

Immuno 2 – Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité

Intervenants de la réponse auto-immune :

- Auto-Ag
 - Auto-Ag spécifique d'organe : à la surface d'un seul organe/type cellulaire (TPO => thyroïdites auto-immunes, Ag de GR => anémies hémolytiques autoimmunes)
 - Auto-Ag ubiquitaires : dans toutes les cellules (ADN, nucléoprotéines, mitochondries)
- Cellules immuno-compétentes :
 - LyT auto-réactifs (clones de LyT auto-réactifs, LyT anergisés en périphérie, cas des Ag séquestrés)
 - LyB auto-réactifs et auto-Ac (LyB2 anergisés en périphérie)
- Cellules dendritiques

Facteurs génétiques, prédisposition génétique : majorité des MAI sont polygéniques mais certaines peuvent être monogéniques

- Multigéniques :
 - Molécules du CMH influencent sélection positive ou négative ou par leur capacité à présenter certains auto-Ag aux LyT (Spondylarthrite ankylosante et HLA B27, PR et HLA DRB1*04, DID et HLA DRB1*03, maladie coeliaque et HLA DQ2 DQ8)
 - Autres gènes codant pour fractions du complément, pour récepteurs au fragment Fc des Ig, des cytokines
- Monogéniques : mutations sur les gènes de FT
 - Syndrome polyendocrinien auto-immun (APECED) : mutation gène AIRE, anomalie de la sélection négative thymique
 - Syndrome IPEX : mutation du gène FoxP3, déficit en cellules T régulatrices
 - Syndrome ALPS : mutation du gène Fas, anomalie de l'apoptose

Facteurs déclenchant l'auto-immunité :

	Maladie	Facteurs
Agents infectieux	Diabète type 1	Entérovirus
	Thyroidite de Hashimoto	Réovirus
	Lupus, anémie, thrombopénie auto-immunes	EBV
	Guillain Barré	Campylobacter jejuni, CMV
	Thrombopénie auto-immune	VIH
Aggents physico-chimiques, traumatismes	Lupus systémique	Rayonnement UV
	Sclérodermie systémique	Solvants
	Thyroidite	Iode
	Lupus, thrombopénies, anémies, hémolytiques auto-immunes	Médicaments
	Maladie coeliaque	Gliadine
	Uvéite post-traumatique	Traumatisme (Ag exclus du cristallin)
Facteurs hormonaux	Administration d'oestrogènes	

Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité

	Mécanismes		Exemples
Anomalie de tolérance centrale	Syndrome APECED (APS-1) : mutation du gène AIRE => défaut d'expression des Ag du soi par les cellules épithéliales thymiques => défaut de sélection négative des LyT dans le thymus - Polyendocrinopathie auto-immune : DID, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie) - Candidose cutanéomuqueuse chronique - Dystrophie ectodermale : alopecie et kératite - Transmission autosomique récessive		
Anomalie de tolérance périphérique	Activation des cellules auto-réactives ignorantes	Présentation des Ag cryptiques	Certains peptides cryptiques de la protéine basique de la myéline dans la SEP
		Démasquage d'auto-Ag séquestrés : libération en périphérie d'un Ag normalement séquestré	Traumatisme oculaire
	Activation des cellules auto-réactives anergiques	Mimétisme moléculaire : certains AG d'un agent infectieux peuvent partager des épitopes communs avec des Ag du soi ce qui favorise la levée de l'anergie des LyT auto-réactifs	Auto-Ag GAD (DID) qui possède un épitope commun avec le virus Coxsackie
		Activation des cellules présentatrices d'Ag	IFN α (traitement des HVC) favorise l'activation des cellules dendritiques => activation des LyT autoréactifs => MAI (thyroïdite dans 2 à 10% des patients traités)
		Stimulation polyclonale non spécifique : levée de l'anergie des cellules auto-réactives si activation suffisante	
	Défaut de délétion des cellules auto-réactives	Défaut d'apoptose des LyB auto-réactifs => syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns	
	Défaut des cellules régulatrices	Elimination des Ly régulateurs : syndrome IPEX => activation accrue des LyT et production de cytokines Inhibition de leur développement	

Mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns

Rôle pathogène des auto-anticorps	• Induction d'une cytolysse de la cellule cible : - Par activation du complément (anémies hémolytiques) - Cytolyse faisant intervenir des cellules macrophagiques (phagocytose des plaquettes => thrombopénies auto-immunes) - Par cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC) (destruction des cardiomyocytes lors des myocardites auto-immunes) • Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible - Ac anti-récepteurs (stimulant (Basedow) ou bloquant (myasthénie)) - AC anti-Ag soluble (blocage de la fonction (Ac anti-insuline, Ac anti-facteur intrinsèque) ou activation de la fonction (Ac anti-myélopéroxydase)) • Formation de complexes immuns (glomérulonéphrites du LES)
Rôle pathogène des LyT	LyT CD4+ : auxiliaires ou helper → Th1 : immunité cellulaire (pathogènes IC) (IL2, IFNγ, TNFα) → Th2 immunité humorale (IL4, IL5, IL6, IL13) → Th17 inflammation (auto-immunité, cancer) (IL17) → Treg (TGFβ) LyT CD8 : cytotoxique

Exploration de l'auto-immunité :

- Retentissement métabolique de l'organe atteint
- Recherche d'un syndrome inflammatoire
- Dosage du complément
- Recherche de gène de prédisposition HLA
- Etude des tissus cibles