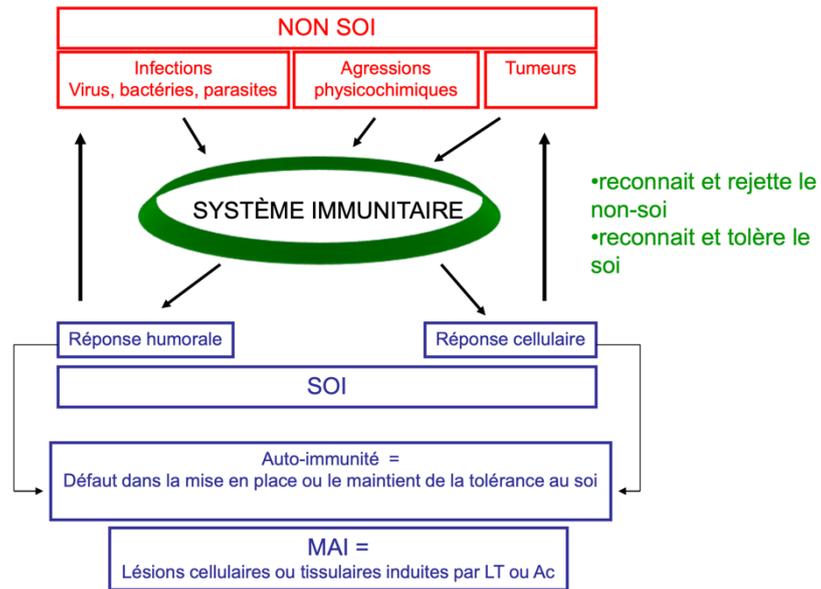


MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'AUTO-IMMUNITÉ



Auto-immunité : défaut dans la mise en place ou dans le maintien de la tolérance au soi

Le SI répond aux constituants du soi par les mêmes mécanismes que s'il s'agissait d'une agression extérieure et donc va détruire un composé du soi.

Maladies auto-immunes : lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T ou auto-Ac (on peut avoir des auto-Ac dans notre organisme sans lésion associée)

Critères :

- Réactions auto-immune B ou T dirigée contre l'organe responsable de la clinique
- Pouvoir pathogène des effecteurs auto-immuns peut être montré par des tests fonctionnels in vitro ou des exp de transfert in vivo
- Induction possible de la maladie par immunisation avec l'auto-Ag cible
- Prévention ou suppression de la maladie par des TTT immunosuppresseurs

Maladies auto-immunes (MAI)

Fréquentes : 5%

3eme rang avec maladies CV et cancer

- **Non spécifiques d'organe**, atteinte systémique, secondaire à une réponse immune dirigée contre un Ag dont la distribution est ubiquitaire (ex : le lupus)
- **Spécifiques d'organe** : lésions limitées à un tissu ou à un organe, secondaire à une réponse immune dirigée contre un Ag dont la distribution est limitée à ce tissu (ex : diabète)

I. Les intervenants de la réponse auto-immune

Même cellules que dans réponse immunitaire classique

1. Les auto-antigènes

Deux types :

Spécifiques d'organes

Présents dans un seul organe ou à la surface d'un seul type cellulaire (ex : thyroperoxydase dans les thyrocytes / Ag de GR dans le cadre d'anémies hémolytiques auto-immunes)

Ubiquitaires (ADN, nucléoprotéines, mitochondries)

Cholangite biliaire primitive : MAI spécifique d'organes (lésions limitées aux canalicules biliaires intra-hépatiques) mais l'Ag cible est un composé des mitochondries donc il s'agit d'un Ag ubiquitaire.

Les corps apoptotiques des cellules épithéliales des canalicules biliaires exposent des épitopes natifs de la sous-unité E2 du complexe de la PDH, contrairement aux corps apoptotiques d'autres types cellulaires

Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces (utilisation de substrats antigéniques d'origine animale pour rechercher des auto-Ac dans les sérums humains)

2. Les cellules immuno-compétentes

LT auto-réactifs

Reconnaissent des épitopes autologues

Normalement détruits au niveau du thymus lors de la sélection négative ou anergisés en périphérie.

Si trop de LT anergisés, on peut imaginer une levée de cette anergie qui conduit à l'activation de ces LT.

Autre cas : Ag séquestrés donc LT et Ag ne se rencontrent pas. Les LT auto-réactifs n'ont donc pas été détruits car ils n'ont pas rencontré l'Ag au niveau du thymus.

Transfert adoptif des LT d'un animal malade à un animal sain en transférant les cellules.

LB auto-réactifs et auto-anticorps

LB également anergisés en périphérie. -> Si activation assez forte, levée de l'anergie et apparition d'auto-Ac

Il existe une auto-immunité physiologique : auto-Ac naturels de faible affinité présents de façon physiologique

Transfert passif d'un sérum d'un animal malade à un animal sain

Ces auto-Ac sont un élément essentiel au diagnostic d'une MAI.

Caractéristiques	Semblables au AAcN	Semblables aux Ac d'une réponse immunitaire conventionnelle contre un Ag
Génétique	Gènes proches de leur configuration germinale	Hypermutations somatiques
Isotypes	IgM, IgG, IgA	IgG, (IgA, IgM)
Affinité	Faible à élevée	Elevée
Spécificité	Polyréactif	Monospécifique
Type de réponse	Activation polyclonale	Réponse conduite par l'Ag
Association	Rencontrés aussi chez individus sains	Toujours pathologique

Cellules dendritiques : rôle important, soit tolérogène (cellule immature) soit immunogène et stimulante (après activation par des phénomènes inflammatoires)

II. Facteurs génétiques et prédisposition génétique

Composante génétique des MAI :

Existence de MAI familiales

Taux de concordance plus élevé chez des jumeaux homozygotes

Présence variable dans les ethnies

Association avec divers gènes

→ Gène de prédisposition et terrain favorable à l'auto-immunité

La majorité des MAI sont polygéniques et associées à de multiples loci

1. MAI multigéniques

Les molécules du CMH interviennent directement dans la pathogénie des MAI en influençant la sélection positive ou négative des clones auto-réactifs au niveau du thymus (tolérance centrale) et par leur capacité à présenter certains auto-Ag aux LT (au niveau périphérique)

Exemple de la maladie cœliaque et de HLA DQ2 DQ8

Dans la population générale, un certain nombre de personnes expriment HLA DQ2 DQ8. Parmi ceux-là, seule une partie est atteinte de la maladie cœliaque.

2. Maladies monogéniques

Mutations sur les gènes de facteur de transcription (extrêmement rares mais sévères)

- Syndrome polyendocrinien auto-immun (APECED). Dû à une mutation du gène AIRE qui contrôle la sélection négative du thymus
- Syndrome IPEX. Dû à une mutation du gène FoxP3, à l'origine d'un déficit en cellules T régulatrices
- Syndrome ALPS. Dû à une mutation du gène Fas, à l'origine d'anomalies de l'apoptose (donc pas de délétion périphérique)

III. Facteurs déclenchant de l'auto-immunité

Maladies multifactorielles : sur un fond génétique particulier, divers facteurs environnementaux se surajoutent pour déclencher une auto-immunité pathologique (agents infectieux, physico chimiques, traumatisme, facteurs hormonaux)

1. Agents infectieux

Infection aigüe ou chronique qui active des LT auto-réactifs

- Diabète de type 1 et entérovirus
- Thyroïdite de Hashimoto et réovirus
- Lupus, anémie, thrombopénie et EBV
- Guillain Barré et Campylobacter jejuni et CMV
- Thrombopénie auto-immune et VIH

Le rôle de la flore intestinale est actuellement étudié

2. Agents physico-chimiques

- Lupus et rayonnement UV
- Sclérodermie systémique et solvants
- Thyroïdite et iode
- Lupus, thrombopénies et anémies et médicaments
- Maladie cœliaque et protéines alimentaires

3. Traumatisme

Ag exclus du cristallin et uvéite post-trauma

Facteurs hormonaux

Forte prédominance féminine des MAI, en particulier les MAI non spécifiques d'organes telles que les connectivites
L'administration d'oestrogènes à fortes doses induit des poussées de la maladie chez la F. Grossesse peut aggraver une MAI.

Facteurs liés à l'âge : 20% d'Ac anti-nucléaires à 40 ans, 40% à 60 ans

IV. Tolérance au soi

Rupture de la tolérance naturelle

Tolérance au soi : état physiologique acquis où le SI ne réagit pas de façon agressive contre les composants de l'organisme dans lequel il s'est développé

Ensemble des mécanismes inhibant ou contrôlant la réponse dirigée contre un Ag du soi

- Tolérance centrale dans les OL centraux
- Tolérance périphérique dans les OLS

Mécanismes de tolérance

Délétion clonale : élimination des cellules auto-réactives

Centrale : sélection négative au niveau du thymus

Périphérique : apoptose

Anergie clonale : neutralisation fonctionnelle des cellules auto-réactives

Due à un processus d'activation incomplet du LT

Pour activation : la CPA présente aux LT l'Ag sous forme de peptides en association avec les molécules d'activation. 1^{er} signal. Pour que la cellule s'active, le deuxième signal avec molécules de co-stimulation doit être présent. Il y a alors reconnaissance de l'Ag par le LT qui va ensuite déclencher la réponse immune. Hors contexte de danger/inflammatoire, on peut avoir une présentation de l'Ag au LT mais absence des signaux de co-stimulation : donne l'effet inverse, anergie du LT pour l'Ag présenté. Dans un modèle où on a une activation importante on peut y avoir réapparition des molécules de co-stimulation et donc levée de l'anergie

Ignorance lymphocytaire : compartimentalisation des c immunitaires

Si l'Ag ne rencontre jamais la cellule immunitaire -> pas d'activation et donc pas de réaction immunitaire

Immuno-régulation des cellules auto-réactives :

Lymphocytes Treg qui expriment FixP3 : inactivation des LT auto-réactifs par inhibition de leur prolifération et/ou de leur différenciation. Mise en jeu de molécules membranaires et de protéines immunomodulatrices

V. Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité

1. Anomalie de la tolérance centrale

Syndrome APECED

Mutation dans le gène AIRE : défaut d'expression des Ag du soi par les cellules épithéliales thymiques (alors qu'elles expriment normalement le panel de tous les Ag du soi). Les thymocytes ne reconnaîtront donc pas les Ag du soi et ne seront pas éliminer. Vont donc sortir du thymus tous les LT auto-réactifs (le système périphérique va se trouver débordé)

Transmission autosomique récessive

Poly-endocrinopathie auto-immune : DID, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie

Candidose cutanéomuqueuse chronique

Dystrophie ectodermale

2. Anomalies de la tolérance périphérique

- **Activation des cellules auto-réactives ignorantes**

Démasquage d'auto-Ag séquestrés

Naturellement présentes car n'ont pas encore rencontrées d'Ag.

Essentiellement Ag du cristallin et de spz. Démasquage d'auto-Ag séquestrés dans un organe. Si traumatisme et libération de ces Ag : déclenchement de l'immunité.

Présentation des Ag cryptiques

Un Ag peut avoir plein d'épitopes différents. Au niveau du thymus, présentation d'un épitope aux thymocytes et le clone va être détruit. En fonction de la forme de la cellule, certains épitopes seront cachés et donc non présentés au SI. Dans certains cas, lors d'une réaction inflammatoire, s'il y a libération de ces épitopes : activation des clones.

- **Activation des cellules auto-réactives**

Mimétisme moléculaire

Certains Ag infectieux (viraux ou bactériens) vont partager des épitopes communs avec des Ag du soi. Lors d'une infection virale, réponse immunitaire importante qui va lever l'anergie des LT auto-réactifs par augmentation des molécules de co-stimulation et par la synthèse de cytokines dans le milieu. L'activation des cellules T va se faire vis-à-vis de particules virales mais également vis-à-vis de cellules du soi qui ont le même épitope que les particules virales.

Activation des CPA

Se fait par les adjuvants : augmentation des molécules de co-stimulation par le LPS

L'interféron associé aux facteurs héréditaire et exogène va augmenter les molécules de co-stimulation.

Stimulation polyclonale non spécifique

Le LPS entraîne une activation non spécifique et polyclonale du SI -> prolifération de LT dont certains qui peuvent être auto-immuns puisqu'on en a toujours à l'état de base

- **Défaut de délétion des cellules auto-réactives**

Défaut d'apoptose

Ex : sd lymphoprolifératifs auto-immuns

- **Rupture de la tolérance induite par les LT régulateurs**
- **Défaut des cellules régulatrices**

Élimination des LT régulateurs (Sd IPEX)

Inhibition de leur développement (thymectomie précoce)

VI. Mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns

1. Rôle pathogène des auto-Ac

Effet pathogène prépondérant dans certaines maladies et totalement absent dans d'autres (simple marqueur)

Mis en évidence chez l'humain par transfert de la mère au fœtus des IgG. (Myasthénie, hyperthyroïdie, pemphigus)

Induction d'une cytolyse de la cellule cible

Cytolyse par cytotoxicité cellulaire dépendant des Ac (ex destruction des cardiomyocytes au cours des myocardites auto-immunes)

ADCC : réaction cytotoxique dans laquelle les cellules tueuses porteuses de récepteurs Fc reconnaissent des cellules cibles recouvertes d'Ac spécifiques. Les Ac induisent une attaque spé de l'Ag grâce à un récepteur porté par une cellule effectrice sans spécificité pour l'Ag

Modification de la fonctionnalité de l'Ag cible

Ac anti-récepteurs (Basedow avec Ac anti-récepteur à la TSH stimulants, myasthénie)

Ac anti-antigène soluble : blocage de la fonction (Ac anti insuline, Ac anti-facteur intrinsèque) / activation de la fonction (Ac anti-myeloperoxydase)

Formation de complexes immuns

Se déposent au niveau des tissus : altération du tissu (ex : glomérulonéphrite)

2. Rôle pathogène des LT

Exactement pareil que pour des réponses immunitaires classiques

Ex : diabète

3. Composante inflammatoire des MAI

Rougeur, œdème, chaleur, douleur

L'inflammation accompagne toujours le processus auto-immun (évolue surtout sur un mode chronique)

MAI -> Granulome inflammatoire avec prédominance des lymphocytes et plasmocytes (thyroïdites, hépatites autoimmunes, maladie cœliaque)

Poussées actives de synovite au cours de la PR

De nombreux médiateurs chimiques interviennent à tous les stades de l'inflammation (amines vasoactives, protéines du complément, cytokines)

VII. Exploration de l'auto-immunité

Explorations non spécifiques :

- Retentissement métabolique de l'organe atteint
- Recherche d'un SIB
- Dosage du complément
- Recherche de gène de prédisposition HLA

Explorations ciblant la réaction immunitaire :

Étude des tissus cibles

Biopsies tissulaires, lésions tissulaires, recherche de dépôts d'Ig et de C

Immuno-marquage pour caractériser les cellules impliquées

Mise en évidence d'auto-Ac sériques

VIII. Conclusion

L'auto-immunité résulte de la rupture de ma tolérance aux Ag du soi.

Les réactions auto-immunes apparaissent chez des sujets prédisposés génétiquement sous l'influence de divers facteurs environnementaux dans les infections.

Différents mécanismes des réponses inflammatoires classiques sont impliqués dans les phénomènes d'induction de l'auto-immunité ainsi que dans la production d'effecteurs qui mènent aux lésions cellulaires ou tissulaires.

Les mécanismes physiopathologiques sont étudiés dans des modèles expérimentaux.

Les TTT actuels visent à diminuer l'activation immunitaire.

L'exploration de l'auto-immunité est essentiellement basée sur la détection des auto-Ac circulants.