EXPLORATION DES MALADIES AUTO IMMUNES

RAPPELS : MAI et rupture de la tolérance

EXPLORATION : expérimentale et clinique

EXEMPLES : pathologie humaine

Définition

- **MAI =** pathologies caractérisées par une réponse immunologique contre les constituants du Soi, qu'elle soit à prédominance cellulaire ou humorale.

- **MAI =** diminution ou rupture de la tolérance

Rappels : la Tolérance et la rupture de la Tolérance... « Réponse auto immune »

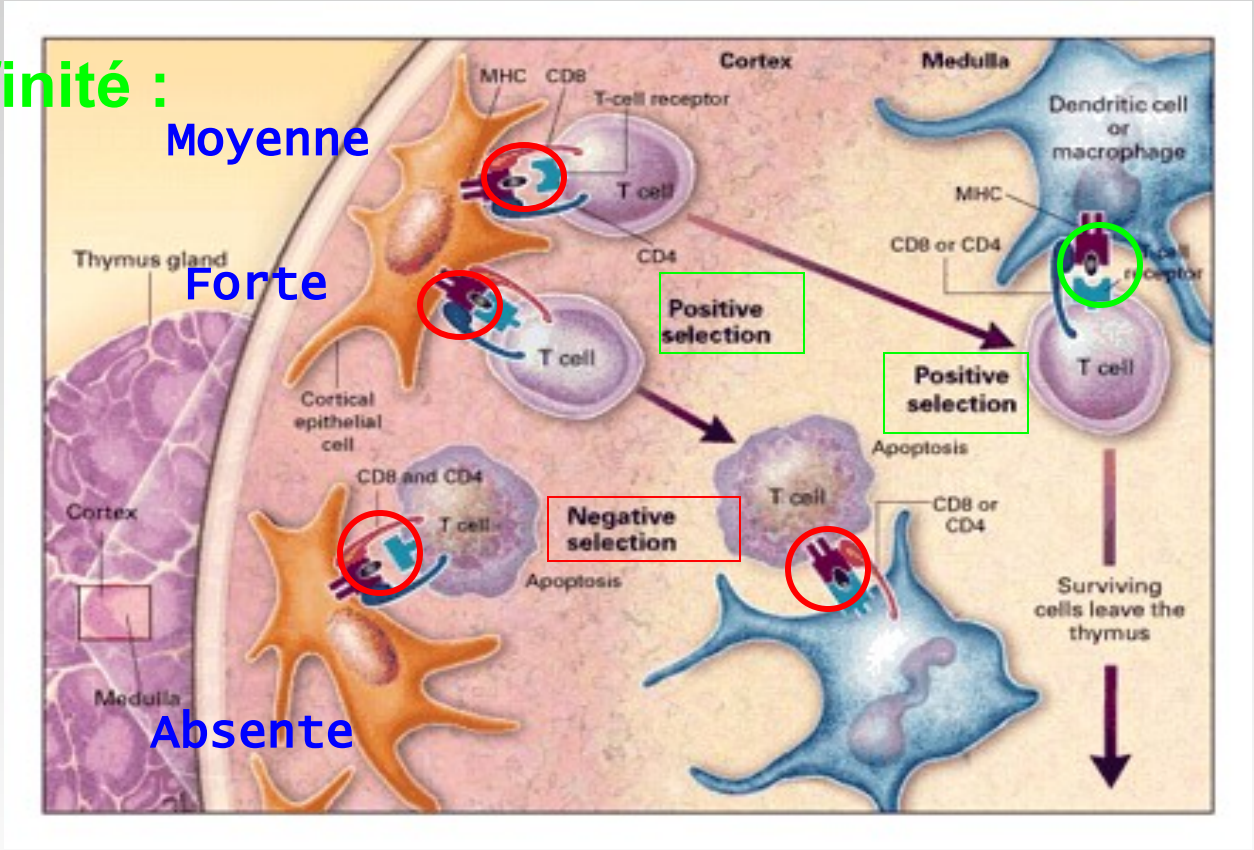
- Tolérance centrale et périphérique
- Les Cellules T régulatrices, les TLR
- La réponse Auto Immune : déclenchement, mécanismes, lésions tissulaires

Tolérance centrale (Thymus)

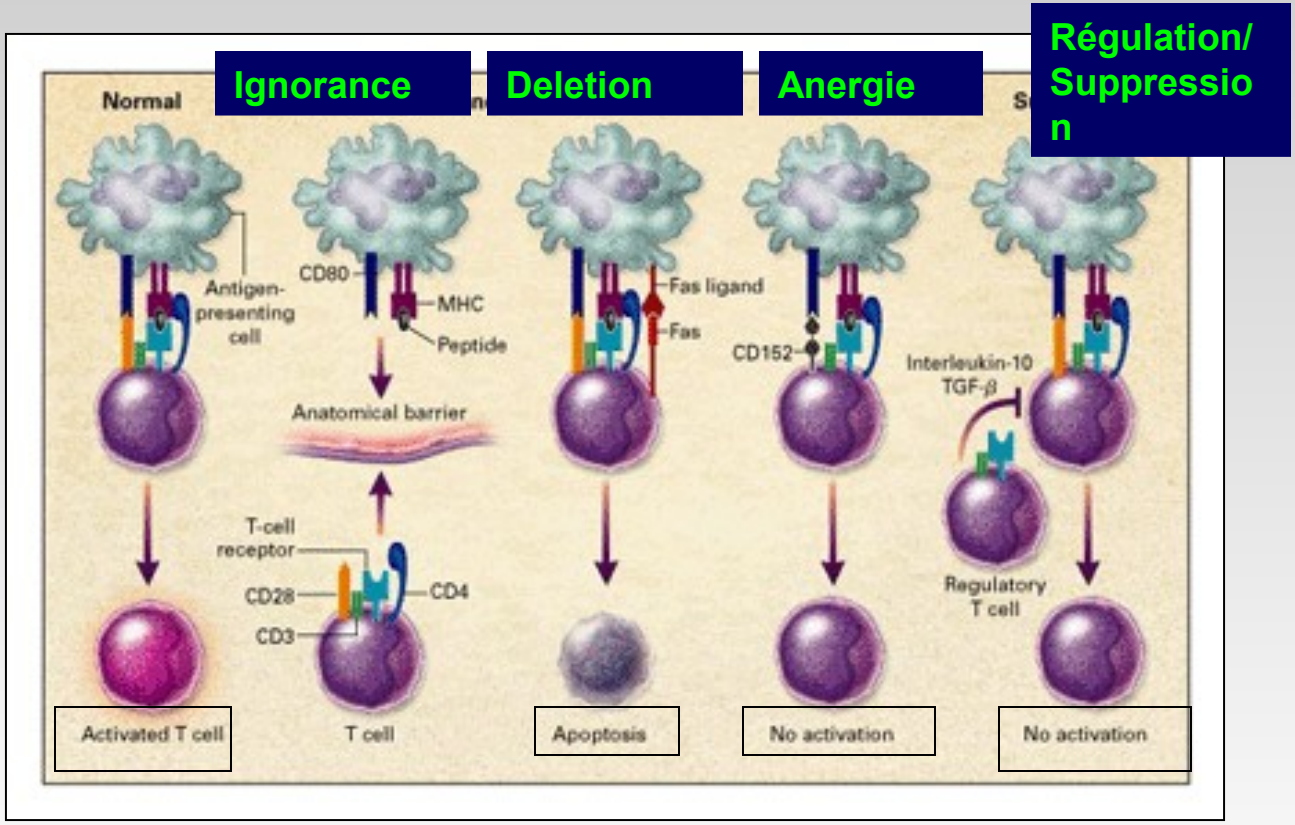
Sélection lymphocytes T selon

l'affinité TCR ⟷ Complexe MHC-peptide

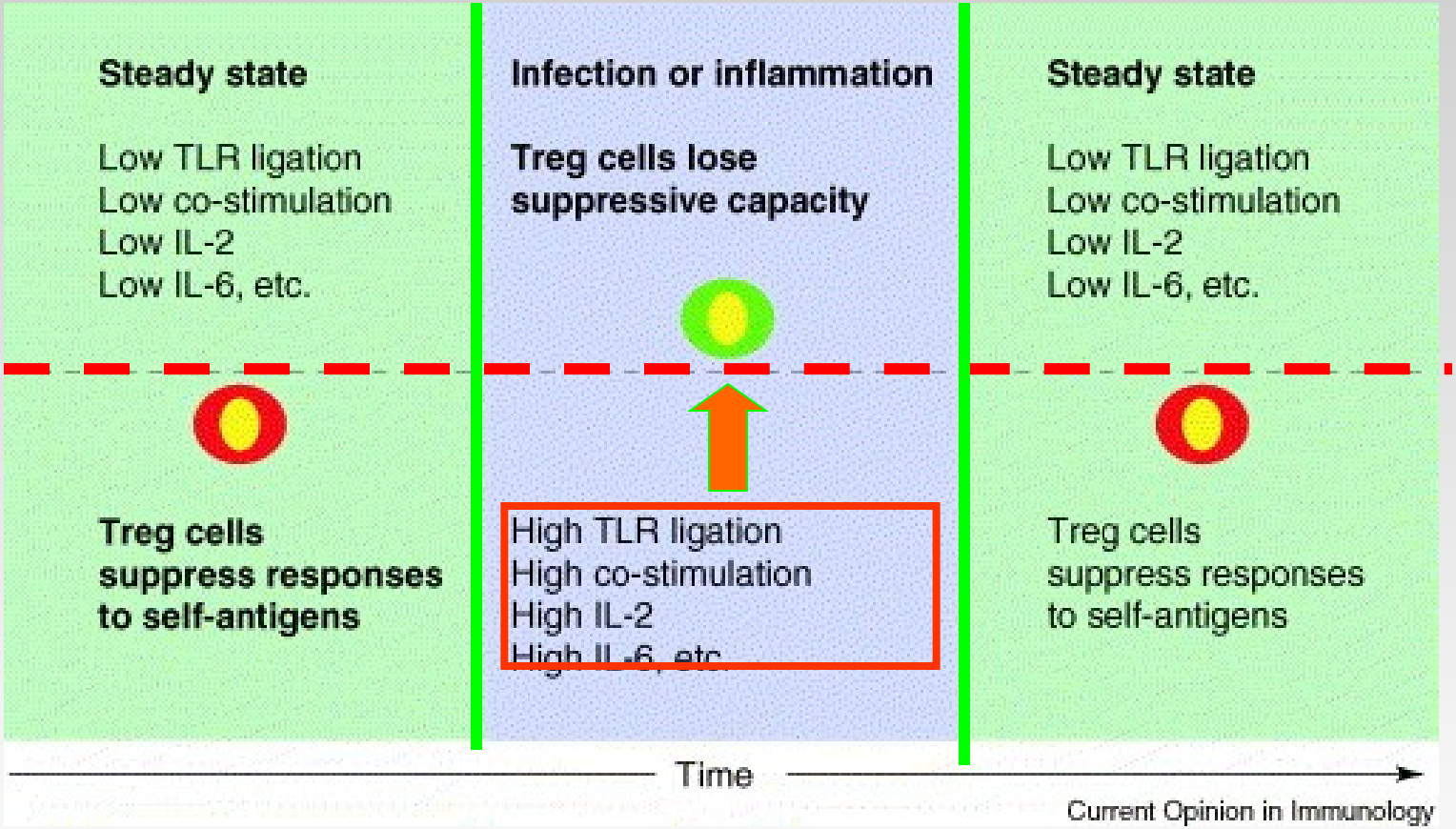
Moyenne, Forte ou Faible/Absente



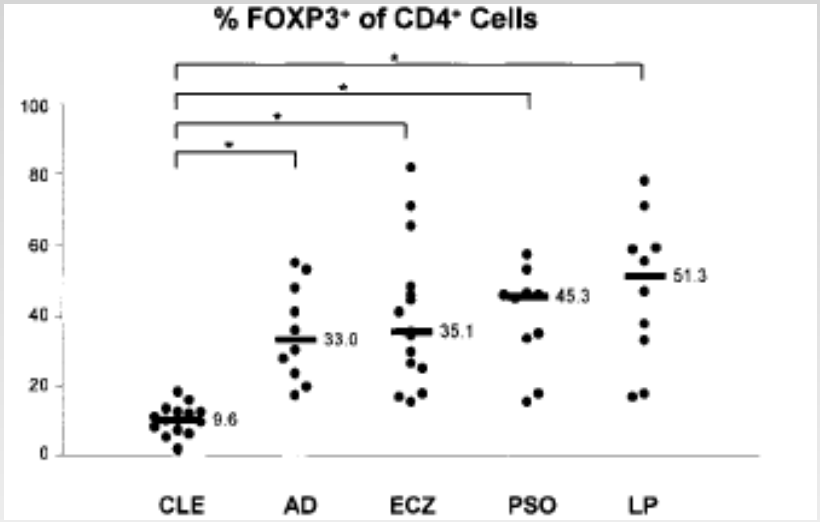
Tolérance périphérique



Cellules T*regulatrices* modulées/ infection ou inflammation



Tolérance périphérique : T régulatrices CD4+25+foxP3+

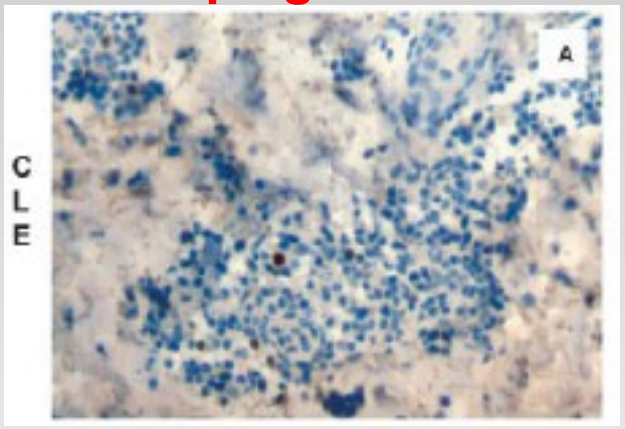


Lupus = MAI

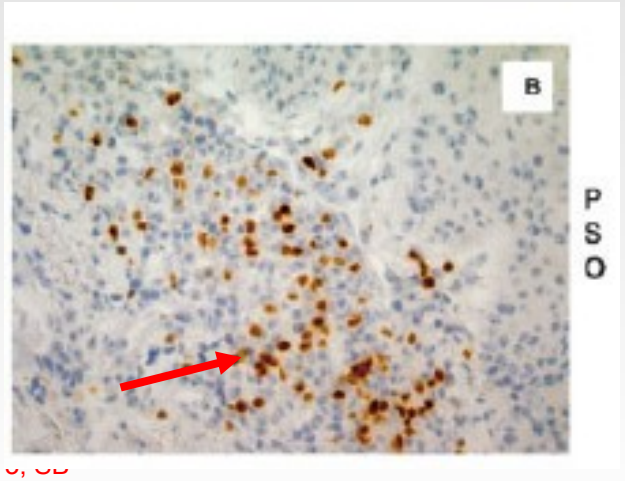
Numération/cytométrie

Immuno marquage Peau foxP3

Lupus

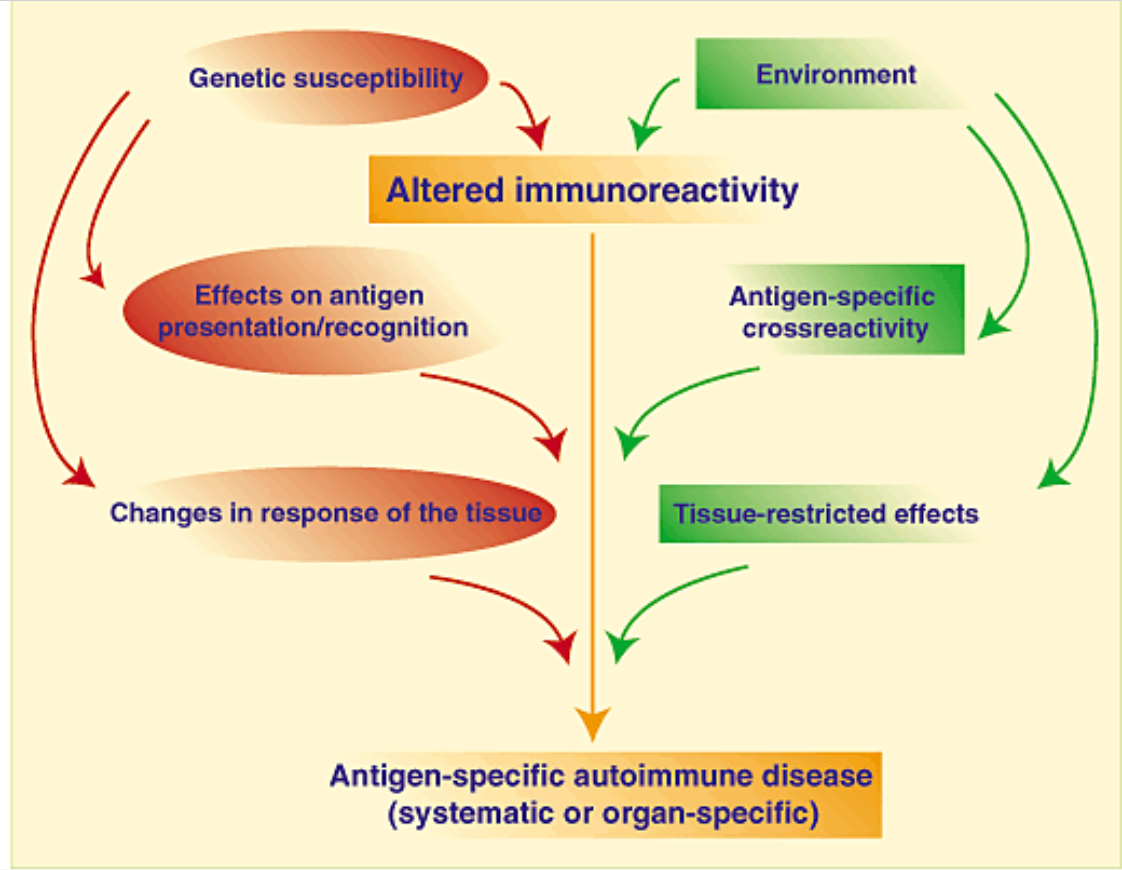


Psoriasis



Déclenchement des MAI : Hôte + Environnement

H O T E



E N V I R R O N N E M E N T

Déclenchement Réponse immune : les modèles : « Etranger » ou « Danger »

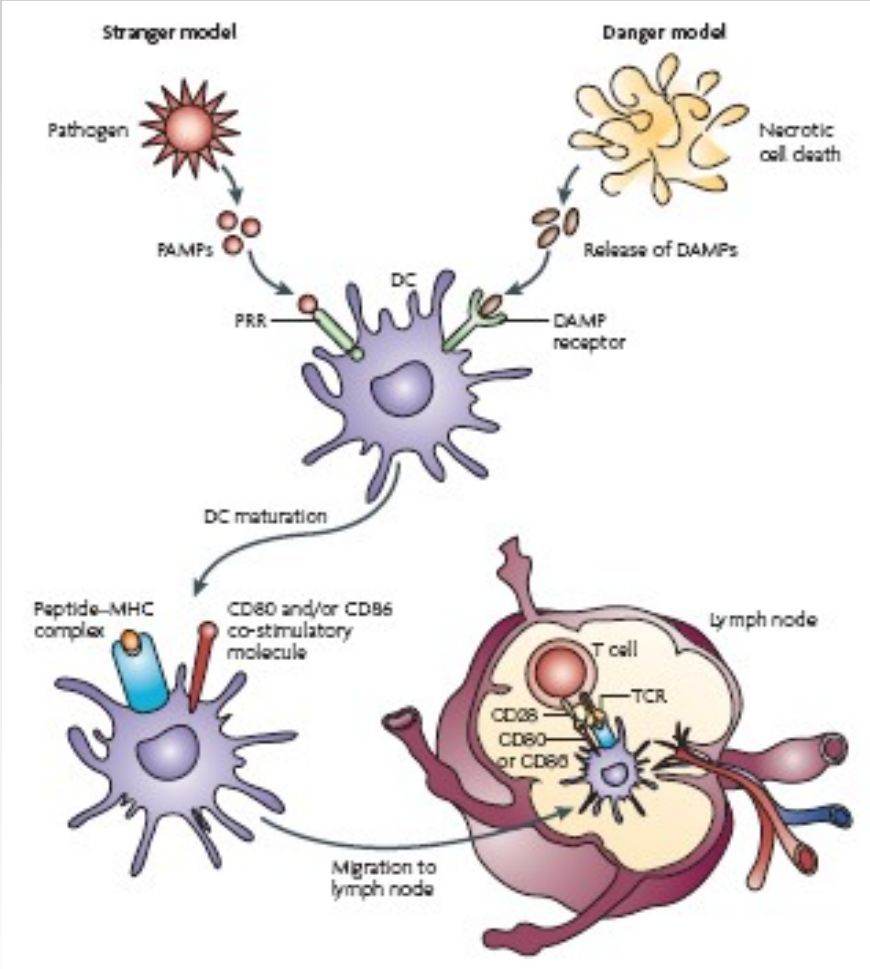
Janeway

Pathogen Associated Molecular Pattern

Pattern

Recognition

Receptor



Matzinger

Damage Associated Molecular Pattern

Toll Like Receptors et Auto immunité

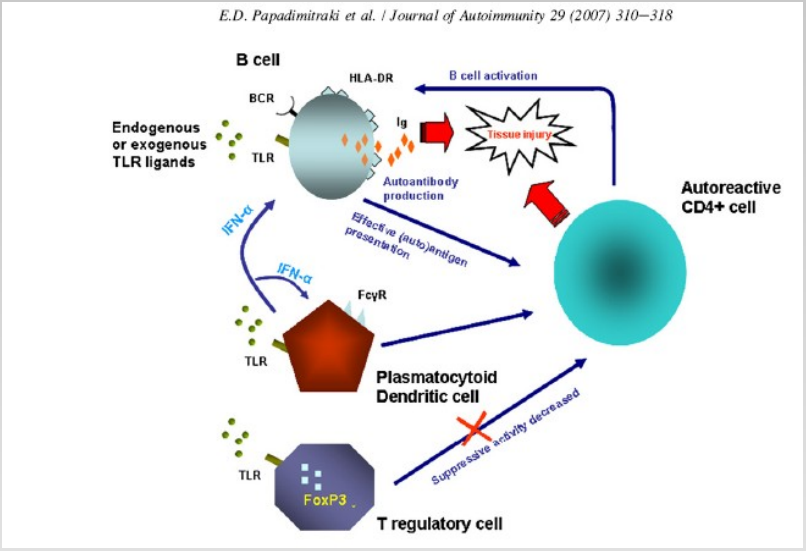
Activation desTLR et Auto immunité :

Lymphos B: activat° et augment° capacité CPA envers CD4/HLA Dr

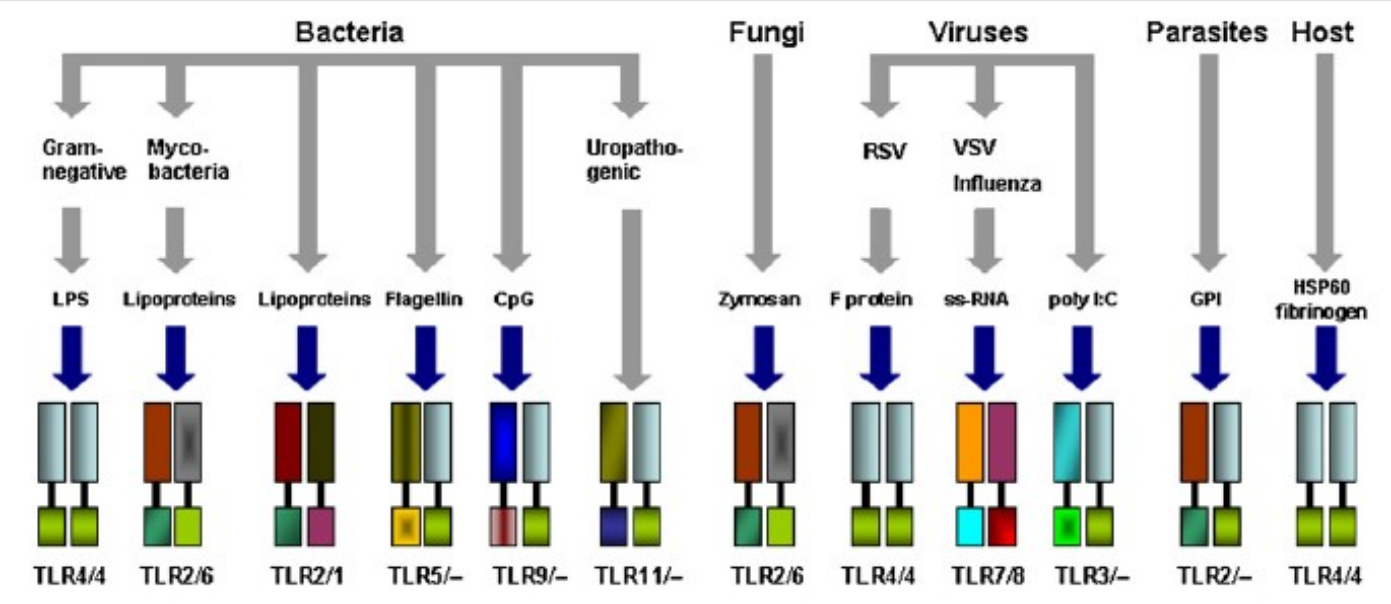
Sécrétion+++ IFNa >>>> différenc° des B et prod° auto Ac.

T auto réactifs activés

T regulateurs : activité suppressive /CD4 perturbée



Ligands des TLR



Mécanismes des MAI
Rupture de la tolérance…

- **Immunisation contre un Ag du soi (auto Ag)**
  - Modifications d'un **Ag** (agents infectieux, UV..) ou apparition d'un Ag jusque là sanctuarisé (cristallin)
  - Modifications de la réponse immune liées à une **anomalie génétique**, ou déficit des **cellules T régulatrices**…

- **Augmentation de la réponse immunitaire / Ag du soi**
  - **Réactivité croisée** Ag étranger/Soi ou expression aberrante d'une **molécule co stimulatrice**
  - Anomalies génétiques de la costimulation ou de la production des **cytokines** proinflammatoires (TNF) ou régulant TH1/TH2 (IFN)

Réponse immunitaire au cours des MAI et conséquences/tissus, organes

- **Fixation Auto-Anticorps sur les tissus-cibles**
  - Mécanismes : /Cytolyse, fixation des immuns complexes, opsonisation-phagocytose
  - ex : Ac anti recepteur de l'acetylcholine dans myasthenie, de la TSH dans l'hyperthyroidie
- **Actions des Lymphocytes T auto réactifs**
  - Mécanismes : Cytotoxicite, prod° cytokines TH1…
  - ex : Pathologies d'organes (DID, thyroidite..)
- **Evolutivité de la réponse autoimmune** ,
  - auto Ag nombreux et évolutifs (cibles des auto Ac et cellules T auto) depuis l'initiation jusqu'au passage à la maladie
  - Cellules effectrices et médiateurs évoluent
  - Difficulté à mettre en place une thérapeutique et rôle imprévisible des cytokines pléiotropiques à action différente selon le stade de la maladie.

EXPLORATION DES MAI

Modèles expérimentaux animaux

- de laboratoire : « knock-out » ou transgéniques
- MAI Spontanées

Exploration clinique

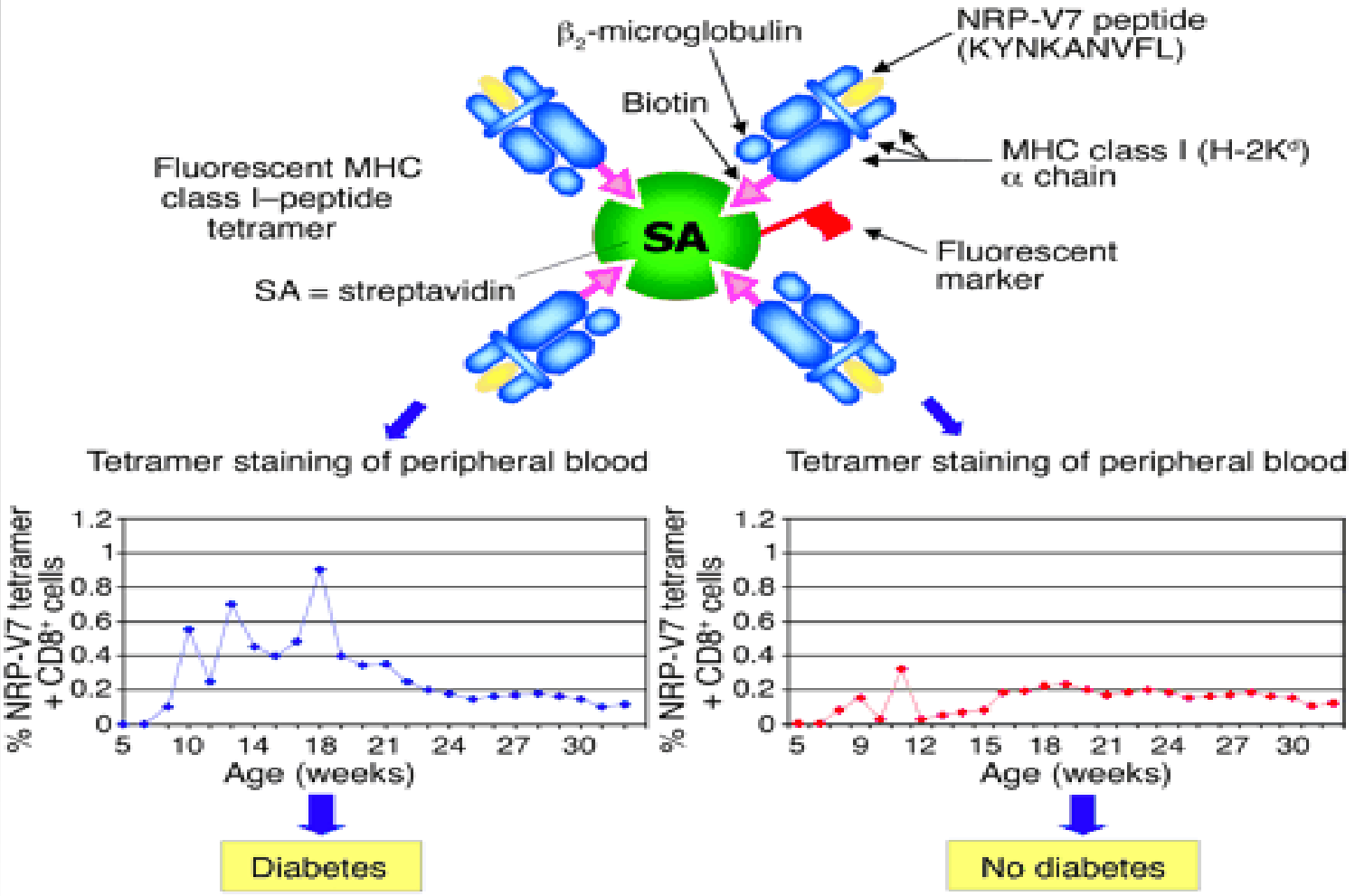
Souris NOD: Non Obese Diabetes = (DID experimental)

Diabète spontané à 3-4 semaines alors que la souche C57BL/6 est génétiquement résistante.

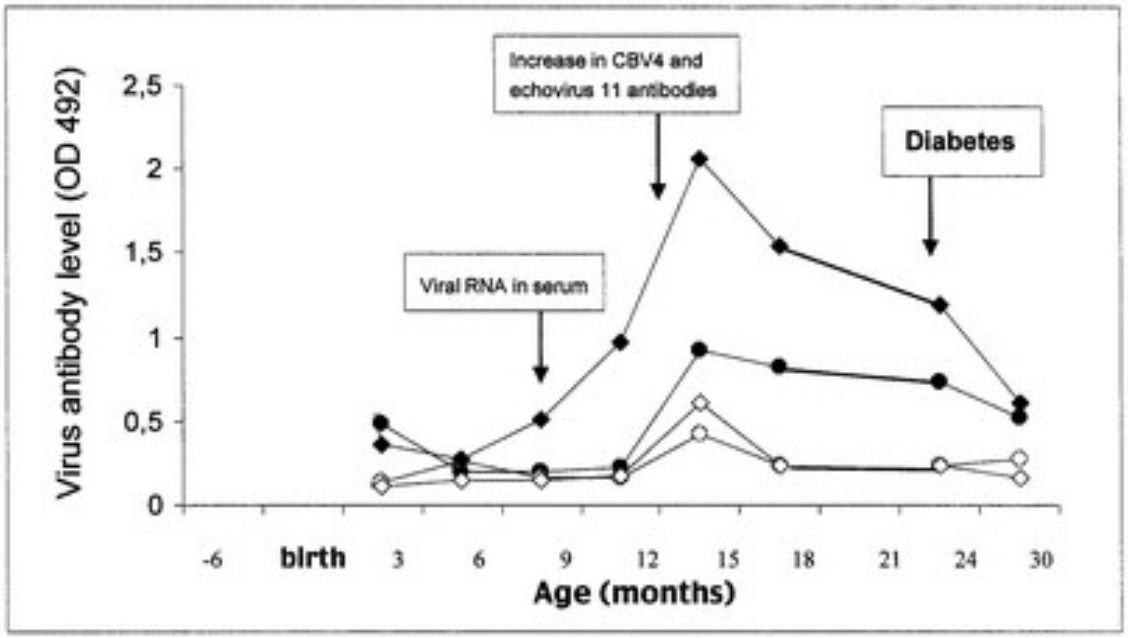
- **le rôle d'IFN gamma et d'IL2 dans l'apparition de la maladie et le rôle des cellules TH1 productrices de ces cytokines dans l'induction de la maladie (expériences de transfert passif).**
- **l'absence de diabète chez les souris dépourvues du gène de la beta2microglobuline (associée à une absence de CD8 et de molécules MHC de classe 1) :**
- **la responsabilité des CD8 dans l'insulite**
- **le rôle des molécules co stimulatrices (B7 sur APC vs CD28 et CTLA4 sur T)**
- **le mimétisme moléculaire entre différents peptides (mimétisme moléculaire :**

IA beta(=HLA DR) / GAD65 / proinsuline

Souris NOD : analyse CD8+ spécifiques / tétramères HLA classe 1+ Ag pancreas



Infection virale et DID
Infection… auto Ac…Maladie



ICA	-	-	-	-	+	+	+		+	+
IAA	-	-	-	-	+	+	+		+	+
GADA	-	-	-	-	-	-	-		-	-
IA-2A	-	-	-	-	-	-	+		-	+

Encephalomyelite Aigue Expérimentale

(analogue de la SEP)

Par injection de tissu nerveux.

Modèles de la Polyarthrite Rhumatoide

Par injection de collagène type 2 à des rats

Par injection de protéoglycans / souche

Souris SKG/mutation ZAP70

Souris MLR/lpr: Modèle du Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

Elles ont des mutations de Fas et Fasl entraînant un trouble de l'apoptose (des T et B auto réactifs sont retrouvés en périphérie, il existe une absence d'apoptose induite par l'activation). On observe un syndrome lymphoprolifératif (adénopathies +++) de nombreux autoAc et une hypergammaglobulinémie.

Souris NZB/NZW : modèle du LED

Exploration biologique des MAI :

Le terrain génétique, l'immunité

- **Facteurs de prédisposition : le terrain génétique** : Génotype HLA, gènes cytokines, « SNP polymorphisms »…

- **L'immunité :**

  - **<u>Humorale : les Auto Anticorps</u>** *(plus souvent conséquence de la MAI que cause et d'apparition retardée par rapport à l'évolution infra-clinique de la MAI)* **:** Ac anti tissus ou Ac anti constituants cellulaires (noyaux)/ M systémiques (connectivites: lupus, PR ; vascularites) ou spécifique d'organes (thyroidite, diabète, myasthénie..)

  - **<u>Cellulaire : Lymphocytes Autoréactifs</u>** (MAI d'organes à prédominance cellulaire) mais exploration complexe… thyroidite, diabète…

  - **<u>L'inflammation</u>… Protéines, cytokines**

Les techniques du diagnostic immunologique

- Rechercher les Auto Anticorps :

Immunofluorescence

ELISA Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (micropuits ou nitrocellulose..)

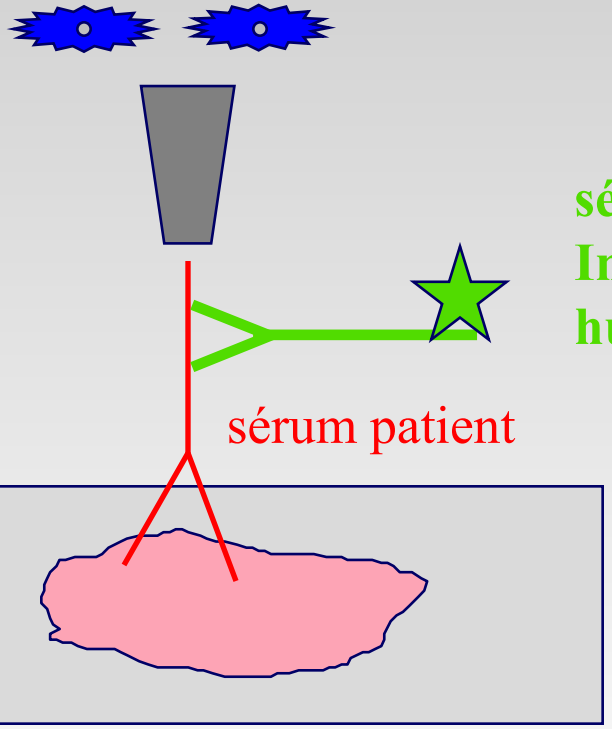
Les nouvelles technologies :

  - Protéomique : Bio puces à auto Antigènes
  - Multiplex

- Identifier les cellules spécifiques de l'auto immunité : la cytométrie en flux, la technique Elispot

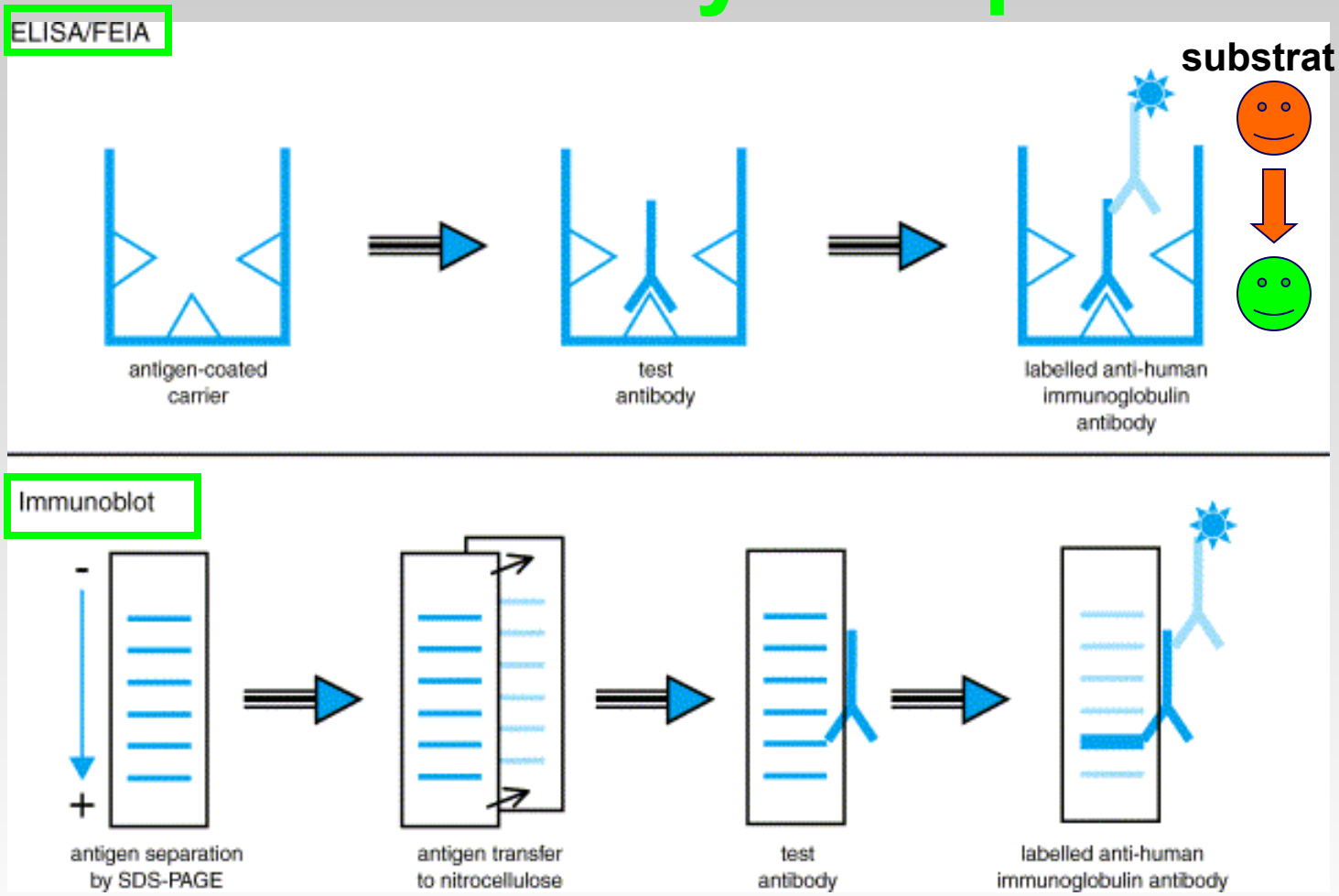
ImmunoFluorescence Indirecte

TECHNIQUE



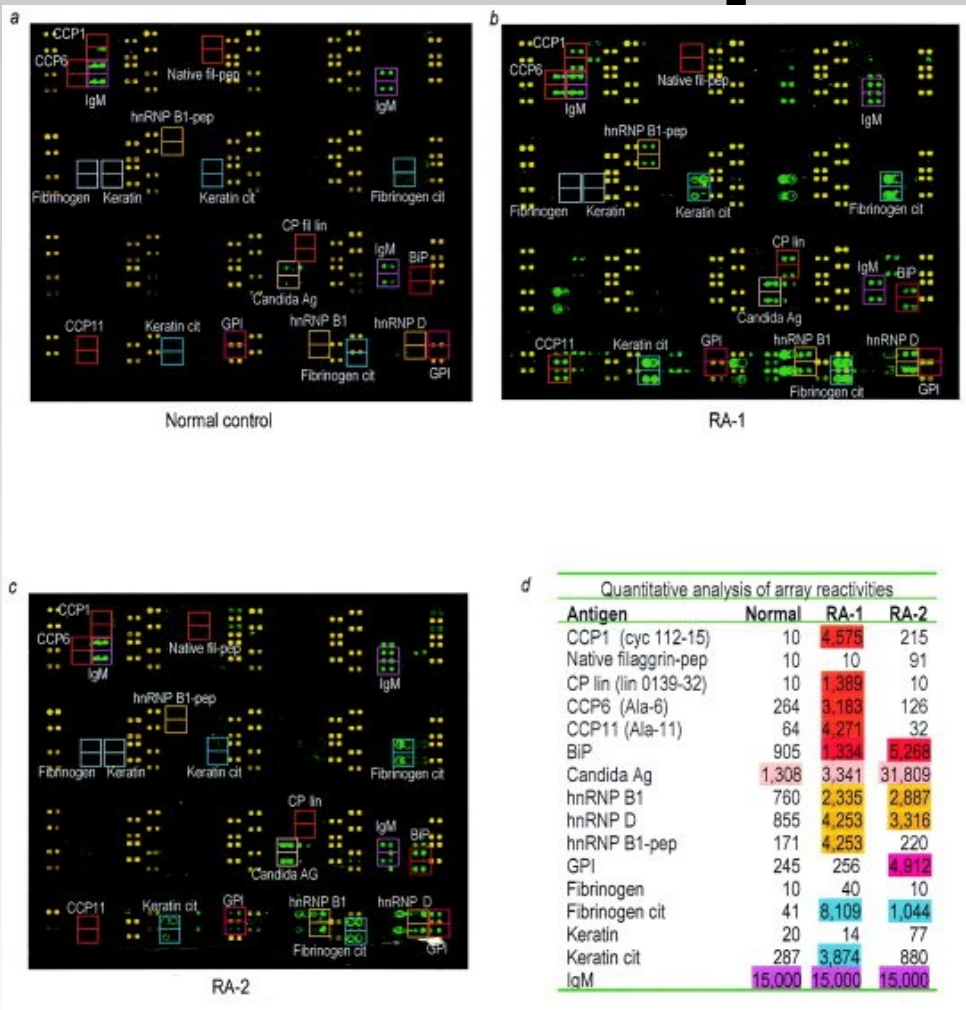
NB : Pas de spécificité d'espèce pour les tissus et constituants cellulaires

Techniques Immunoenzymatiques



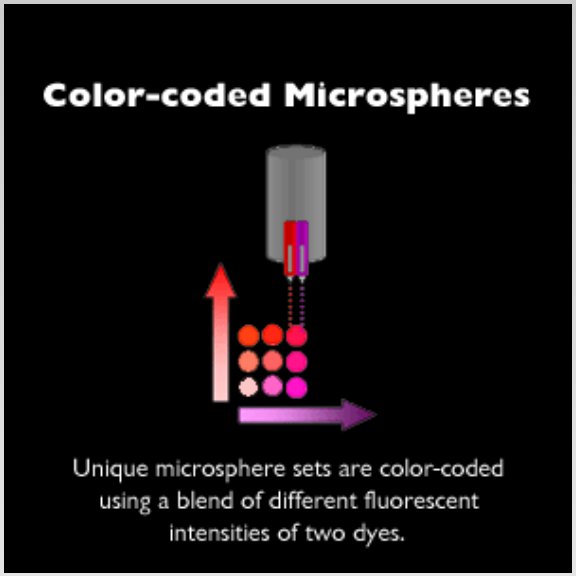
Nouveaux outils pour identifier les Anticorps

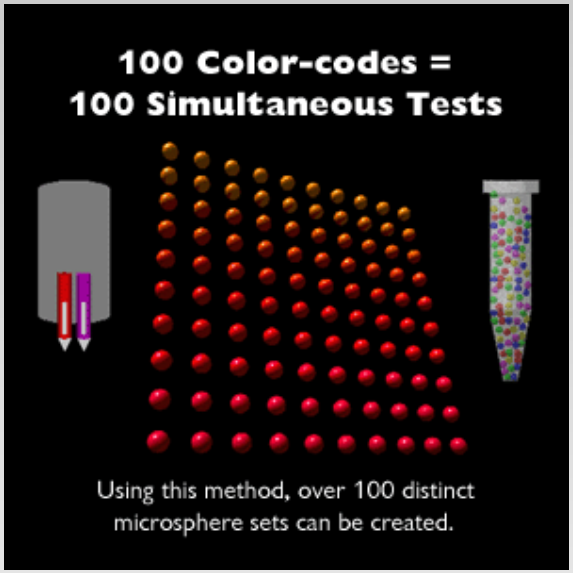
- **Protéomique / Biopuces à auto Antigènes**

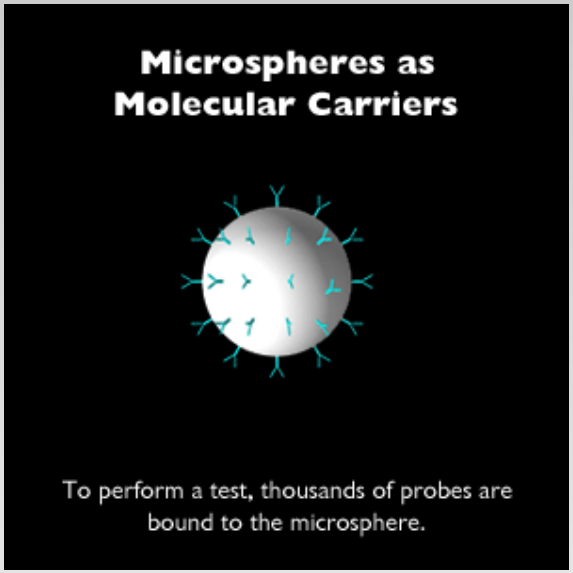


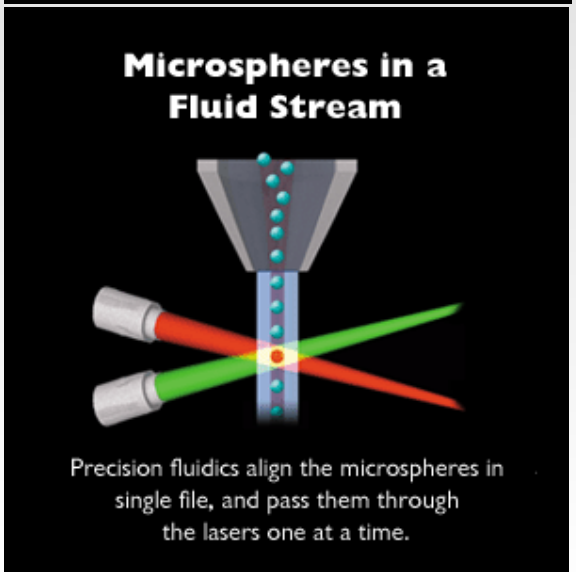
Antigen	Normal	RA-1	RA-2
CCP1 (cyc 112-15)	10	4,575	215
Native filaggrin-pep	10	10	91
CP lin (lin 0139-32)	10	1,389	10
CCP6 (Ala-6)	264	3,183	126
CCP11 (Ala-11)	64	4,271	32
BiP	905	1,334	5,268
Candida Ag	1,308	3,341	31,809
hnRNP B1	760	2,335	2,887
hnRNP D	855	4,253	3,316
hnRNP B1-pep	171	4,253	220
GPI	245	256	4,912
Fibrinogen	10	40	10
Fibrinogen cit	41	8,109	1,044
Keratin	20	14	77
Keratin cit	287	3,874	880
IgM	15,000	15,000	15,000

Nouveaux outils pour identifier les Anticorps











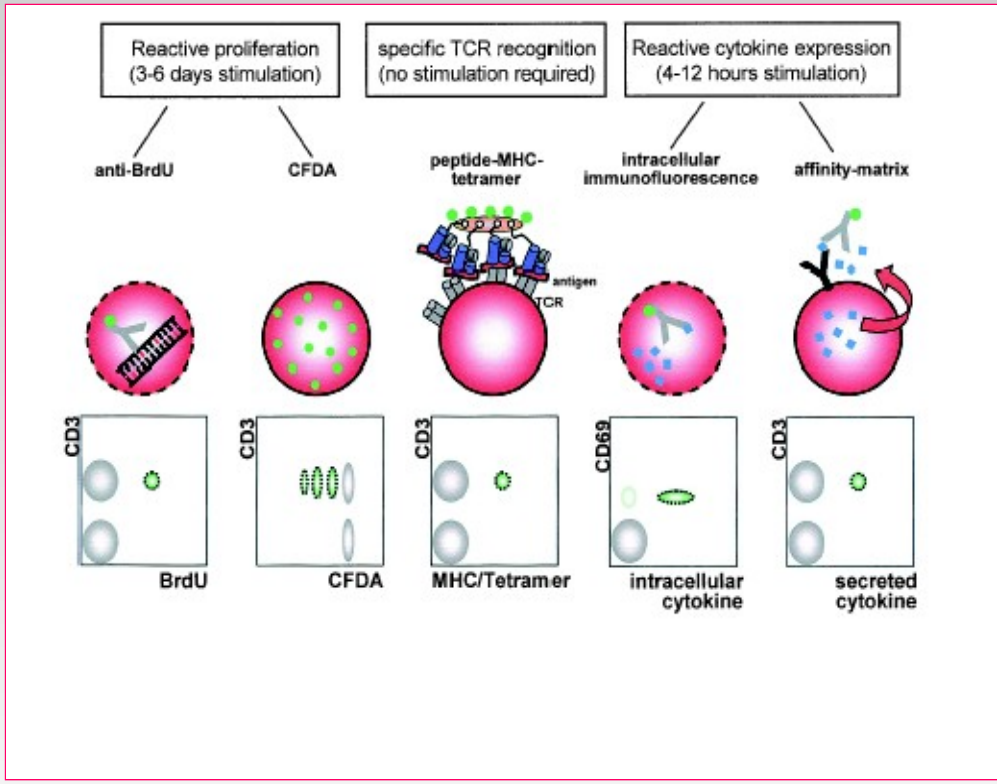
- **Technologie MAP**

ex : Luminex : identifie plus d'une centaine d'Ac sur un seul test

SB

Identifier les cellules impliquées (liquide synovial, sang…)

- **Lymphocytes T /cytométrie de flux**
  - **CD3, CD4, CD8,**
  - **Trég: CD4+25+CD27+, Foxp3**
  - **Lymphocytes spécifiques auto Ag / tétramères cl2**
- **Lymphocytes B - Plasmocytes / cytométrie de flux**
- **Cytokines**
  - au niveau cellulaire / cytométrie,
  - Sécrétées / Elispot* , Elisa



Les Maladies Auto Immunes

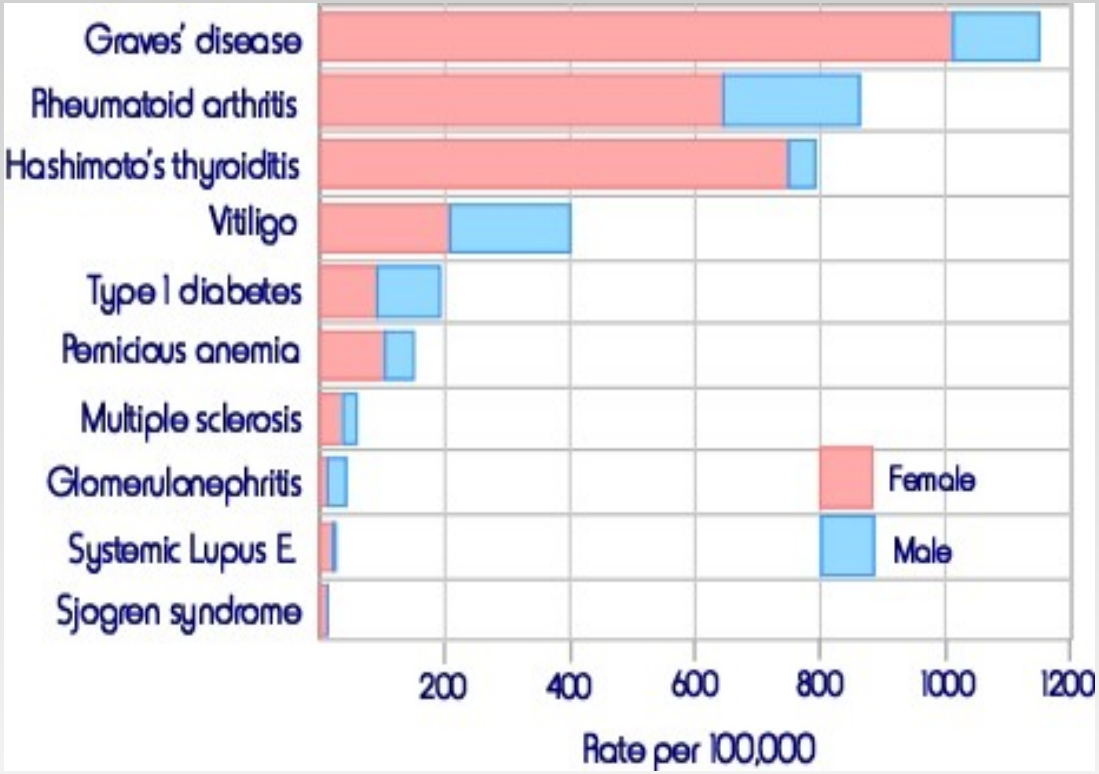
- **5 à 7% de la pop°, après K et affections CV**
- **Evolutivité variable**
- **Syndromes chevauchants (connectivites mixtes)**
- **Diagnostic tardif / début de la maladie**
- **Prise en charge précoce : éviter complications** (pronostic vital dans LED ou handicap majeur, M Horton)
- **Etude des mécanismes** en jeu pour ajuster les Trts:
- **Classification MAI**

/ la cible : ORGANE : DID, CBP, M Coeliaque ou SYSTEMIQUE : LED, PR

/ RI humorale ou cellulaire, selon HLA Classe 1 ou 2…

- **Susceptibilité féminine** importante





Apport de la Biologie /Pertinence des prescriptions

- **Diagnostic évident/ clinique** (ex : MAI d'organe : thyroidite)
  - Marqueurs à forte valeur diagnostique = **Confirmation**
  - **Diagnostic étiologique**
  - **Surveillance** biologique : évolution, sensibilité ou suivi de traitement
  - **Pas de dépistage** possible dans la population (faible prévalence des MAI et auto Ac « physiologiques »/ taux, sexe, Age)
- **Diagnostic difficile** (MAI systemique) = **Aide, oriente**

  Prescription hiérarchisée : ex Ac anti nucléaires

  1. dépistage par Immunofluorescence
  2. identification spécificité Ag cible..

Apport de la Biologie /différentes étapes

- **Biologie utile aux différentes phases de la MAI :**

  Diagnostic/ Auto Ac
  Evolutivité (AutoAc+inflammation)-Pronostic

  Suivi Traitement

- **<u>Biologie aide à la Classification</u> MAI**
  - Organes : DID, CBP, M Coeliaque…
  - Systémique : LED, PR,…

Ex Biologie = Critères Diagnostic// Clinique
Syndrome des anti phospholipides

Table 2 Revized classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met*

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis†

One or more clinical episodes‡ of arterial, venous, or small vessel thrombosis§, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

(a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or

(b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of placental insufficiency¶, or

(c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

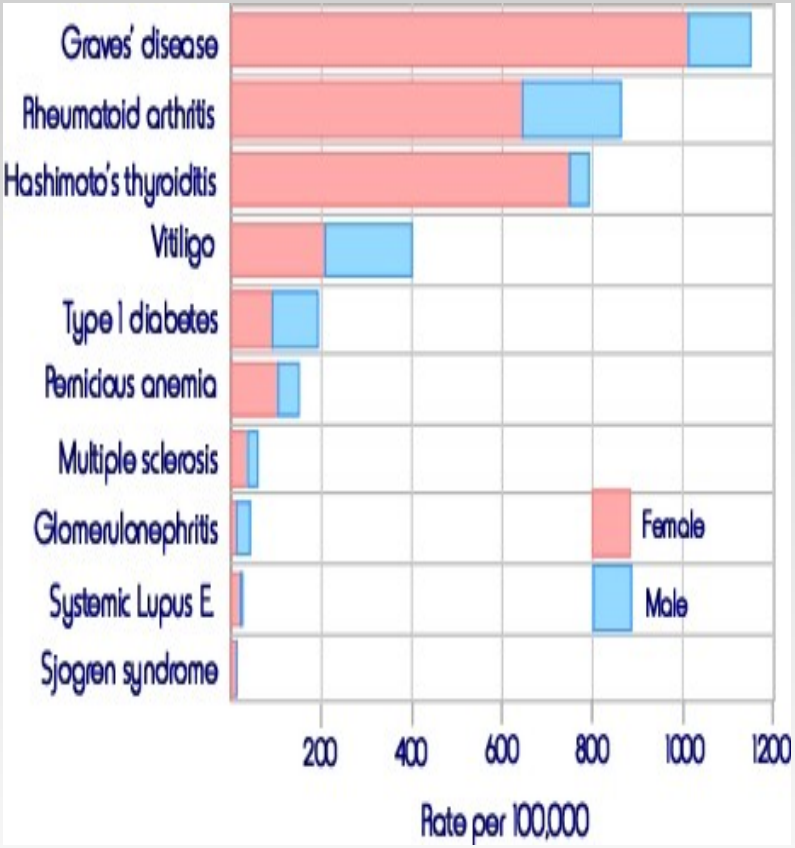
Laboratory criteria**

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

3. Anti-β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

Savoir prescrire et interpréter les examens de biologie



Prédominance féminine

- Prévalence : Age> 60 ans, Auto Ac physiologiques….
- Trt ou maladie associée
- Performance des tests (ssté, spé, VPP, VPN)
- Interférences biologiques
- Prescription hiérarchisée : oriente (IF)puis identifie (Elisa, Immunoblot)
- dialogue clinico biologique++, prescription renseignée
- Couts :
  - *IF = 11euros*
  - *Elisa = 18euros x 2*

  Avec règles cotation: < ou = à 2 actes qq soit la recherche

Attention

Auto Ac ne veut pas toujours dire MAI ou MAI sans auto Ac

Si titre faible, âge, autre affection, médicament, résultat isolé…

- **Auto Ac non MAI induits par :**

Médicaments : beta bloquants, anti epileptiques… (ac anti nucléaires, anti phospholipides) Titre faible
Agents infectieux: Ac anti nucléaires, anti muscle lisse
Affections néoplasiques : Ac anti neuronaux

- **MAI existe mais autoAc négatifs**

Fluctuent durant la maladie
Déficit immunitaire associée (ex Auto Ac de type IgA et deficit IgA ds M coeliaque)

EXEMPLES EN PATHOLOGIE HUMAINE

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE (LED-SLE*)

- Prototype des MAI « connectivites » : désordre poly systémique cutanéo viscéral, présentation diverse (rash, arthrite, anémie, psychose, atteinte viscérale…)
- Prévalence : 40 cas pour 100 000 personnes, espérance de vie 80% à 15 ans
- Mortalité avant 35 ans/ lupus ou infection. Après = IDM ou AVC
- **Diagnostic = Auto Ac anti nucléaires**
- **Spécificité : Auto Ac anti DNAn**, -**anti nucléosomes**, -anti nucléaires solubles **ANS**
- **Morbidité** :
  - **Ac anti nucléaire soluble SSA chez femme enceinte > BAV fœtus.**
  - **Ac anti C1q (risque néphritique),**
  - **Ac anti phospholipides-beta2GP1 (risque thrombotique)**

- **TRT** : Immunothérapie? Anti Il10, anti CD4OL

Physiopathologie du Lupus

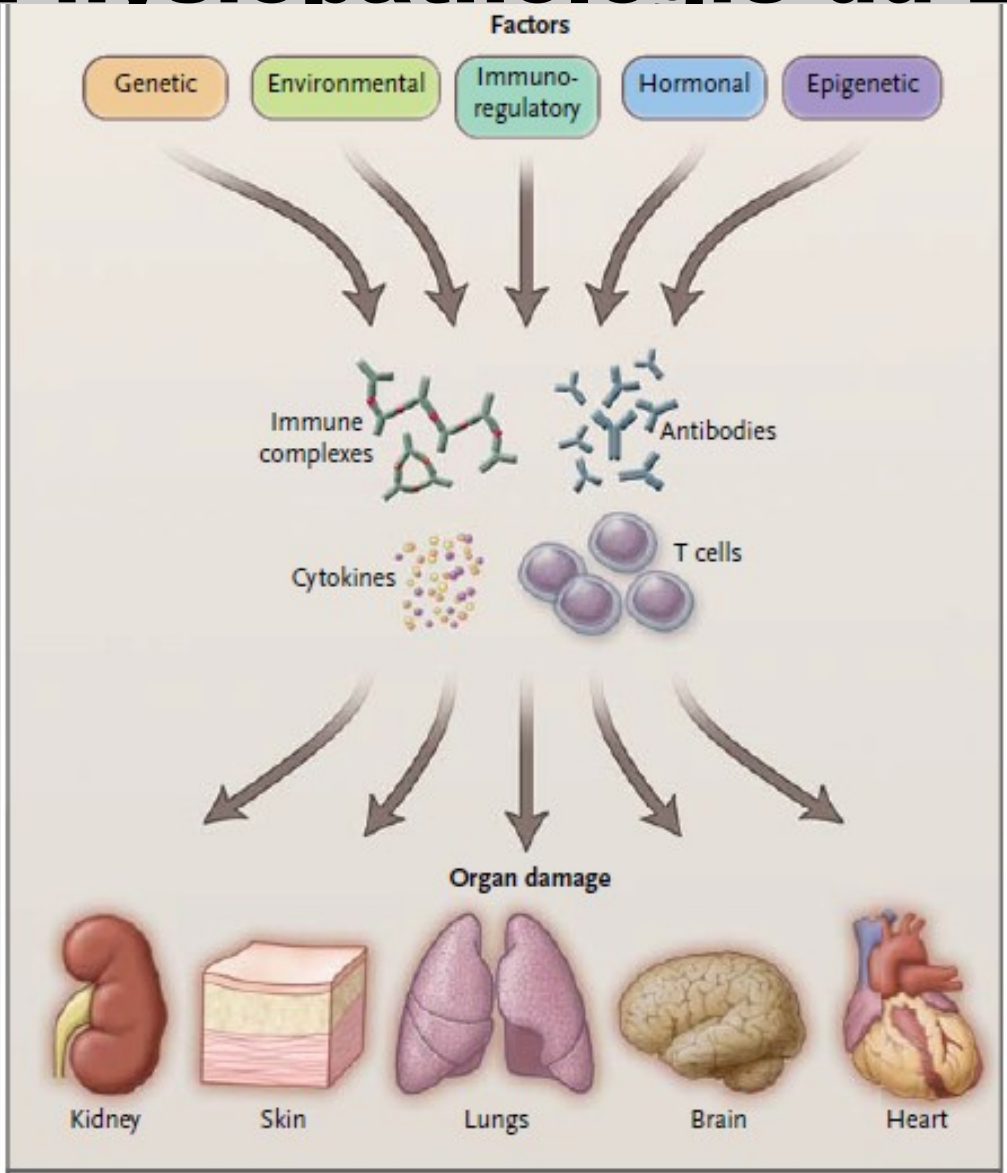
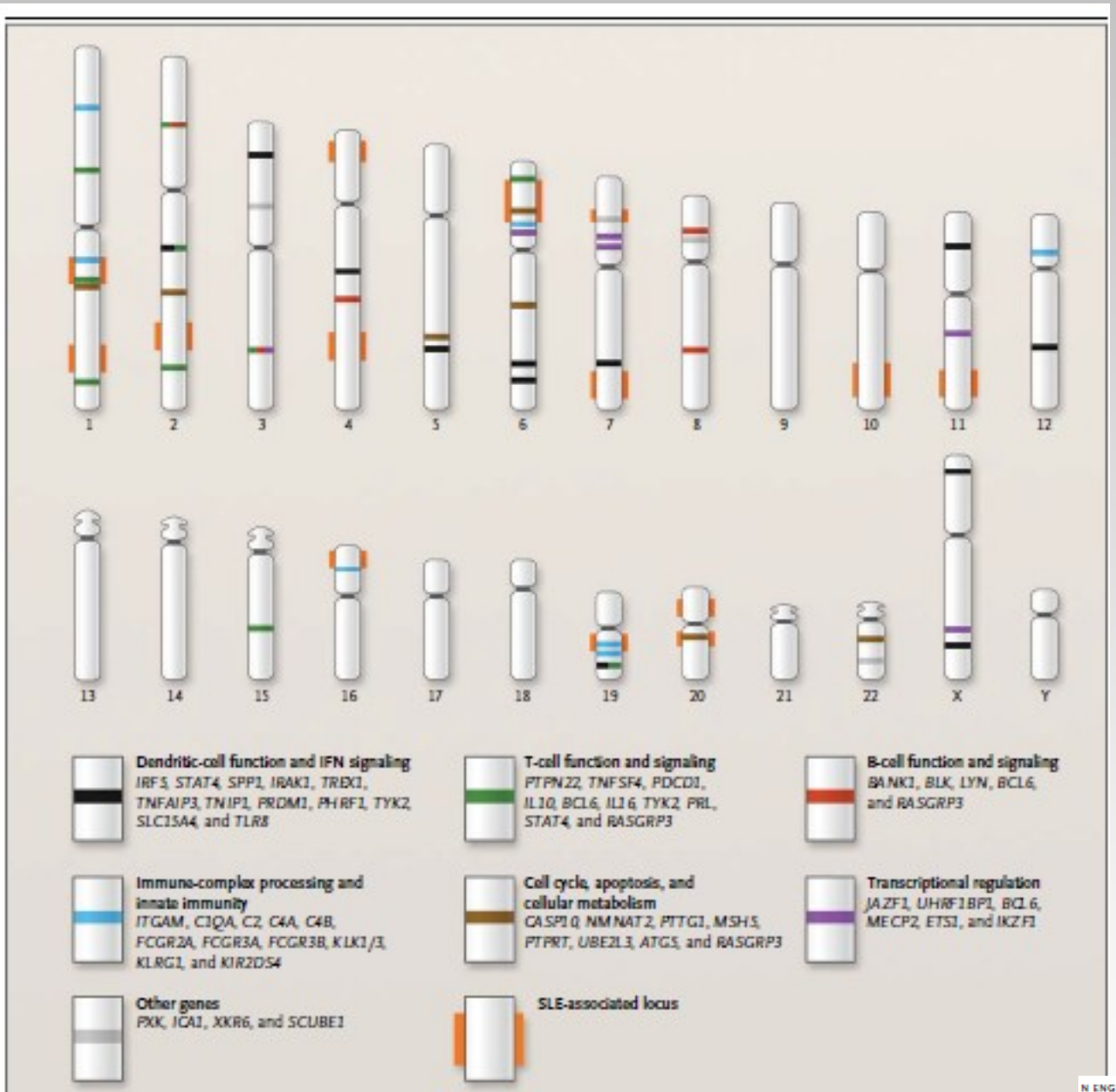


Figure 1. Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus.

N ENGL J MED 365;22 NEJM.ORG DECEMBER 1, 2011

Facteurs Génétiques



N ENGL J MED 365;22 NEJM.ORG DECEMBER 1, 2011

Figure 2. Chromosome Loci and Genes Associated with SLE.

Facteurs environementaux

- Lupus induit /médicaments : procainamide, hydralazine, quinine
- virus : EBV Ac anti EBV = 100%
- Radiations UV

Facteurs Génétiques

- **Concordance génétique :**

  Monozygote = 25%, Dizygote = 2%

- **Loci de susceptibilité : 8**
  - **MHC+++ : HLA A1, B8 DR3**
  - **Alleles nuls du Complément**
  - **Autres genes/ Syst Immmunitaire**

Table 1. Susceptibility Loci with Confirmed Linkage to Systemic Lupus Erythematosus.*

Cytogenetic Location	Candidate Genes with the Loci	Immune Response
1q23	*CRP*	Innate
	FCGR2A	Innate
	FCGR2B	Adaptive
	FCGR3A	Adaptive
	FCGR3B	Adaptive
1q25–31		
1q41–42	*PARP*	Apoptosis
	TLR5	Innate
2q35–37	*PDCD1*	Adaptive
4p16–15.2		
6p11–21	MHC class II: *DRB1*	Adaptive
	MHC class III: *TNF-α*	Adaptive
	C2, C4	Innate
12q24		
16q12–13	*OAZ*	Adaptive

Réponse immune dans le Lupus

N ENGL J MED 358;9 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 28, 2008

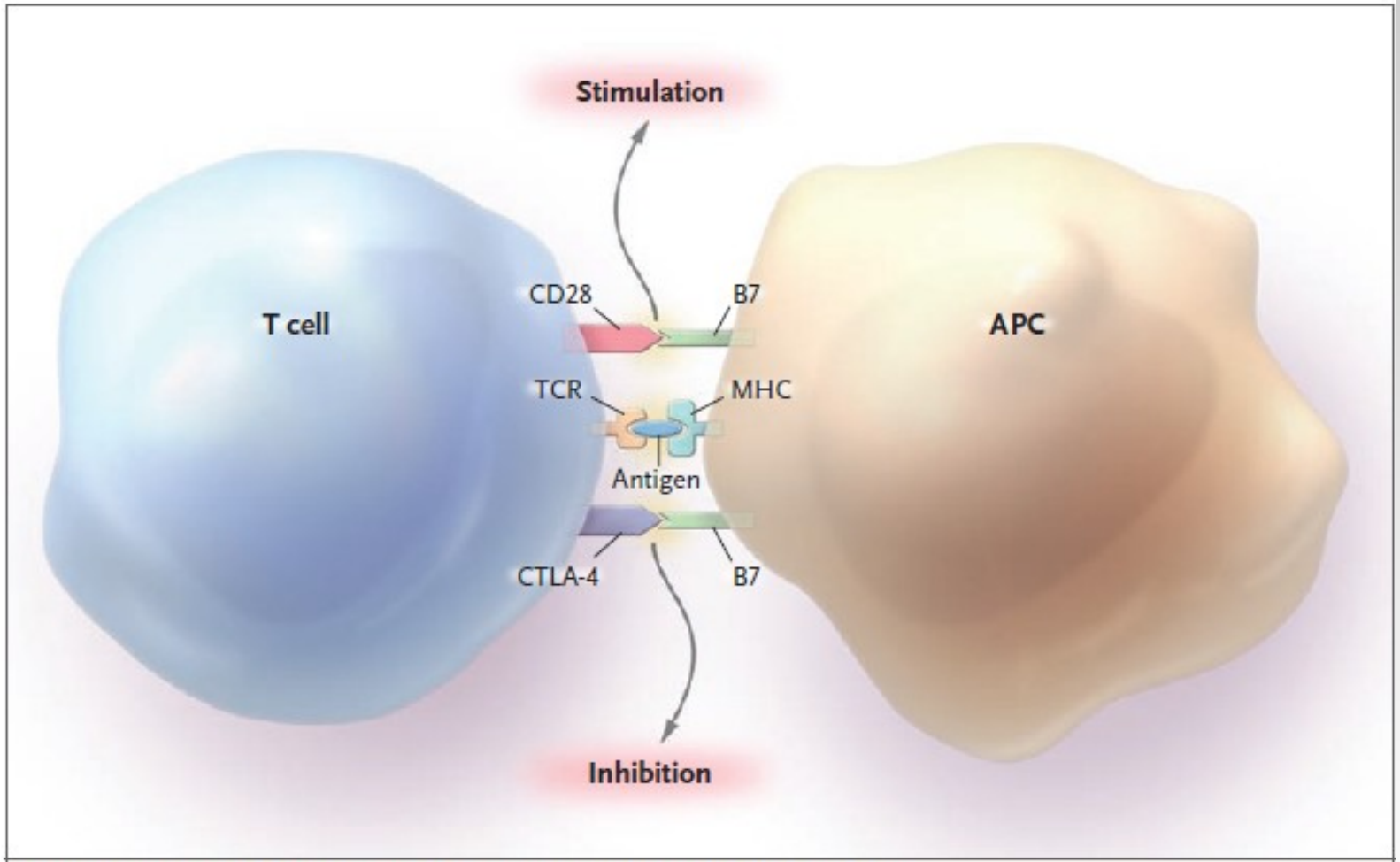


Figure 1. Interaction between a T Cell and an Antigen-Presenting Cell (APC).

Réponse immune dans le Lupus

N ENGL J MED 358;9 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 28, 2008

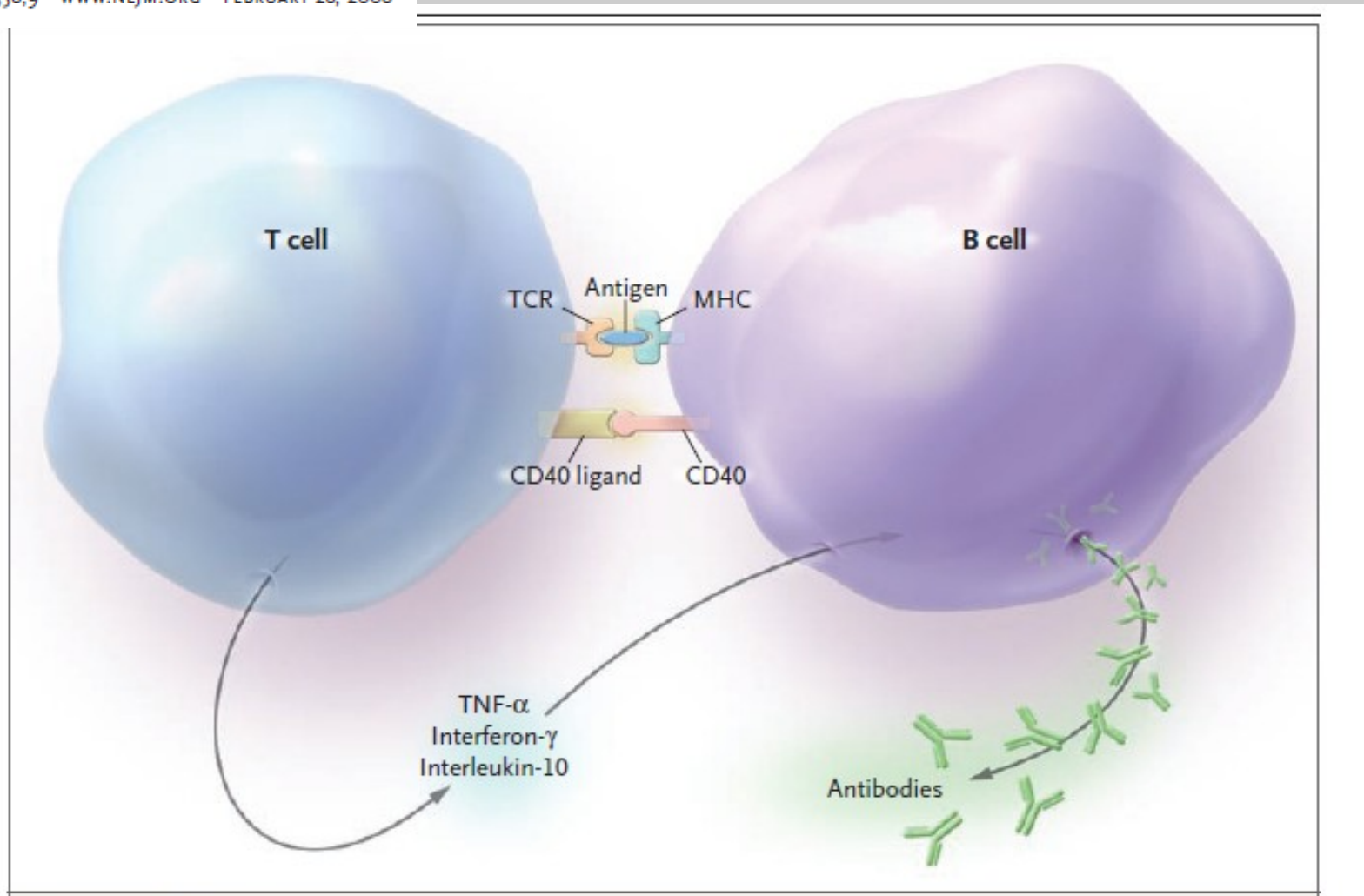


Figure 2. T Cell–B Cell Interaction.

Les Auto Antigènes et les cytokines dans le lupus

Auto Ag induits par l'apoptose

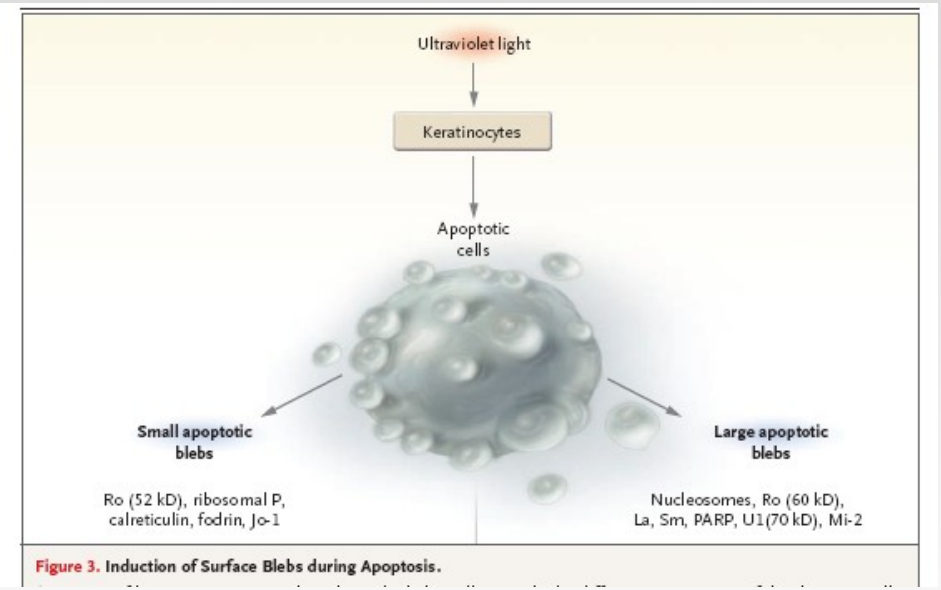


Figure 3. Induction of Surface Blebs during Apoptosis.

Cytokines

TNF alpha???

- Anti TNF diminue protéinurie et inflammation articulaire
- TNF diminué associé à lupus actif

IL10

Elevé quand lupus actif

anti Il10 diminue production d'Ac

IFN alpha

Elevé dans lupus

B ly Stimulator (famille TNF)

Élevé dans lupus (prod°Ac et survie B)

Auto Anticorps dans le lupus

N ENGL J MED 358;9 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 28, 2008

Table 2. Pathogenic Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus.*

Antigen Specificity	Prevalence†	Main Clinical Effects	Source of Evidence		
			Clinical Studies	Studies of Tissues from Patients with Lupus	Animal Models
	%				
Anti–double-stranded DNA	70–80	Kidney disease, skin disease	ter Borg et al.,[23] Bootsma et al.,[31] Tseng et al.[32]	Koffler et al.[20]	Ravirajan et al.,[33] Ehrenstein et al.,[34] Madaio et al.[35]
Nucleosomes	60–90	Kidney disease, skin disease	Amoura et al.[26]	Grootscholten et al.,[36] Kalaaji et al.,[37] Kalaaji et al.[38]	Kramers et al.,[39] van Bruggen et al.[40]
Ro	30–40	Skin disease, kidney disease, fetal heart problems	Buyon and Clancy,[41] Sontheimer et al.[42]	Mannik et al.,[25] Clancy et al.,[43] Maddison and Reichlin[44]	
La	15–20	Fetal heart problems	Buyon and Clancy[41]	Mannik et al.[25]	
Sm	10–30	Kidney disease	McCarty et al.[45]	Mannik et al.[25]	
NMDA receptor	33–50	Brain disease	Yoshio et al.,[46] Lapteva et al.[47]	Kowal et al.[27]	Kowal et al.[27]
Phospholipids	20–30	Thrombosis, pregnancy loss	Alarcón-Segovia et al.[48]		Girardi et al.,[49] Pierangeli et al.[50]
α-Actinin	20	Kidney disease	Mason et al.,[51] Becker-Merok et al.[28]		Mostoslavsky et al.,[52] Deocharan et al.[53]
C1q	40–50	Kidney disease	Siegert et al.[29]	Mannik et al.[25]	

* NMDA denotes *N*-methyl-D-aspartate.
† Prevalence data were obtained from a number of sources, including Amoura et al.,[26] Kowal et al.,[27] Becker-Merok et al.,[28] Siegert et al.,[29] and Ehrenstein and Isenberg.[30]

Destruction tissulaire dans le lupus

- Immuns complexes Ac + DNA natif extra cell ou Ac + nucléosome circulants >>> dépots sur Mb basale glomérule
- Ac fixés sur protéines/ réactions croisées : alpha actinine (souris)>>> effet direct sur cellules rénales

Cibles thérapeutiques dans le lupus

N ENGL J MED 358;9 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 28, 2008

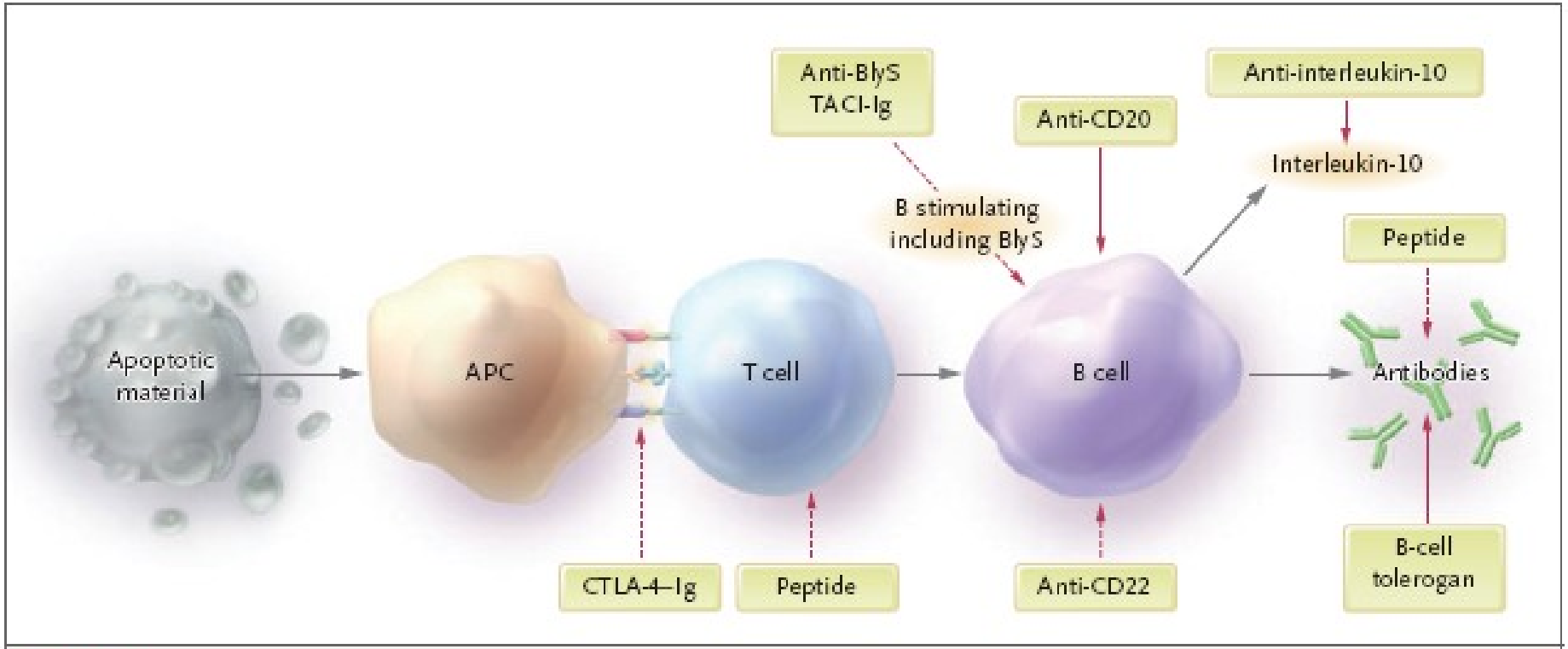


Figure 4. Targeted Therapeutic Approaches in Systemic Lupus Erythematosus.

Diagnostic immunologique du lupus en pratique

➢ **ETAPE 1 : Dépistage par Immuno Fluorescence Indirecte (IFI)**

sur lignée cellulaire **Hep2 :**

- **Noyaux**
- **Cytoplasme**
- **Cellules en mitose**

Plus de 40 aspects identifiables

Seuil de détection 1/80

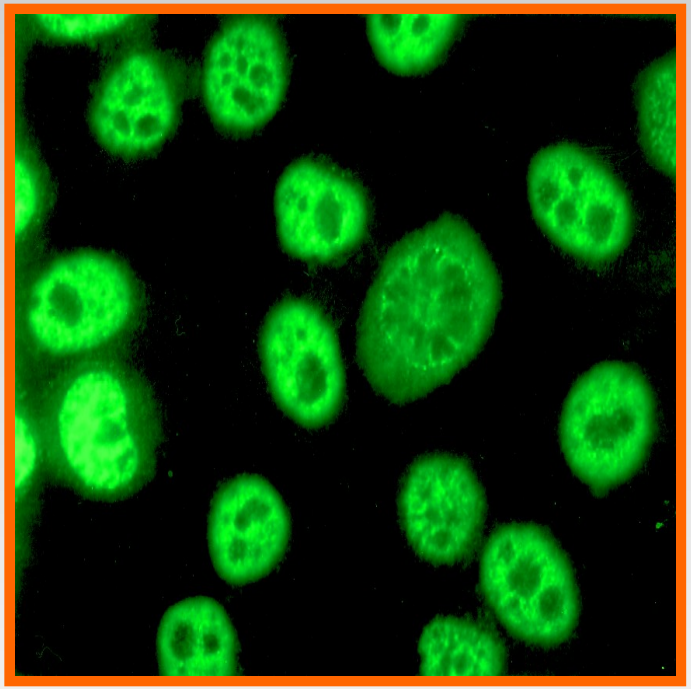
Identifie Ac de type IgG IgA et IgM.

ETAPE 2 : Identification : Tests Elisa
cible Antigénique identifiée :

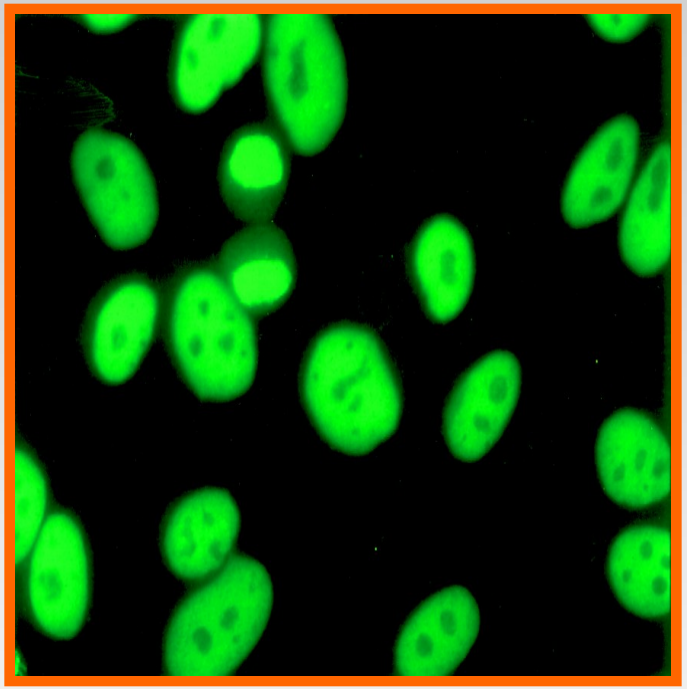
Ac anti Ag Nucléaires Solubles :
SSA-SSB-Sm-RNP SCL70-JO1

Ac anti ADN natifs quantifiés en UI
Anticorps anti nucléosomes

LED
Aspect Ac anti nucléaires/HEp2

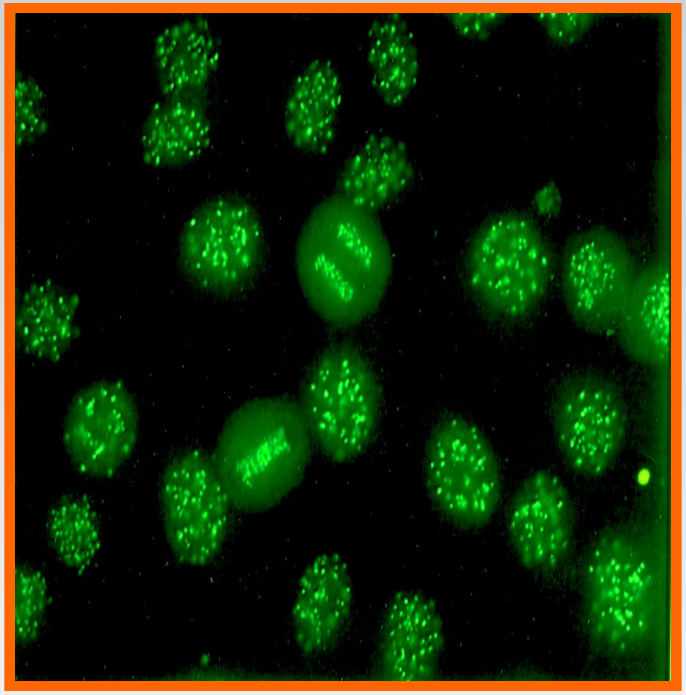


moucheté

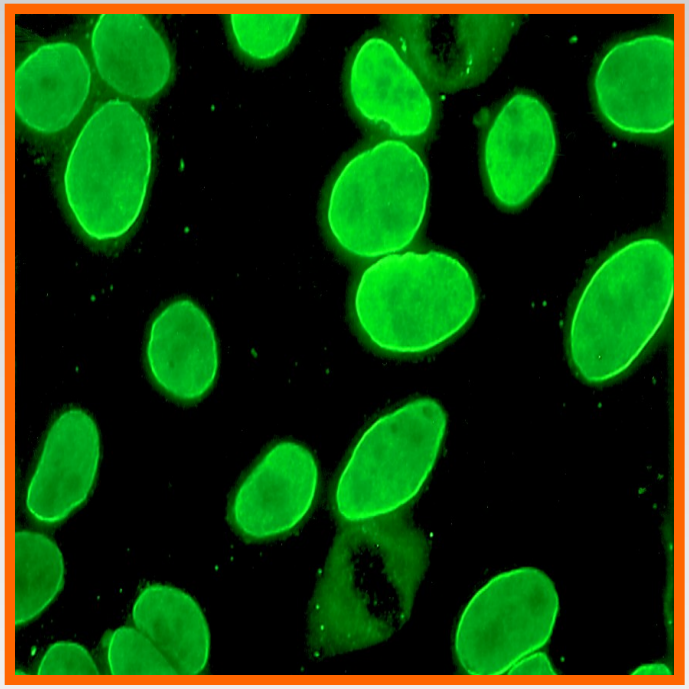


homogène

Ac anti-nucléaires/HEp2

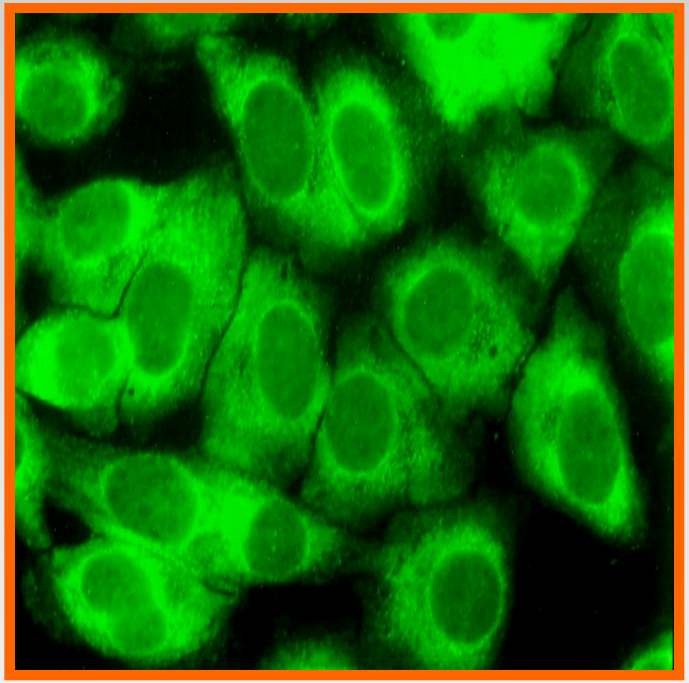


centromère

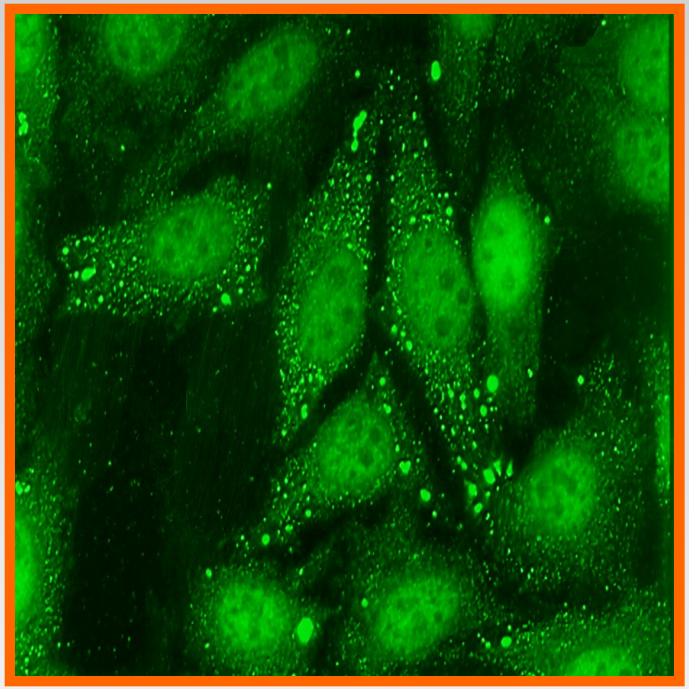


membranaire

Ac anti-nucléaires/HEp2

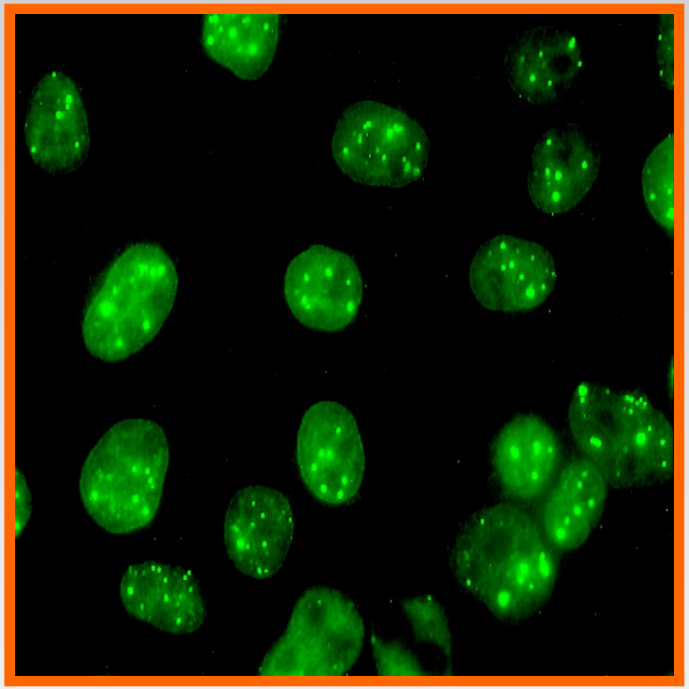


ribosomes

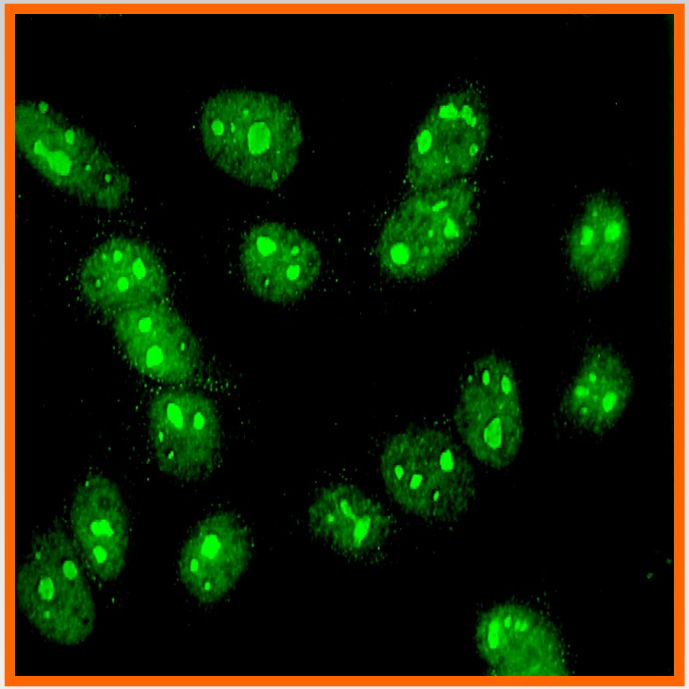


Jo-1

Ac anti-nucléaires/HEp2



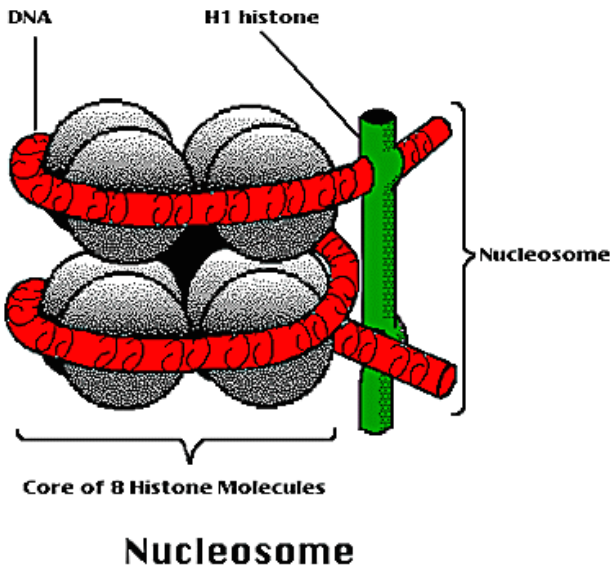
dots nucléaires



nucléoles

LED

Anticorps anti Nucléosomes



Nucléosome :

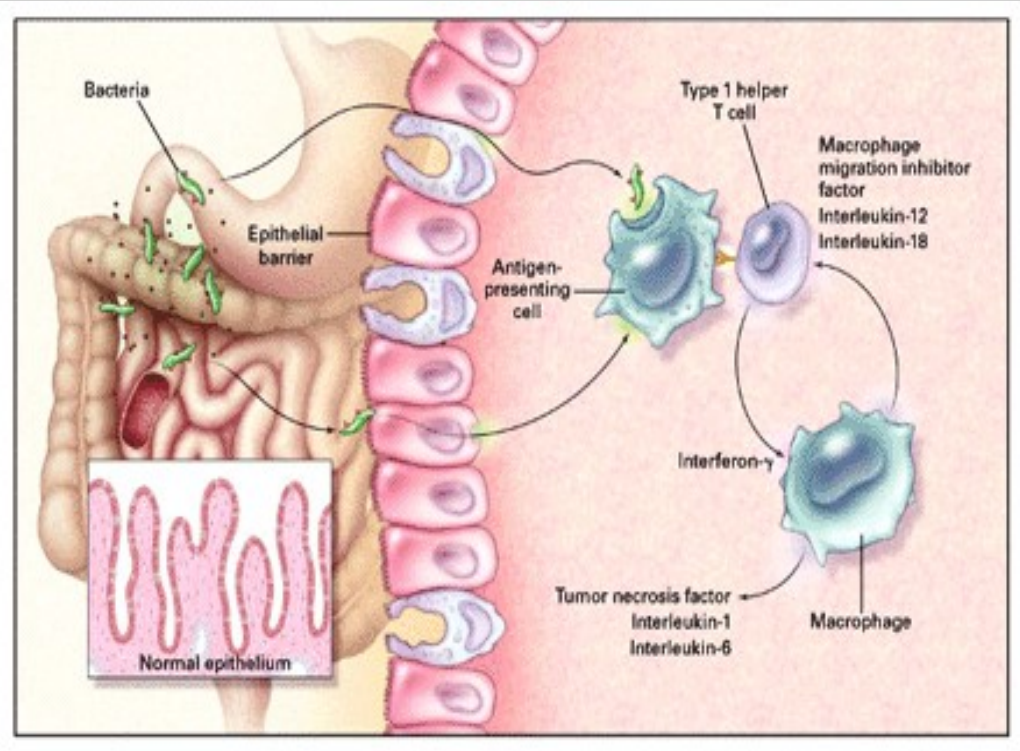
Sous unité fondamentale de la chromatine

Dosage quantitatif en UA dépistant les IgG

MALADIE COELIAQUE (MC-CD*)

- Malabsorption au niveau du grêle due à une atrophie villositaire liée à une prédisposition génétique (HLA DQ2) et à une intolérance au gluten
- Auto Ag = Trans Glutaminase tissulaire dont le substrat est la gliadine

Mal. Inflammatoires du Colon et de l'Intestin : MICI

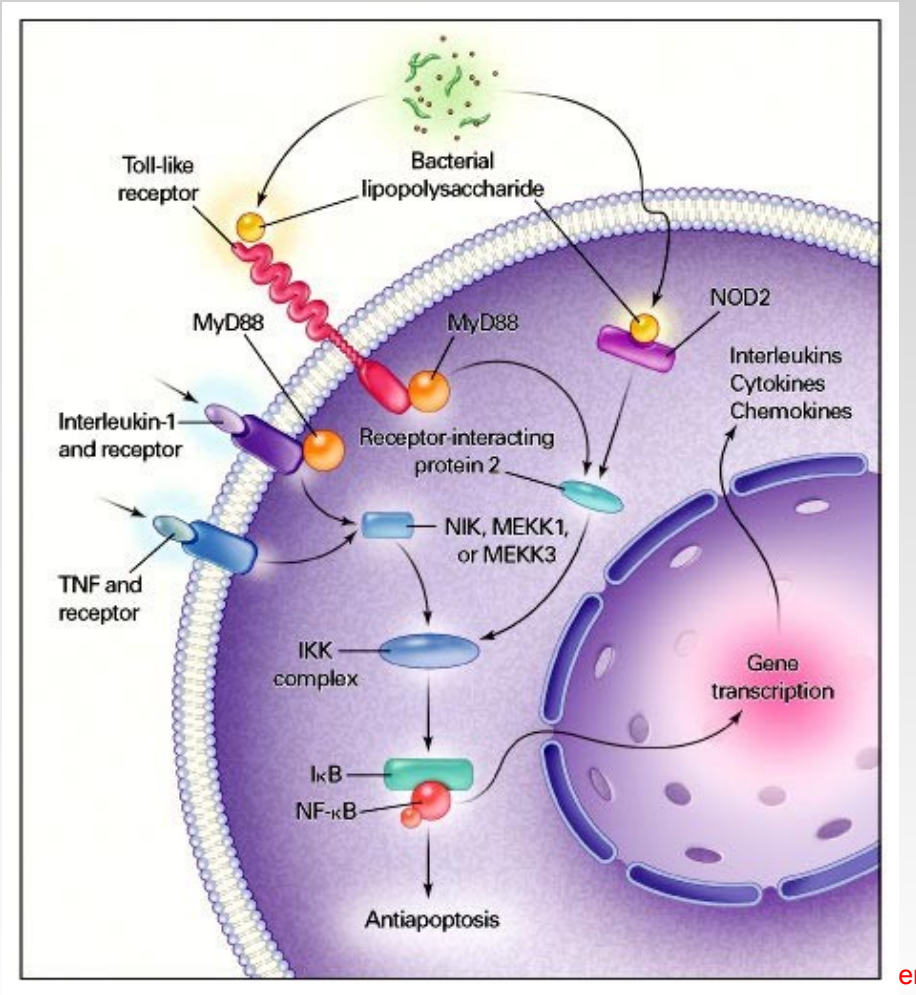


Facteurs environnementaux

Facteurs immunologiques

Facteurs génétiques

MICI
Immunopathogénie



Activation lymphocytaire au cours des MICI

emples,2013, SB

Auto Anticorps MICI ANCA/ASCA

ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody

aspect atypique : Immunofluorescence

- **Cible antigénique nucléaire : NANA?**
- **Prévalence :**

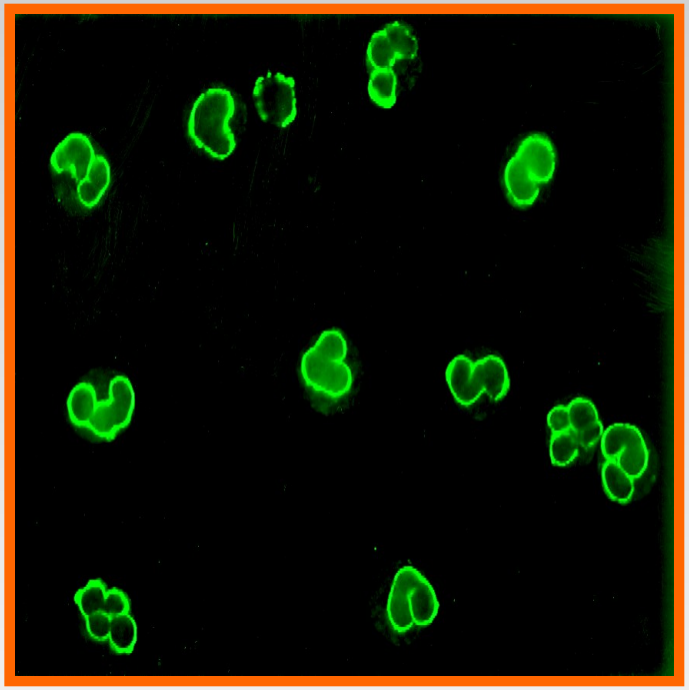
RCH : 30 à 80% **Crohn : 10 à 20%**

CSP isolé : 25% **CSP+RCH : 60%**

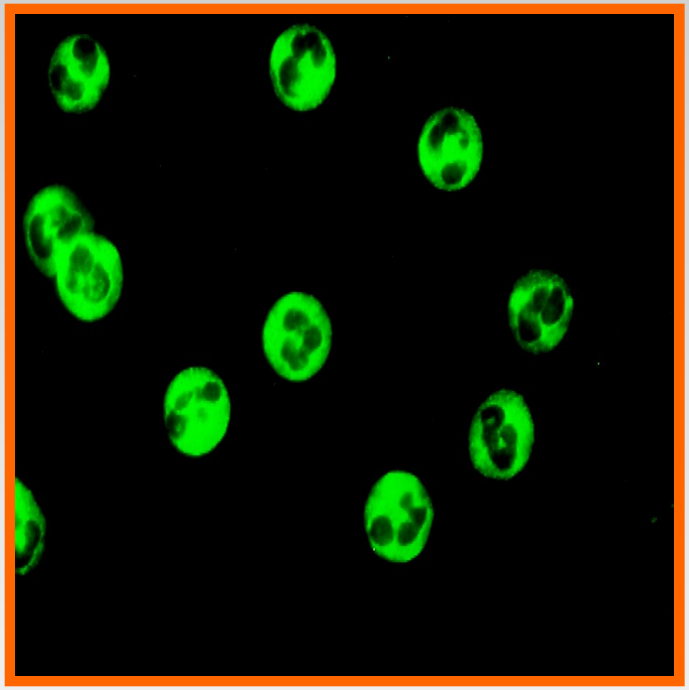
- **Intérêt diagnostique**
- **Intérêt pronostique**
- **Intérêt épidémiologique**

ANCA

Anti neutrophil cytoplasmic Antibodies



p-anca



c-anca

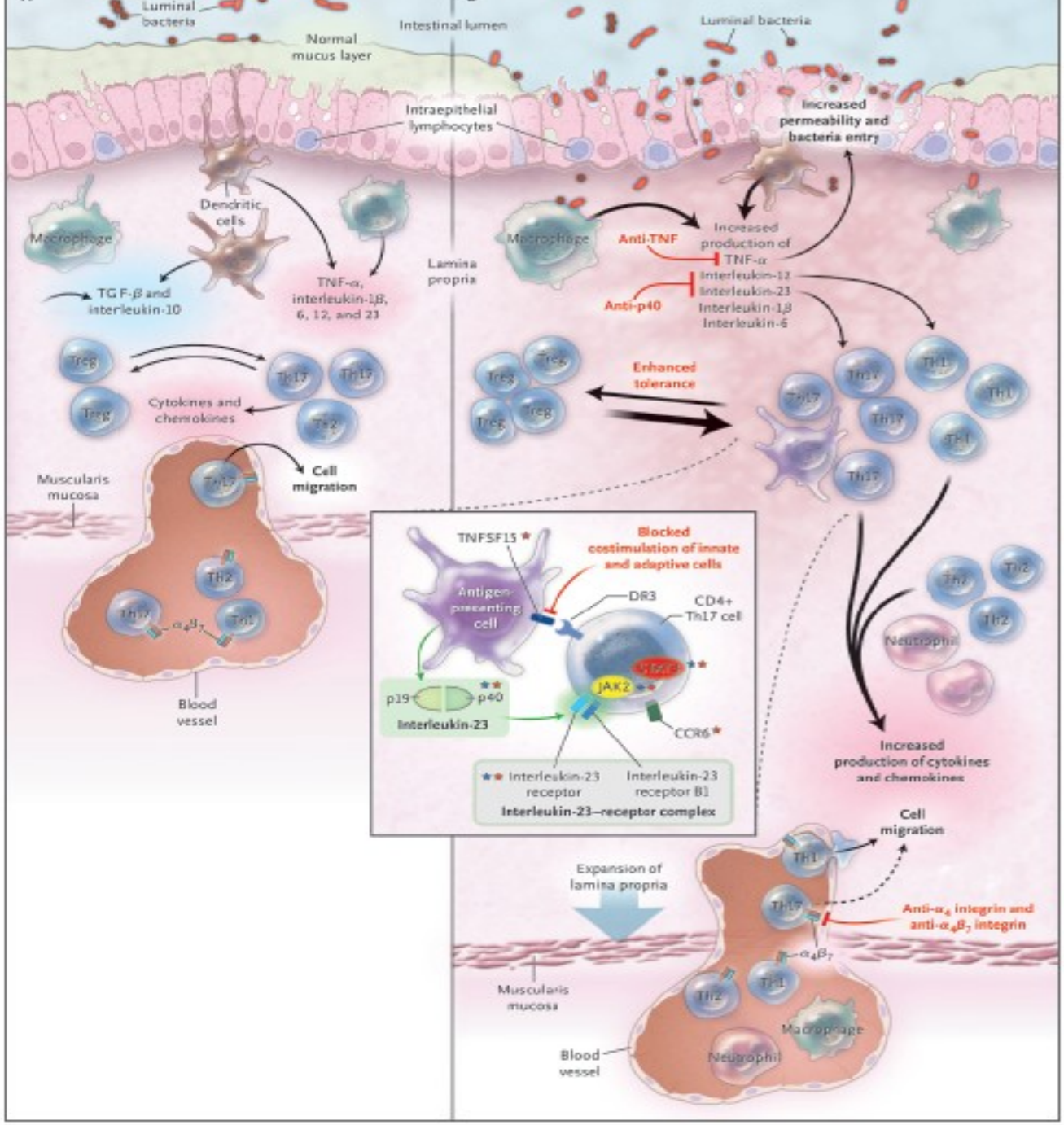
Auto Anticorps MICI ANCA/ASCA

- **ASCA : Anti Saccharomyces Cerevisae Antibody**
  - **Cible antigénique = manno tétraose**
  - **Auto Ag ? : levures du TD, mimétisme moléculaire Ag du Soi…**
  - **Dosage quantitatif Elisa**
  - **Intérêt diagnostique**
  - **Intérêt pronostique**
  - **Intérêt épidémiologique**

Anticorps MICI

- **Intérêt diagnostique de la recherche ASCA/ ANCA dans les MICI** (d'après Quinton et al, 1998) :

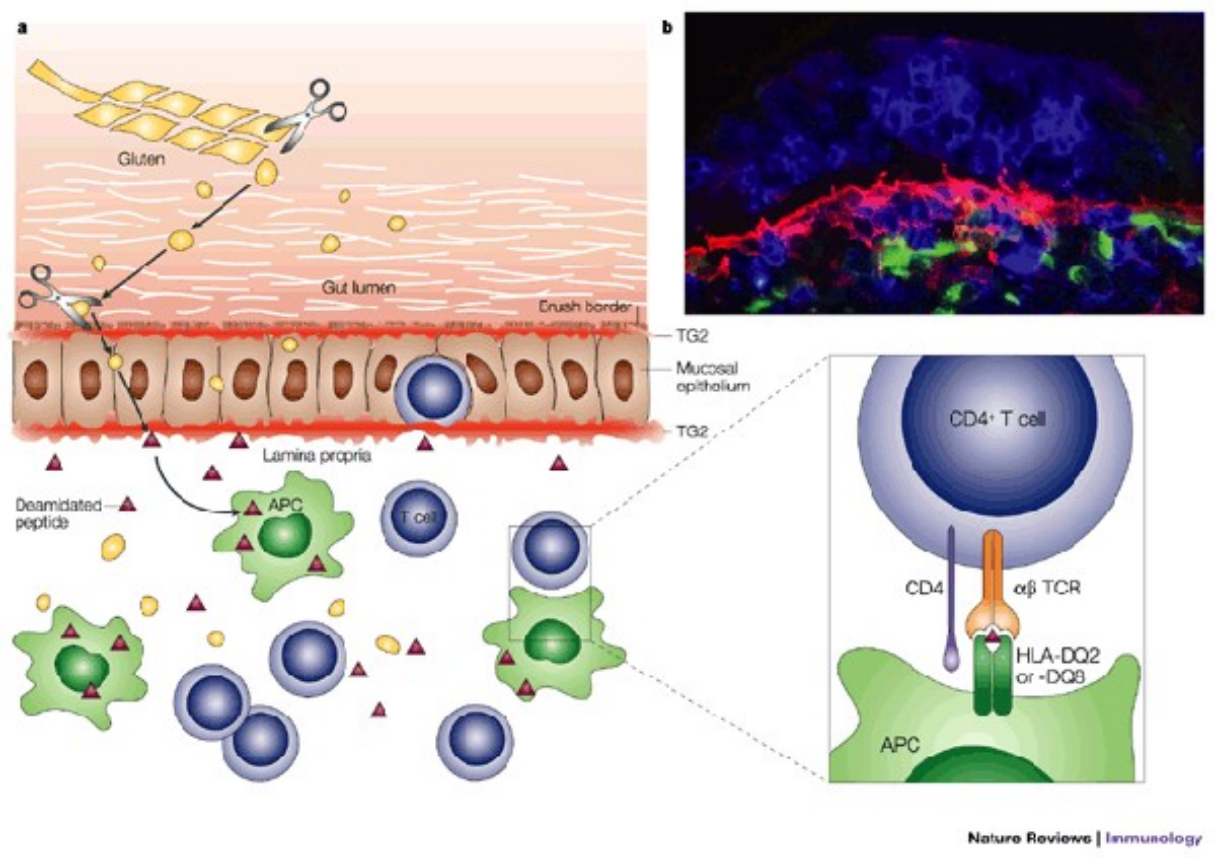
	RCH	Crohn	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %
ANCA +	66%	15%	65	85	74
ASCA +	12%	61%	61	88	89
ANCA+ASCA -	58%	3%	57	97	92
ANCA –ASCA+	3%	49%	49	97	96



in Health and Disease.

In healthy persons (Panel A), the lamina propria normally contains a diverse array of immune cells and secreted cytokines. These include antiinflammatory mediators (transforming growth factor β [TGF-β] and interleukin-10) that down-regulate immune responses, as well as proinflammatory mediators from both innate and adaptive immune cells that limit excessive entry of intestinal microbiota and defend against pathogens. Noninflammatory defenses, such as phagocytosis by macrophages, probably assist in defending against bacteria entering the lamina propria while minimizing tissue injury. A homeostatic balance is maintained between regulatory T cells (e.g., Treg) and effector T cells (Th1, Th2, and Th17). In persons with intestinal inflammation (Panel B), several events contribute to increased bacterial exposure, including disruption of the mucus layer, dysregulation of epithelial tight junctions, increased intestinal permeability, and increased bacterial adherence to epithelial cells. In inflammatory bowel disease, innate cells produce increased levels of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-12, interleukin-23, and chemokines. There is marked expansion of the lamina propria, with increased numbers of CD4+ T cells, especially proinflammatory T-cell subgroups, which also secrete increased levels of cytokines and chemokines. Increased production of chemokines results in recruitment of additional leukocytes, resulting in a cycle of inflammation. At present, therapeutic approaches to inflammatory bowel disease (labels in red) focus on inhibiting proinflammatory cytokines, inhibiting the entry of cells into intestinal tissues (dashed arrow), and inhibiting T-cell activation and proliferation. Additional investigational biologic therapies include blockade of costimulatory signals that enhance interactions between innate cells and adaptive cells, administration of epithelial growth factors, and enhancement of tolerance through a variety of mechanisms. CD4+ Th17 cells (inset) express surface molecules such as the interleukin-23 receptor (a component of the interleukin-23–receptor complex, which consists of the interleukin-23 receptor and the interleukin-12 receptor B1) and CCR6. Interleukin-23 (comprising subunits p19 and p40) is secreted by antigen-presenting cells, and engagement of interleukin-23 with the interleukin-23–receptor complex results in activation of the Janus-associated kinase (JAK2) signal transducers and activators of transcription (STAT3), thereby regulating transcriptional activation. Interleukin-23 contributes to Th17-cell proliferation, survival, or both, and its actions are enhanced by tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15 (TNFS15). Of the top 30 genetic associations with Crohn's disease, at least six genes can be implicated in Th17 cells and interleukin-23 signaling. A number of these genes are not unique to interleukin-23–Th17 signaling. Genes in the interleukin-23–Th17 pathway that have been associated with Crohn's disease are designated by red stars, and

Maladie coeliaque
Immunopathologie



MALADIE COELIAQUE (MC-CD*)

- **DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE :**
  - **Ac anti endomysium de type IgA en IF, Spécifiques 95% des patients en possèdent**
  - **Ac anti tTG en elisa de type Ig A : spécificité et sensibilité voisines de 100%**
  - **NB : Rechercher Ig G si déficit en Ig A**
  - **Ac anti gliadine moins spécifique // compliance au régime; Ac anti réticuline non spécifique**

Maladie coeliaque

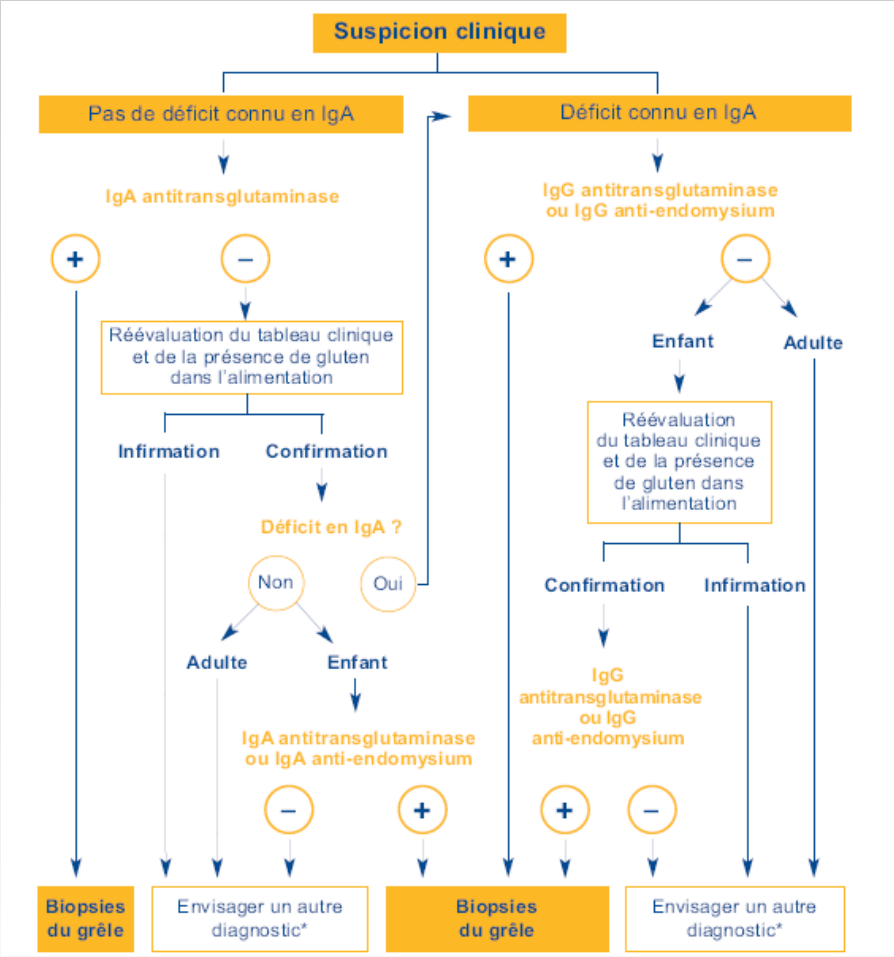
Sensibilité, Spécificité, VPN, VPP

Tests	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Ac EMA IgA	85 -98	97-100	98-100	80-95
Ac anti tTG IgA	95	99	99	93
Ac anti gliadine IgA	75 -90	82 – 95	28 -100	65-100

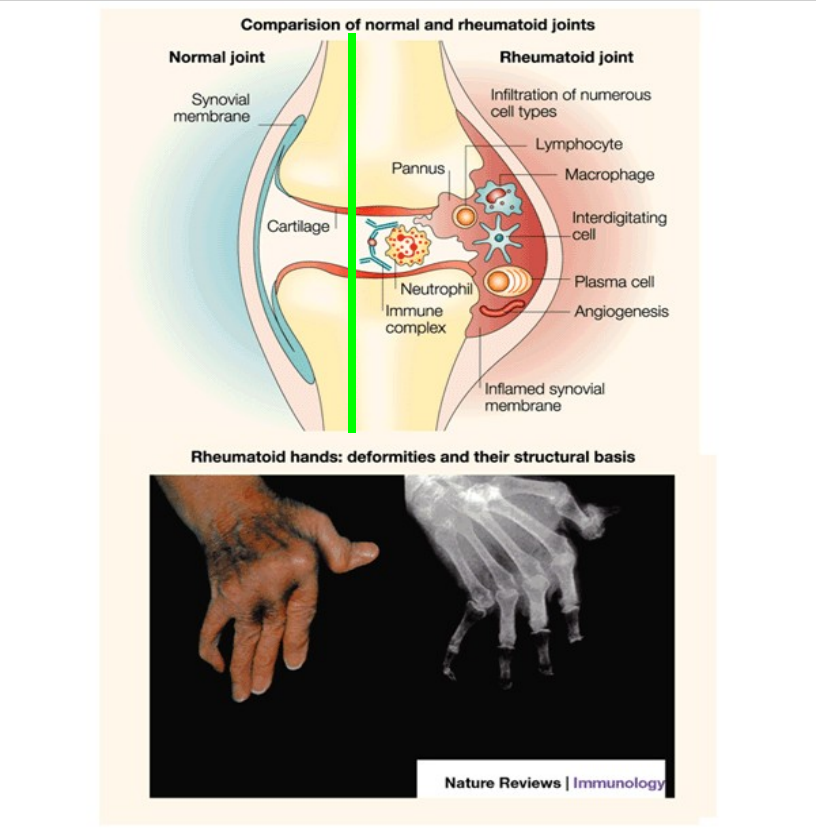
HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES MÉDICALES

Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ?



POLYARTHRITE RHUMATOIDE (PR-RA*)



Lésions tissulaires (synoviale, cartilage et os) induites par infiltrat de lymphocytes T et monocytes / cytokines.

Diagnostic immunologique de la PR

Facteur Rhumatoide : présent chez 70% des malades = IgM anti IgG, dosage néphélémétrique ou Elisa

rôle pathogène ???

Ac anti nucléaires ---

Auto Ac anti Filaggrine spécifiques++ → Auto Ac anti peptides citrullinés

Auto Ag identifié : glycoprotéine cartilagineuse GP39 ou chondrex

HLA DRB1 0401 et 0404

TRT immunosuppresseurs : antagonistes du TNF

Prévalence FR et Ac anti CCP /Age

FR

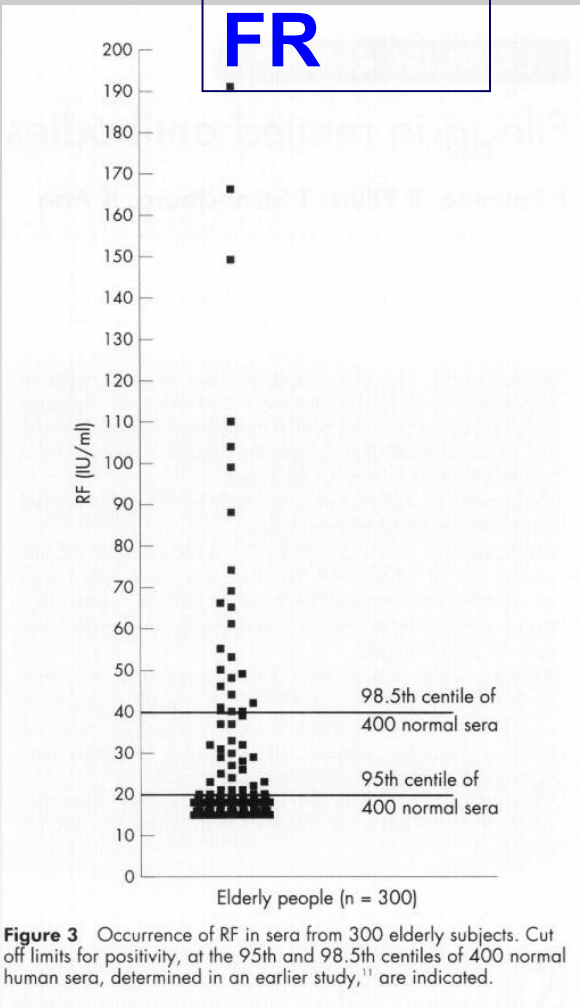


Figure 3 Occurrence of RF in sera from 300 elderly subjects. Cut off limits for positivity, at the 95th and 98.5th centiles of 400 normal human sera, determined in an earlier study,[11] are indicated.

Ac anti CCP

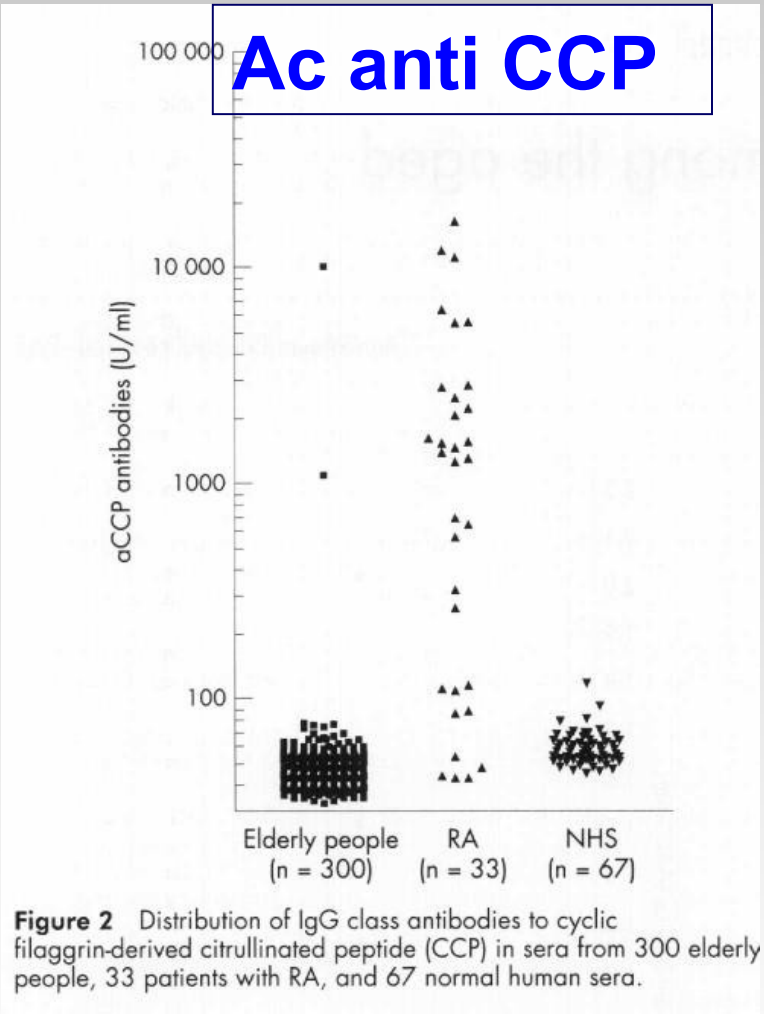
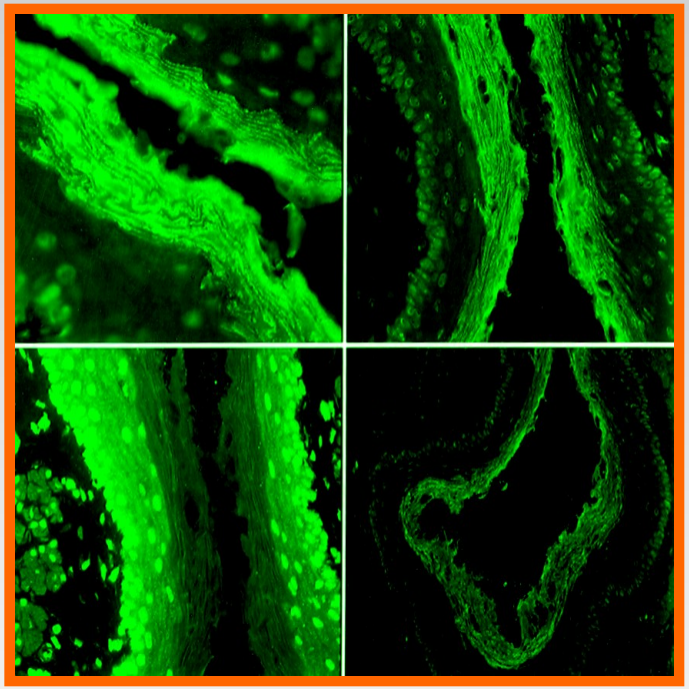
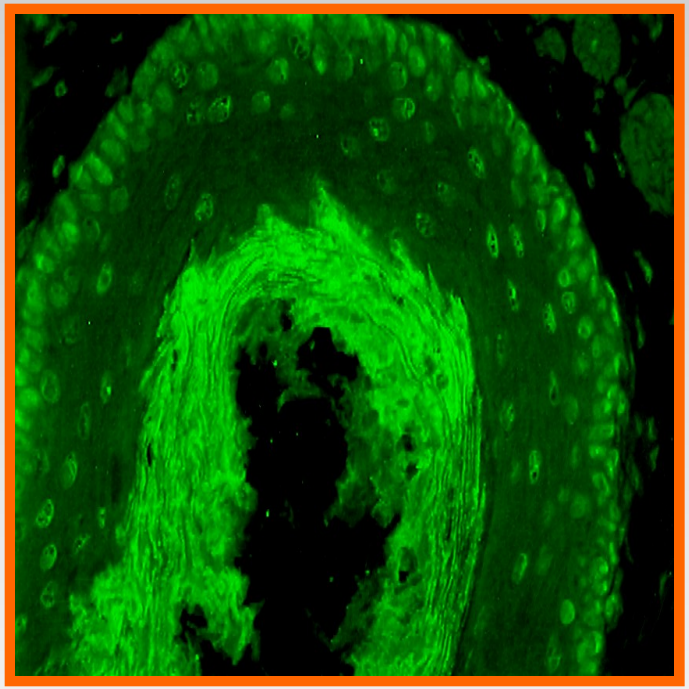


Figure 2 Distribution of IgG class antibodies to cyclic filaggrin-derived citrullinated peptide (CCP) in sera from 300 elderly people, 33 patients with RA, and 67 normal human sera.

Ac anti-Filaggrine



X 200



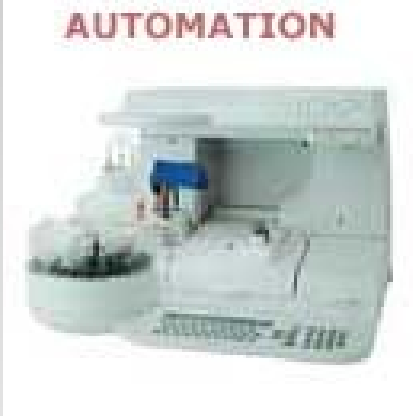
X 400

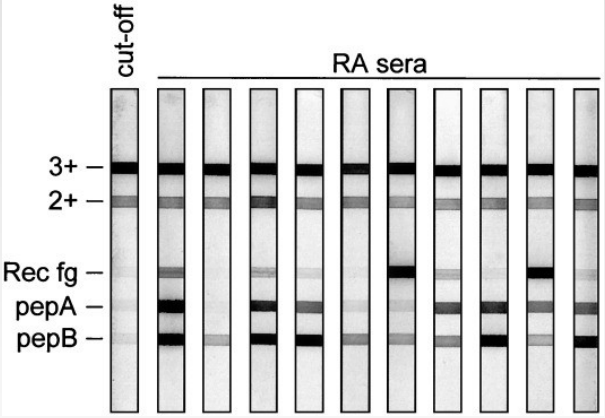
Auto Anticorps anti CCP_2

- Rôle prédictif
  - 10 ans avant symptômes
- Rôle diagnostique

SSté%	SPé%	VPP%	VPN%
83	**95**	**93**	**87**

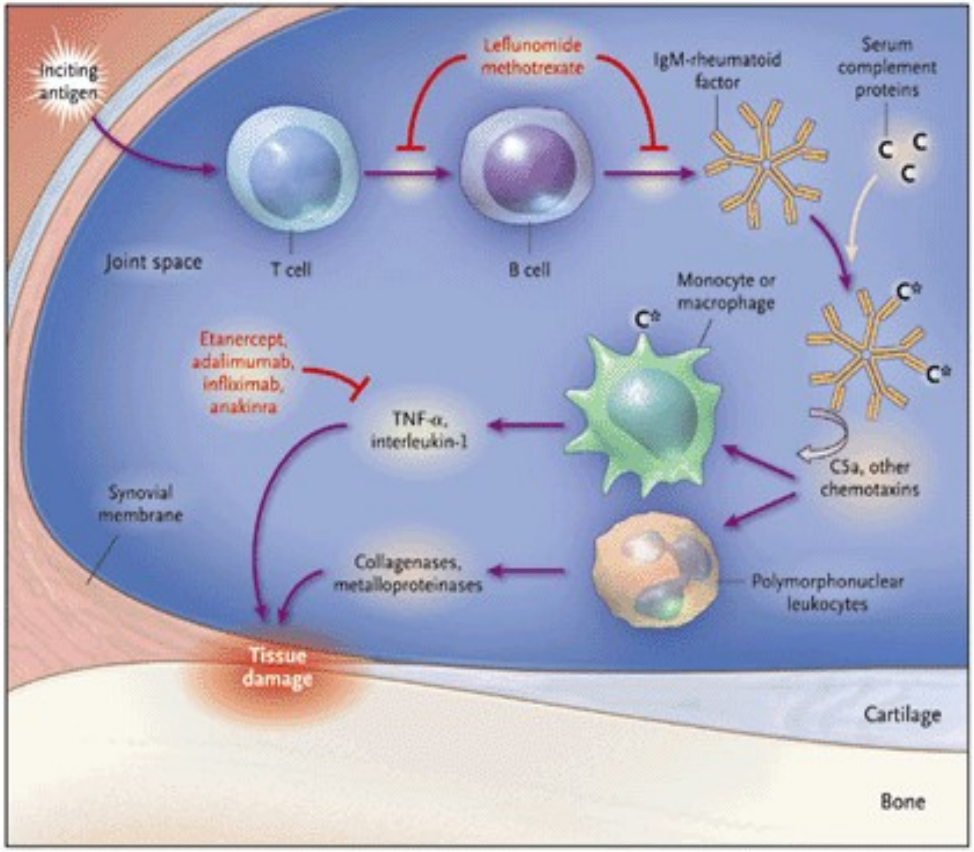
- Rôle pronostic
- Evolution / Suivi
  Traitement ---





Nouvelles Cibles Trt PR

- **Physiopathogéniques?**
- **Diagnostiques ?**
- **Thérapeutiques ?**
  - **Cellules**
  - **Cytokines**
  - **Molécules signalisation**



L'explosion des biothérapies … un monde après les anti-TNFα

