

Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité

Classification

MAI non spécifiques d'organes (=atteinte systémique, distribution de l'Ag ubiquitaire) ex = connectivites, vascularites

MAI spécifiques d'organes (=atteinte limitée à tissu / organe, distribution de l'Ag limitée) ex = pathologies thyroïdiennes, diabète,...

Intervenants de la réponse auto-immune

Les auto-antigènes

- **Spécifiques d'organes** : présent sur un seul organe ou à la surface d'un seul type de cellules (thyroperoxydase, Ag de globules rouges...)
- **Ubiquitaires** : présents dans toutes les cellules.
- EXCEPTION = pathologies hépatiques : MAI spécifique d'organes mais Ac non-spécifiques d'organes (anti-mitochondries)
- ➔ Les épitopes sont souvent communs à plusieurs espèces : on peut utiliser des substrats d'origine animale pr rechercher des auto-Ac humains

Les cellules immuno-compétentes

- **LT auto-réactifs** : clones capables de reconnaître des épitopes autologues (=du soi). Leur activation est liée à la levée de l'**anergie** (qui inactive les LT reconnaissant le soi en conditions normales). + certains Ag sont séquestrés (œil par ex) = LT autoréactifs normalement présents.
- **LB auto-réactifs (AR) et auto-Ac** :
 - LB anergisés en périphérie : levée de l'anergie -> forte affinité !
 - Auto-immunité physiologique
 - Auto-Ac sécrétés par les plasmocytes -> permet le diagnostic de MAI
- **Cellules dendritiques** : rôle normalement tolérogène ou immunogène et stimulante (**activation par des phénomènes inflammatoires**)

Facteurs génétiques

Prédisposition génétique

Mise en évidence par les MAI familiales (lupus, polyarthrite, etc), le taux de prévalence plus élevé chez les jumeaux monoZ ; la prévalence est variable selon les ethnies ; association avec divers gènes

- ➔ Il existe des gènes de prédisposition (polygénique ++ mais parfois monogénique) et donc un **terrain favorable** au dvpt de MAI.

MAI multigéniques

- Molécules du CMH ++ : Interviennent directement (influence sur la tolérance centrale des clones AR= double sélection ET en périphérie -> capacités de présentation)

- Autres gènes (fractions du cplmt, cytokines, ...)

MAI monogéniques

Pas beaucoup -> mutations sur des gènes de **facteurs de transcription** (rare mais sévère)

- Mutation du gène AIRE (régulation de la sélection négative dans le thymus -> laisse passer tous les clones AR) = Sd polyendoc AI (APECED)
- Mutation du gène FoxP3 (déficit en LT reg) -> Sd IPEX
- Mutation du gène Fas (rôle dans l'apoptose) -> Sd ALPS

Facteurs déclenchants de l'AI

Agents infectieux

Infections = activation des L AR (ex : Diabète 1 et entérovirus, Hashimoto et réovirus, Guillain Barré et campylobacter ; flore intestinale à l'étude)

Agents phy-chi

Rayonnements UV et lupus, solvants et sclérodermie (laque à cheveux, rouges à lèvres, OMG ON VA TOUS MOURIR), iode et thyroïdite, médicaments, protéines alimentaires (maladies cœliaque et gluten)

Traumatismes

Libération des Ag séquestrés = Ag du cristallin

Facteurs hormonaux

Forte prédominance des MAI chez la femme (et en plus elles se mettent du rouge à lèvres !)

Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'AI

Rupture de tolérance

Découverte en 1897 par P.Ehrlich (anomalie de la reco du soi -> réaction auto-immunitaire -> auto-destruction = *horror auto-toxicus*)

Auj, causes du déclenchement mal connues

Rappel sur les mécanismes de tolérance :

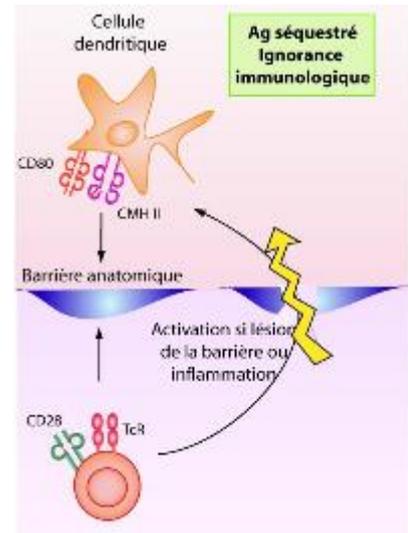
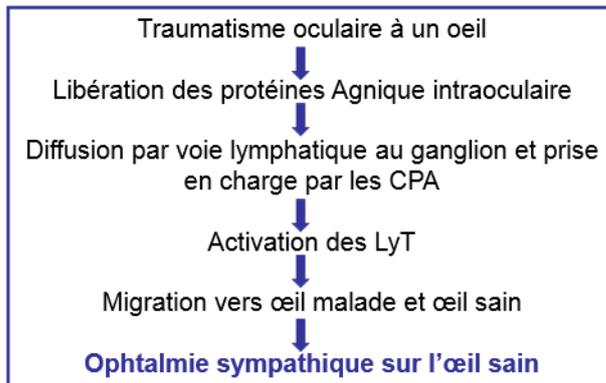
- Délétion clonale (destruction des cellules AR)
- Anergie clonale (neutralisation des cellules AR)
- Ignorance lymphocytaire (Ag séquestrés)
- Immuno-régulation des cellules AR

Anomalies de tolérance centrale

Sd APECED -> défaut d'expression des Ag du soi dans le thymus -> pas de sélection négative

Anomalies de tolérance périphérique :

- **Activation des C AR ignorantes**
 - o Libération d'autoAg séquestrés (spzoides, cristallin)



- o Présentation des Ag cryptiques = d'autres épitopes de l'auto-AR, ignorés du SI à cause de leur localisation ç
- **Activation des ç AR = levée d'anergie**
 - o Mimétisme moléculaire (Ag communs entre un Ag du soi et un Ag infectieux : la proximité de ces deux Ag lève l'anergie)
 - o Activation des çPA : par des adjuvants, des LPS, qui stimulent les R toll -> levée d'anergie (ex des tnts interférons)
 - o Stimulation polyclonale non-spécifique : stimulation polyclonale -> augmentation de LT AR -> levée d'anergie sur les C AR.
- **Défaut de délétion des ç AR** : pas de disparition des clones AR (Sd APLS, montré chez la souris et chez l'Homme)
- **Rupture de tolérance induite par les L rég**
 - o Elimination des L rég = Sd IPEX
 - o Inhibition de leur dvpts (thymectomies précoces)

Mécanismes lésionnels des effecteurs AI

Rôles pathogènes des autoAc

Même mécanismes que les réactions normales

Parfois l'auto-Ac est un simple marqueur

➔ Preuves du caractère pathogène =

- o Capacité à transférer la maladie chez l'animal
 - o Transmission mère fœtus
 - o Ec : myasthénie
1. **Induction d'une cytolyse de la ç cible** (activation du complément ou cellules macrophagiques = opsonisation, ADCC des myocardites AI)
 2. **Modification de la fonction de l'Ag cible** (Ac anti-récepteurs ++ : maladie de Basedow, myasthénie / Ac dirigés contre des Ag solubles qui bloquent = Ac anti-insuline ou activent = Ac anti-myéloperoxydase)

3. **Formation de cplxes immuns** (cplxes immuns formés dans la circulation se déposant au niveau des tissus ou Ag se déposant sur les tissus reconnu par l'Ac circulant) -> glomérulonéphrites du lupus

Rôle pathogène des LT

- LT CD4
- LT CD8

Prototype = **diabète ++**

- Modèle de diabète spontané chez la souris
- Chez l'homme = infiltration macrocytaire dans les ilots pancréatiques puis destruction par les ζ cytotox

Composante inflammatoire des MAI

Il y a TOUJOURS une **inflammation au début des processus AI**

Nbx médiateurs chimiques intervenant dans l'inflammation = **cibles thérapeutiques** importantes.

Exploration de l'AI

- Non-spécifique
 - o Retentissement métabo ?
 - o Sd infla ?
 - o Dosage du cplt
 - o Recherche de prédisposition HLA
- Ciblées
 - o **Etudes des tissus** cibles (biopsies tissulaires -> lésions d'inflammation ? Immunomarquage -> cellules impliquées ?)
 - o Mise en évidence **d'auto Ac sérique** (immunofluorescence indirecte) -> vraie aide au diagnostic, au pronostic + suivi ++

Conclusion

L'auto-immunité résulte de la rupture de la tolérance aux antigènes du soi

- Les réactions auto-immunes apparaissent chez des sujets prédisposés génétiquement sous l'influence de divers facteurs environnementaux dont les infections
- Différents mécanismes des réponses immunitaires 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 traitements actuels visent à diminuer l'activation immunitaire
- l'exploration de l'auto-immunité est essentiellement basée sur la détection des auto-Ac circulants