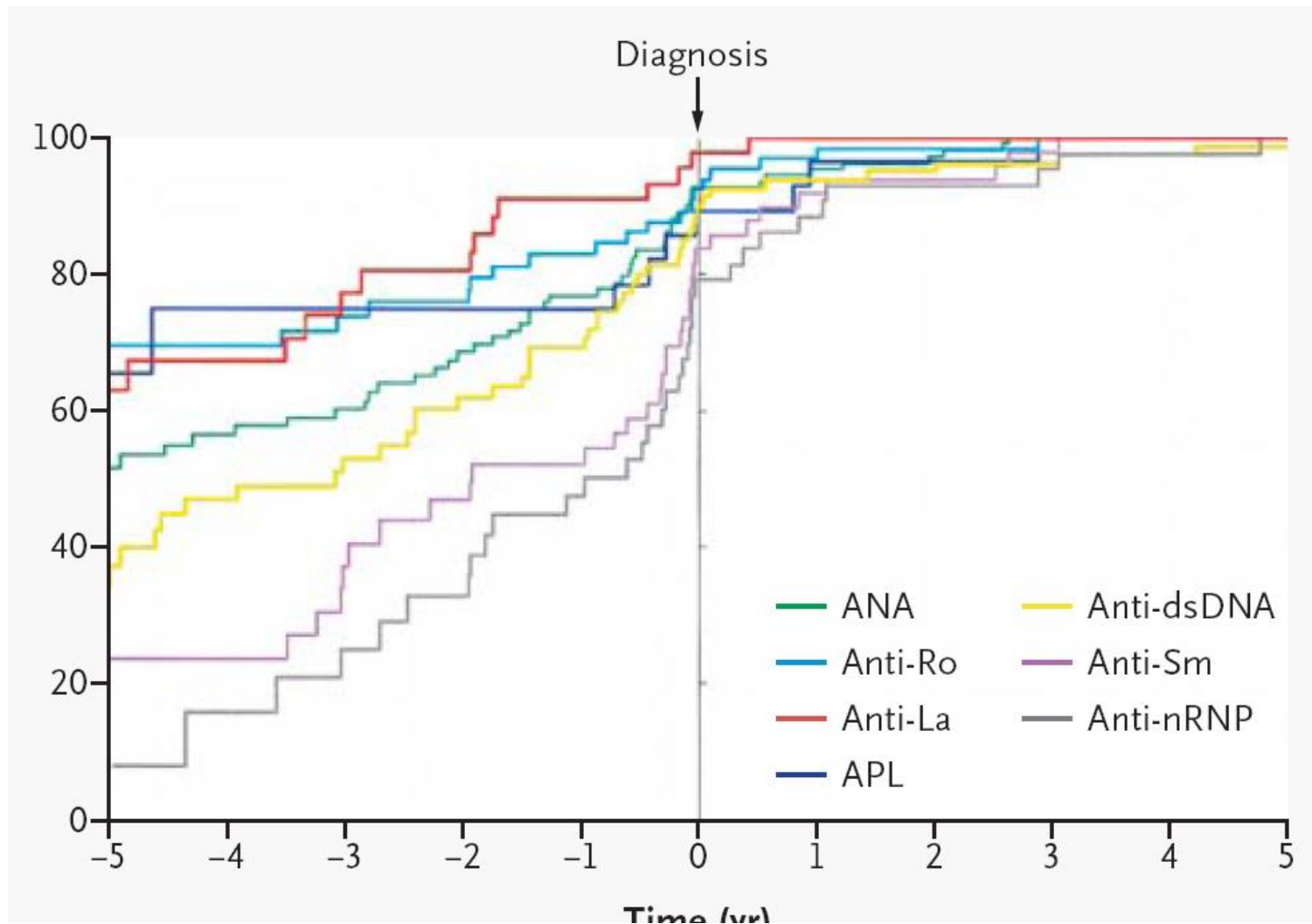
- Clinique avant tout
- Marqueurs biologiques
 - attention aux faux positifs, nombreux
 - faux négatifs plus rares (laboratoires de référence)
- Biopsies (de moins en moins, sauf pour le rein)
 - Biopsies « liquides », virtuelles

« On ne trouve que ce qu'on cherche »

SIGNIFICATION DES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES



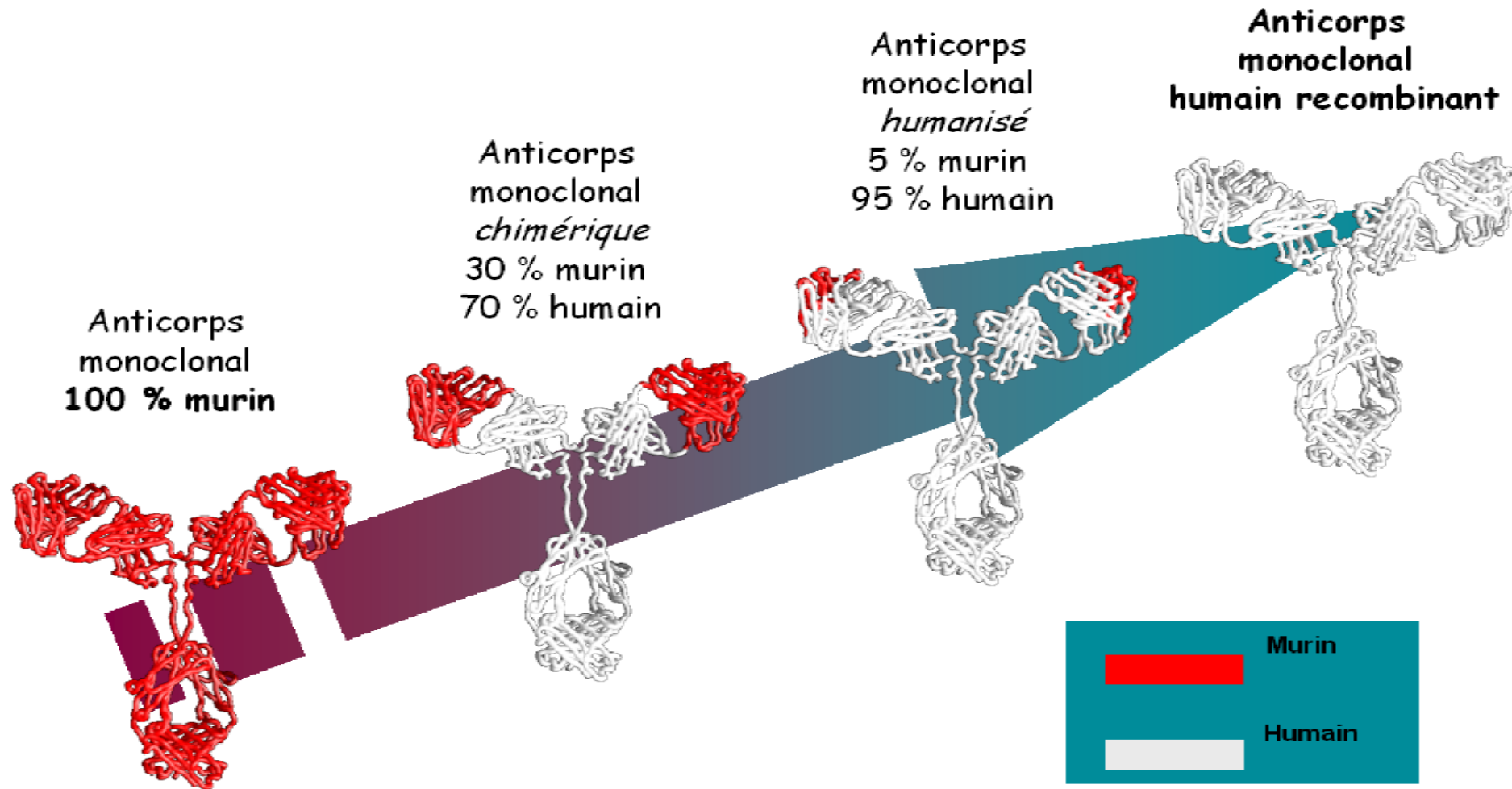
Cinétique des Anticorps



Les traitements

- Corticoïdes
- Cytotoxiques
- Supplémentation d'une défaillance d'organe
- Biothérapies : ciblent les lymphocytes, les cytokines, les molécules d'adhésion par exemple
- Accompagnement et éducation thérapeutique

Les anticorps monoclonaux



Les corticoïdes

Vitamine D,
Biphosphonate, kiné
d'entretien musculaire...
Voilà des prescriptions
qui vont aider
mon patient

...

Pourquoi il ne m'écoute pas
quand je lui dis que je
tremble et que je ne dors plus?

...



Prise en charge

- Prise en charge globale : « Dans le patient c'est comme dans le cochon, tout est bon »
- Vaccinations +++
- Associations de patients
- Evaluation du génotype, par exemple IFN et lupus

Et demain?

- Biothérapies : aujourd'hui
 - Auto greffes de moelle
 - CAR T cells
-
- Vaccination thérapeutique
 - Thérapeutiques ciblées
-
- Mais problème sociétal

Post test

- Les maladies auto-immunes sont rares **oui et non**
- Les marqueurs biologiques de l'immunité sont de bons outils **oui**
- Elles sont constamment graves **non**
- Elles sont héréditaires **oui et non**
- Elles sont récentes et favorisées par la pollution **non et oui**
- Il n'y a que les corticoïdes comme traitement **non**

Des questions

