

# Maladies Auto-immunes

- De quoi s'agit-il?
- Repères épidémiologiques
- Interaction gènes-environnement
- Facteurs de risques professionnels

# Qu'est qu'une Maladie auto-immune?

2

- ▶ Maladies **chroniques** déclenchées par une **perte de tolérance immunologique** de l'organisme face à ses propres constituants
- ▶ Des effecteurs de l'immunité — **anticorps ou cellules** — engendrent des **lésions cellulaires ou tissulaires**, responsables des symptômes
- ▶ Atteint **un organe** particulier ou **plusieurs organes (maladie systémique)**

# Repères épidémiologiques

- 80 maladies décrites : **fréquence et variété en augmentation**
- **Près de 10% de la population** des pays industrialisés
- **Âge de survenu variable**, tendance à la baisse (ex : Diabète de type 1)

## En France



**3 à 5 millions** de personnes concernées en France

(Source : Inserm 2018)



**4 personnes atteintes sur 5** sont des **femmes**

(Source : Inserm 2018)

### Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

#### Glandes endocrines :

- ✓ thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ;
- ✓ maladie d'Addison ;
- ✓ diabète de type 1 ;
- ✓ Ovarite auto-immune.

#### Foie et tube digestif :

- ✓ hépatites auto-immunes ;
- ✓ cirrhose biliaire primitive ;
- ✓ maladie de Biermer ;
- ✓ maladie cœliaque.

#### Système nerveux :

- ✓ Myasthénie ;
- ✓ Lambert-Eaton ;
- ✓ Guillain-Barré ;
- ✓ Sclérose en plaques.

#### Œil :

- ✓ Ophtalmie sympathique.

#### Peau :

- ✓ Pemphigus ;
- ✓ Pemphigoïdes ;
- ✓ Pelade ;
- ✓ Vitiligo.

### Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (maladies auto-immunes systémiques)

#### Connectivites :

- ✓ Polyarthrite rhumatoïde
- ✓ Lupus systémique
- ✓ Sclérodermie systémique.
- ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren.
- ✓ Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases)
- ✓ Connectivite mixte

#### 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

#### Autre :

- ✓ Polychondrite atrophiante
- ✓ Syndrome des antiphospholipides.

| Pathologie  | Prévalence /100 000 | Sex ratio (H/F) |
|---|---------------------|-----------------|
| Thyroïdite de Hashimoto                                       | 1 000 – 1 500       | 10:1            |
| Maladie de Basedow  | 500 – 1 500         | 7:1             |
| Maladie coéliquaue  | 500 – 1 000         | 2-3:1           |
| <b>Polyarthrite rhumatoïde</b>                                | <b>300 – 800</b>    | <b>4:1</b>      |
| Diabète de type 1   | 200 – 300           | 1:1             |
| Sclérose en plaque  | 50 – 120            | 3:1             |
| <b>Lupus systémique</b>                                       | <b>40 – 50</b>      | <b>9:1</b>      |
| <b>Sclérodermie systémique</b>                                | <b>15 – 25</b>      | <b>4:1</b>      |
| Artérite à cellules géantes                                   | 10 – 50             | 2-3:1           |
| <b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b>                           | <b>10 – 15</b>      | <b>9:1</b>      |
| Cirrhose biliaire primitive                                   | 10 – 15             | 9:1             |
| Maladie d'Addison   | 10 – 15             | 2:1             |
| Maladie de Behçet   | 5 – 10              | 1:3             |
| Myopathies inflammatoires                                     | 6 – 7               | 1-2:1           |
| Myasthénie  | 5                   | 3:1             |
| Granulomatose avec polyangéite (Wegener)                      | 2 – 3               | 0,75:1          |
| Polyangéite microscopique                                     | 2 – 3               | 2:1             |
| Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) | 1                   | 0,6:1           |
| Syndrome de Goodpasture                                       | <1                  | 1:2             |
| Polychondrite atrophiante                                     | <1                  | 1:1             |

Rares

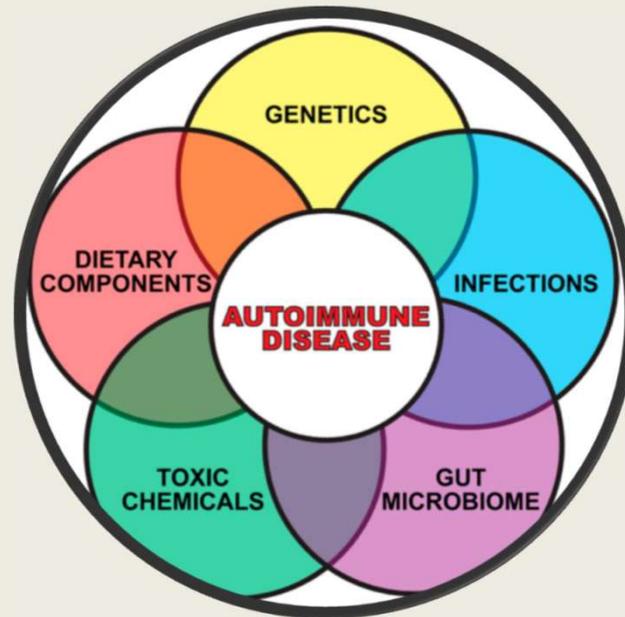
# Prise en charge médicale

6

- ▶ Contrôle des symptômes :
  - ▶ **Antalgiques, anti-inflammatoires, traitements substitutifs** (thyroxine dans l'hypothyroïdie, insuline dans le diabète...)
- ▶ Contrôle ou inhibition de l'auto-immunité
  - ▶ **Immunosuppresseurs** : **corticoïdes, Méthotrexate, Ciclosporine...**
  - ▶ **Biomédicaments** : **anti-TNF** (Etanercept, Infliximab...), **anti-IL6** (Tocilizumab), **anti-IL1** (Anakinra)...
- ▶ Élimination des auto-anticorps :
  - ▶ **Plasmaphérèse** (Myasthénie, Guillain-Barré), **immunoglobulines IV** (PTI, Guillain-Barré, Kawasaki)
- ▶ Prise en charge non médicamenteuse : **kinésithérapie, ergothérapie, éducation thérapeutique, diététique**, etc.

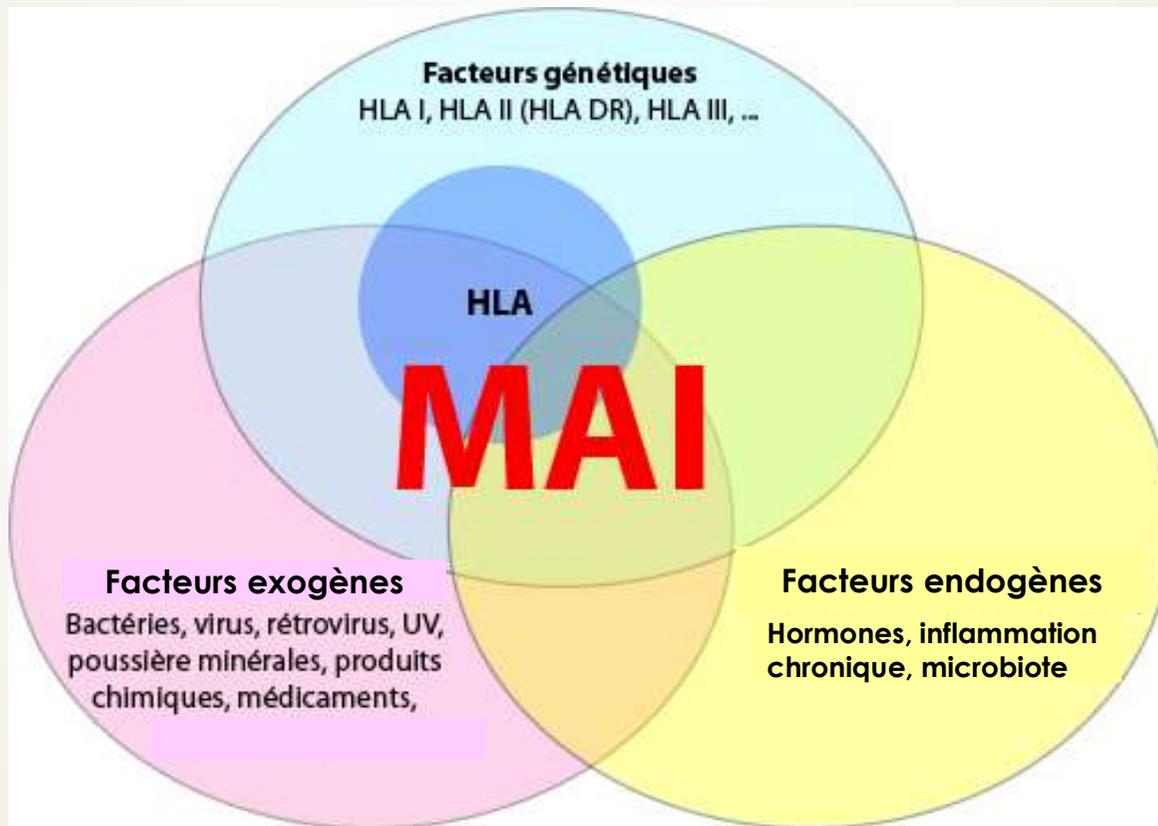
# Facteurs favorisant la rupture de tolérance du soi

7



# Origine multifactorielle

8



# Facteurs génétiques

9

► Quelques **très rares** maladies auto-immunes ont une **origine monogénique**

- Ex : gène AIRE (contrôle de l'auto-immunité au niveau du thymus) et syndrome poly-endocrinien auto-immun

► **Rôle prépondérant des polymorphismes génétiques**

► **Polymorphisme HLA**

► Polymorphisme non-HLA

- Ex : gène IRF5 (fonctionnalité des cytokines) dans PR, lupus, sclérodermie

| Allèle              | Pathologie                      | RR/OR |
|---------------------|---------------------------------|-------|
| HLA-B27             | Spondylarthrite ankylosante     | 12    |
|                     | Arthrite réactionnelle          | 14    |
|                     | Uvéite antérieure réactionnelle | 15    |
| HLA-B51             | Maladie de Behçet               | 4     |
| HLA-DR2             | Lupus systémique                | 2-3   |
| HLA-DR3             | Gougerot-Sjögren primaire       | 10    |
|                     | Diabète de type 1               | 5     |
|                     | Hépatite auto-immune            | 14    |
| HLA-DR4             | Polyarthrite rhumatoïde         | 4     |
|                     | Diabète de type 1               | 6     |
| HLA-DR3+DR4         | Diabète de type 1               | 15    |
| HLA DQ2 ou HLA DQ-8 | Maladie cœliaque                | 7     |

# Facteurs endogènes

10

- ▶ **Hormones féminines** (estrogènes, prolactine..)
  - ▶ Pourrait expliquer la prépondérance des MAI chez les femmes
- ▶ **Inflammation chronique**
- ▶ **Microbiote intestinale :**
  - ▶ Maladie de Crohn, Lupus, sclérose en plaque...
  - ▶ Mécanismes physiopathologiques à élucidés

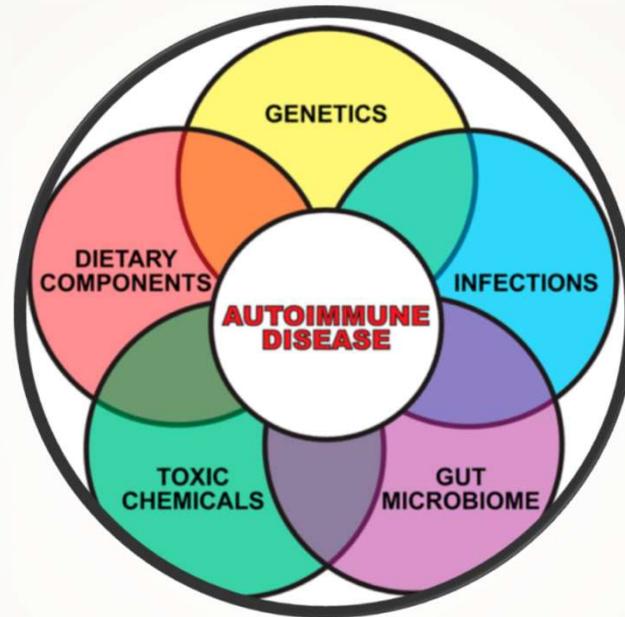
# Facteurs exogènes

11

- Nutrition
- Infections (EBV, CMV...)
- Tabac
- UV
- Médicaments anti-cancéreux « inhibiteurs des points de contrôle immunitaires »
- Expositions environnementales/professionnelles

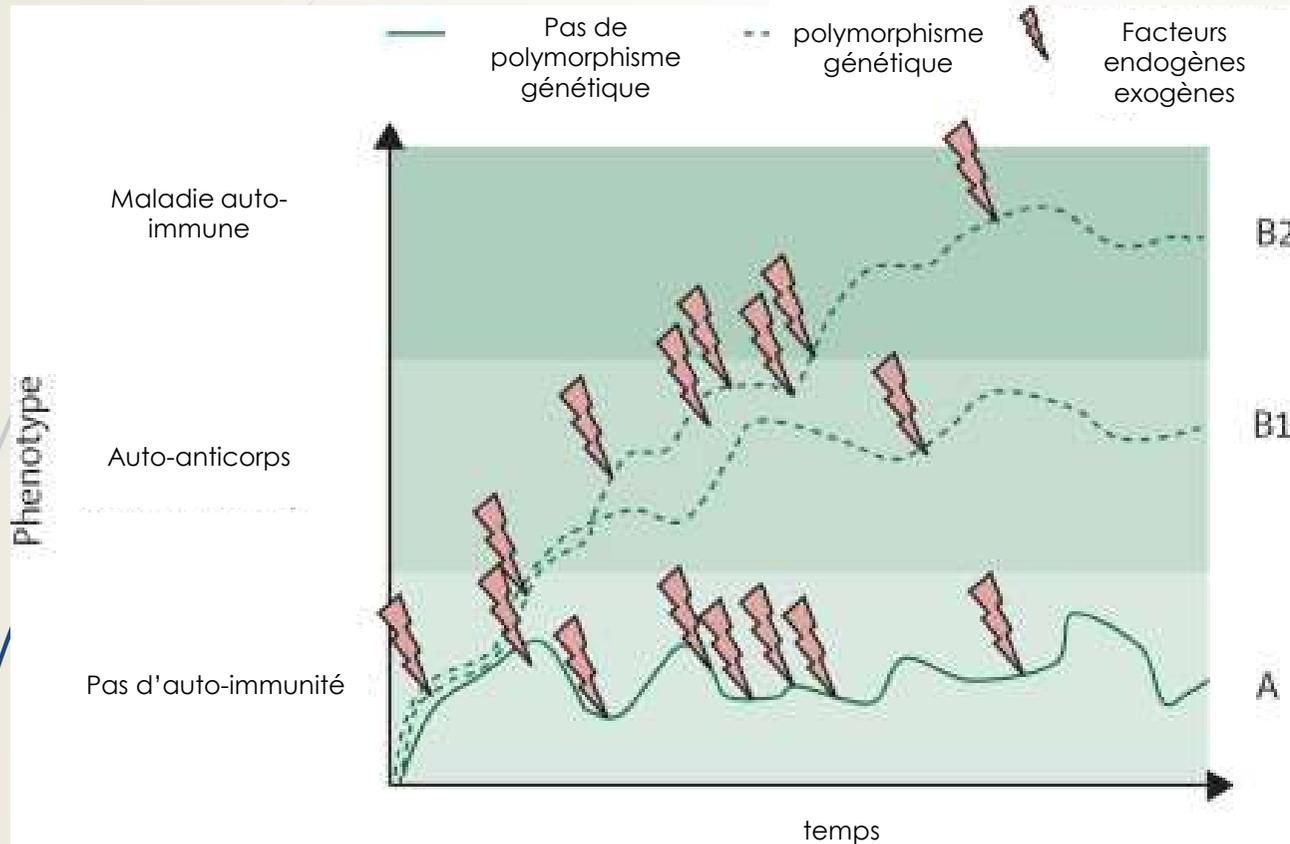
# Interaction gène-environnement

12



# Interaction gène-environnement

13



Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819-831. doi:10.1016/S0140-6736(13)60954-X  
Vojdani A, Vojdani E. The Role of Exposomes in the Pathophysiology of Autoimmune Diseases I: Toxic Chemicals and Food. *Pathophysiology*. 2021;28(4):513-543. Published 2021 Dec 18. doi:10.3390/pathophysiology28040034

# Quelques exemples



15

# Lupus érythémateux systémique

- Groupe des connectivites
- Manifestations cliniques variées
- Prév = 47/100 000 (30 000 pers. en France)
- 90% de femmes
- > pop. noires, asiatiques, hispaniques
- Auto-anticorps dirigés contre des constituants du noyau
- Ac anti-nucléaires (100%) : diagnostic
- Ac anti-ADN Natif (60-80%) : activité de la maladie
- Ac anti-histone : lupus induit par un médicament (10%)
- Autres : Ac anti-sm (10-30%), anti-SSA SSB, anti-RNP

# LES : les symptômes

16

**Signes généraux** : poussées

**Atteinte cutanée muqueuse** 75-80%

**Atteinte articulaire** 60-80%

**Atteinte vasculaire** :

SAPL : 40%

Raynaud 10-30%

**Atteinte rénale** 30-40% : déterminant du pronostic

**Atteinte neuro** 10% : convulsion, AVC (SAPL), neuropathie, troubles cognitifs

.....



17

# Sclérodémie Systémique

- sklêros = dur; dermis = peau
- Accumulation de collagène dans les tissus conjonctifs : épaissement, perte d'élasticité et de fonctionnalité
- 5000 à 10 000 malades en France
- 1 homme pour 4 femmes; 40-50 ans
- Auto-anticorps anti-nucléaires :
  - Anti-centromères : SSc limitée
  - Anti-topoisomérase (anti-Scl70) : SSc diffuse

# SSc - Principaux symptômes

18



## Atteintes cutanées

- **Sclérose cutanée**
- Score de Rodnan (0-51)
- **Ulcérations digitales**
- **Calcifications sous-cutanées**

## Syndrome de Raynaud

- Présent chez 95% des patients



## Atteintes digestives

- **RGO**
- **Diarrhée/constipation**
- **Dénutrition**

## Ostéo-articulaire

- **Arthralgies**
- **Syndrome du canal carpien**
- **Myalgies**
- **Faiblesse musculaire**



## Mise en jeu du pronostic vital

- Crise rénale sclérodermique
- Pneumopathie infiltrante diffuse
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Atteintes myocardiques et péricardiques



# Polyarthrite rhumatoïde

- **Plus fréquent des rhumatismes inflammatoires**
  - 300 000 personnes en France; 1 homme pour 3 femmes; apparition vers 40 ans
- **Origine multifactorielle :**
  - polymorphisme HLA DR
  - facteurs favorisants : **infections** (parodontales, ORL, digestives), tabac, hormones féminines, expositions environnementales/professionnelles
- **Production d'auto-anticorps :**
  - Facteur rhumatoïde (auto-Ac anti-IgG)
  - Ac anti-CCP (anti-protéines citrullinées) : plus spécifiques, corrélés à la sévérité de la maladie



# PR : principaux symptômes

20

## Atteinte articulaire



## Atteinte extra-articulaire

### Peau

- Nodules rhumatoïdes

### Poumons

- Pleurésie
- Fibrose
- Hypertension pulmonaire

### Autres

- Atteintes oculaires (sclérites)
- Néphropathie (amylose AA)
- Augmentation du risque CV
- Anémie chronique

# Maladies Auto-immunes et expositions environnementales et professionnelles

# Synthèse épidémiologique

## Effet certain

- **Silice cristalline**
- **Solvants organiques**
- **Tabac**

## Effet possible

- Résines époxy
- Fumées de soudage
- Pesticides
- Poussières métalliques
- Poussières de charbon
- Poussières inorganiques
- Pollution aérienne
- COVID-19
- UV

## ?

- Mercure
- Amiante
- Poussières textiles
- Colorants cheveux
- Travail de nuit ou posté

# Silice cristalline

## Sclérodermie systémique

Lien certain et fort

RR >15

En cas d'exposition, plus de formes diffuses, survie plus brève, plus d'atteintes pulmonaires, plus d'ulcères, prédictif d'une diminution CVF

## Lupus systémique

Lien certain

RR >2

## Polyarthrite rhumatoïde

Lien certain

RR >2

## Vascularites à ANCA

Lien possible

RR >1,5

Données : rapport ANSES 2019

# Solvants organiques

## **Sclérodermie systémique**

Lien certain  
OR 2

Surtout solvants aromatiques,  
halogénés (TCE), cétones

Plus de formes diffuses, survie  
plus brève, plus d'atteintes  
pulmonaires, plus d'ulcères

## **Syndrome de Gougerot-Sjögren**

Lien possible

## **Vascularites à ANCA**

Lien possible

## **Sclérose en plaque**

Lien possible

# Références bibliographiques

- Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e51506. doi:10.1371/journal.pone.0051506
- Bookwalter DB, Roenfeldt KA, LeardMann CA, Kong SY, Riddle MS, Rull RP. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):23. Published 2020 Jan 15. doi:10.1186/s12888-020-2432-9
- Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. Environmental and occupational stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008;7(4):340-343. doi:10.1016/j.autrev.2007.12.003
- Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, et al. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: A case-control study. *J Autoimmun*. 2015;60:80-85. doi:10.1016/j.jaut.2015.04.004
- Diot E, Lesire V, Guilmot JL, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med*. 2002;59(8):545-549. doi:10.1136/oem.59.8.545
- Illar A, Klareskog L, Saevarsdottir S, et al. Occupational exposure to asbestos and silica and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open*. 2019;5(2):e000978. Published 2019 Jul 11. doi:10.1136/rmdopen-2019-000978
- Miller-Archie SA, Izmirly PM, Berman JR, et al. Systemic Autoimmune Disease Among Adults Exposed to the September 11, 2001 Terrorist Attack. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(5):849-859. doi:10.1002/art.41175
- Ogbodo JO, Arazu AV, Iguh TC, Onwodi NJ, Ezike TC. Volatile organic compounds: A proinflammatory activator in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2022;13:928379. Published 2022 Jul 29. doi:10.3389/fimmu.2022.928379
- Papantoniou K, Massa J, Devore E, et al. Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies. *Occup Environ Med*. 2019;76(10):733-738. doi:10.1136/oemed-2019-106016
- Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, Costenbader KH, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. *Environ Health Perspect*. 2016;124(11):1728-1734. doi:10.1289/EHP129
- Pollard KM, Cauvi DM, Mayeux JM, et al. Mechanisms of Environment-Induced Autoimmunity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:135-157. doi:10.1146/annurev-pharmtox-031320-111453
- Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(3):569-582. doi:10.1007/s10067-016-3533-7
- Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault MC, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med*. 2020;9(10):3109. Published 2020 Sep 26. doi:10.3390/jcm9103109
- Schmajuk G, Tröpin L, Yelin E, Blanc PD. Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1209-1215. doi:10.1002/acr.23874
- Theureau B, Elstache M, Fievet A, Lasfargues G, Plantier L, Diot E. Independent Association Between Occupational Exposure and Decline of FVC in Systemic Sclerosis: A Multicenter Recruitment Retrospective Cohort Study. *Chest*. 2022;161(4):1011-1021. doi:10.1016/j.chest.2021.11.009
- Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018;319(23):2388-2400. doi:10.1001/jama.2018.7028
- Too CL, Muhamad NA, Illar A, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):997-1002. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208278
- Vojdani A, Vojdani E, Rosenberg AZ, Shoenfeld Y. The Role of Exosomes in the Pathophysiology of Autoimmune Diseases II: Pathogens. *Pathophysiology*. 2022;29(2):243-280. Published 2022 Jun 3. doi:10.3390/pathophysiology29020020
- Woo JM, Parks CG, Jacobsen S, Costenbader KH, Bernatsky S. The role of environmental exposures and gene-environment interactions in the etiology of systemic lupus erythematosus. *J Intern Med*. 2022;291(6):755-778. doi:10.1111/joim.13448
- Zhao W, Wang ZJ, Shi R, et al. Environmental factors influencing the risk of ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol*. 2022;13:991256. Published 2022 Sep 2. doi:10.3389/fimmu.2022.991256