

# Les Auto-Ac dans les MAI spécifiques d'organes

# PLAN DU COURS

**I-Introduction**

**II- Etiologies des maladies auto-immunes spécifiques d'organes (MAISO)**

**III- Mécanismes lésionnels des MAISO**

**VI-Principales MAISO**

**1- Hépatopathies auto-immunes**

**2- Maladies auto-immunes du tube digestif**

**3- Maladies auto-immunes du rein**

**4- Endocrinopathies auto-immunes**

**5- Maladies auto-immunes de la peau**

**V- conclusion**

# INTRODUCTION(1)

- Les MAISO sont des maladies auto-immunes dans lesquelles :

Les auto-anticorps

Et /ou

Les lymphocytes T auto-réactifs

- sont dirigés contre des antigènes du soi restreints à une distribution tissulaire (ou à un organe).
- Evolution chronique avec poussées remissions.
- Les associations entre maladies auto immunes (MAISO) sont fréquentes.
- Thérapeutique:

freiner la réponse immunitaire (immunosuppresseurs, corticoïdes)

# ETIOLOGIE DES MAISO



# MÉCANISMES LÉSIONNELS DES MAISO

- Les lésions tissulaires dans les MAISO sont provoquées par :
- Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) par différents mécanismes de cytotoxicité et /ou
- Les auto-anticorps :

## 1- Cytotoxicité en présence du complément :

a- Formation du complexe d'attaque membranaire

b- Opsonisation

## 2 – Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)

## 3 – Interaction avec des récepteurs cellulaires

a- effet bloquant

b- effet stimulant

**NB :** les auto-anticorps peuvent être présents sans rôle dans la pathogénie.

# HÉPATOPATHIES AUTO-IMMUNES

# I- INTRODUCTION

- On inclut parmi les MAI du **foie** et des **voies biliaires**:
  1. L'hépatite auto-immune (HAI)
  2. La cirrhose biliaire primitive (CBP)
  3. Cholangite sclérosante primitive (CSP)
- Elles se caractérisent par une diversité du tableau clinique, biologique et immunologique

# Cirrhose biliaire primitive

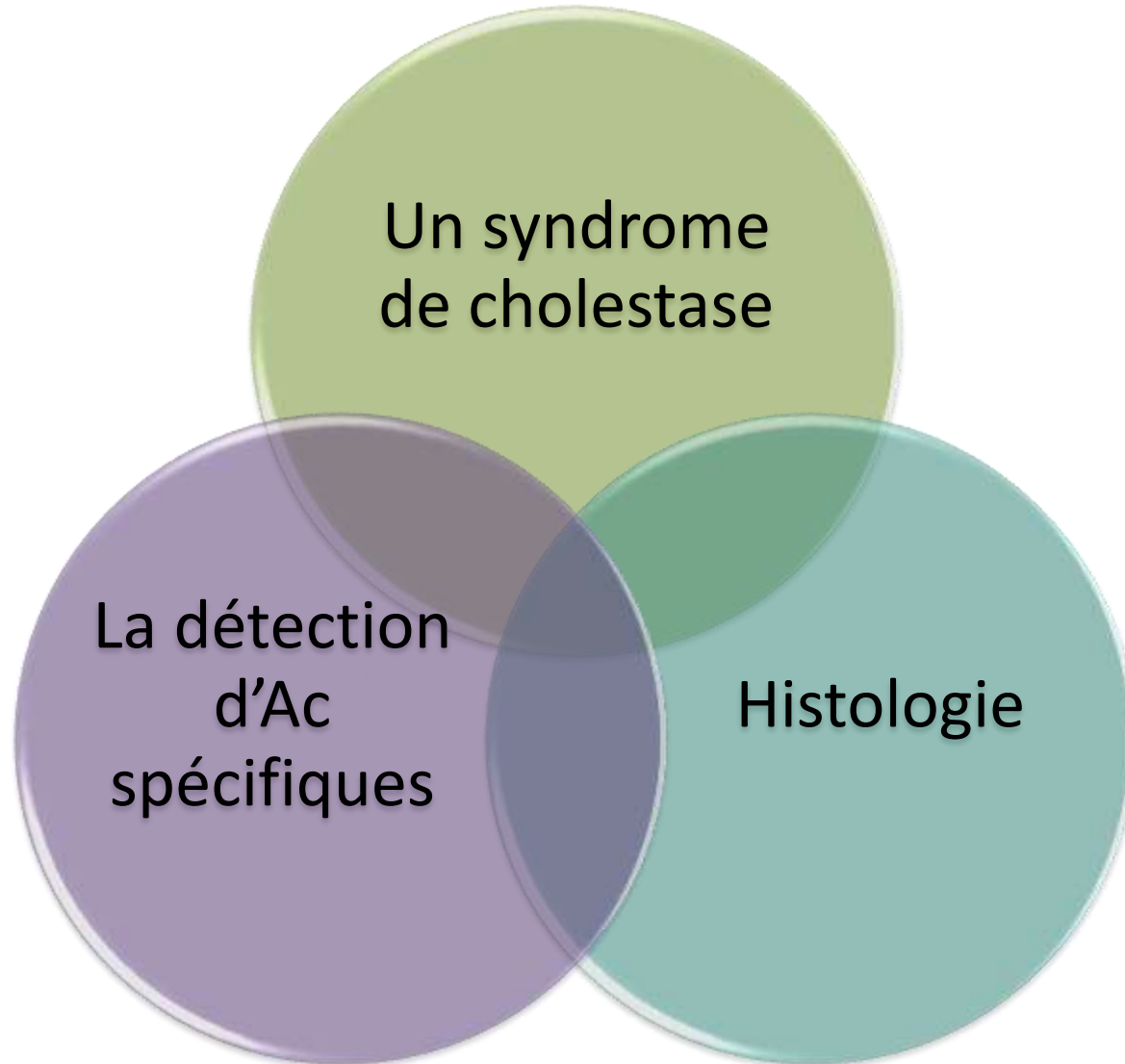
## 1- Définition

- La principale maladie cholestatique chronique de l'adulte.
- Cholangite auto-immune = CBP séronégative pour les AMA
- L'acronyme CBP reste très utilisé, sans référence particulière à l'existence de lésions de cirrhose.



# III- Cirrhose biliaire primitive

## 2- Diagnostic



### III.3.A- Manifestations cliniques et données des examens complémentaires

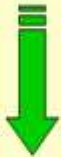
- Dans sa forme la plus typique, la CBP se manifeste par:
  1. Une asthénie et un prurit, sans ictère
  2. Il n'y a pas de lésions cutanées initialement, mais des lésions dues au grattage peuvent apparaître secondairement.
  3. Des xanthomes cutanés dus à l'hypercholestérolémie secondaire à la cholestase prolongée sont possibles.
  4. Un amaigrissement progressif est fréquent.
  
- Les phosphatases alcalines et la gamma glutamyl-transferase sont nettement augmentées, les transaminases sont normales ou peu élevées (<5N), lorsqu'elles sont franchement élevées (>5N), un syndrome de chevauchement avec une HAI doit être envisagé.
- On met habituellement, en évidence une **hyper-gammaglobulinémie** polyclonale, portant essentiellement sur les **IgM**.

- On retrouve une cholangite destructrice non suppurée, une infiltration des espaces portes par des CMN, et des lésions d'inflammation et de destruction des petits canaux biliaires (la lésion centrale est l'atteinte nécro-inflammatoire des canaux biliaires de l'espace porte)

# Auto-Ac dans la CBP

Ac non spécifiques

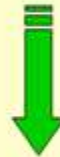
Très évocateurs de la maladie



•Anti-multiple nuclear dots  
(anti-Sp100, anti-PML)

Ac spécifiques

Marqueurs diagnostiques



•Anti-mitochondrie 2  
(anti-PDH)

•Anti-gp 210

Ac marqueurs de MAI associées



•Anti-ML (actine), anti-SLA  
(forme mixte)

•Anti-centromère  
(CREST)

•Anti-nucléaire  
moucheté  
(Sjögren)

Marqueurs pronostiques

-

-

# Auto-Ac dans la CBP

## 1- Anticorps anti-mitochondrie

1957: Première description par Gajdusek par réaction de fixation de complément

En 1965 Walker et al. ont décrit une fluorescence cytoplasmique particulière des tubes rénaux, non spécifique d'organe, donnée par les sérums de patients atteints de CBP

2 ans plus tard, Berg et al. démontraient que ces auto-Ac réagissaient avec le feuillet interne des mitochondries

9 types d'AAM ont ensuite été mis en évidence (M1 à M9), +++ dans la CBP, mais aussi dans de nombreuses pathologies très diverses comme la syphilis, certaines myocardites, le syndrome des APL

- A ce jour il existe 10 types d'Ac anti mitochondries. Certains sont contestés et leur détection abandonnée.
- Les Ac anti-cardiolipides décelés dès les années 1900 furent appelés Ac anti-M1,
- Dans la CBP on retrouve les **Ac anti M2**
- En pratique l'Ac anti-M2 de la CBP est de loin le + fréquent, suivi par l'Ac anti-M5 bcp plus rare. Les autres Ac sont exceptionnels.
- Les AMA sont d'isotype: **IgG, IgM et IgA,**

# Auto-Ac dans la CBP

## 1- Anticorps anti-mitochondrie

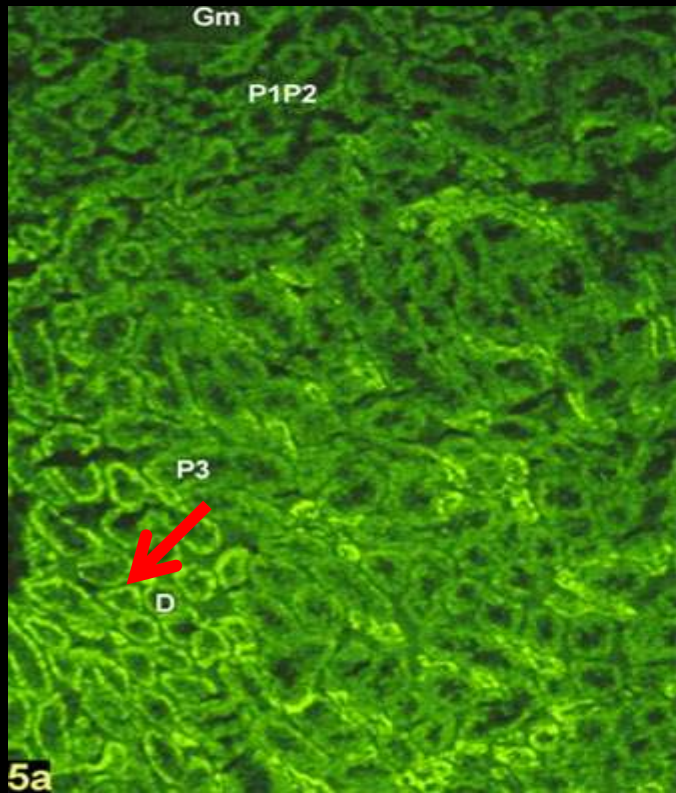
### Cible antigénique

- Sous-unités E2, E1a, E1b de la pyruvate déshydrogénase (PDH), oxoglutarate déshydrogénase (OGDC), déshydrogénase à chaîne branchée
- Dans la CBP, les AMA peuvent reconnaître un ou plusieurs de ces Ag, mais la **sous-unité E2** du complexe de la **PDH** constitue l'autoantigène **immunodominant**. L'épitope dominant est présent sur le domaine lipoyl interne.

**Table 57.1** Autoantigens Recognized by AMA and ANA in PBC Patients

Autoantibody	Autoantigen	Disease Association
AMA	PDC-E2	PBC
	OGDC-E2	PBC
	BCOADC-E2	PBC
	E3BP	PBC
	PDC-E1 $\alpha$	PBC
ANA	Sp100	PBC, Sjögren syndrome
	Coilin p80	PBC, Sjögren syndrome
	Gp210	PBC ( <i>worse prognosis</i> )
	Lamin B receptors	PBC
	CENP-B	PBC, SSc
	Nucleoporin p62	PBC ( <i>worse prognosis</i> )

*AMA: antimitochondrial autoantibody; ANA: antinuclear autoantibody; BCOADC-E2: E2 subunit of branched chain 2-oxo-acid dehydrogenase complex; E3BP: dihydrolipoamide dehydrogenase (E3)-binding protein; OGDC-E2: E2 subunit of the oxoglutarate dehydrogenase complex; PBC: primary biliary cirrhosis; PDC-E2: E2 subunit of the pyruvate dehydrogenase complex; SSc: systemic sclerosis.*



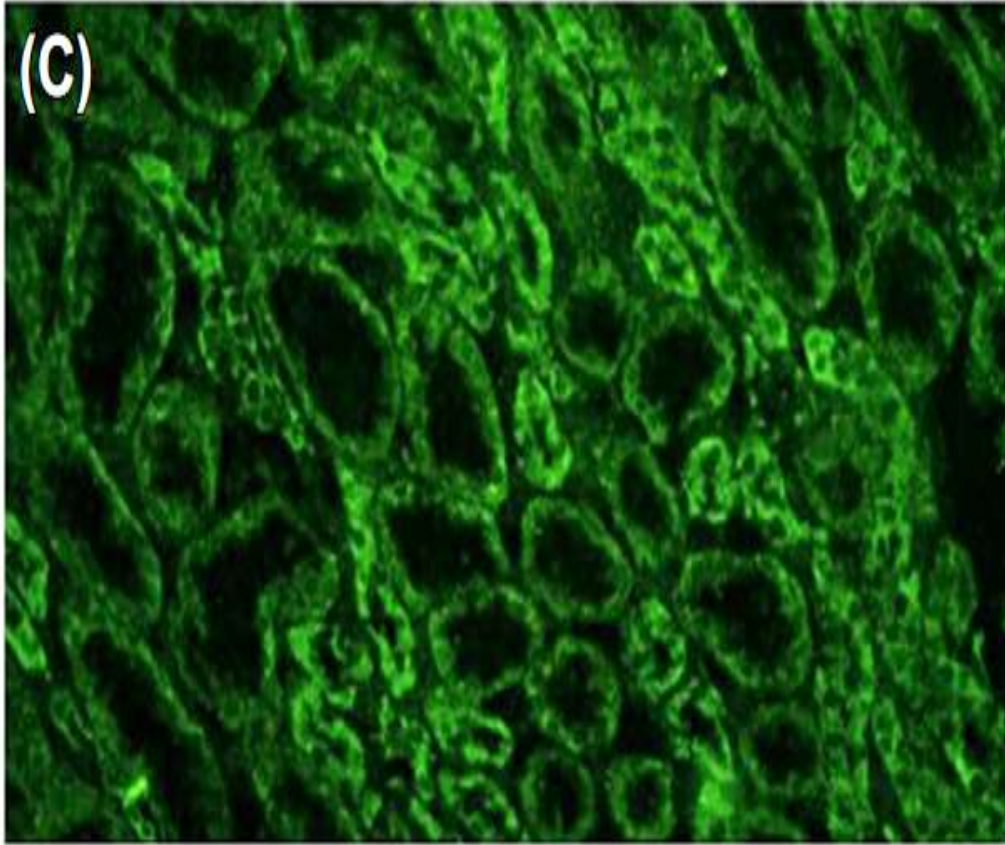
- Le seuil de positivité est de 1/40,
- Un Ac anti-M2 présent à un titre de 1/10 conserve une bonne valeur diagnostique

Ac antimitochondries 2. Gm : glomérule; P1P2 : tubules proximaux P1P2; P3 : tubules proximaux P3; D : tubules distaux; MM : musculaire muqueuse; Mu : musculature; CP : cellules pariétales.

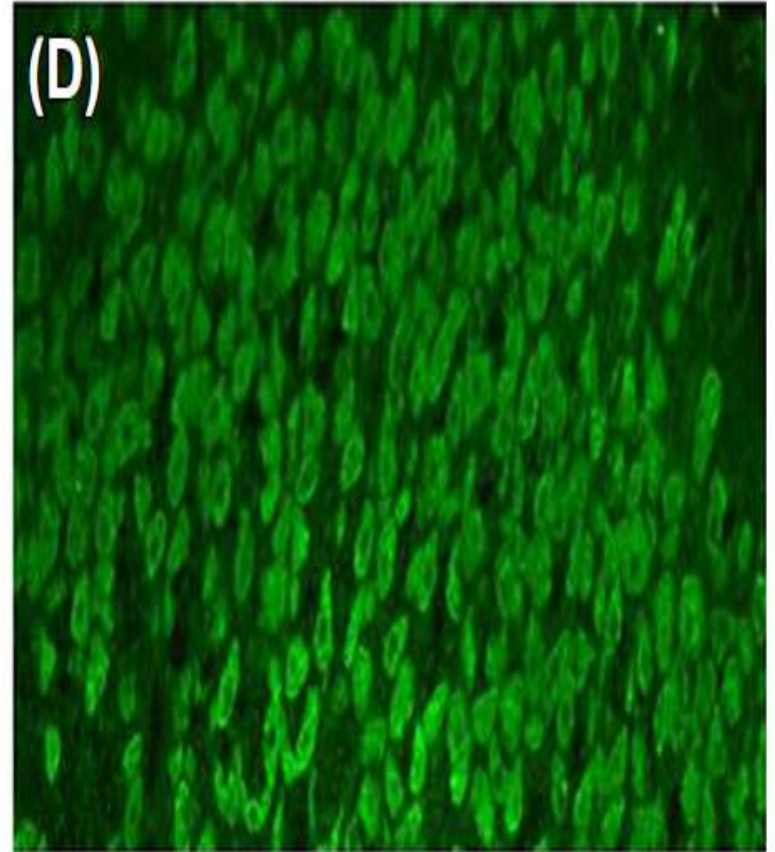
A. IFI sur rein de rat. Fluorescence cytoplasmique des tubules telle que  $D > P1P2 > P3$ .

B. IFI sur estomac de rat. Fluorescence cytoplasmique intense des cellules pariétales, cellules principales faiblement marquées.





AMA: aspect sur rein de rat



AMA: aspect sur foie de rat

# 1- Anticorps anti-mitochondrie

## Identification

<b>ELISA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Différents Ag peuvent être utilisés : extrait mitochondrial, PDH.</li><li>- Cependant, la sensibilité et la spécificité de cette technique pour l'identification des AMA reste débattue ces techniques sont progressivement abandonnées au profit du dot blot, plus adapté aux petites séries.</li></ul>
<b>Inhibition de l'activité enzymatique de la PDH</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cette technique récente a pour avantage d'être automatisable. Elle est encore très peu utilisée</li></ul>
<b>Western blot</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Il existe une bonne concordance entre l'IFI et le western blot, cependant ce dernier est <b>plus sensible</b>, il permet de déceler 2% de CBP supplémentaires et reste positif après transplantation hépatique, contrairement à l'IFI ou 50% des sérums deviennent négatifs.</li><li>- Inversement les cas d'IFI+ avec western blot – correspondent majoritairement à des patients ayant une HVC.</li></ul>

# 1- Anticorps anti-mitochondrie

## Identification

### Immunodot

- Présente sensiblement les même performance que le western blot pour la détection des Ac anti-M2.
- Les Ag utilisés sont essentiellement des Ag purifiés contenant la PDH-E2 ou l'association PDH-E2 + OGDC + BCOAD
- Les Ac anti-PDH-E1a ou E1b ne pourront donc pas être détectés par cette technique, d'où le profil « IFI +, immunodot – » → Seul le western blot permettra une caractérisation exacte de ces auto-Ac.
- Ces techniques se sont bcp développées et ont supplanté les techniques ELISA qui utilisent des Ags similaires

# 1- Anticorps anti-mitochondrie

## Intérêts cliniques

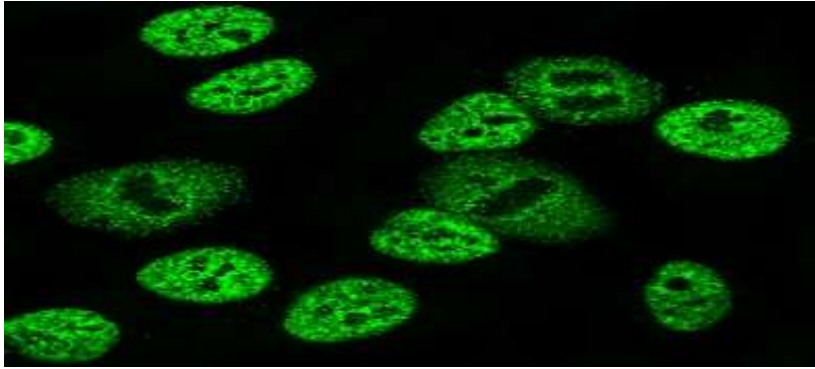
Intérêt diagnostique	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <u>Sensibilité</u> : 90 à 95%</li><li>• CBP sans anti-M2 (5%) = CBP séronégative ou cholangite autoimmune</li><li>➤ <u>Spécificité</u>: &gt; 95% (marqueurs quasi spécifiques de la CBP)</li><li>- Les Ac anti-M2 permettent le dgc différentiel entre la CBP et les autres cholestases intra-hépatiques.</li><li>- En pratique, l'extreme spécificité des Ac anti M2 pour la CBP, permet de poser le dgc sur la seule association de ces Ac à une cholestase sans obstruction des gros canaux. Le dgc peut également être posé sur la seule association d'une cholangite destructrice non-suppurée et la détection des Ac anti M2 , même en l'absence de signes de cholestase.</li></ul>
Intérêt pronostique	<ul style="list-style-type: none"><li>- La présence des AMA n'a pas un impact clinique, vue que les patients AMA négatifs ont le même phénotype et pronostic (5 à 10% des CBP sont AAM négatif= cholangite AI)</li></ul>
Marqueurs de prédiction	<ul style="list-style-type: none"><li>- Peuvent être détectés plusieurs années avant le début de la maladie.</li><li>- Quelques auteurs suggèrent l'importance de la détection précoce des AMA, avant le début clinique de la maladie, afin de permettre un diagnostic précoce de la CBP et d'améliorer son pronostic.</li></ul>

## 2- Anticorps anti-nucléaires

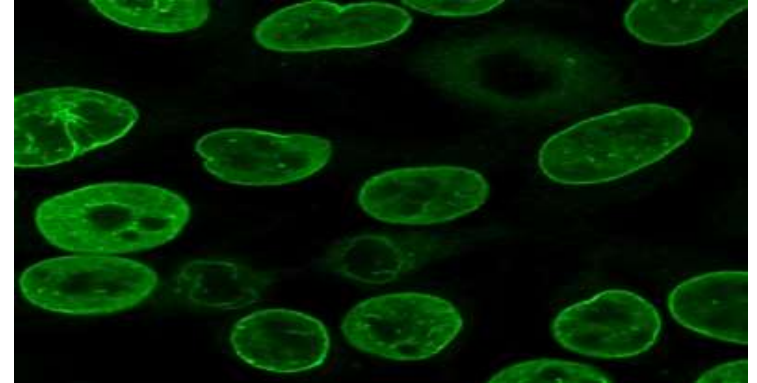
- Détectés dans environ 70% des CBP,
- Certains sont spécifiques de la CBP: Ac anti-gp210,
- D'autres ne sont pas spécifiques, mais sont très évocateurs de la maladie: Ac anti Sp-100 (dots nucléaire),
- D'autres auto Ac sont des marqueurs de MAI associées:
  - les Ac anti centromère sont spécifiques du CREST parfois associé à la CBP dans le cadre du syndrome de Reynolds.
  - Les AAN moucheté retrouvé en cas de CBP associée au syndrome de Gougerot-Sjogren
- La majorité des CBP sans AMA sont AAN positif

# 2- Anticorps anti-nucléaires

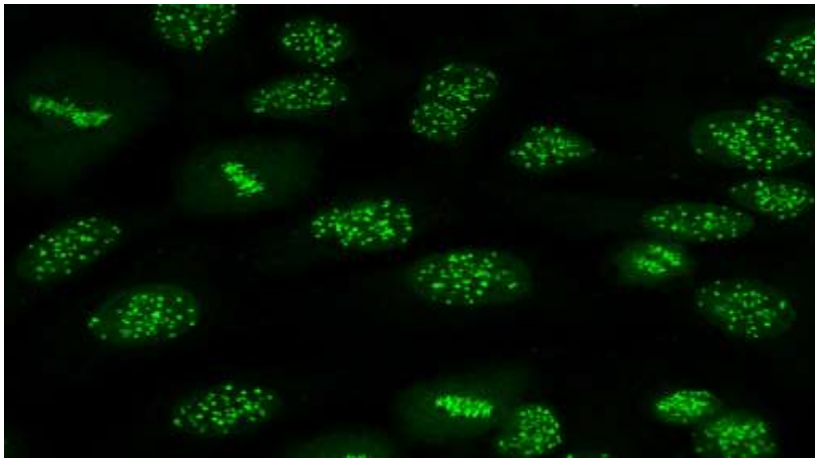
## Aspect sur Hep-2



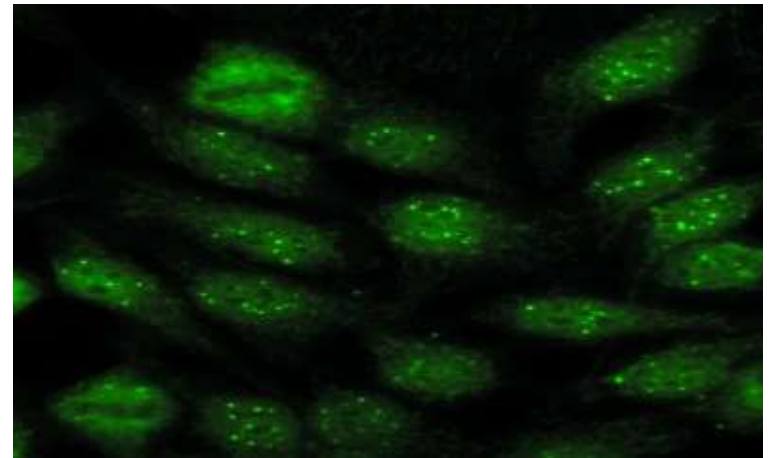
Aspect moucheté



Aspect membrane nucléaire



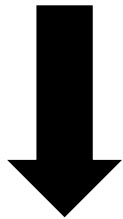
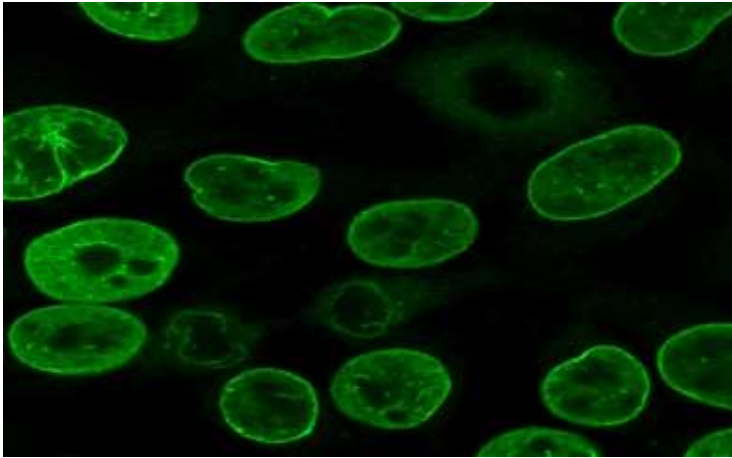
Aspect centromérique



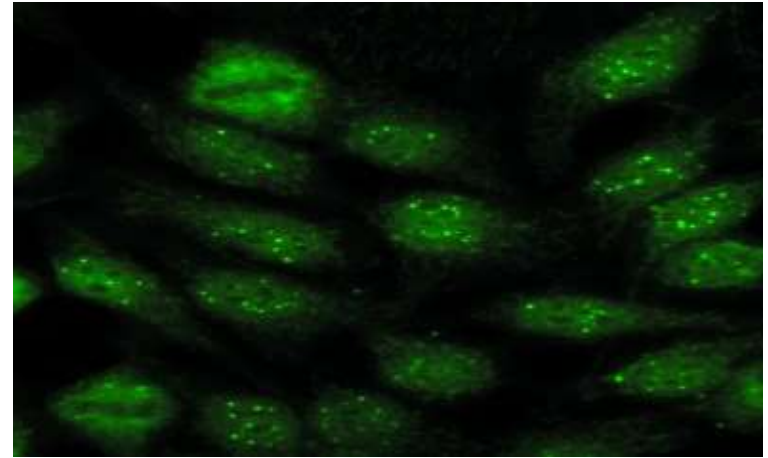
Multiple nuclear dots

## 2- Anticorps anti-nucléaires

### Identification



Rechercher les Ac anti-gp210



Rechercher les Ac anti sp100

## 2- Anticorps anti-nucléaires

### Identification des Ac anti-gp210

- La détection de ces Ac par immunotransfert est une technique lourde nécessitant un extrait de Mb nucléaire préparé à partir du foie de rat.
- La technique usuelle est ELISA **maison** utilisant comme Ag un peptide synthétique contenant l'épitope dominant.
- Des techniques commerciales viennent d'apparaître mais n'ont pas encore été validées
- Technique immunodot +++



## 2- Anticorps anti-nucléaires

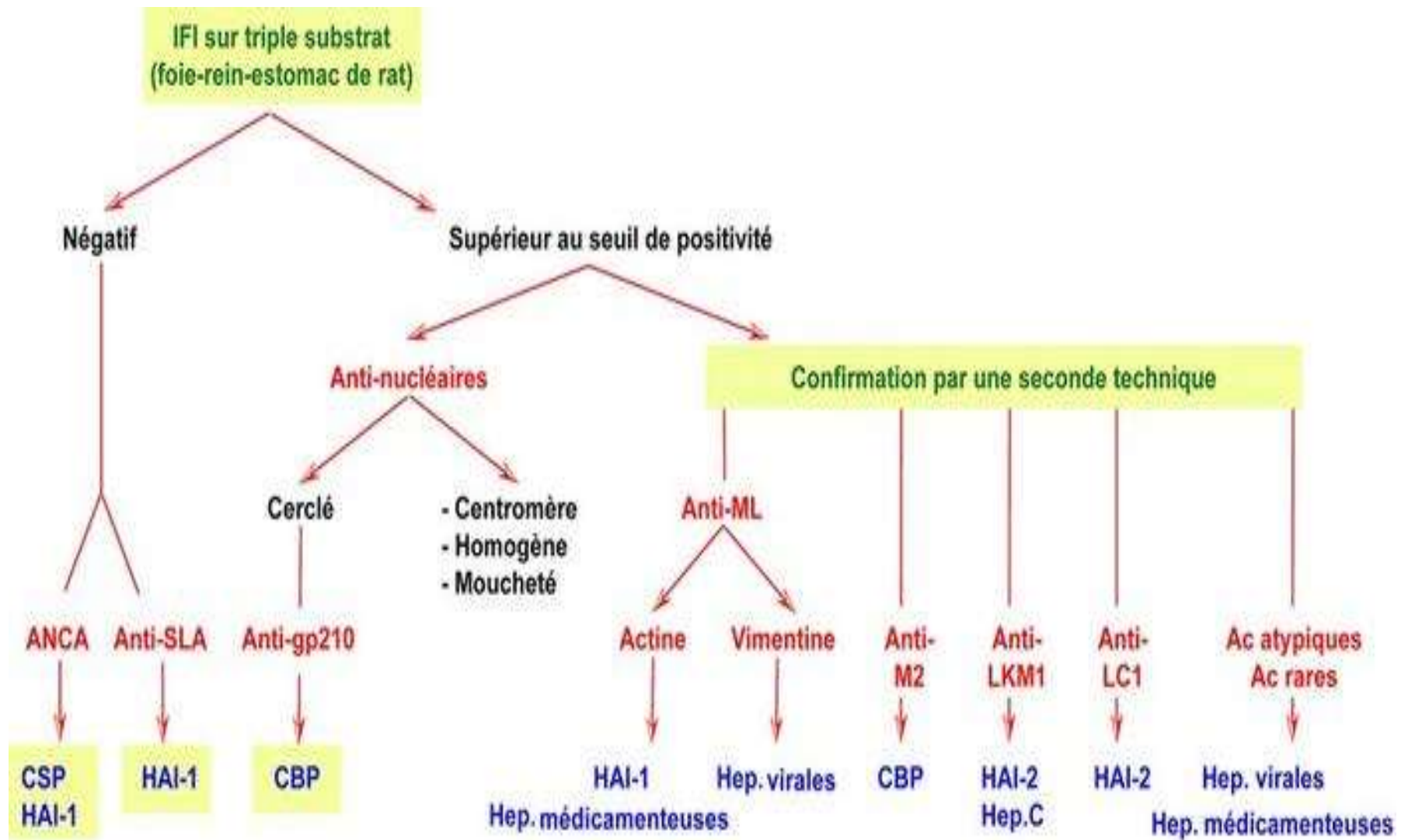
### Identification des Ac anti-sp100

- Cible antigénique: Protéine soluble de 100-kDa
- Identification: immunodot

# 2- Anticorps anti-nucléaires

## Intérêt clinique des Ac anti-gp210 et anti-sp100

Intérêt diagnostique	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <u>Spécificité:</u><ul style="list-style-type: none"><li>• Ac anti-gp210 : &gt; 99%</li></ul></li><li>➤ <u>Sensibilité:</u><ul style="list-style-type: none"><li>• Ac anti-gp210 : 30 %.</li><li>• Ac anti sp-100 : 10 à 20%.</li></ul></li></ul> <p>- Les Ac anti-gp210 ou anti-Sp100 trouvent un intérêt dans le diagnostic des rares cas de CBP sans AAM (cholangite AI)(&lt;10% des cas),</p>
Intérêt pronostique	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ces Ac sont des marqueurs de mauvais pronostic</li><li>- les Ac anti-gp210 et les Ac de type dots nucléaires sont associés à une progression histologique plus rapide de la CBP.</li><li>- Mortalité plus importante dans le groupe avec antigp210 +</li></ul>



Détection des principaux Ac associés aux hépatopathies : arbre décisionnel. CSP : cholangite sclérosante primitive; CBP : cirrhose biliaire primitive; ANCA : anticorps anticytoplasme de polynucléaires; HAI : hépatite auto-immune.

# **MALADIES AUTO-IMMUNES DE L'ESTOMAC**

# I- INTRODUCTION

- **Atteinte auto-immune de la muqueuse gastrique**
- **Caractérisée par l'altération de la fonction des cellules pariétales avec présence d'anticorps :**
  - 1- Les auto-anticorps dirigés contre les cellules pariétales dans la gastrite auto-immune**
  - 2- Les auto-anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque dans l'anémie de Biermer**

# MALADIE COELIAQUE

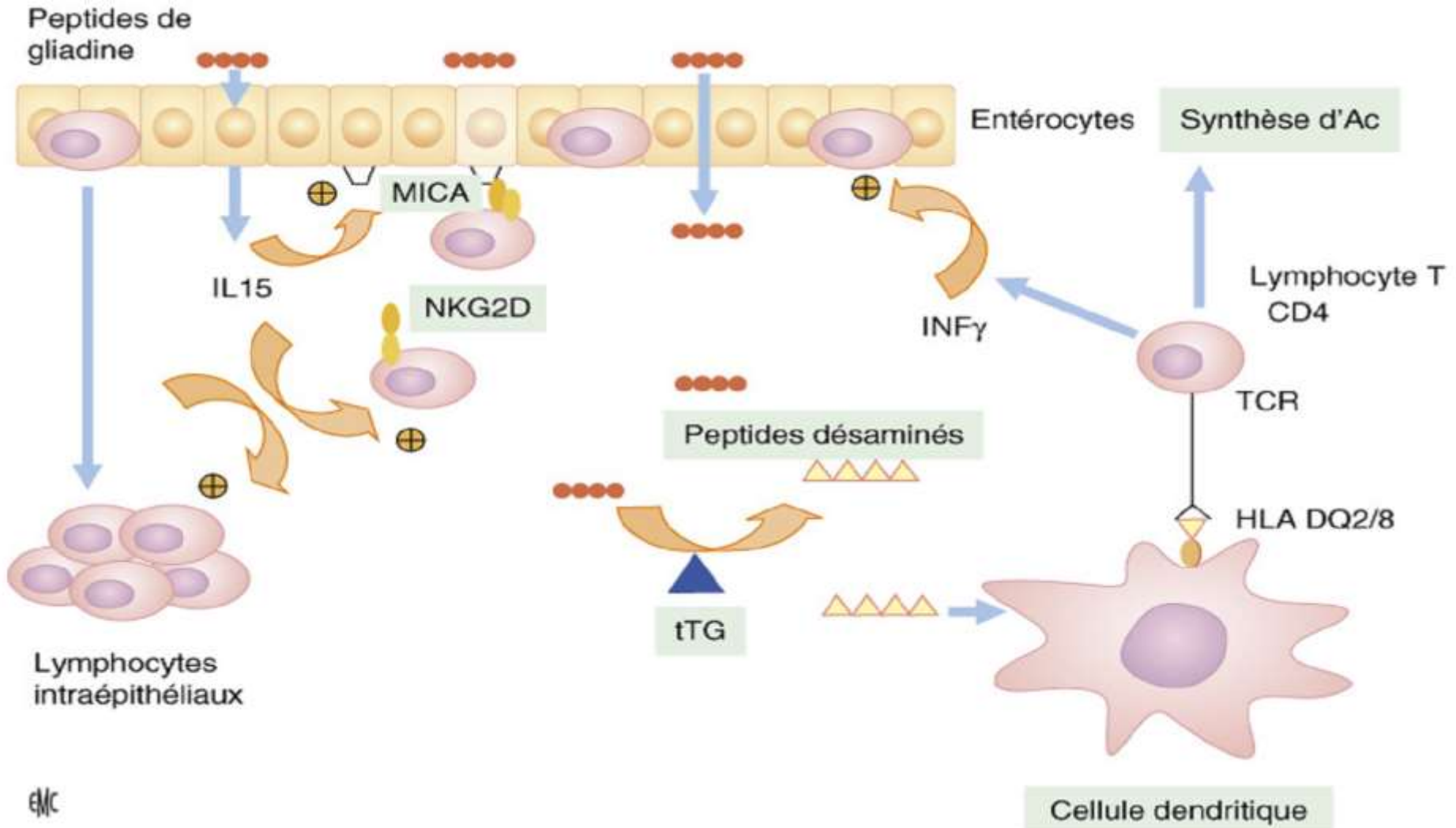
# Maladie cœliaque

## 1- Définition

- La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune, résultant chez les sujets génétiquement prédisposés, d'une intolérance alimentaire au gluten.
- Elle est caractérisée par une atrophie villositaire responsable d'un syndrome de malabsorption.
- Prévalence:
  - MC silencieuse 1/100 à 1/500
  - MC symptomatique: 1/500 à 1/2000
- Sexe ratio: 2F/1H
- Terrain de prédisposition génétique: HLA DQ2 ou DQ8

# III-Maladie cœliaque

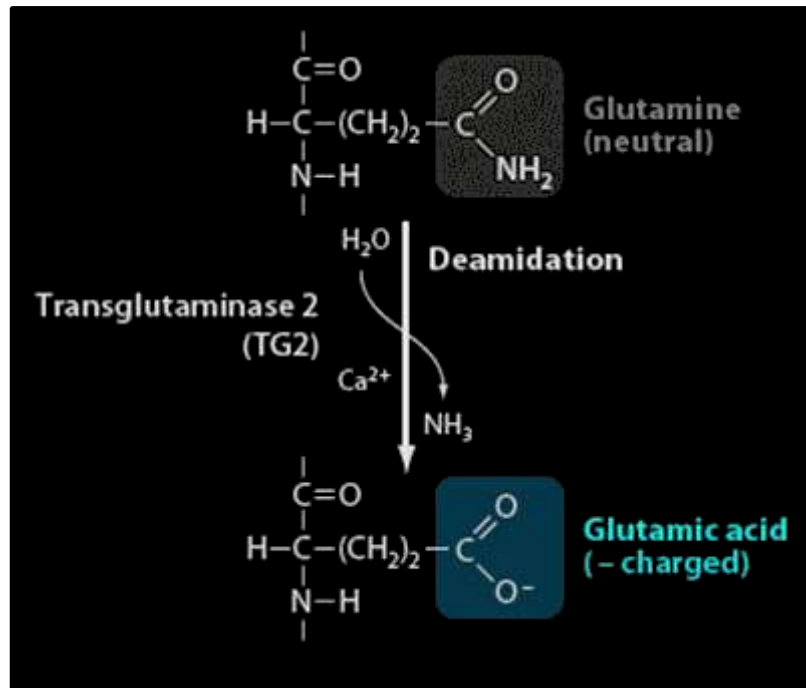
## III.2-Physiopathologie



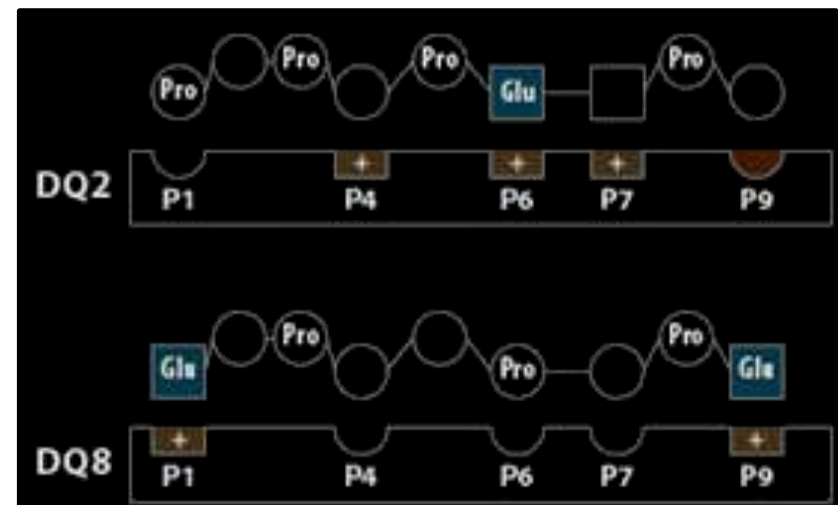


# III-Maladie cœliaque

## III.2-Physiopathologie



⇒ Gliadine déamidée bien présentée par DQ2 et DQ8





Gluten

Pro, Gln

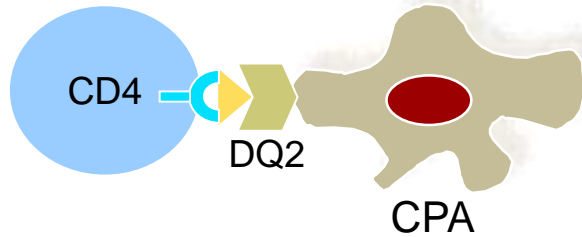
*Résistance partielle  
à la protéolyse*



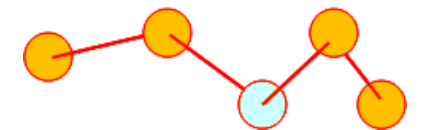
*Atrophie  
villositaire*

IL-15  
IFN $\gamma$   
TNF $\alpha$   
cytokines

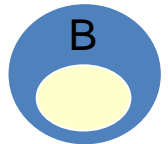
*LyT CD8 cytotoxiques intra épithéliaux...*



*Transglutaminase*



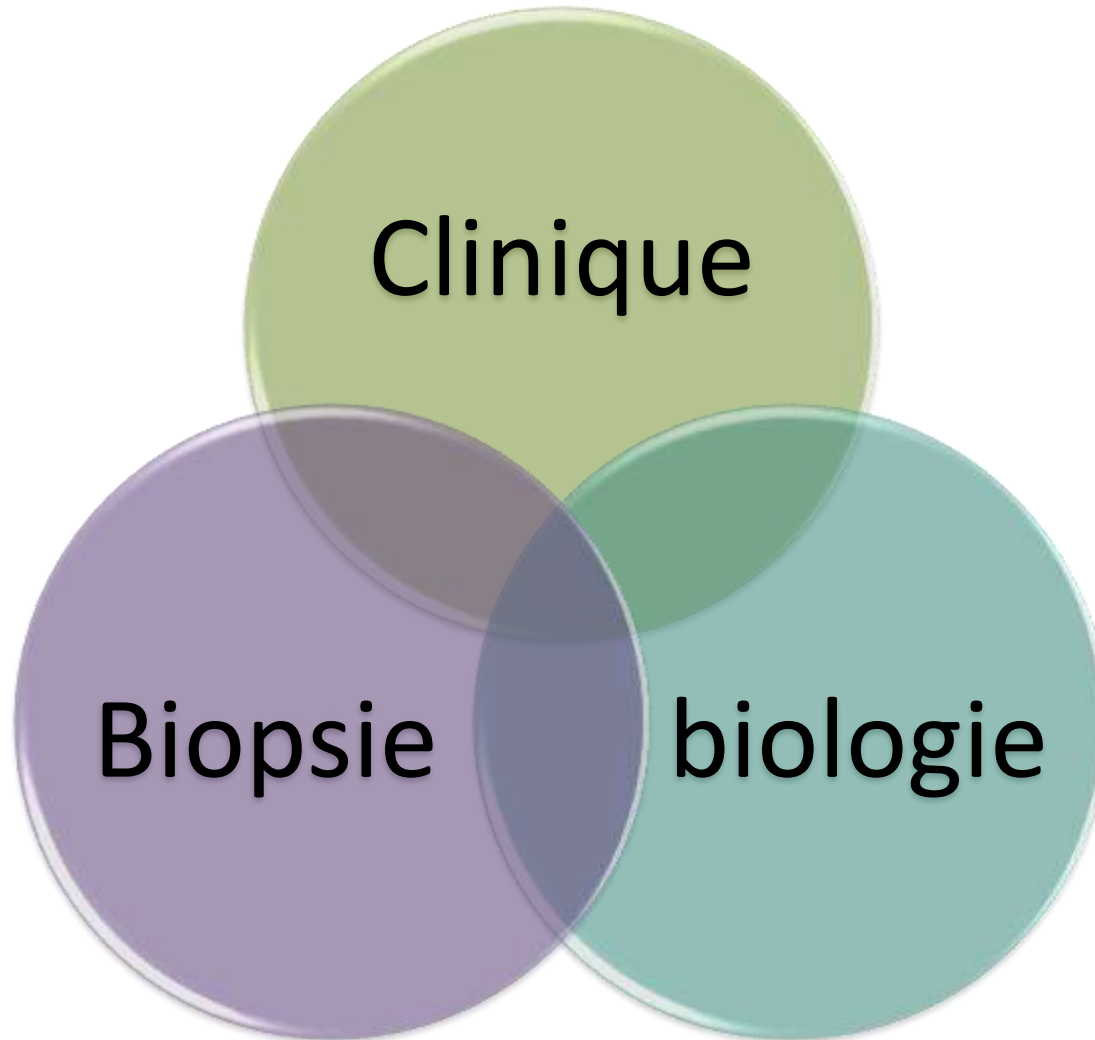
Gliadine désaminée



IgA (IgG) : Ac marqueurs de la maladie coéliquaue

# Maladie cœliaque

## 3-Diagnostic



## 3.A- Manifestations cliniques



### Symptomatologie classique :

- Diarrhée
- Douleurs abdominales
- Anorexie, amaigrissement
- Signes de malabsorption

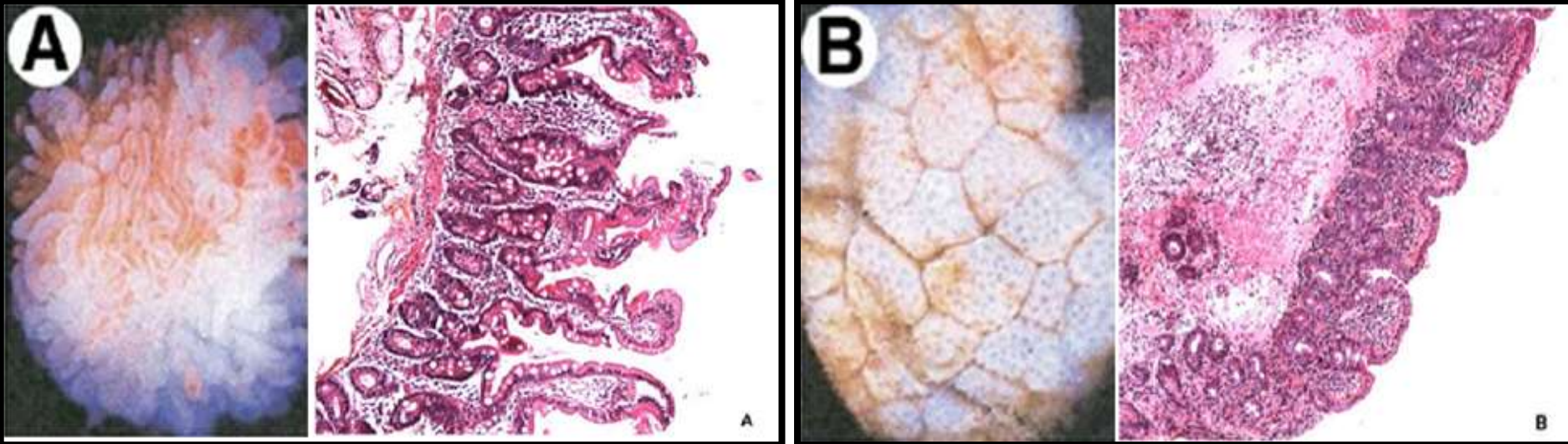
### Asymptomatique ou Symptomatologie atypique:

- **Forme pauci-symptomatique:** troubles digestifs banals (colopathie fonctionnelle)  
**lésions histologiques mineures**
- **Formes silencieuses:** asymptomatique  
**Histologie est normale**
- **Formes latentes:** histologiques pures (**Ac -**)
- **Formes atypiques:** révélées par les carences  
+++ conséquences du syndrome de malabsorption:  
Retard staturo-pondéral, retard pubertaire, anémie ferriprive, asthénie, neuropathie (ataxie cérébelleuse), alopecie, stomatite aphteuse, ostéoporose, insuffisance gonadique (infertilité, aménorrhée), dermatite herpétiforme, crampes, tétanie

## 3.B- Biopsie

Sur le plan Anatomopathologique:

- Atrophie villositaire
- Hyperplasie des cryptes
- Augmentation des LIE (CD3+, CD8+, CD103+)



- A. Biopsie normale ne révélant aucune hyperplasie des cryptes et présentant un décompte des lymphocytes inférieur à 30 % (Marsh 0).  
B. Biopsie pathologique avec une atrophie villositaire subtotale, une très forte augmentation des lymphocytes (Marsh III).

# Intérêt

### 1. Intérêt diagnostique:

- Aide au diagnostic devant une symptomatologie évocatrice,
- Poser l'indication des biopsies si séro +

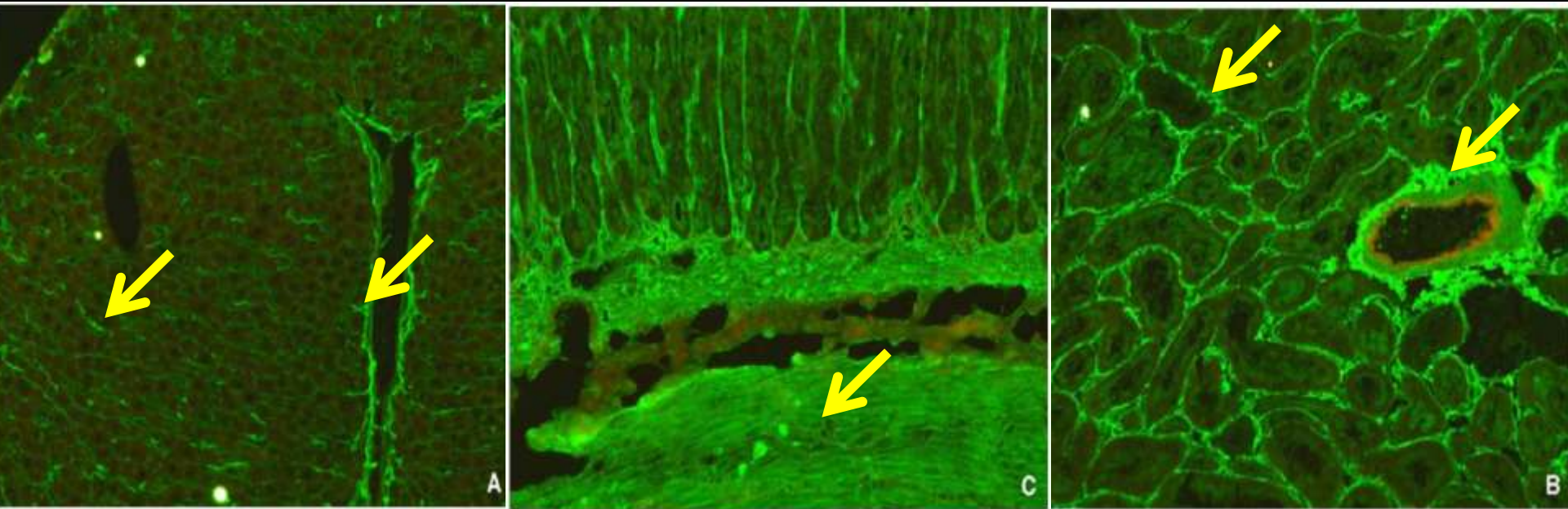
### 2. Intérêt pronostique: dépistage des populations à risque

### 3. Intérêt dans le suivi thérapeutique: évaluation de l'observance du régime sans gluten.

- L'étude sérologique non invasive est facile à réaliser, contrairement à la biopsie.
- Ainsi, l'étude des autoanticorps est un préliminaire permettant de ne réaliser une endoscopie et des biopsies intestinales que chez les patients pour lesquels une sérologie positive a été mise en évidence.

### III.3.C.1- Anticorps anti-réticuline et anti-jéjunum

- Les plus anciens, ne sont plus utilisés.
- les **Ac anti-réticuline** se recherchent sur TS de rat.
- Les Ac anti-réticuline (isotype IgA) ont une **sensibilité faible** (25% à 50%), mais sont **spécifiques**.
- Quant aux **Ac anti-jéjunum**, leurs spécificité et sensibilité sont pratiquement superposables à celle des Ac antiendomysium (EMA). Ils sont toutefois peu recherchés en pratique courante.



- A. Foie de rat. Fluorescence fibrillaire autour des veines et marquage linéaire autour des sinusoides entourant de deux tiers des hépatocytes, évoquant des petits vers.
- B. Rein de rat. Marquage périglomérulaire et péri-tubulaire des anticorps antiréticuline.
- C. Estomac de rat. Aspect en résille de la musculaire muqueuse.



## 3.C- Etude sérologique

### 3.C.2- Anticorps anti-gliadine

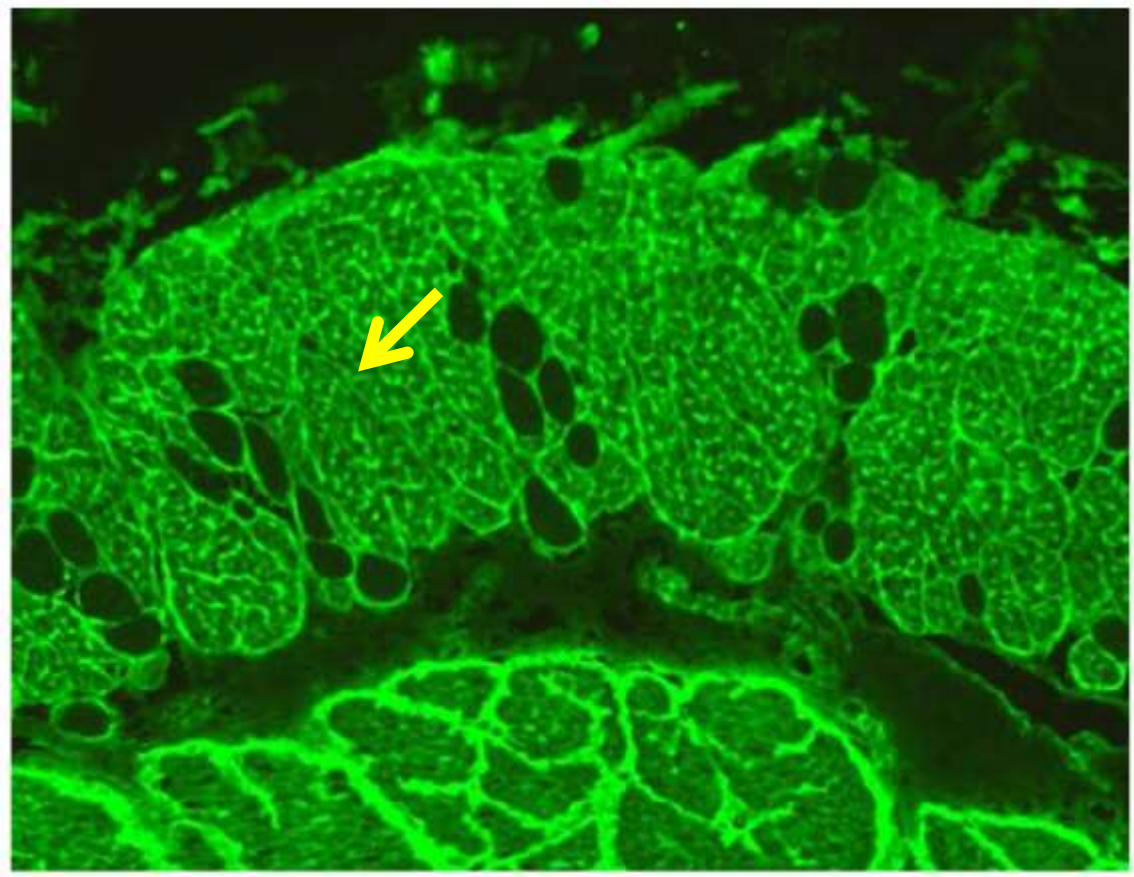
- Décrits pour la première fois en 1977
- d'isotype IgA et IgG
- Détectés initialement par IFI, leur recherche s'est rapidement développée par technique ELISA.
- Leurs sensibilité et spécificité varient selon les études et surtout si les populations étudiées sont pédiatriques ou adultes

<b>AAG</b>	<b>Spécificité</b>	<b>Sensibilité</b>
IgA	80 à 97 %	70 à 100 %
IgG	50 à 95%	70 à 85 %

- La sensibilité et spécificité de ce Ac est faibles par rapport aux autres Ac.
- Peuvent être positifs au cours de pathologies digestives diverses (gastroentérite, maladie inflammatoire digestive, mucoviscidose, allergie aux protéines du lait de vache...)

### III.3.C.3- Anticorps anti-endomysium

- Décrits en 1983,
  - L'endomysium est retrouvé au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'œsophage du singe
  - D'isotype **IgA** ou IgG
  - Dirigés contre le tissu conjonctif entourant les fibres musculaires lisses de la musculaire muqueuse
- **Technique de recherche:**
- Ils sont recherchés par IFI sur coupe d'œsophage de singe (dans son tiers inférieur) ou bien sur cordon ombilical humain



#### Intérêt clinique

Spécificité	Sensibilité
97 à 100 %	85 à 99 %

#### ➤ **Avantages :**

- bonnes performances

#### ➤ **Inconvénients :**

- sur œsophage de singe : €€
- lecture au microscope difficile
- non automatisable

- Ne sont pas utilisés en première intention pour le dépistage.
- En revanche, cet examen est préconisé en cas de négativité de la recherche d'Ac anti-tTG IgA dans les cas pédiatriques.
- La recherche d'EMA IgG doit être réservée au déficit en IgA

### III.3.C.4- Anticorps anti-transglutaminase 2

- Identifiée en 1997 comme la principale cible antigénique des EMA ,
- D'isotype **IgA** ou IgG.

#### ➤ Transglutaminase 2 :

- Enzyme ubiquitaire, dont le rôle physiologique est la régénération cellulaire et le remodelage tissulaire.
- Son implication dans la physiopathologie de la maladie cœliaque a été prouvée.
- La liaison (**cross-linking**) de la gliadine désamidée avec la tTG pourraient jouer un rôle dans l'induction de ces Ac, probablement par formation de **néoépitopes** lors de la complexation de la transglutaminase avec les peptides de gliadine.

### III.3.C.4- Anticorps anti-transglutaminase 2

#### Technique de recherche

#### ELISA

- **2000** : Tg extraite de foie de cobaye: **tests de première génération** → médiocre (peu spécifique)
- **2003** : Tg humaine purifiée des globules rouges ou recombinante: **test de nouvelle génération** → performance ↑

## 3.C- Etude sérologique

### III.3.C.4- Anticorps anti-transglutaminase 2

Intérêt clinique des Ac anti-tTG **IgA**

Spécificité	Sensibilité
92 à 98 %	95 à 100%

- Du fait de sa **praticabilité**, son **coût modéré** et de ses **facilité** et **rapidité** d'exécution, ce test tend à remplacer la recherche d'EMA.
- Utilisés comme test de dépistage de première intention.



## 3.C- Etude sérologique

### III.3.C.4- Anticorps anti-transglutaminase 2

#### Intérêt clinique des Ac anti-tTG IgG

#### Intérêt diagnostique

- La recherche d'Ac anti-tTG IgG n'offre pas d'intérêt pour le diagnostic de maladie cœliaque ( la sensibilité et spécificité de ce test sont inférieures à celles des IgA).
- C'est surtout en cas de déficit en IgA (2 à 3% des MC) qu'ils revêtent toute leur signification diagnostique.

#### Intérêt dans le suivi

- Leur recherche, conjointement à celle des IgA, peut être intéressante pour le suivi du régime sans gluten, du fait de leur cinétique de disparition plus longue que celle de l'isotype IgA.

## 3.C- Etude sérologique

### Nouveaux tests sérologiques

#### 1- Anticorps antipeptides de gliadine déamidée (anti-GAF3X)

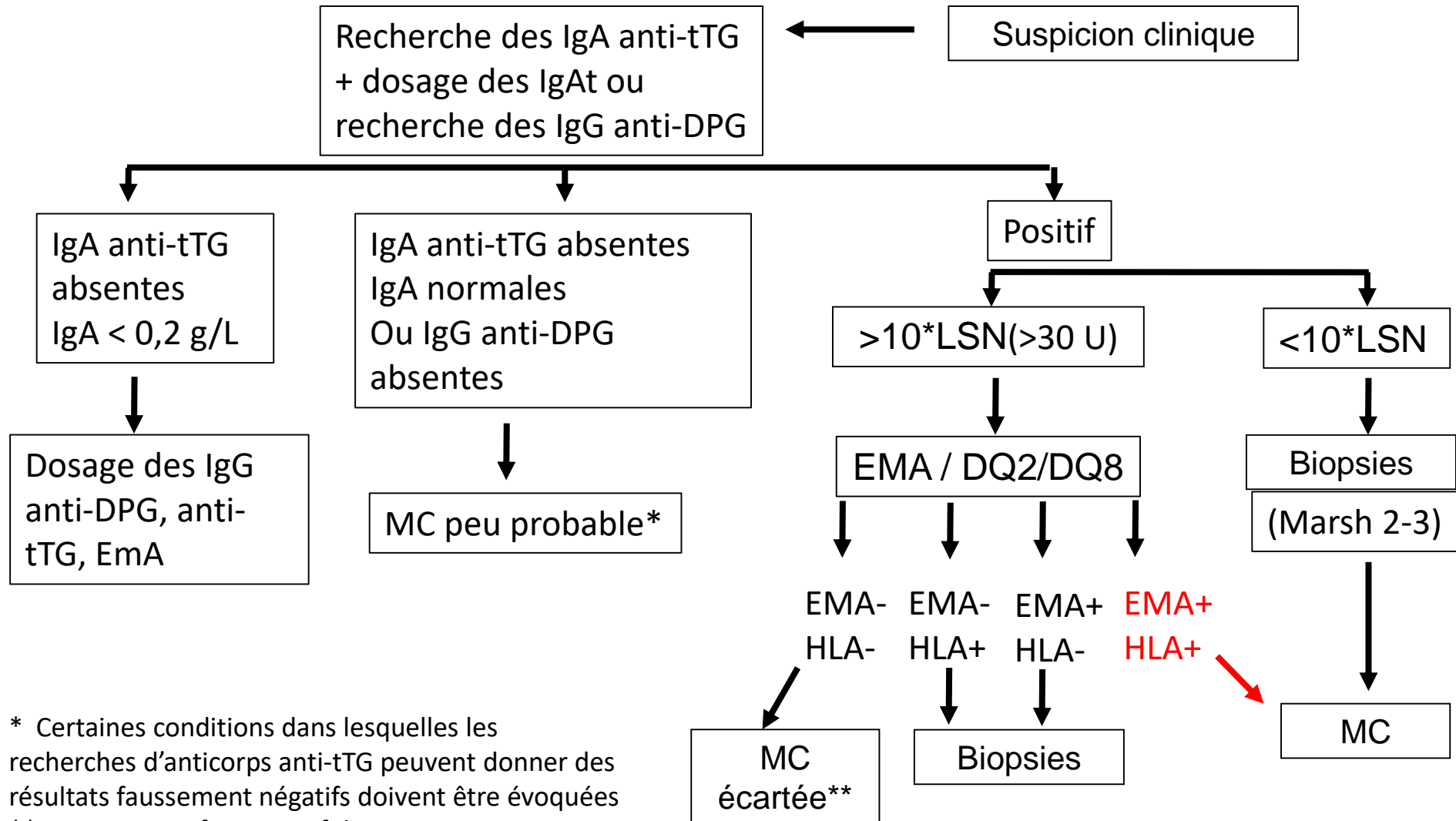
- Ce nouveau paramètre est directement issu des recherches sur la physiopathologie de la maladie cœliaque
- Les premières publications émanant de différentes équipes semblent montrer une **sensibilité** comparable à celle des **IgA anti-tTG**, avec une **spécificité** équivalente à celle des **EMA**.
- Performances (sensibilité, spécificité) de ces Ac >>> à celles des anticorps anti-gliadine
- De plus, leur recherche serait également intéressante pour le suivi du régime sans gluten.

## III.3.D- Recommandations diagnostiques

- Les premiers critères diagnostiques de la MC ont été définis par la Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatriques (ESPGAN) en 1970.
- Ces critères ont été révisés en 1990,
- Récemment, l'ESPGHAN en 2012, ainsi que le Collège américain de gastro-entérologie (ACG) en 2013 ont établi de nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque

# 3.D- Recommandations diagnostiques

## 3.D.2.Recommandations de l' ESPGHAN



\* Certaines conditions dans lesquelles les recherches d'anticorps anti-tTG peuvent donner des résultats faussement négatifs doivent être évoquées  
\*\* Envisager un faux positif des Ac anti-TG2

# MALADIE de Goodpasture

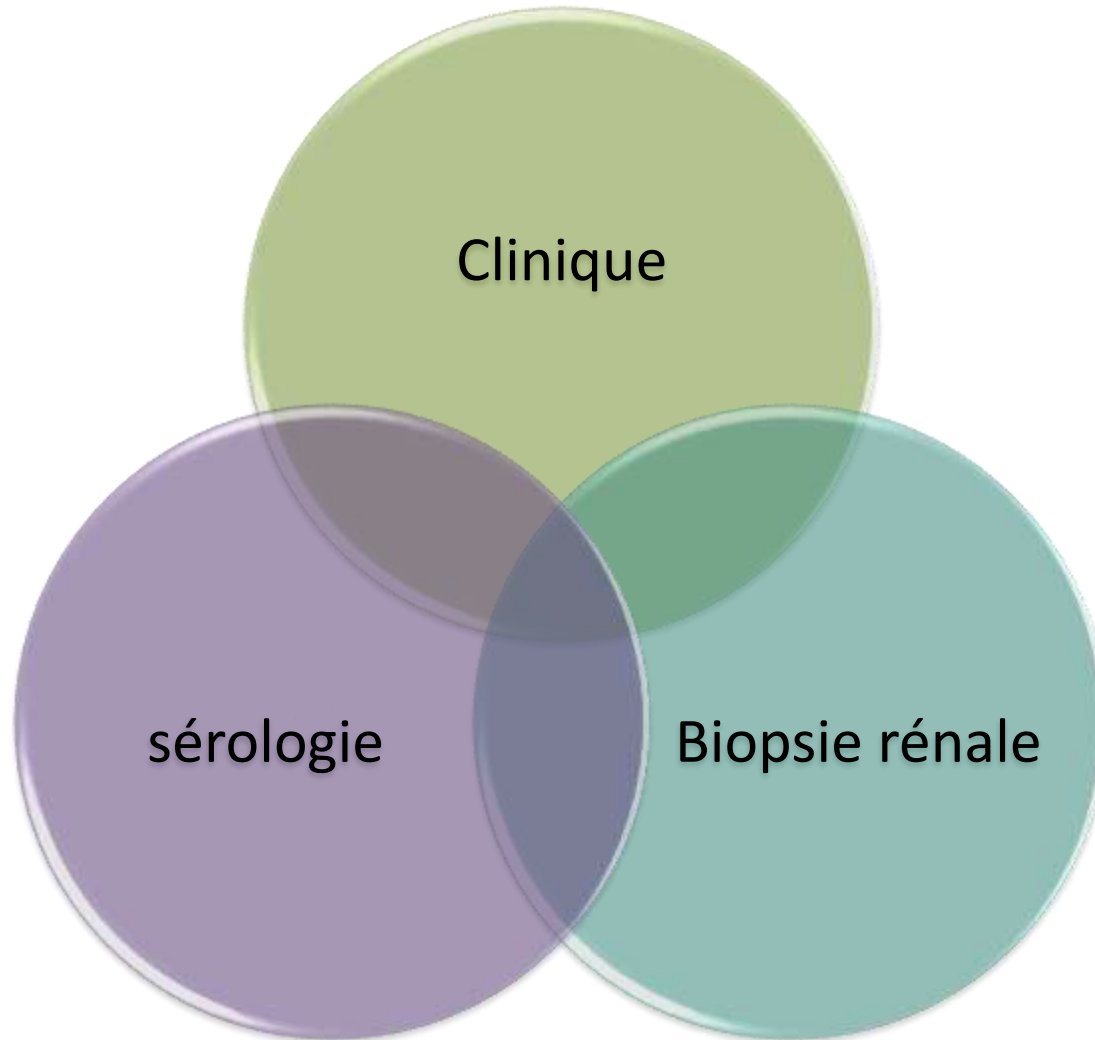
# Maladie de Goodpasture

## VI.1- Définition

- Maladie auto-immune très rare
- Caractérisée par l'association d'une:
  - Hémorragie pulmonaire,
  - Une glomérulonéphrite extracapillaire,
  - La présence d'Ac anti membrane basale glomérulaire
- Survient essentiellement chez les sujets caucasiens jeunes
- Urgence thérapeutique (Le pronostic dépend du diagnostic précoce et l'instauration rapide d'un traitement).

# Maladie de Goodpasture

## 2- Diagnostic



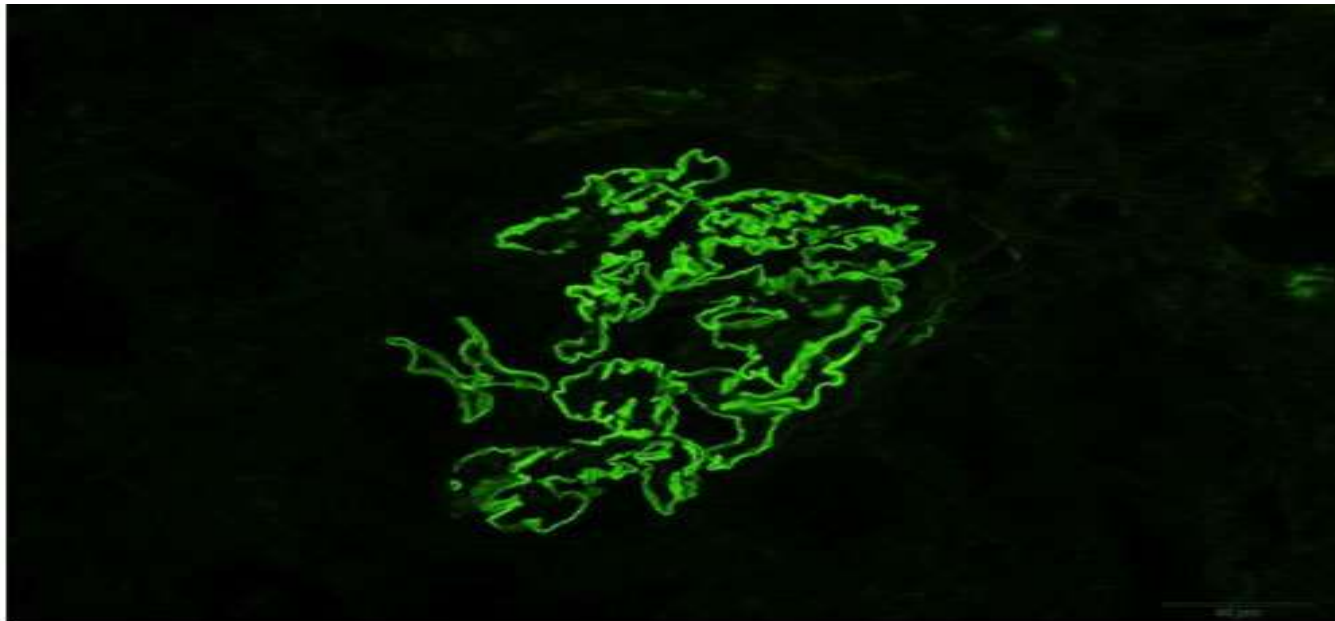
## 2.A- Manifestations cliniques

- Expression clinique presque exclusivement rénale et pulmonaire « syndrome pneumo-rénal » ( peut être rapidement fatal en l'absence de traitement):
  - La glomérulonéphrite extracapillaire est **rapidement progressive**, conduisant à l'insuffisance rénale aiguë puis chronique.
  - L'atteinte pulmonaire est caractérisée par un syndrome hémorragique alvéolaire avec dyspnée, hémoptysies (inconstantes) et anémie d'installation rapide.



## 2.B- Biopsie rénale

- Glomérulonéphrite extra-capillaire
- Dépôts linéaires d'IgG (1 cas d'IgM , 2 cas d'IgA dans la littérature) le long de la MBG, en IFD.



### Syndrôme de Goodpasture

Dépôts linéaires et continus le long des membranes basales glomérulaires (Anticorps anti-IgG, immunofluorescence x 400)

## 2.B- Sérologie

### IV.2.B.1- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire

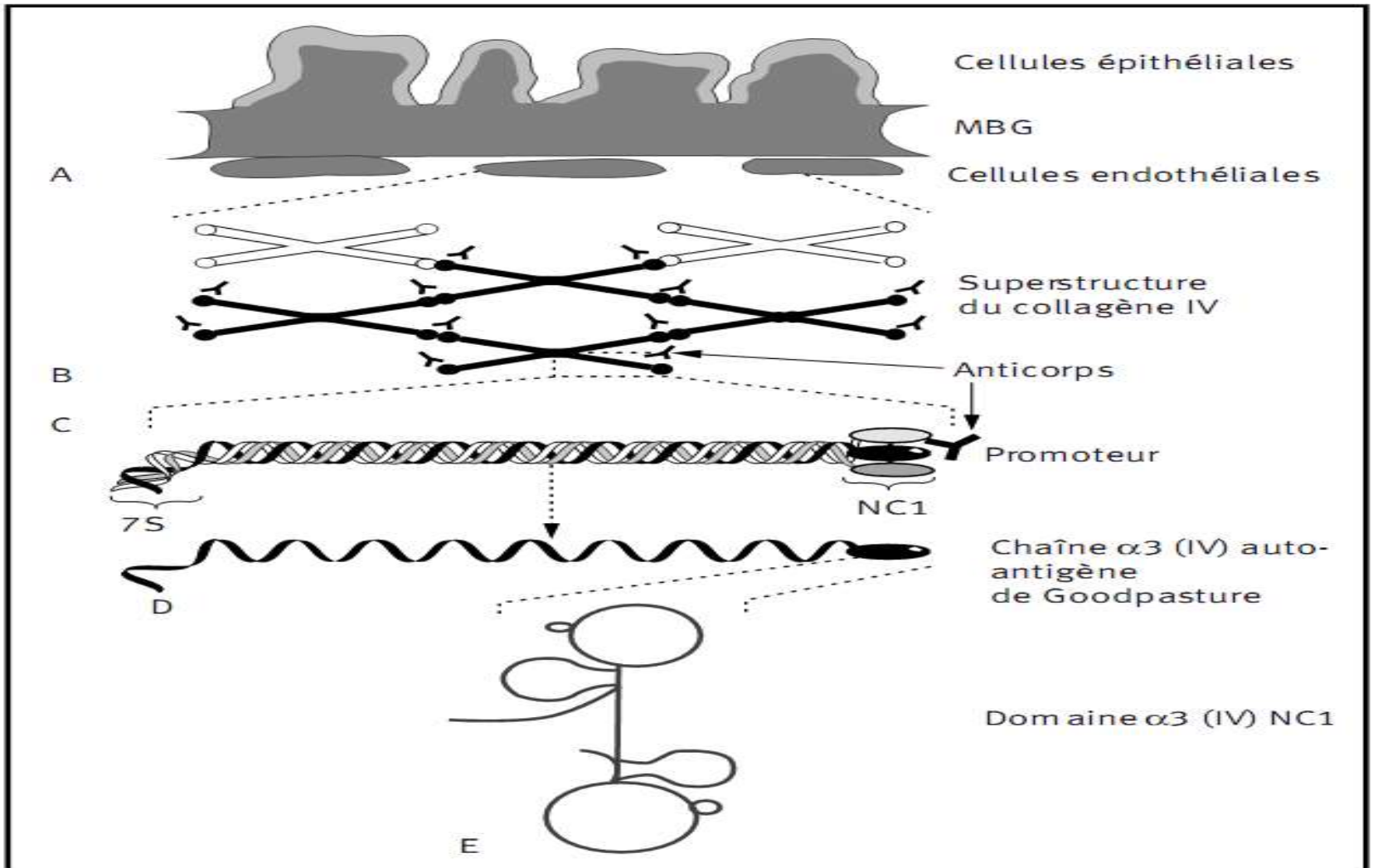
- Présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire circulants (ces anticorps sont présents dans la quasi totalité des cas, et hautement spécifiques)
- Les anticorps élués des reins de malades ont la même spécificité que les anticorps circulants.
- Ils sont d'isotype IgG, le plus souvent de sous-classe IgG1
- Rôle pathogène prouvé

## 2.B- Sérologie

### IV.2.B.1- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire

#### Cible antigénique

- Des épitopes cryptiques du domaine non collagénique (NC1) de la chaîne alpha 3 du collagène IV (constituant principal des membranes basales glomérulaires rénales et alvéolaires pulmonaires).



In : Ball JA, Young KR – Pulmonary manifestations of Goodpasture's syndrome. Antiglomerular basement membrane disease and related disorders. – Clin Chest Med 1998 ; 19/4 : p. 779.

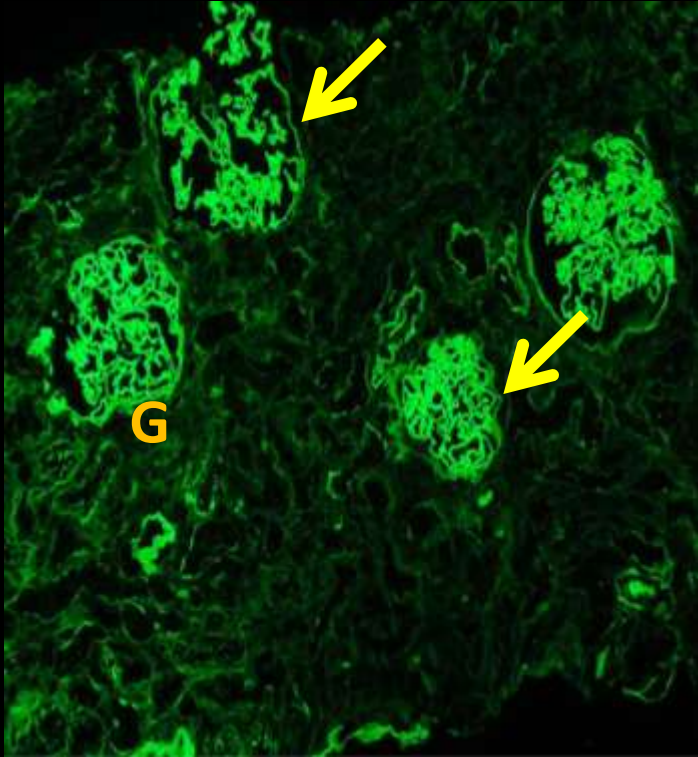
Structure moléculaire du collagène de type IV et de l'autoantigène de Goodpasture dans la membrane basale glomérulaire

# 2.B- Sérologie

## 2.B.1- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire

### Techniques de recherche

- **IFI sur coupe congelée de rein de rat:** prétraitées avec l'acide urique pour démasquer les épitopes.
- **IFI sur rein de primate:** Cette technique est spécifique mais manque de sensibilité (85 %)



# 2.B- Sérologie

## 2.B.1- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire

### Techniques de recherche

- **ELISA** : utilisant  $\alpha 3\text{col}4$  ou le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 3(\text{IV})$  purifié ou recombinant.
- **Spécificité**: 95% à 100%
- **Sensibilité**: 91% à 100%
- **Western blot**: considéré comme la technique de référence.
- **Immunodots**: tests rapides, qualitatifs ou semi-quantitatifs, adaptés à un diagnostic d'urgence (combine la recherche des Ac anti-MBG et ANCA)

- **Remarque :**

La recherche des anticorps anti-MBG est souvent prescrite avec celle des ANCA et celle des AAN : les vascularites à ANCA positifs et le lupus systémique peuvent avoir des manifestations cliniques de type syndrome pneumo-rénal, proche du Goodpasture.



## 2.B- Sérologie

### 2.B.1-Anticorps anti-MBG

#### Intérêt pronostique

- Les titres des anticorps corrént aux manifestations cliniques.
- Les sous-classes des Ig sont associés à la sévérité des manifestations rénales: les IgG1 et IgG3 sont plus pathogènes.
- la mesure du taux des anti-MBG peut être utilisé pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement.

## 2.B- Sérologie

### 12.B.2-Anticorps anti-cytoplasme des PNN

- Dans 22 à 44% des cas SGP les anti-MBG sont associés aux ANCA (de spécificité anti-MPO(p-ANCA), le plus souvent, ou PR3)
- Peuvent apparaître des années avant les Ac anti-MBG
- Doivent faire rechercher une vascularite associée
- Chez ces patients peuvent exister des signes de vascularite systémique, notamment cutanée ou articulaire.
- Ces formes cliniques seraient associées à un risque plus élevé de récurrence.

# MALADIES AUTO-IMMUNES DE LA PEAU

# Dermatite bulleuse auto-immune

## 1- Généralités :

- Les MAI spécifiques de la peau et des muqueuses sont essentiellement représentées par les **dermatites bulleuses (DBAI)** appelées **pemphigus** (du grec pemphis, qui veut dire bulle ou ampoule) et les **pemphigoïdes**
- Caractérisées cliniquement par des **lésions cutanées et/ou muqueuses bulleuses** ou parfois **vésiculo-pustuleuses**.
- Leur **diagnostic** repose d'abord sur **la clinique** et sur **l'analyse histologique** des lésions cutanées ou muqueuses.
- Cependant l'anatomie pathologique est parfois difficile à interpréter, et l'étude immunologique va apporter des éléments précieux

# Dermatite bulleuse auto-immune

- Deux grands groupes d'anticorps sont définis:

## Premier groupe

Appelés **anti-substance intercellulaire (anti-SIC)**: se fixent à la surface des kératinocytes et entraînent une perte de la cohésion intercellulaire provoquant la formation de **bulles intra-épidermiques**. Ces affections constituent le groupe des **pemphigus**

## Deuxième groupe

Dirigés contre la **jonction dermo-épidermique** et sont couramment appelés **anti-membrane basale** (ou **anti-ZMB** : zone de la membrane basale). Ils provoquent la formation de **bulles sous-épidermiques**. Les maladies correspondantes sont les **pemphigoïdes**.

Sont de sous\_classe IgG4 et IgG1

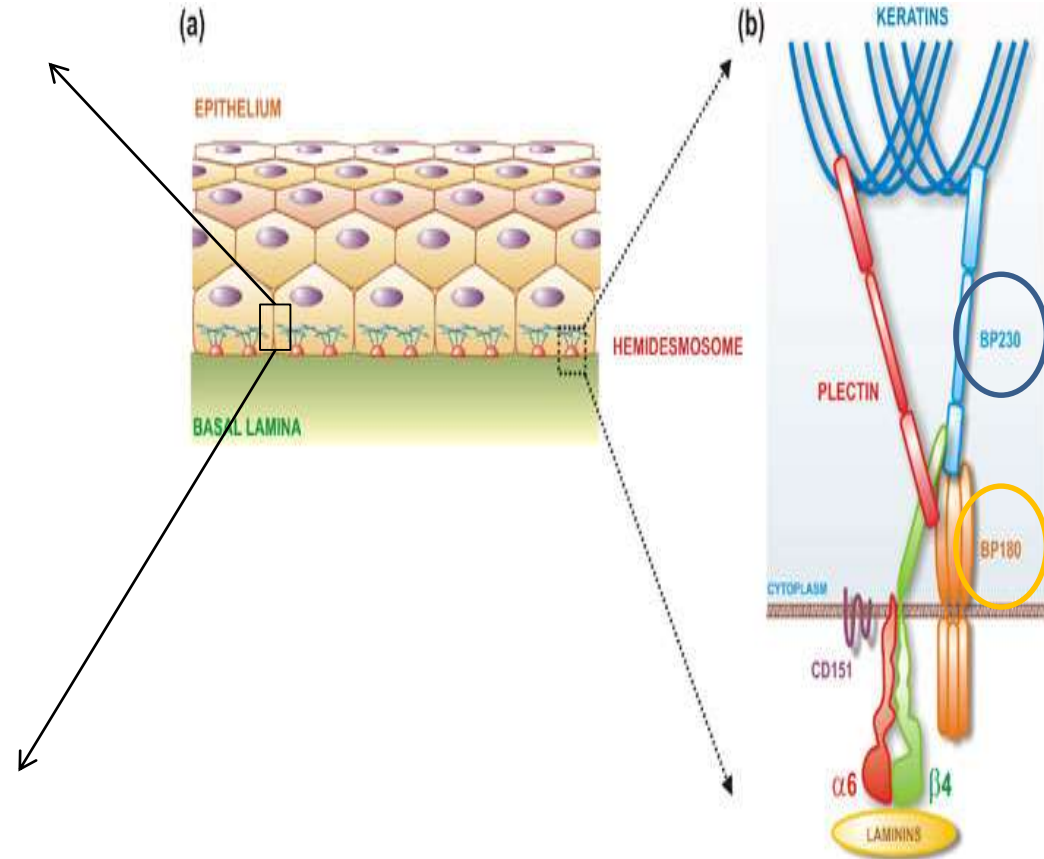
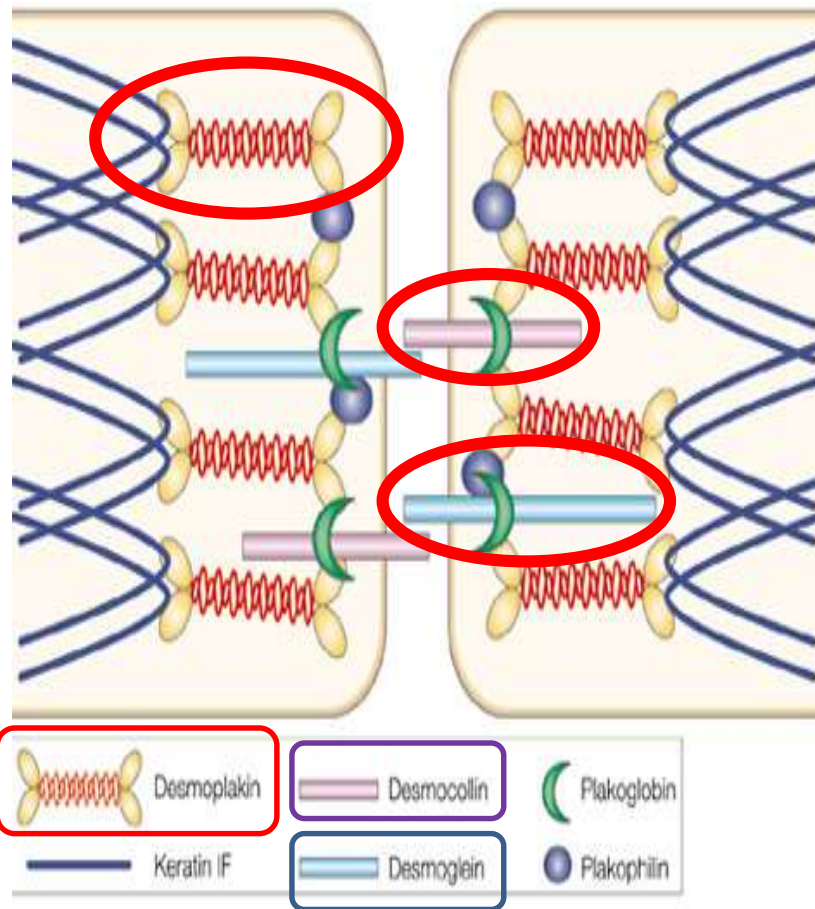
## Pemphigus

- Ce groupe comporte diverses entités:
  - **Pemphigus vulgaire**: +++ lésions buccales,
  - **Pemphigus foliacé** : pemphigus superficiel affectant uniquement la peau,
  - **Pemphigus à IgA intra-épidermiques**: dermatose vésiculo-pustuleuse chronique,
  - **Pemphigus paranéoplasique**: lésions de la muqueuse buccale et un érythème polymorphe grave.
- À chacune de ces entités correspondent des Ac dirigés contre des constituants différents des desmosomes.

## Pemphigoïdes

- Ce groupe comporte:
  - **Pemphigoïde bulleuse**: bulles survenant sur une base érythémateuse et un prurit,
  - **Pemphigoïde cicatricielle**: affectant de façon élective les muqueuses de la bouche et la conjonctive avec formation ultérieure de cicatrices atrophiques,
  - **Pemphigoïde gravidique (herpes gestationis)**: dermatose prurigineuse de la grossesse et du post-partum,
  - **Epidermolyse bulleuse acquise** : formation de bulles mécaniques provoquées par un frottement et +++ sur les extrémités,
  - **Dermatose à IgA linéaire d'aspect très polymorphe** : apparition de bulles de taille variable , guérissent sans laisser de cicatrices.
- Se caractérisent par l'existence d'auto-Ac qui se fixent au niveau des hémidesmosomes et des filaments d'ancrage de la jonction dermoépidermique.

# Principaux antigènes cibles



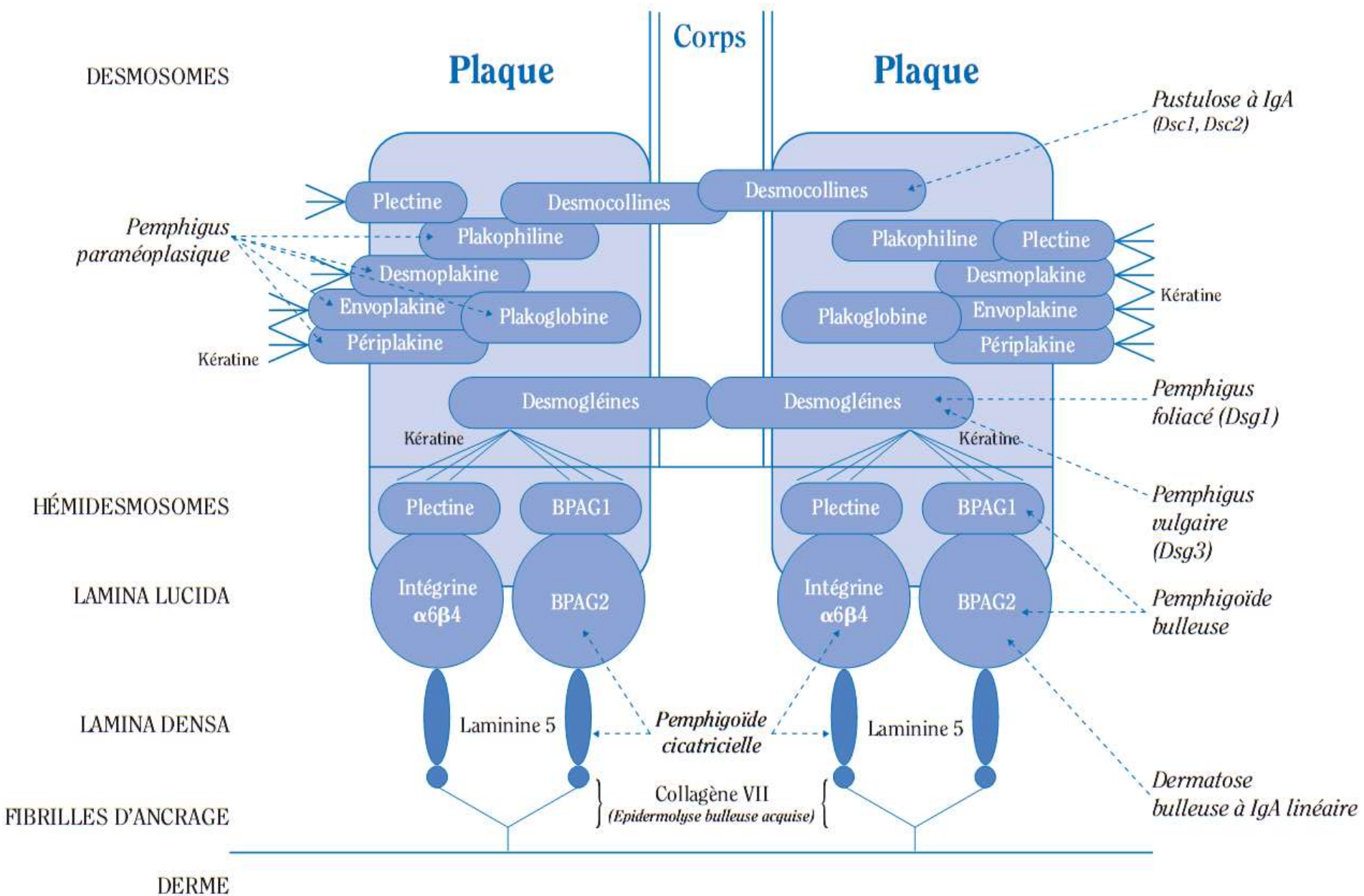
Auto-anticorps anti-substance intercellulaire

Auto-anticorps anti-membrane basale

**Tableau 1 / Principaux antigènes cibles dans les maladies auto-immunes de la peau**

LOCALISATION	PROTÉINES	PM (kDa)	MALADIES
<b>Desmosomes</b>			
Plaque	Desmoplakine 1	250	Pemphigus paranéoplasique
	Desmoplakine 2	210	
	Envoplakine	210	
	Périplakine	195	
	Plectine (HD1)	500	
Desmoglée	Desmogléine 1	160	Pemphigus foliacé Pemphigus vulgaire Pemphigus paranéoplasique
	Desmogléine 3	130	Pemphigus vulgaire Pemphigus paranéoplasique
	Desmocolline 1	120	Pemphigus à IgA (ou pustulose à IgA)
	Desmocolline 2	110	
<b>Hémidesmosomes</b>			
Plaque	Plectine (HD1)	500	Pemphigus paranéoplasique
	BPAG1	230	Pemphigoïde bulleuse Pemphigoïde cicatricielle Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigus paranéoplasique
Hémidesmoglée	BPAG2 (collagène XVII)	180	Pemphigoïde bulleuse <i>Herpes gestationis</i> Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigoïde cicatricielle
	LABD Antigen 1 (ladinine, LAD1)	97/120	Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigoïde cicatricielle
	Intégrine $\alpha 6\beta 4$ $\alpha 6$ (CD49f) $\beta 4$ (CD104)	120 220	Pemphigoïde cicatricielle
Filaments d'ancrage	Laminine 5 (épiligrine, kalinine, nicéine) $\alpha 3$ $\beta 3$ $\gamma 2$	200 140 150	Pemphigoïde cicatricielle
Fibrilles d'ancrage	Collagène VII $\alpha 1$ domaine NC1	290 145	Épidermolyse bulleuse acquise Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigoïde cicatricielle





# Dermatite bulleuse auto-immune

## Technique de détection:

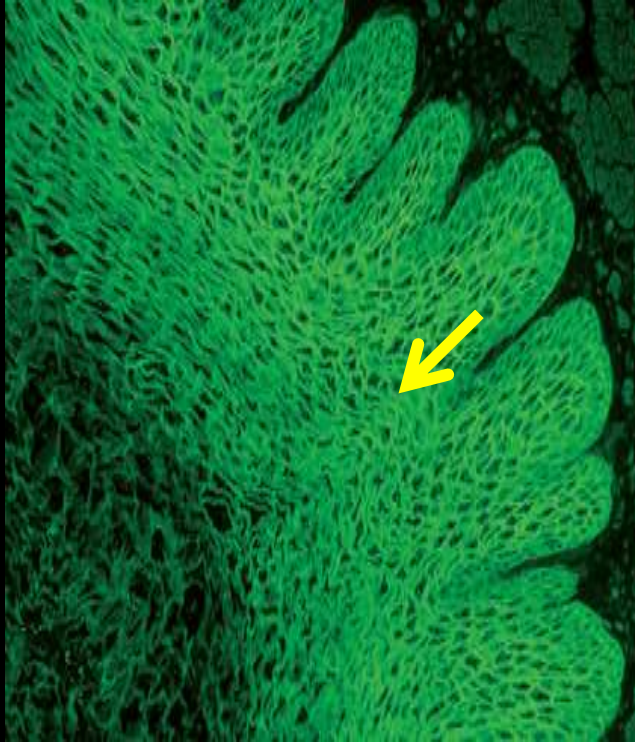
### I- IF Directe :

- Biopsies de peau ou de muqueuse (zone lésionnelle péri-bulleuse).

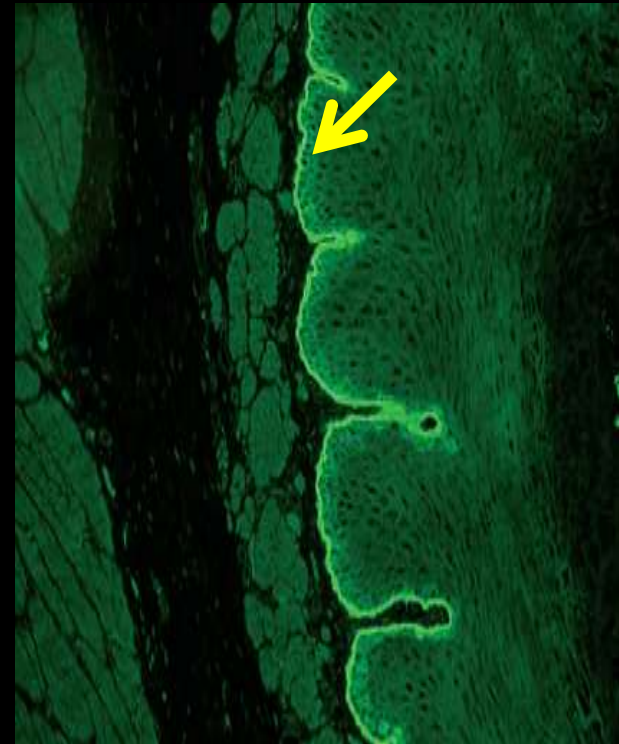
### II- IF Indirecte :

- Dilution initiale= 1/10, différents substrats peuvent être utilisés :
  - Œsophage de singe (le+ sensible) , de cobay ou de rat
  - Peau de primate supérieur
  - Epithélium transitionnel (vessie de rat ou de singe) peut être réalisée ds un contexte de pemphigus paranéoplasique
  - Peau de primate clivée au NaCl ( pour pemphigoides, + sensible)

## IFI sur œsophage du singe



**Fluorescence intercellulaire en nid d'abeille  
(Anti-SIC)**



**Fluorescence le long de la membrane basale  
(Anti-ZMB)**

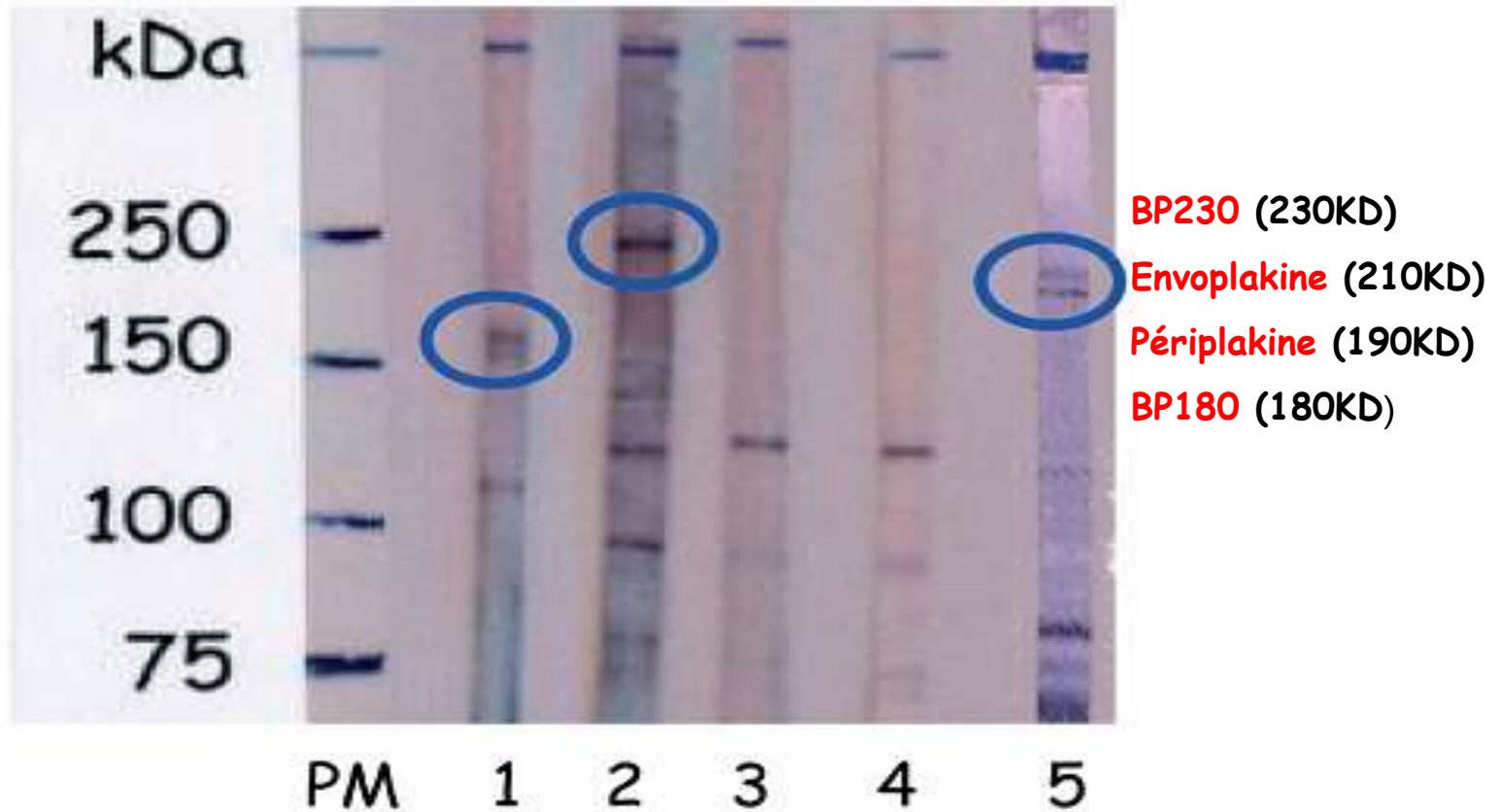
# Dermatite bulleuse auto-immune

## Technique d'identification

- Western-blot: extraits de peau humaine,
- Immunodot: antigènes recombinants.
- ELISA: antigènes recombinants.
- Identifie précisément la **spécificité** et l'**isotype** des auto-Acs.

# Dermatite bulleuse auto-immune

## ➤ immunoblot



# Dermatite bulleuse auto-immune

Intérêt clinique des Ac anti SIC et anti-ZMB

- **Diagnostic, classification et suivi** des pemphigus en complément des données cliniques, histologiques et de l'IFD sur biopsie cutanée.

# Dermatite bulleuse auto-immune

<b>Anticorps</b>	<b>Caractéristiques et intérêt</b>
<b>Ac anti-SIC/IFI</b>	Recherchés en première intention pour le dgc des pemphigus
<b>Ac anti-Dsg1 et anti-Dsg3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dosage en complément d'une IFI + pour confirmer le dgc</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recherchés en cas de forte suspicion clinique avec IFI neg ou en cas de maladie bulleuse atypique</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Utiles au suivi :<ul style="list-style-type: none"><li>• Taux corrélé à l'activité de la maladie</li><li>• Leur persistance à un titre élevé est un indicateur de rechute à l'arrêt du trt.</li></ul></li></ul>
<b>Ac anti envoplakine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recherche réservée a la suspicion de pemphigus paranéoplasique</li></ul>

# Dermatite bulleuse auto-immune

<b>Anticorps</b>	<b>Caractéristiques et intérêt</b>	
<b>Ac anti-ZMB/ IFI</b>	Recherchés en première intention pour le dgc des pemphigoides	
	<b>Localisation du marquage</b>	<b>Marquage épidermique</b> → pemphigoïde bulleuse et de la grossesse
		<b>Marquage épidermique et/ou dermique</b> → pemphigoïde cicatricielle
<b>Marquage dermique</b> → épidermolyses bulleuses acquises.		
<b>Ac anti-BP180 et anti-BP230</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dosagés en complément d'une IFI + pour confirmer le dgc</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recherchés en seconde intention en cas de forte suspicion clinique avec IFI neg ou en cas de maladie bulleuse atypique</li></ul>	
	<b>Anti-BP180 :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pemphigoides de la grossesse en 1ere intention</li><li>• Utiles dns le suivi: persistance de titres élevés → indicateur de rechute à l'arrêt du trt</li></ul> <b>Anti-PB230:</b> place ds le suivi encore à l'étude	