

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Bases génétiques & environnementales

Environnement

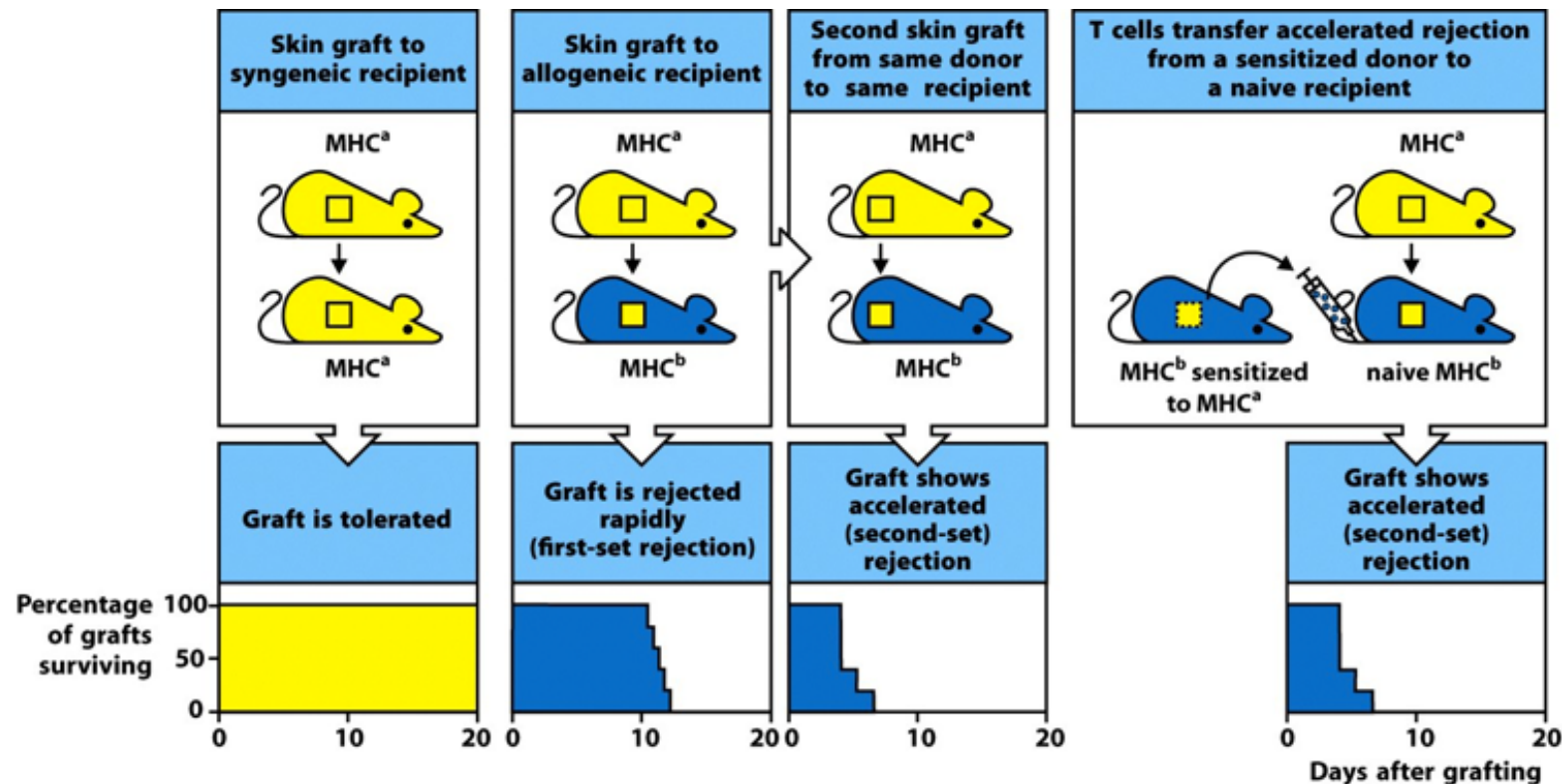
• *Mimétisme moléculaire* : Reconnaissance du soi par des Ac dirigés contre molécule du pathogène, activation aussi des LT

Pathogen Antigen	Cross-reacting Mammalian Self Antigen	AD
<i>Streptococcus</i> cell wall M protein	Myosin, other heart valve proteins	RF
Peptides of EBV, influenza virus, HPV, measles virus, HHV-6	Myelin basic protein	MS
LPS of <i>Campylobacter jejuni</i>	Peripheral nerve gangliosides	GBS
Proteins of <i>Salmonella typhimurium</i> or <i>Yersinia enterocolitica</i>	HLA-B27	Reactive arthritis
<i>Borrelia burgdorferi</i> , OspA protein	Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1)	Lyme arthritis
P ₂ -C protein of Coxsackie virus	Glutamic acid decarboxylase	T1DM
Protein of <i>Yersinia enterocolitica</i>	Thyrotropin receptor	GD
B13 protein of <i>Trypanosoma cruzi</i>	Cardiac myosin	Chagas heart disease

Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Allo-antigènes & rejet du greffon

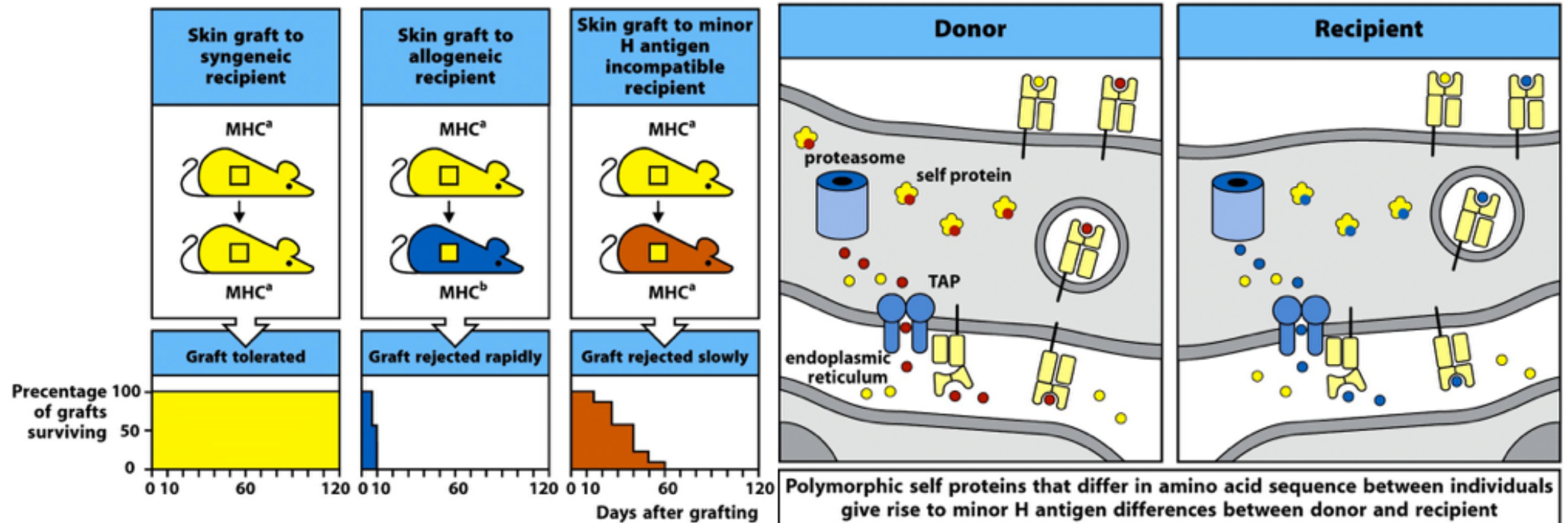
- *Autogreffe* : Donneur & receveur sont le même sujet
- *Grefe syngénique (isogénique)* : Donneur & receveur ont le même fond génétique
- *Grefe allogénique* : Donneur & receveur non apparenté
- *Rejet de première intention (rejet aigu)* : Phase d'acceptation puis rejet
- *Rejet de seconde intention* : Seconde greffe d'un même donneur
- *CMH* : Cause majeur du rejet de greffes



Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Allo-antigènes & rejet du greffon

- Rejet de greffe dans le cas de CMH identique : **Antigènes mineurs d'histocompatibilité** (peptides de protéines non CMH). Rejet de greffe moins rapide
- Antigènes mineurs d'histocompatibilité (**Antigènes H**) : Toutes les protéines humaines présentant un polymorphisme, généralement de type CMH-I



Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

Allo-antigènes & rejet du greffon

- *Leucocytes passagers: CPA présentent dans le greffon: Alloreconnaissance directe*
- *Alloreconnaissance indirecte : Reconnaissance des Ag par les CPA du receveur*
- *Rejet suraigu : Rapide & dépendant du complément et alloanticorps préexistants*
- *Xénogreffe : greffon d'espèce différente & réaction immunitaire*
- *Rejet chronique*

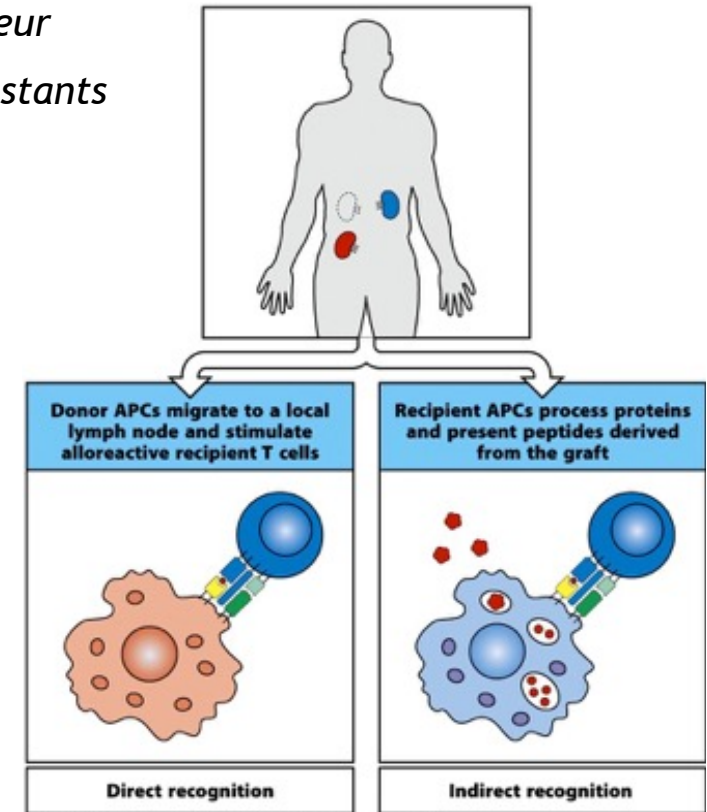
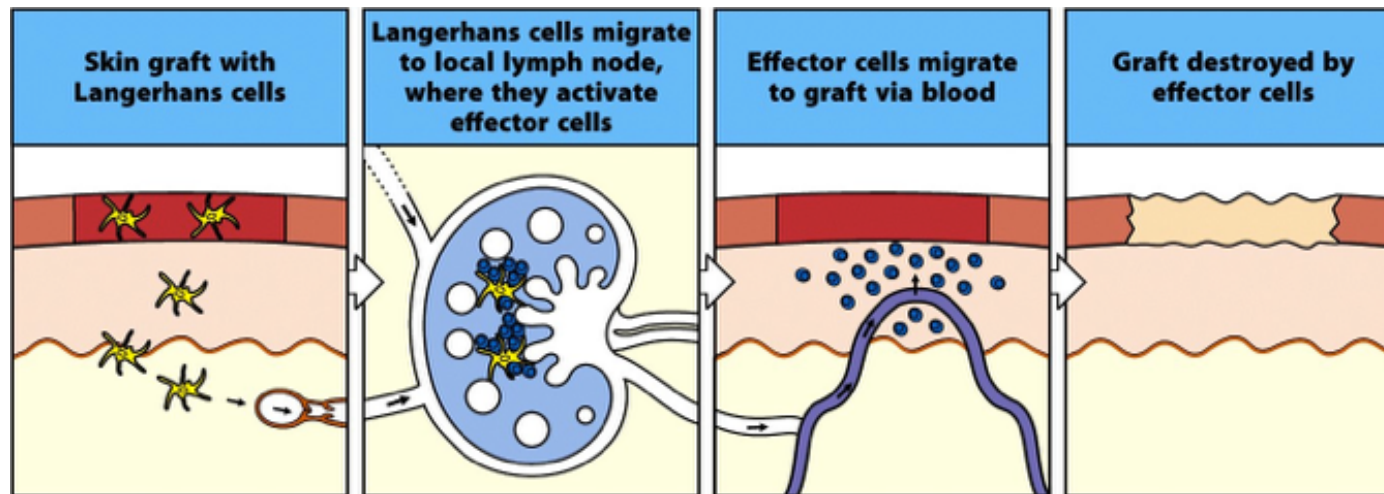
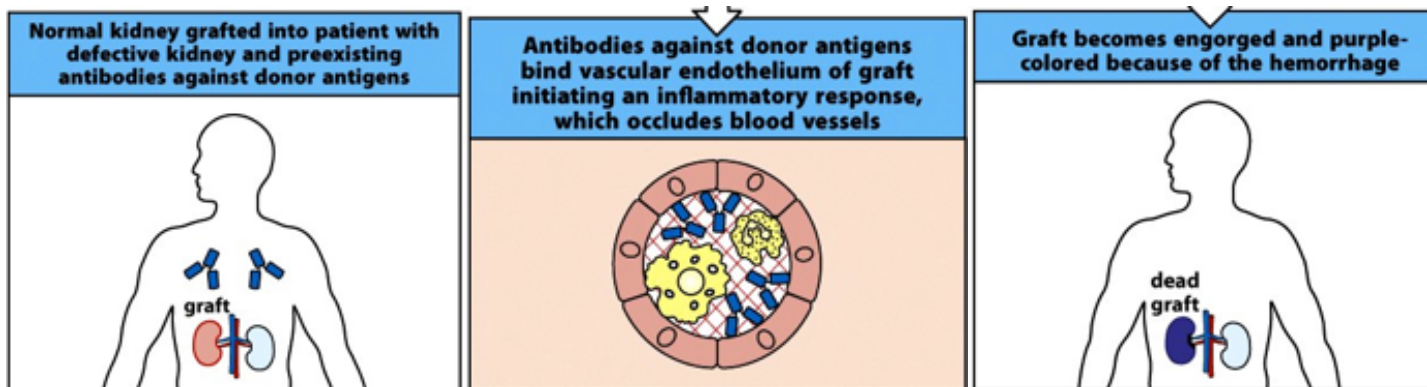
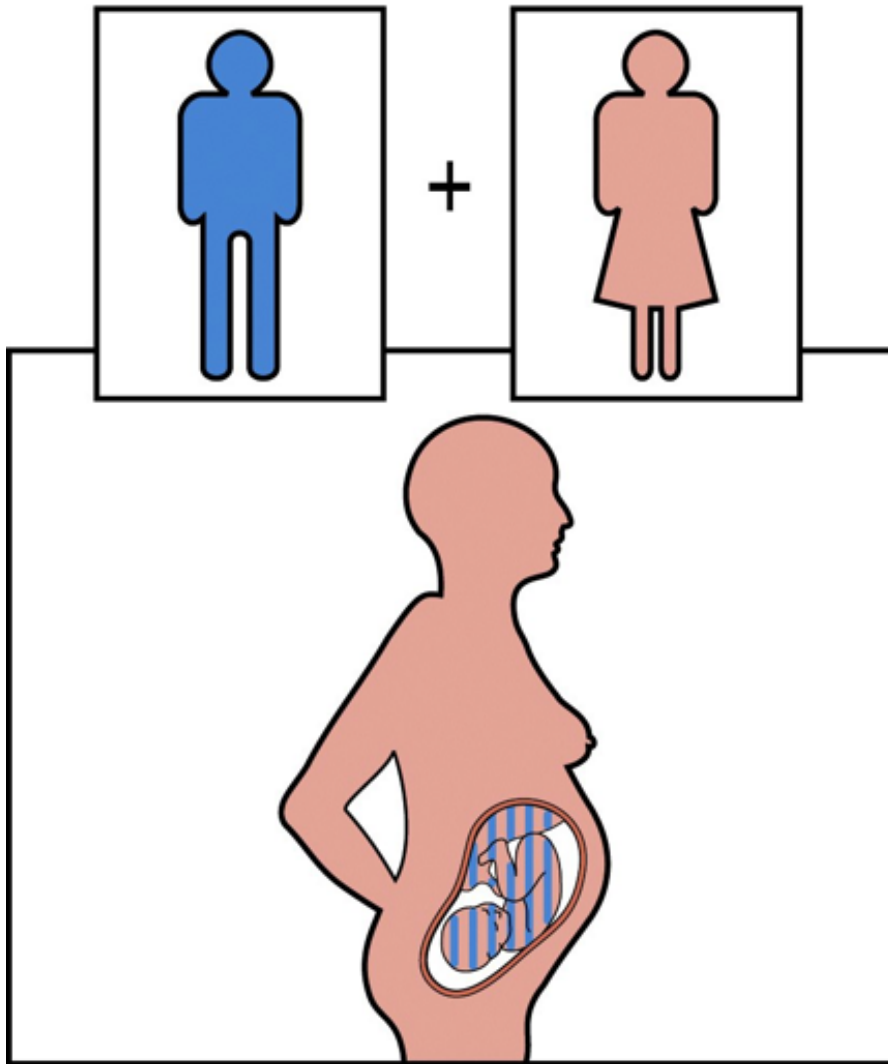


Figure 14-43 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

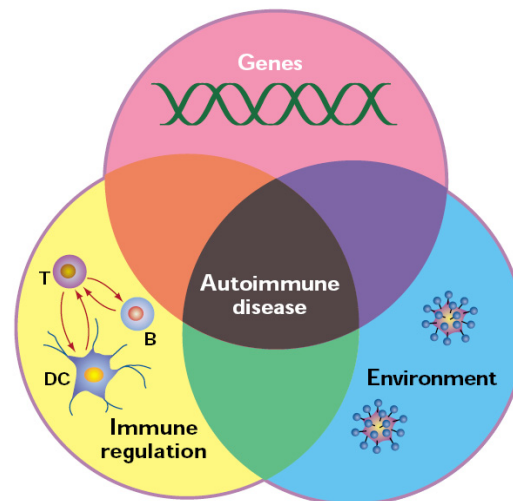
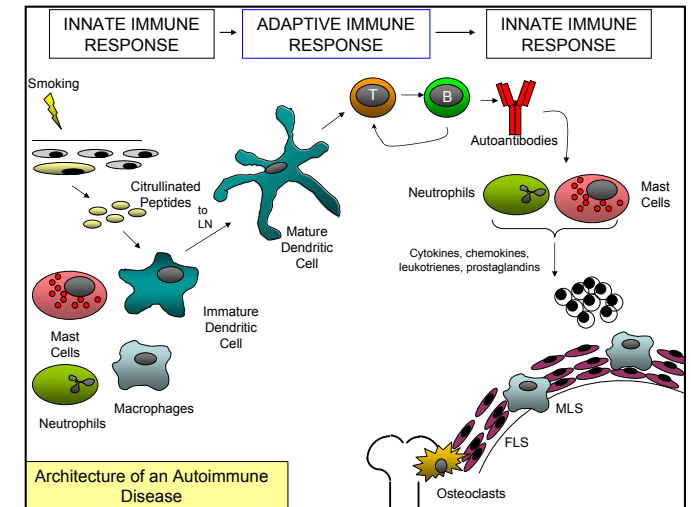
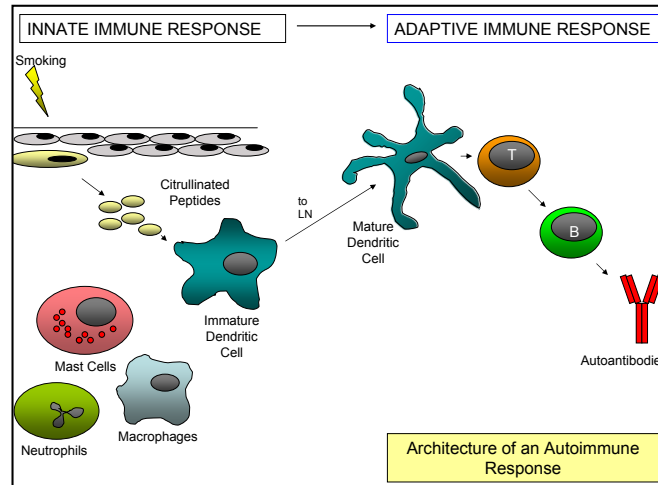
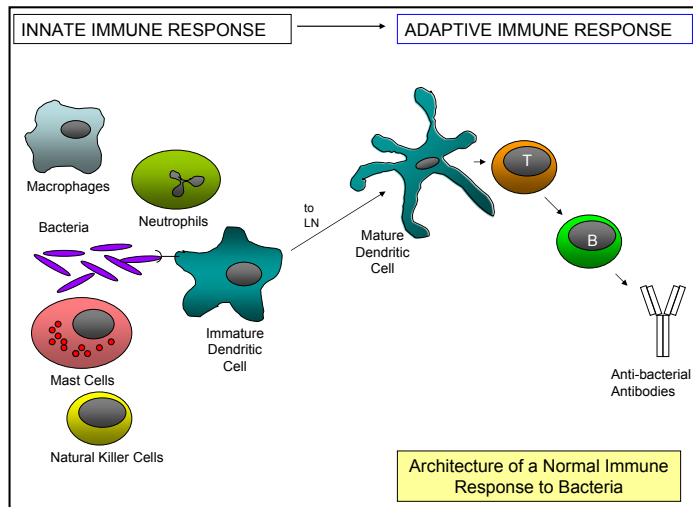
Rejet du greffon : cas de la grossesse



- **HYPOTHÈSES**

- *Isolation de la RI par le placenta : pas d'expression de CMH I&II par le trophoblaste mais expression de HLA-G; IDO catalyse la Trp*
- *Suppression temporaire de la RI : expérience des souris gravides*
- *Sécrétion de cytokines: TGF- β , IL-4, IL-10*

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes



Genetic Predisposition

Initiation

Perpetuation and Progression

Clinical Disease

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Organ-specific autoimmune diseases

Type 1 diabetes mellitus

Goodpasture's syndrome

Multiple sclerosis

Graves' disease
Hashimoto's thyroiditis
Autoimmune hemolytic anemia
Autoimmune Addison's disease
Vitiligo
Myasthenia gravis

Systemic autoimmune diseases

Rheumatoid arthritis

Scleroderma

Systemic lupus erythematosus
Primary Sjögren's syndrome
Polymyositis

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Organ-Specific Autoimmune Diseases			
Organ	Disease(s)	Self-Antigen	Major Autoimmune Mechanism
Adrenal cells	Addison's disease	Cytochrome P-450 antigens	Autoantibodies
Red blood cells	Autoimmune hemolytic anemia	Red blood cell membrane proteins	Autoantibodies
Platelets	Idiopathic thrombocytopenic purpura	Platelet antigens (GP IIb/IIIa)	Autoantibodies
Stomach	Pernicious anemia	Gastric parietal cell antigens (H ⁺ /ATPase, intrinsic factor)	Autoantibodies/T cells
Small bowel	Celiac sprue (gluten enteropathy)	Transglutaminase	Autoantibodies/T cells
Thyroid	Hashimoto's thyroiditis	Thyroid cell antigens (e.g., thyroglobulin)	T cells/autoantibodies
	Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Autoantibodies
Muscle	Myasthenia gravis	Acetylcholine receptors	Autoantibodies
Pancreatic islets	Type 1 diabetes	Beta cell antigens (glutamic acid decarboxylase, insulin)	T cells (autoantibodies present)
Hepatocytes	Autoimmune hepatitis	Hepatocyte antigens (cytochrome P450 2D6)	T cells/antibodies
Bile duct cells	Primary biliary cirrhosis	Intrahepatic bile duct (pyruvate dehydrogenase complex protein)	Autoantibodies/ T cells
Heart	Rheumatic heart disease	Myocardial antigens	Autoantibodies
Kidney/lung	Goodpasture's syndrome	Basement membrane antigens (type IV collagen α3 chain)	Autoantibodies

Systemic Autoimmune Diseases		
Disease(s)	Self-Antigen	Major Autoimmune Mechanism
Ankylosing sponkylitis	Vertebrae	Immune complexes
Multiple sclerosis	Brain or white matter	TH ₁ cells and T _C cells, auto-antibodies
Rheumatoid arthritis	Connective tissue, IgG	Auto-antibodies, immune complexes
Systemic lupus erythematosus	DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes	Auto-antibodies, immune complexes
Scleroderma	Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney	Auto-antibodies
Sjogren's syndrome	Salivary gland, liver, kidney, thyroid	Auto-antibodies

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Hashimoto : Ac anti-peroxydase thyroïdienne

Graves : Ac anti-Récepteurs de thyroïdostimuline

DID : Ac anti-insuline

LED : Ac anti-chromatine/anti-spliceosome

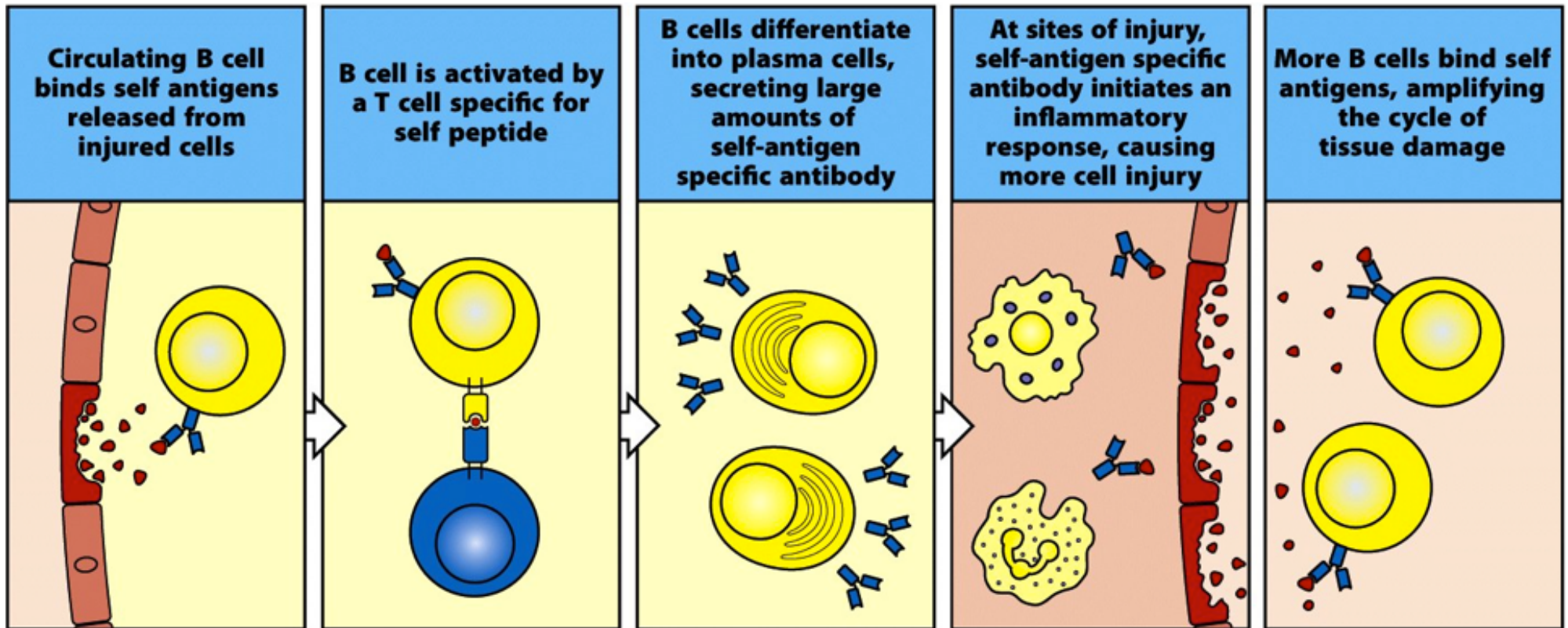
Myasthénie : Ac anti-acetylcholine

Autoimmune diseases transferred across the placenta to the fetus and newborn infant		
Disease	Autoantibody	Symptom
Myasthenia gravis	Anti-acetylcholine receptor	Muscle weakness
Graves' disease	Anti-thyroid-stimulating-hormone (TSH) receptor	Hyperthyroidism
Thrombocytopenic purpura	Anti-platelet antibodies	Bruising and hemorrhage
Neonatal lupus rash and/or congenital heart block	Anti-Ro antibodies Anti-La antibodies	Photosensitive rash and/or bradycardia
Pemphigus vulgaris	Anti-desmoglein-3	Blistering rash

Autoimmune diseases involve all aspects of the immune response			
Disease	T cells	B cells	Antibody
Systemic lupus erythematosus	Pathogenic Help for antibody	Present antigen to T cells	Pathogenic
Type 1 diabetes	Pathogenic	Present antigen to T cells	Present, but role unclear
Myasthenia gravis	Help for antibody	Antibody secretion	Pathogenic
Multiple sclerosis	Pathogenic	Present antigen to T cells	Present, but role unclear

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Auto-immunité chronique suite à l'inflammation



Absence du phénomène de Séquestration

Excès de l'auto-antigène (Ex: la chromatine dans le LED)

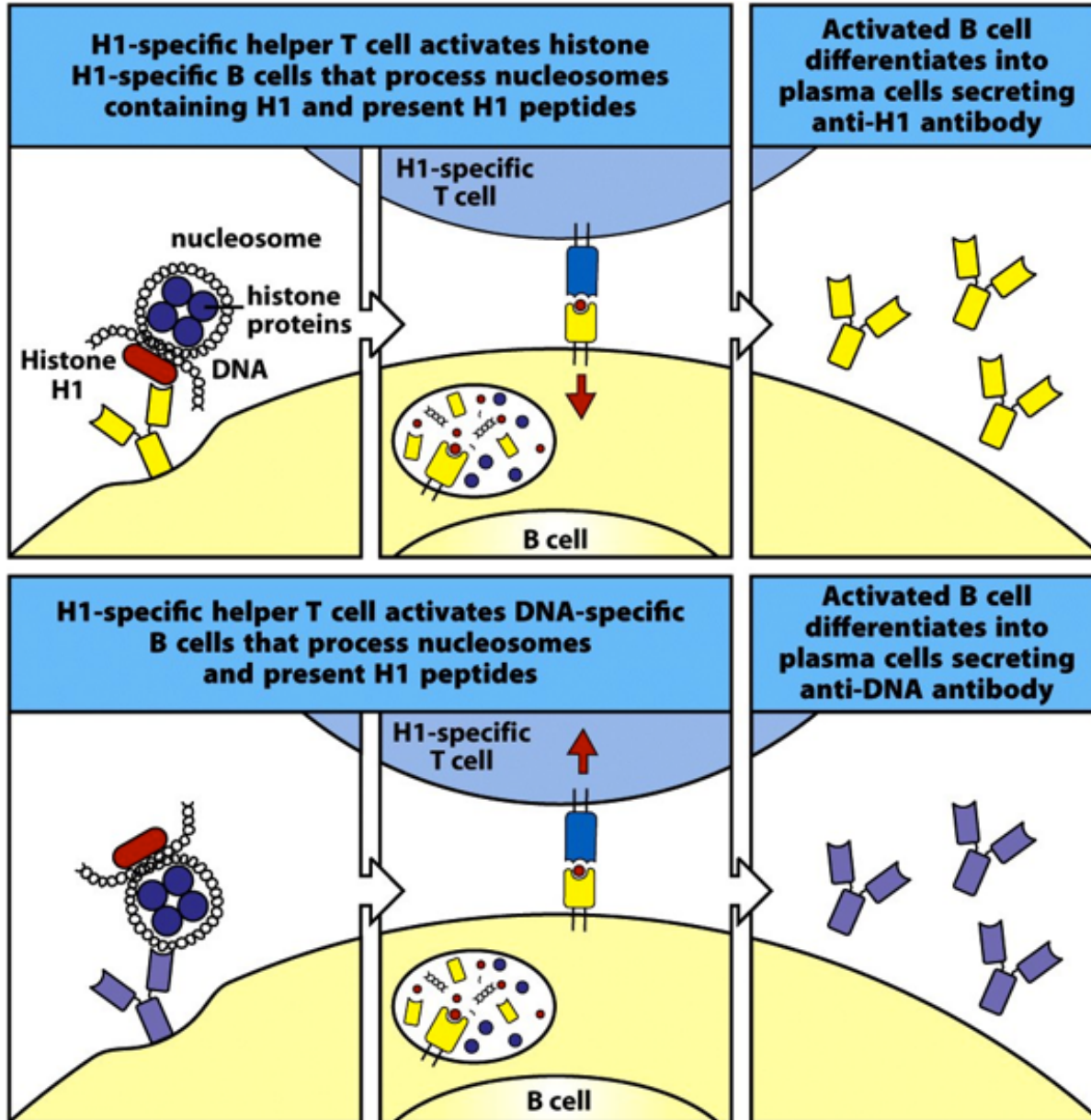
Recrutement des médiateurs non spécifique de l'inflammation

Extension épitopique & présentation d'épitopes cryptiques

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Auto-immunité chronique suite à l'inflammation

Lupus Erythémateux Disséminé



Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Auto-immunité chronique suite à l'inflammation

Systemic Lupus Erythematosus : Clinical Manifestations

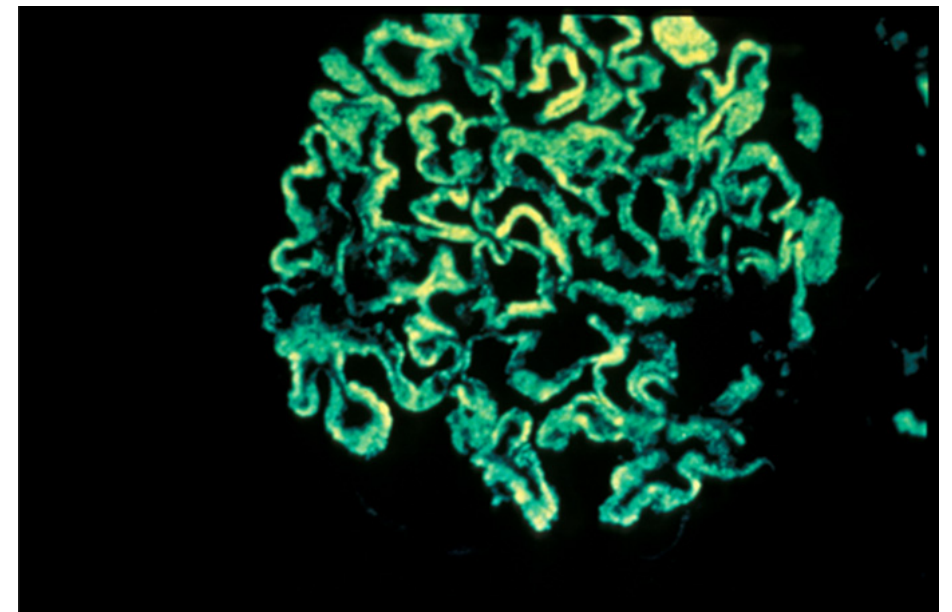
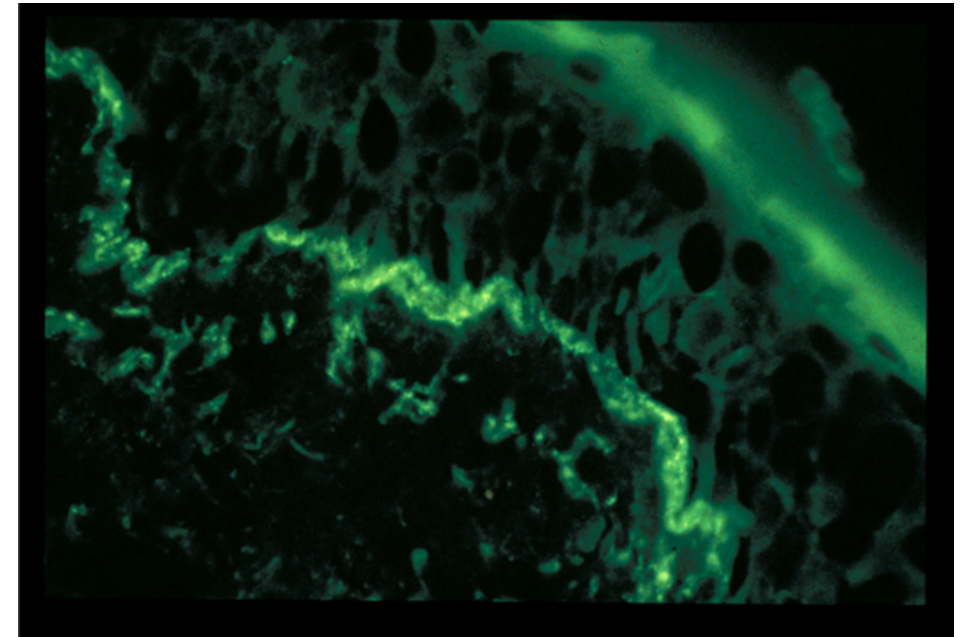
- General
 - Fatigue, fever weight loss
- Musculoskeletal
 - Arthritis
 - Myositis
- Skin
 - Malar rash, discoid rash, others
 - photosensitivity
 - Oral and nasal ulcers
 - Alopecia
- Hematologic
 - Hemolytic anemia
 - Thrombocytopenia
 - Leukopenia
 - Antiphospholipid antibody syndrome
- Renal
 - Glomerulonephritis
- Pulmonary
 - Pleurisy
 - Pleural effusions
 - Pneumonitis
 - Alveolar hemorrhage
- Cardiac
 - Pericarditis
 - Valvular thickening
 - Myocarditis
 - Atherosclerosis
- Gastrointestinal
 - Serositis
 - Pancreatitis
- Nervous system
 - Cognitive impairment
 - Seizures
 - Psychosis
 - Peripheral neuropathy



Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Auto-immunité chronique suite à l'inflammation

Lupus Erythémateux Disséminé



Antigen	Clinical Associations	Prevalence (%)
Double stranded DNA	Renal disease, marker for disease activity	40-60%
Smith Antigen (Sm)		20%
Ro/SSA	Subacute cutaneous lupus, photosensitivity, neonatal lupus, Sjogrens	40%
La/SSB	Low prevalence of renal disease, Sjogrens syndrome	10-15%
Ribonuclear protein (U1-RNP)	Mixed connective tissue disease	30-40%
Phospholipids	Hypercoagulable states, thrombocytopenia, miscarriages, verrucous endocarditis	30%
Histones	Drug related SLE (not specific)	
Ribosomal P	Psychosis and depression	10-40%

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Stimulation ou blocage du récepteur cible

Maladie de Graves (Maladie de Basedow)

- Plus fréquente cause d'Hyperthyroïdie
- Sexe-ratio en faveur des femmes

Caractéristiques

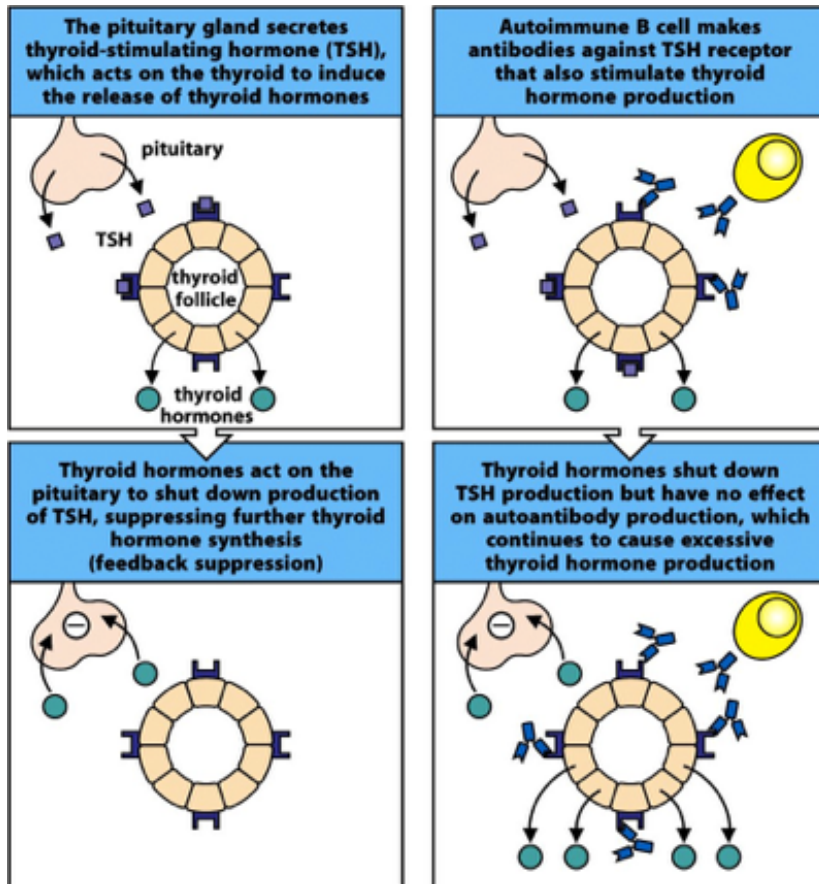
Auto-anticorps stimulant le TSH-R

Prédisposition génétique : HLA-A1 / HLA-B8 / HLA-DR3

Association avec d'autres maladies auto-immunes

Action agoniste des auto-anticorps

Transmission des anticorps maternels vers le fœtus



Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Stimulation ou blocage du récepteur cible



- *Goitre*
- *Manifestations oculaires : orbitopathie ou ophtalmopathie*
- *Intolérance à la chaleur*
- *Perte pondérale*
- *Palpitations cardiaques*
- *Pathologies nerveuses*
- *Perte de cheveux*

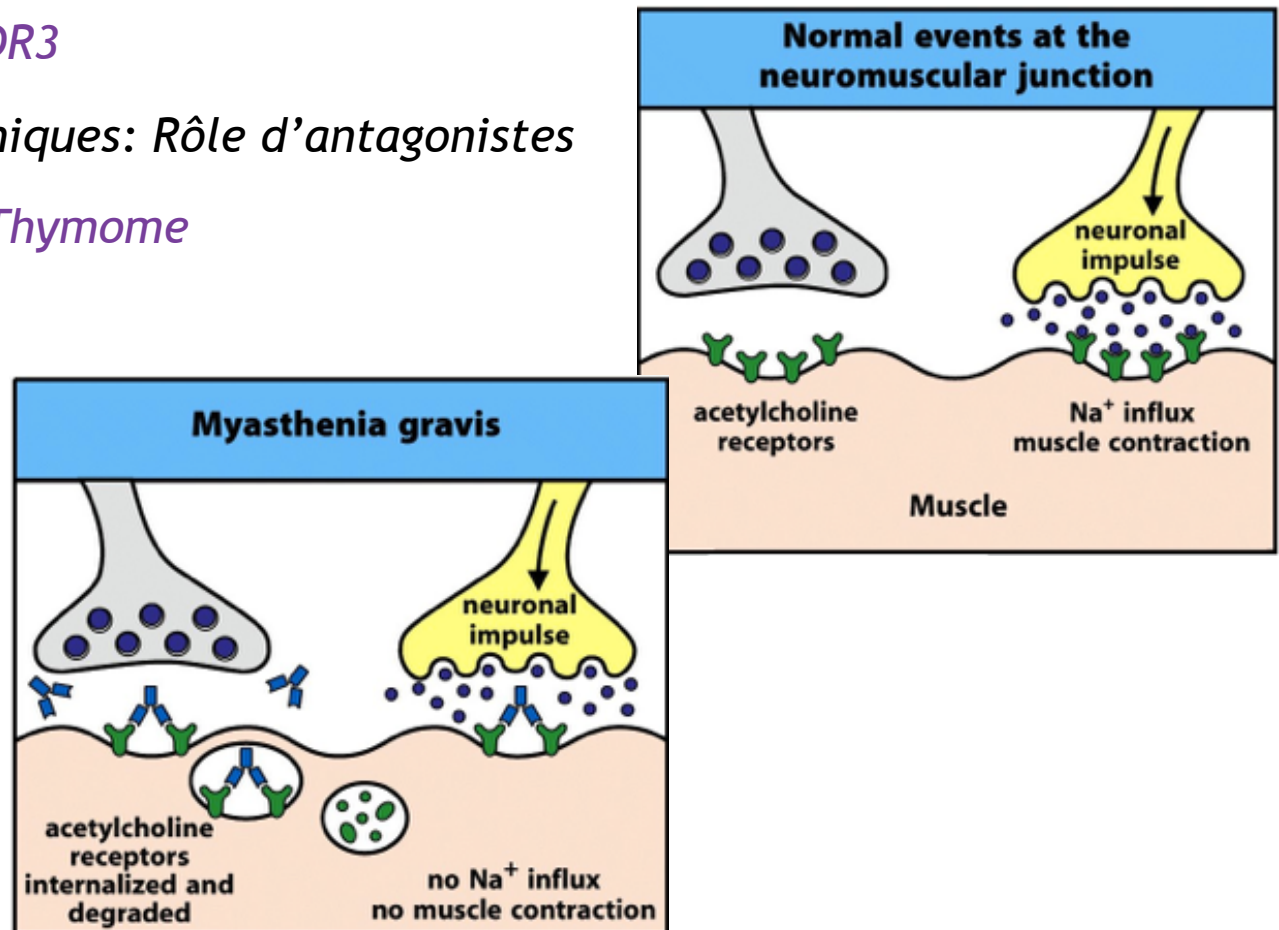


Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Stimulation ou blocage du récepteur cible

Myasthénie Gravis

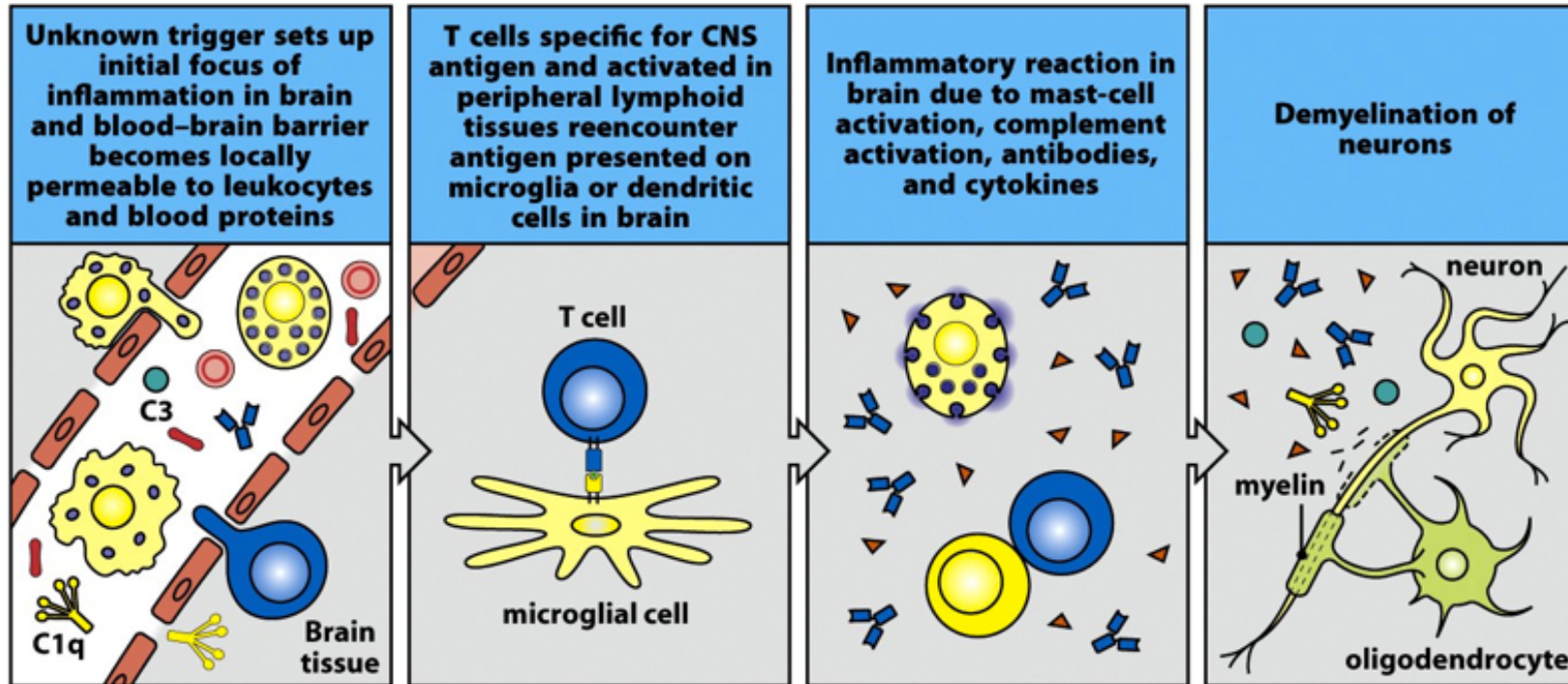
- maladie neuromusculaire chronique
- Sexe-ratio en faveur des femmes : Femmes d'âge 30-40ans & Hommes d'âge 40-60 ans
- Affaiblissement et épuisement anormalement rapides des muscles volontaires.
- Predisposition génétique : **HLA-DR3**
- Auto-anticorps récepteurs nicotiniques: Rôle d'antagonistes
- Association avec l'apparition de **Thymome**
- Diplopie / Dysarthrie / Dysphagie
- Diplopie / Dysarthrie / Dysphagie



Chapitre IV: Maladies Auto-immunes

Lésions tissulaires & auto-anticorps par LT spécifiques du soi

Sclérose en Plaque



MBP : Myelin Basic Protein/**PLP** : ProteoLipid Protein/**MOG** : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

Dégradation de la myéline : faiblesse musculaire, ataxie, cécité et paralysie des membres

Inflammation: Rupture de la barrière hémato-encéphalique, entrée dans le cerveau
Augmentation de l'inflammation, perméabilité et infiltration lymphocytaire, production d'Ac

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Lésions tissulaires & auto-anticorps par LT spécifiques du soi

Sclérose en Plaque

- *Perturbation de la vision*
- *Fatigue Musculaire*
- *Diminution de l'influx sensoriel*
- *Ataxie : atteinte du cervelet*
- *Déficits cognitifs*
- *Incontinence*

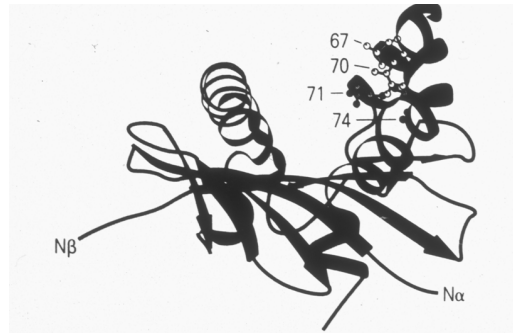
Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Lésions tissulaires & auto-anticorps par LT spécifiques du soi

Polyarthrite rhumatoïde



- Epitope partagé : **HLA-DR4**
- QKRAA ou QRRAA : attachement sur la chaîne **HLA-DRB**



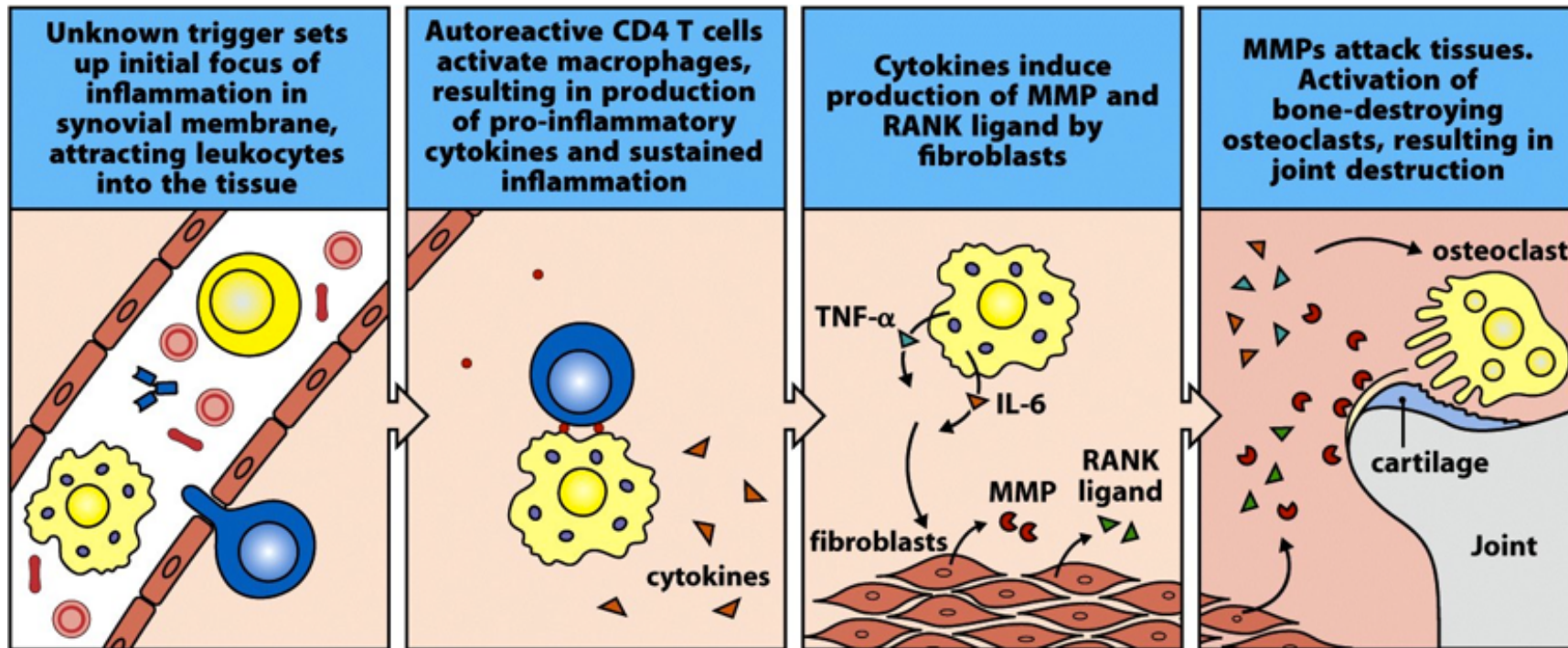
	% of RA patients	Relative Risk
HLA-DRB1*0401	50-61%	5-11
HLA-DRB1*0404	27-37%	5-14
HLA-DRB1*0101	13-27%	1-2
HLA-DRB1*10	1.5%	2.3

PTPN22, PADI4, TRAF-C5 locus, STAT4, CTLA4

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

Lésions tissulaires & auto-anticorps par LT spécifiques du soi

Polyarthrite rhumatoïde



Inflammation de la synoviale : endommagement du cartilage et érosion de l'os, fortes douleurs et et perte de fonctions articulaires
Association avec des CMH-II, implication des LT CD4 mais aussi anti-IgG(F. rhumatoïde)

Auto-antigène : Collagène type II, protéoglycane

Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

GvHD

- Généralement dans les greffes de moelle osseuse
- Attaque de l'organisme par les cellules greffées
- Détection par MLR
- Élimination de GvHD par immuno-déplétion?
- Treg??

