

MALADIES AUTO-IMMUNES

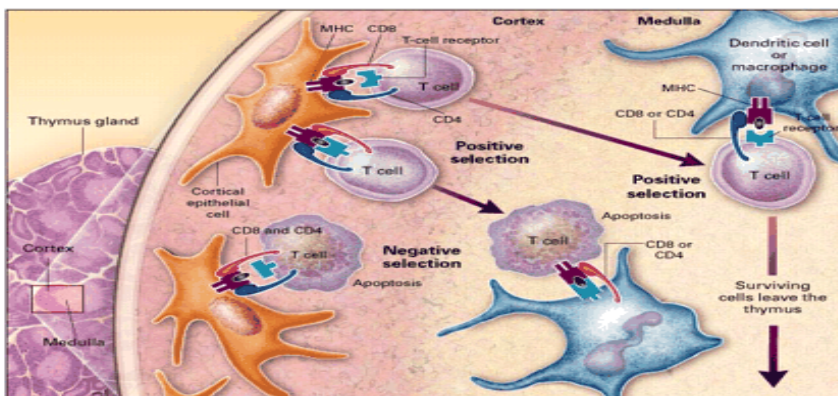
I- DEFINITIONS

MAI = réponse immunologique contre les constituants du Soi. (elle est à prédominance cellulaire ou humorale)

MAI = Elle a pour origine une diminution ou rupture de la tolérance au soi.

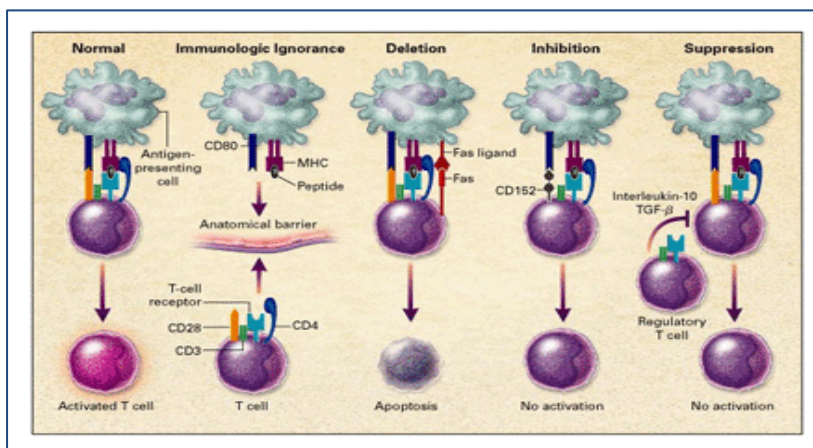
II- RAPPELS

1- Tolérance Centrale (thymus)



Sélection des lymphocytes T en fonction de l'affinité entre le TCR et le CMH-peptide.

2- Tolérance Périphérique



Ignorance Immunologique :

Une barrière anatomique empêche la rencontre entre le LT et l'Ag (ex : le SNC et le testicule)

Deletion :

La présence de co-sigaux de type Fas-Fas ligand entraîne l'apoptose du LT

Inhibition /Anergie : Des signaux (CD 152) empêchent l'activation

Suppression : inactivation par une cellule T-reg via les TGF- β et IL-10

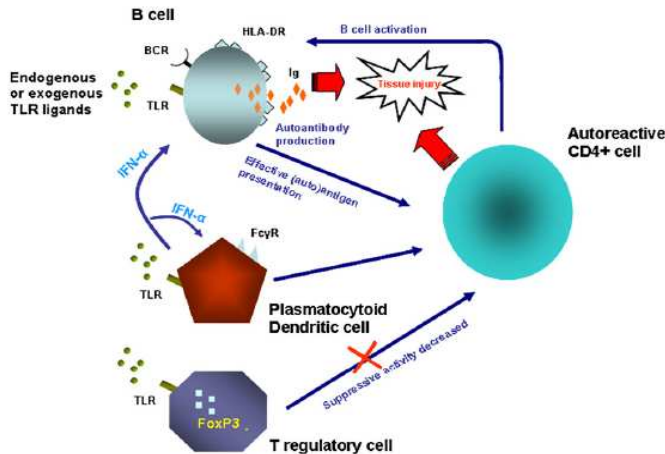
3- Les cellules T-reg

En temps normal, les LT-reg inhibent la réponse contre les Ag du soi (Liaison du TCR, co-stimulation, IL-2, IL-6 → bas)

Lors d'une infection ou d'une inflammation, les T-reg perdent leur pouvoir d'inhibition (liaison du TCR, co-stimulation, IL-2, IL-6 → haut)

4- Les Toll-like Recepteurs

E.D. Papadimitrakaki et al. / Journal of Autoimmunity 29 (2007) 310–318



Activation des TLR et auto-immunité

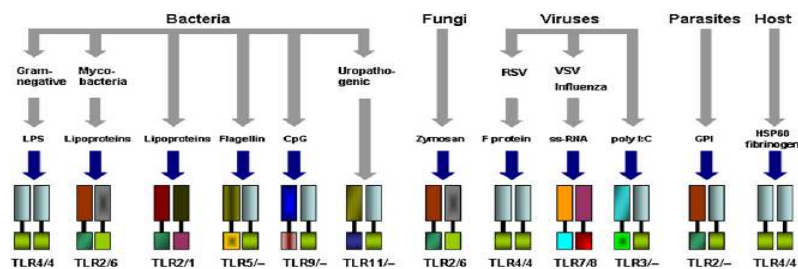
LB: activation et augmentation de la capacité des CPA envers CD4/HLA Dr

Sécrétion+++ IFN-α → différenciation des LB et prod° d'auto Ac.

T auto réactifs activés

T régulateurs: activité suppressive /CD4 perturbée

Ligands des TLR :

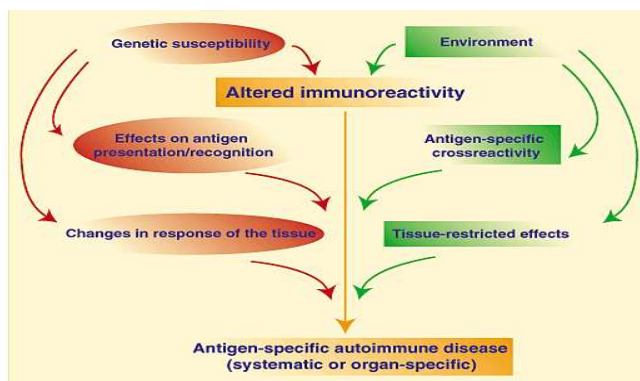


5- Déclenchement de la réponse immune

2 voies :

- Janeway : les CD reconnaissent les PAMPs (pathogen associated molecule patterns)
- Matzingerger : les CD reconnaissent les DAMPs (damage...)
-

6- Rôle de l'hôte et de l'environnement dans le déclenchement de MAI



7- Mécanisme des MAI

- Diminution de la tolérance... immunisation contre un Ag du soi (auto Ag)
 - o Modifications d'un **Ag** (agents infectieux, UV..) ou apparition d'un Ag jusque là sanctuarisé (cristallin)
 - o Modifications de la réponse immune liées à une **anomalie génétique**, déficit des **cellules T régulatrices**...
- Augmentation de la réponse immunitaire / Ag du soi : rupture de la tolérance
 - o **Réactivité croisée** Ag étranger/Soi ou expression aberrante d'une **molécule co stimulatrice**
 - o Anomalies génétiques de la costimulation ou de la production des **cytokines** proinflammatoires (TNF) ou régulant TH1/TH2 (IFN)

Conséquences sur les Tissus :

- **Fixation Auto-Anticorps sur les tissus-cibles**
 - Mécanismes : Cytolyse, fixation des immuns complexes, opsonisation-phagocytose
 - ex : Ac anti récepteur de l'acétylcholine dans myasthénie, de la TSH dans l'hyperthyroïdie
- **Actions des Lymphocytes T auto réactifs**
 - Mécanismes : Cytotoxicité, prod° cytokines TH1...
 - ex : Pathologies d'organes (DID, thyroïdite..)
- **Evolutivité de la réponse autoimmune**,
 - auto Ag nombreux et évolutifs (cibles des auto Ac et cellules T auto) depuis l'initiation jusqu'au passage à la maladie
 - Cellules effectrices et médiateurs évoluent
 - Difficulté à mettre en place une thérapeutique et rôle imprévisible des cytokines pléiotropiques à action différente selon le stade de la maladie.

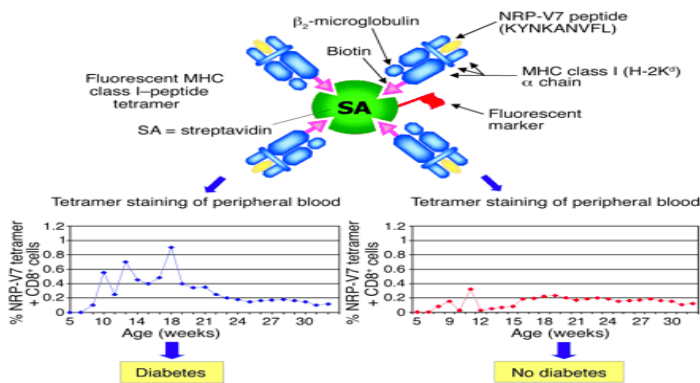
III- Exploration des MAI

1- Modèles expérimentaux

Souris NOD : Non obèse diabète

Diabète spontané à 3-4 semaines alors que la souche C57BL/6 est génétiquement résistante.

- le rôle d'IFN gamma et d'IL2 dans l'apparition de la maladie et le rôle des cellules TH1 productrices de ces cytokines dans l'induction de la maladie (expériences de transfert passif).
- l'absence de diabète chez les souris dépourvues du gène de la beta2microglobuline (associée à une absence de CD8 et de molécules MHC de classe 1) :
- la responsabilité des CD8 dans l'insulite
- le rôle des molécules co stimulatrices (B7 sur APC vs CD28 et CTLA4 sur T)
- le mimétisme moléculaire entre différents peptides (mimétisme moléculaire : *IA beta(=HLA DR) / GAD65 / proinsuline*



Encephalomyélite Aigue Expérimentale (analogue de la SEP)
Par injection de tissu nerveux.

Modèles de la Polyarthrite Rhumatoïde
Par injection de collagène type 2 à des rats
Par injection de protéoglycans / souche
Souris SKG/mutation ZAP70

Souris MLR/lpr: Modèle du Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

Elles ont des mutations de Fas et FasL entraînant un trouble de l'apoptose (des T et B auto réactifs sont retrouvés en périphérie, il existe une absence d'apoptose induite par l'activation). On observe un syndrome lymphoprolifératif (adénopathies ++++) de nombreux autoAc et une hypergammaglobulinémie.

Souris NZB/NZW : modèle du LED

2- Exploration Clinique

Techniques Disponibles :

- le terrain génétique surtout dans les études familiales (groupage HLA Classe I et II).
- la réponse autoAc (plus souvent conséquence de la MAI que cause et d'apparition retardée par rapport à l'évolution infra-clinique de la MAI) : Ac anti tissulaires ou Ac anti nucléaires
- la réponse cellulaire
- les cytokines

Techniques :

- immunofluorescence directe
- techniques immunoenzymatiques
- biopuce à auto-Ag
- MAP

IV- EXEMPLES DE MAI

- 5 à 7% de la pop°, après K et affections CV
- Evolutivité variable
- Syndromes chevauchants (connectivites mixtes)
- Diagnostic tardif / début de la maladie

- Prise en charge précoce : éviter complications (pronostic vital dans LED ou handicap majeur, cécité de M Horton)
- Les femmes sont plus touchées par les MAI

1- Lupus erythemateux disséminé (LED-SLE)

Prototype des MAI « connectivites » : désordre poly systémique cutané-viscéral, présentation diverse (rash, arthrite, anémie, psychose, atteinte viscérale...)

- Prévalence : 40 cas pour 100 000 personnes, espérance de vie 80% à 15 ans
- Mortalité avant 35 ans/ lupus ou infection. Après = IDM ou AVC
- Diagnostic = Auto Ac anti nucléaires
- Spécificité : Auto Ac anti DNAn, -anti nucléosomes, -anti nucléaires solubles ANS
- Morbidité :
 - a. Ac anti nucléaire soluble SSA chez femme enceinte > BAV fœtus.
 - b. Ac anti C1q (risque néphritique),
 - c. Ac anti phospholipides-beta2GP1 (risque thrombotique)
 - d. TRT : Immunothérapie? Anti Il10, anti CD4OL

Facteurs épidémiologiques :

- 90% = Femmes
- Lupus induit / médicaments : procainamide, hydralazine, quinine
- Cause virale?? EBV Ac anti EBV = 100%
- Cause UV

Facteurs Génétiques :

Bcp plus de monozygotes

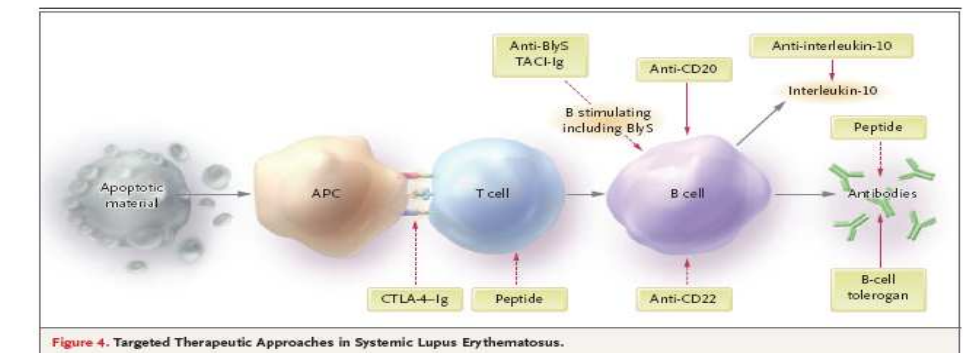
Destruction tissulaire dans le lupus

- Immuns complexes Ac + ADN natif extra-cellulaire ou Ac + nucléosome circulants → dépôts sur Mb basale du glomérule
- Ac fixés sur protéines/ réactions croisées : alpha actinine (souris) → effet direct sur cellules rénales

Auto-Ag et cytokines dans le lupus

- Auto Ag induits par l'apoptose
- Cytokines :
 - TNF alpha (Anti TNF diminue protéinurie et inflammation articulaire, TNF diminué associé à lupus actif)
 - IL10 (Elevé quand lupus actif, anti Il10 diminue la production d'Ac)
 - IFN alpha (Elevé dans lupus)
 - B ly Stimulator (famille TNF) (Élevé dans lupus (prod°Ac et survie B))

Cibles thérapeutiques



Diagnostic immunologique

- **ETAPE 1** : Dépistage par Immuno Fluorescence Indirecte (IFI) sur des noyaux, des cytoplasmes et des cellules en mitose
Identifie Ac de type IgG IgA et IgM
- **ETAPE 2** : Identification : Tests Elisa avec cible Antigénique identifiée :
 - o Ac anti Ag Nucléaires Solubles
 - o Ac anti ADN natifs quantifiés en UI
 - o Anticorps anti nucléosomes

Les Biothérapies

