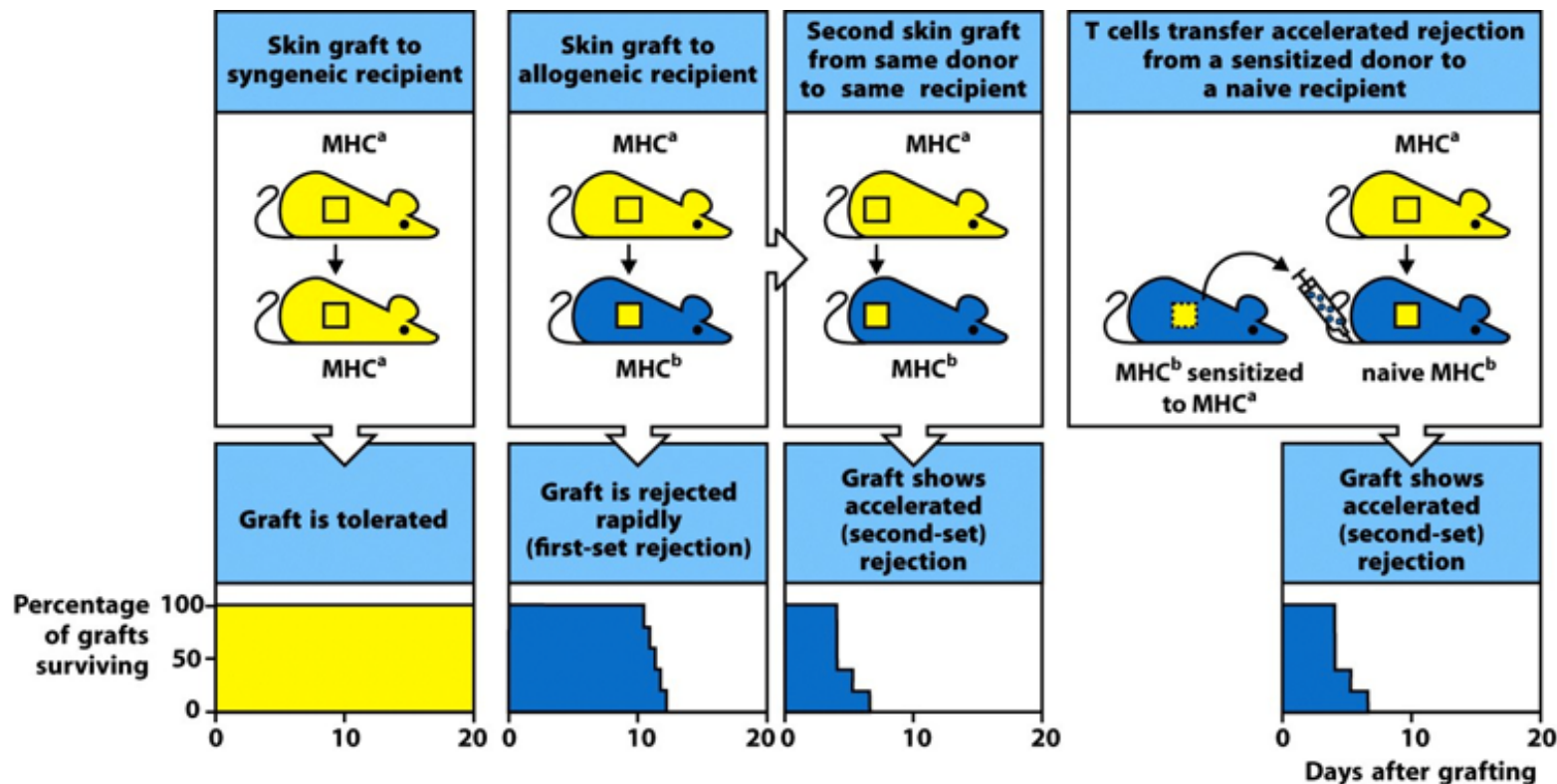


# Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

## Allo-antigènes & rejet du greffon

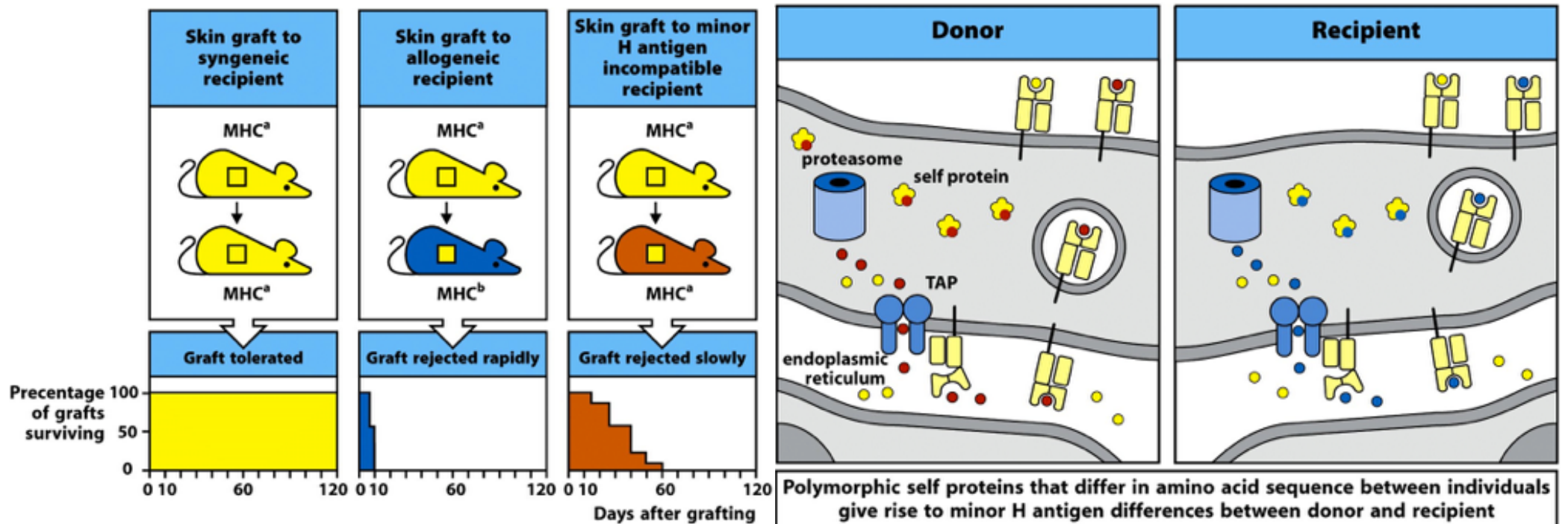
- *Autogreffe* : Donneur & receveur sont le même sujet
- *Greffe syngénique (isogénique)* : Donneur & receveur ont le même fond génétique
- *Greffe allogénique* : Donneur & receveur non apparenté
- *Rejet de première intention (rejet aigu)* : Phase d'acceptation puis rejet
- *Rejet de seconde intention* : 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
- *Xéno greffe* : greffon d'espèce différente & réaction immunitaire
- *Rejet chronique*

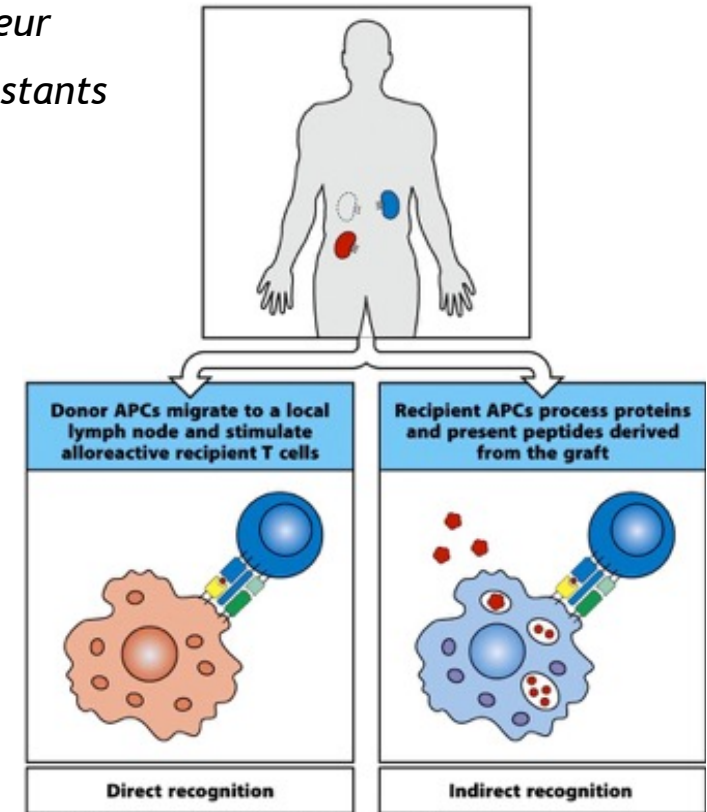
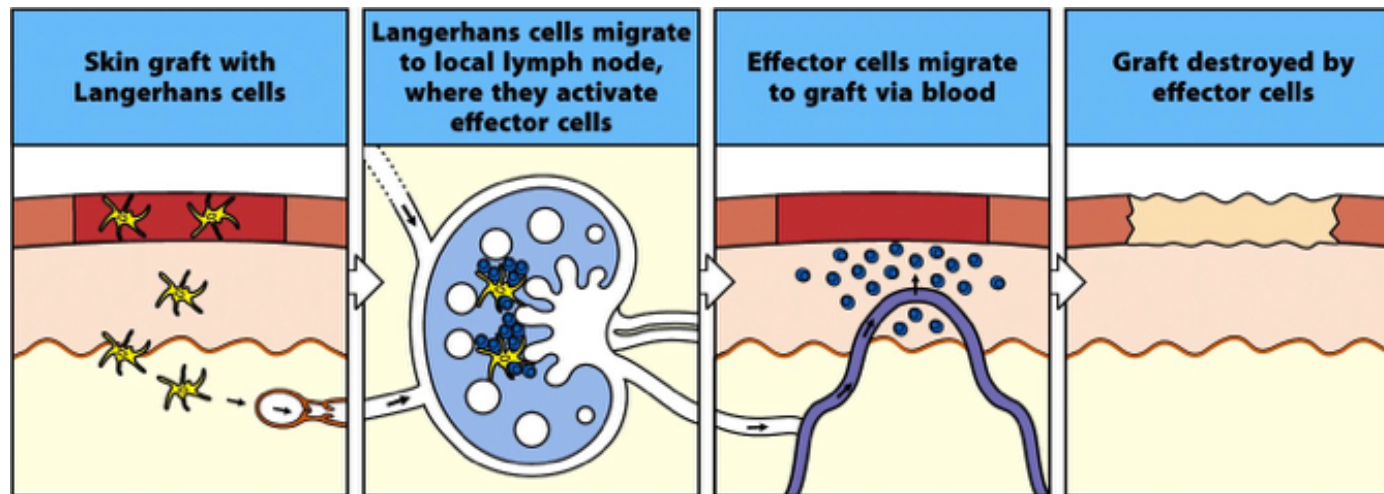
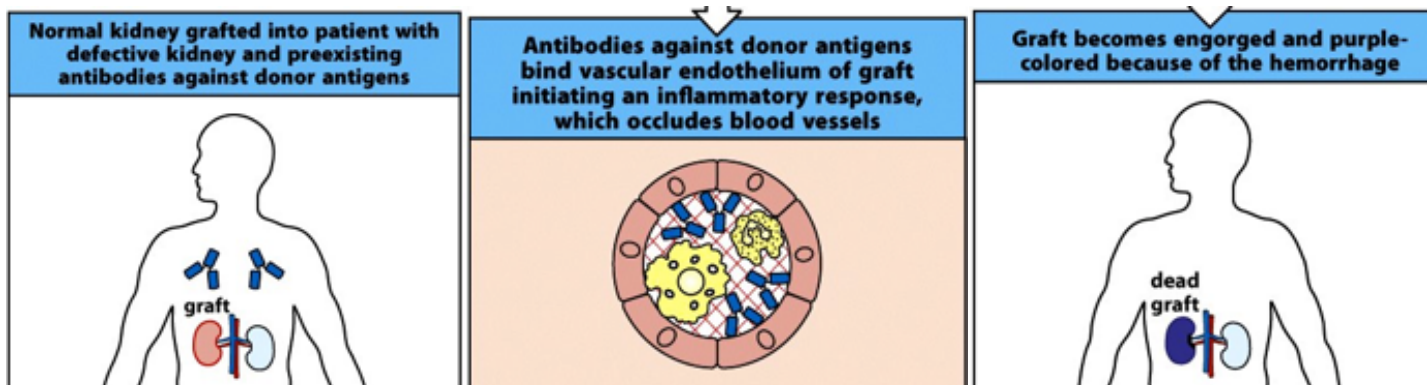
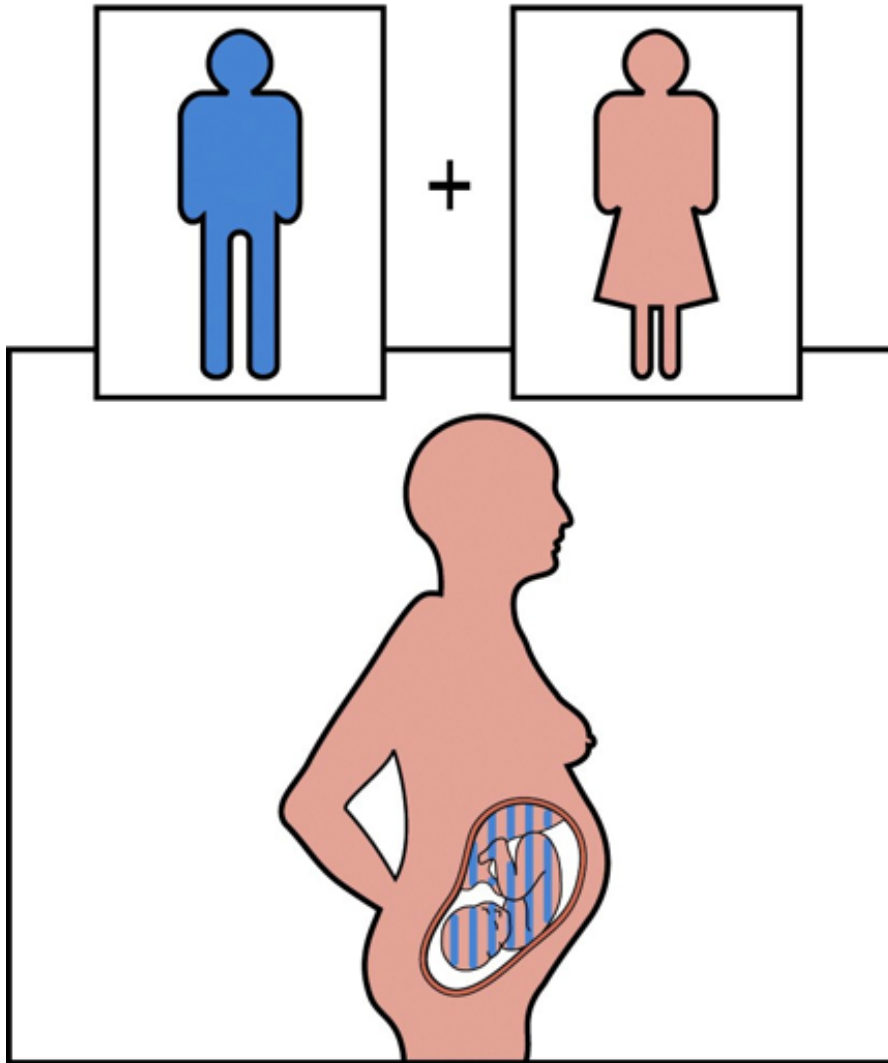


Figure 14-43 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



# Chapitre IV : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité

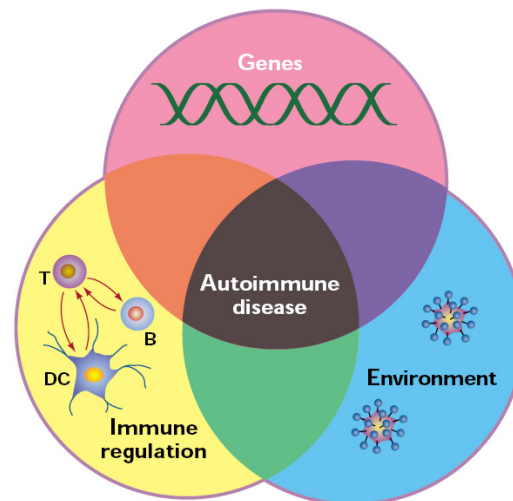
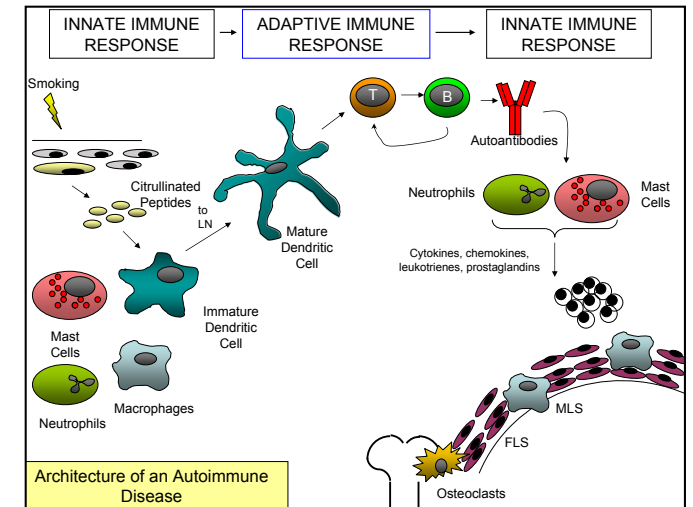
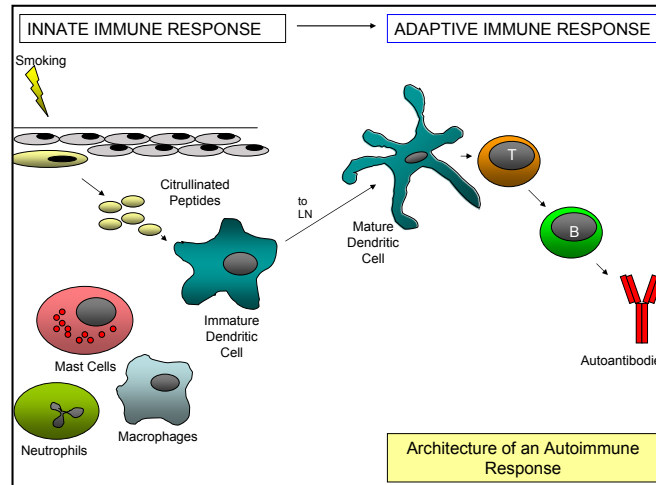
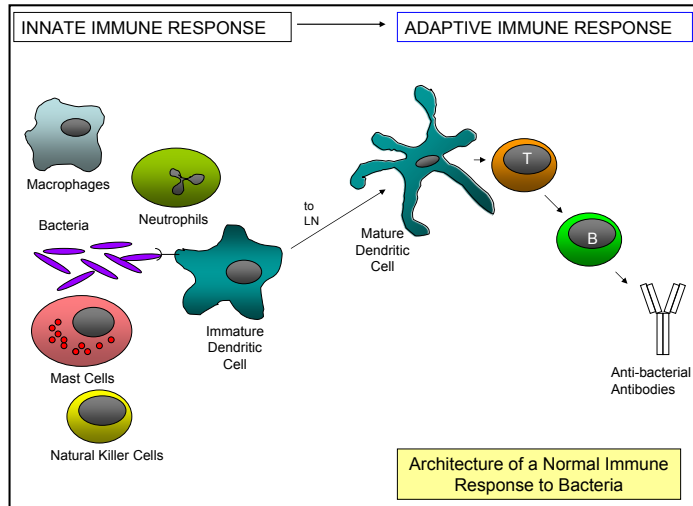
## Rejet du greffon : cas de la grossesse



- **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- $\beta$ , IL-4, IL-10*

# Chapitre IV : Maladies Auto-immunes



Genetic Predisposition

Initiation

Perpetuation and Progression

Clinical Disease

# Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

<b>Organ-specific autoimmune diseases</b>
Type 1 diabetes mellitus
Goodpasture's syndrome
Multiple sclerosis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune hemolytic anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis
<b>Systemic autoimmune diseases</b>
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 <sup>+</sup> /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 $\alpha$ 3 chain)	Autoantibodies

Systemic Autoimmune Diseases		
Disease(s)	Self-Antigen	Major Autoimmune Mechanism
Ankylosing sponkylitis	Vertebrae	Immune complexes
Multiple sclerosis	Brain or white matter	TH <sub>1</sub> cells and T <sub>C</sub> 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

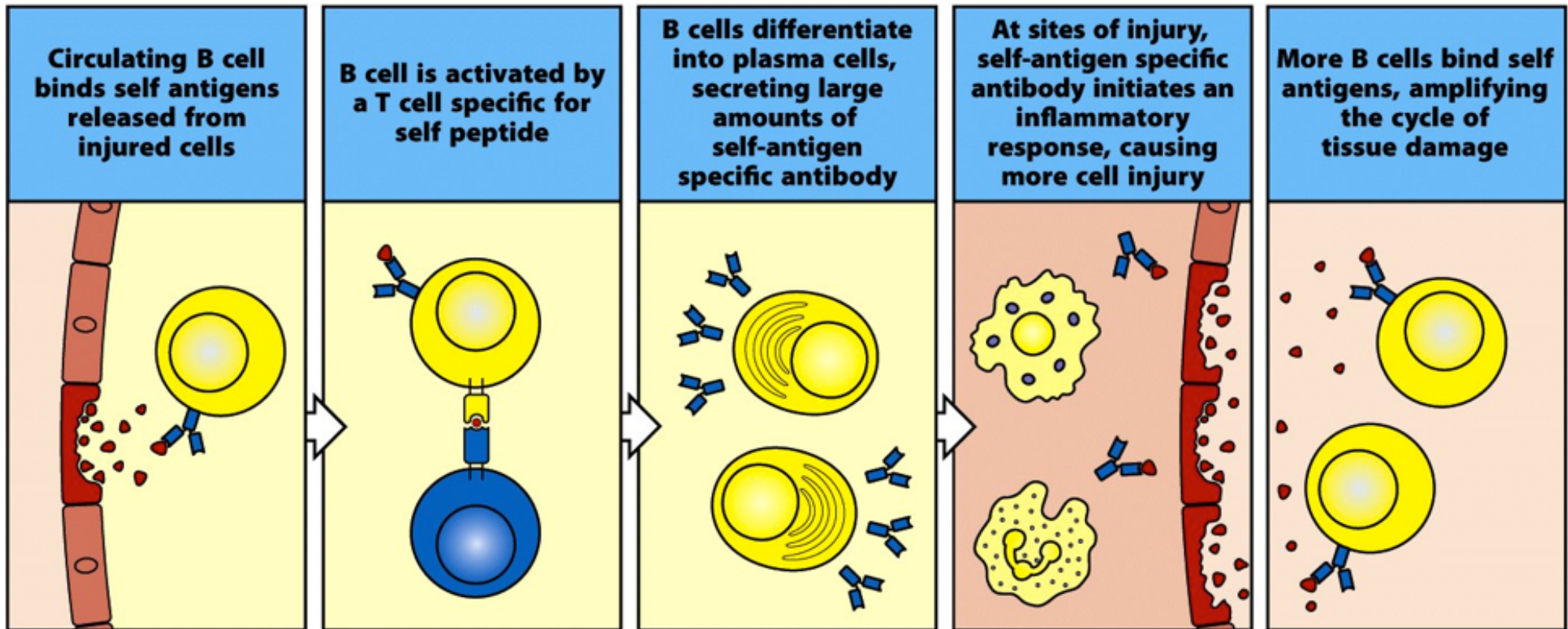
Autoimmune diseases transferred across the placenta to the fetus and newborn infant		
Disease	Autoantibody	Symptom
Myasthenia gravis	Anti-acetylcholine receptor	Muscle weakness
Graves' disease	Anti-thyroid-stimulating-hormone (TSH) receptor	Hyperthyroidism
Thrombocytopenic purpura	Anti-platelet antibodies	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)*

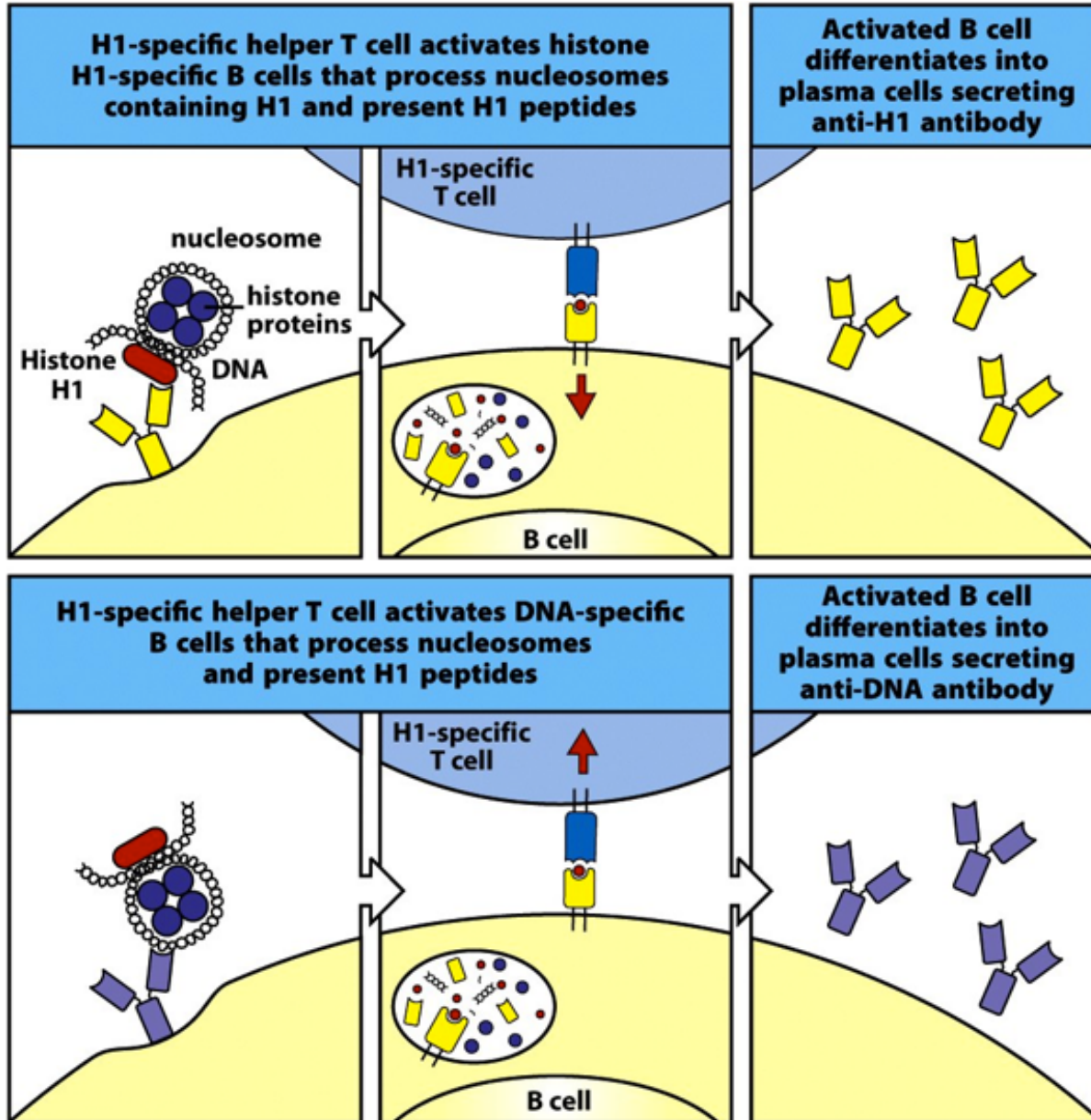
*Recrutement des médiateurs non spécifique de l'inflammation*

*Extension épitopique & présentation d'épitopes cryptiques*

# Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

## *Auto-immunité chronique suite à l'inflammation*

### *Lupus Erythémateux Disséminé*

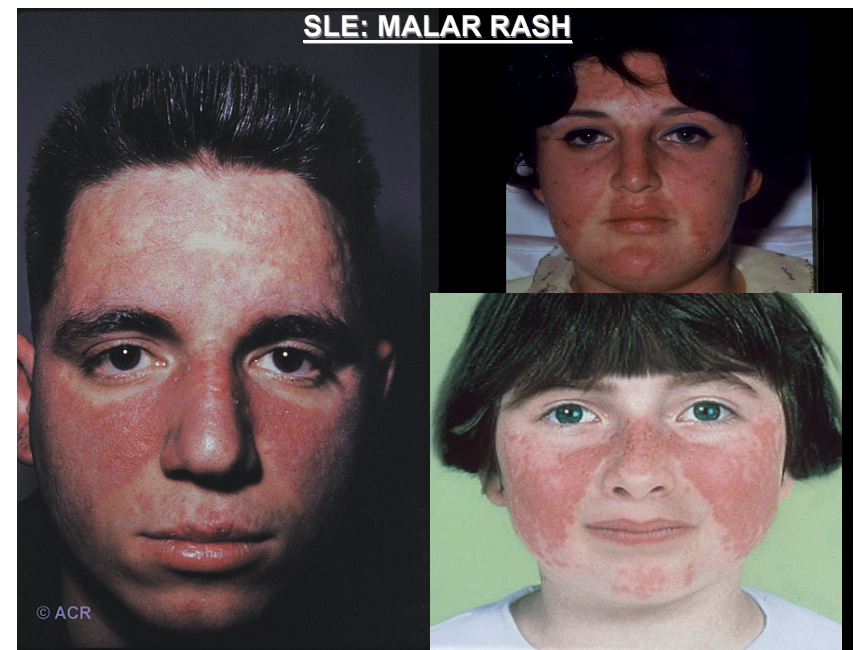


# Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

## *Auto-immunité chronique suite à l'inflammation*

### Systemic Lupus Erythematosus : Clinical Manifestations

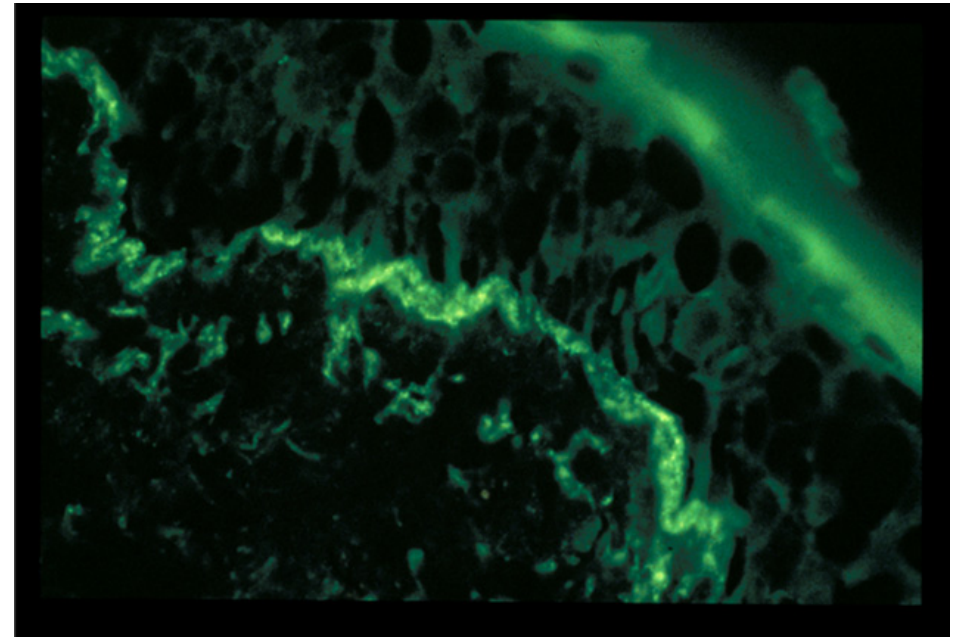
- General
  - Fatigue, fever weight loss
- Musculoskeletal
  - Arthritis
  - Myositis
- Skin
  - Malar rash, discoid rash, others
  - photosensitivity
  - Oral and nasal ulcers
  - Alopecia
- Hematologic
  - Hemolytic anemia
  - Thrombocytopenia
  - Leukopenia
  - Antiphospholipid antibody syndrome
- 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



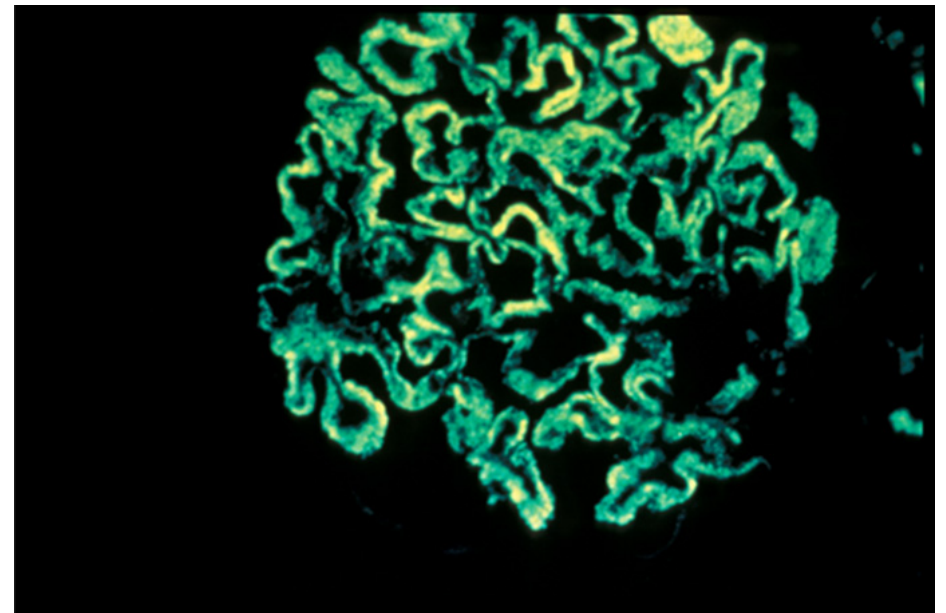
# Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

## *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

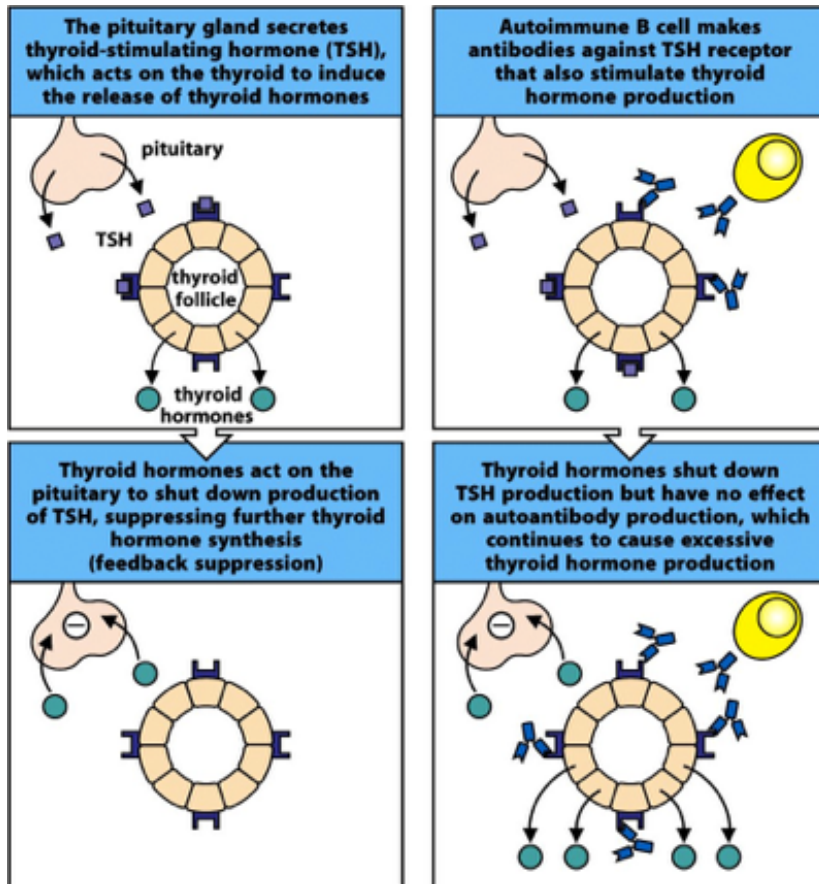
*Auto-anticorps stimulant le TSH-R*

*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*

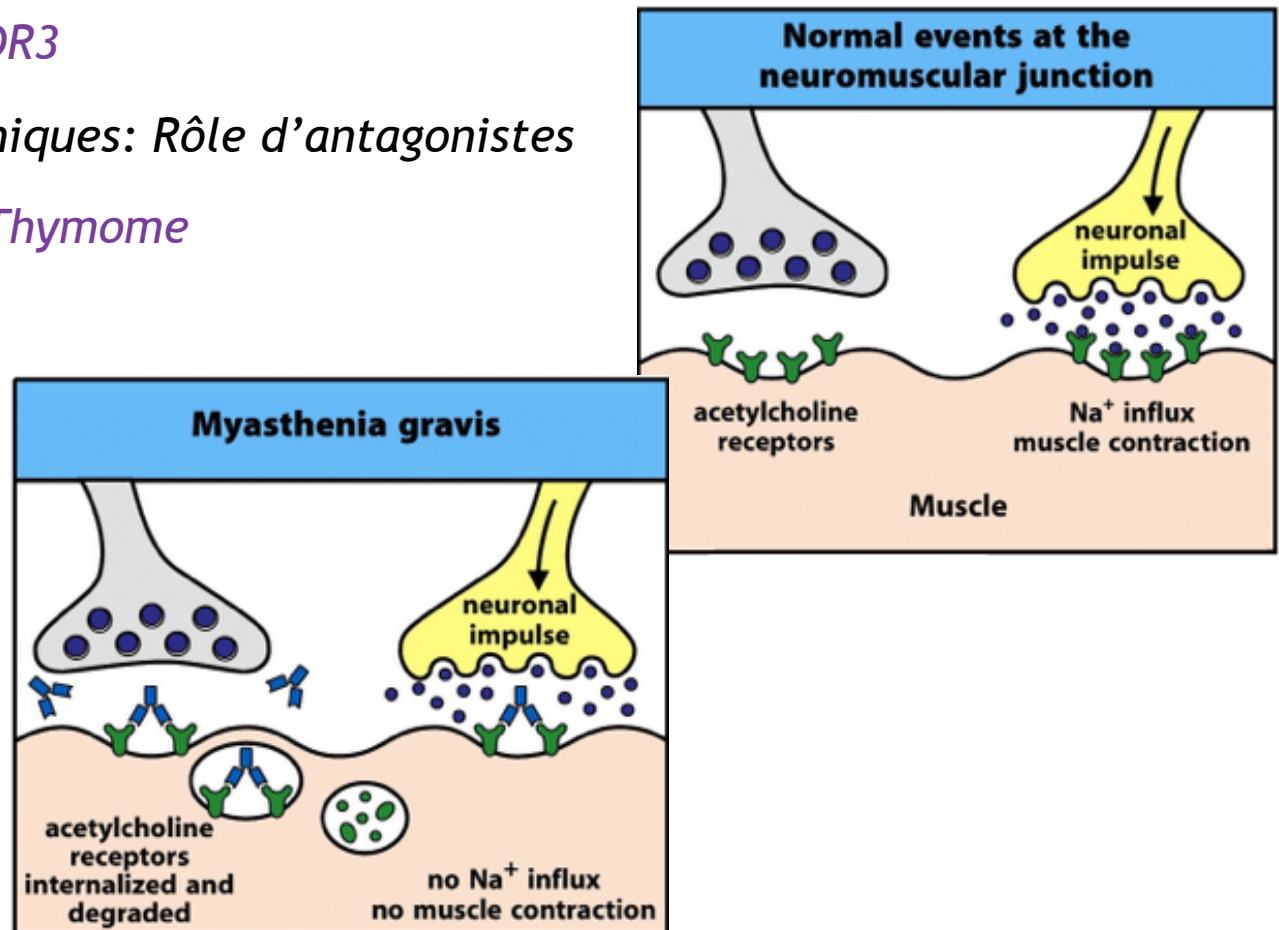


# Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

## Stimulation ou blocage du récepteur cible

### Myasthénie Gravis

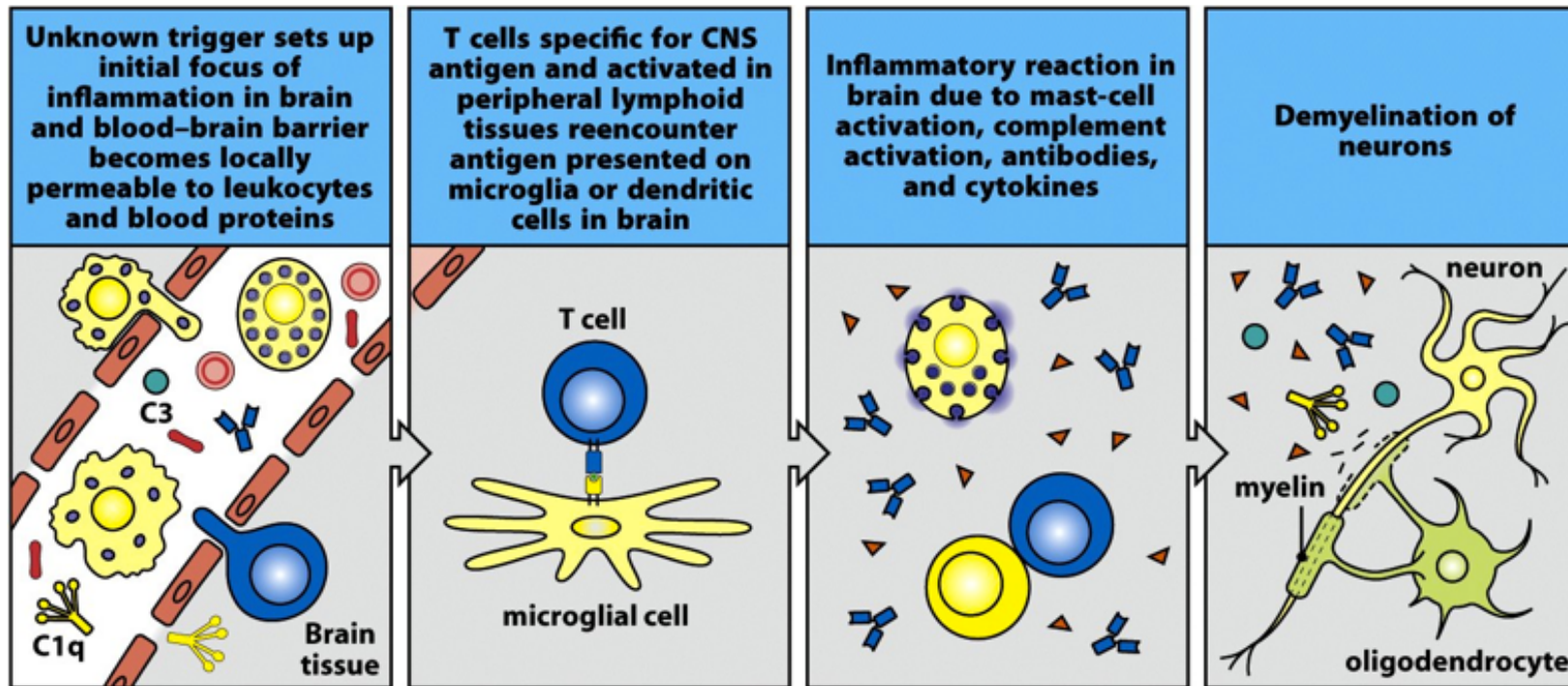
- maladie neuromusculaire chronique
- Sexe-ratio en faveur des femmes : Femmes d'âge 30-40ans & Hommes d'âge 40-60 ans
- Affaiblissement et épuisement anormalement rapides des muscles volontaires.
- Predisposition génétique : *HLA-DR3*
- Auto-anticorps récepteurs nicotiques: Rôle d'antagonistes
- Association 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*

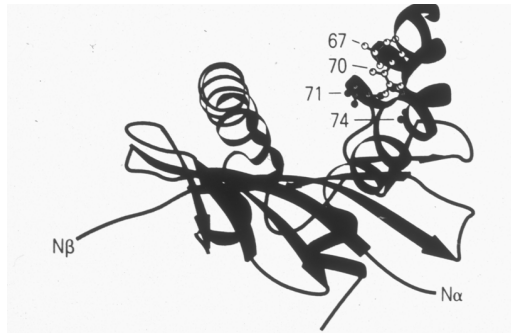
# Chapitre IV : Maladies Auto-immunes

## Lésions tissulaires & auto-anticorps par LT spécifiques du soi

### Polyarthrite rhumatoïde



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



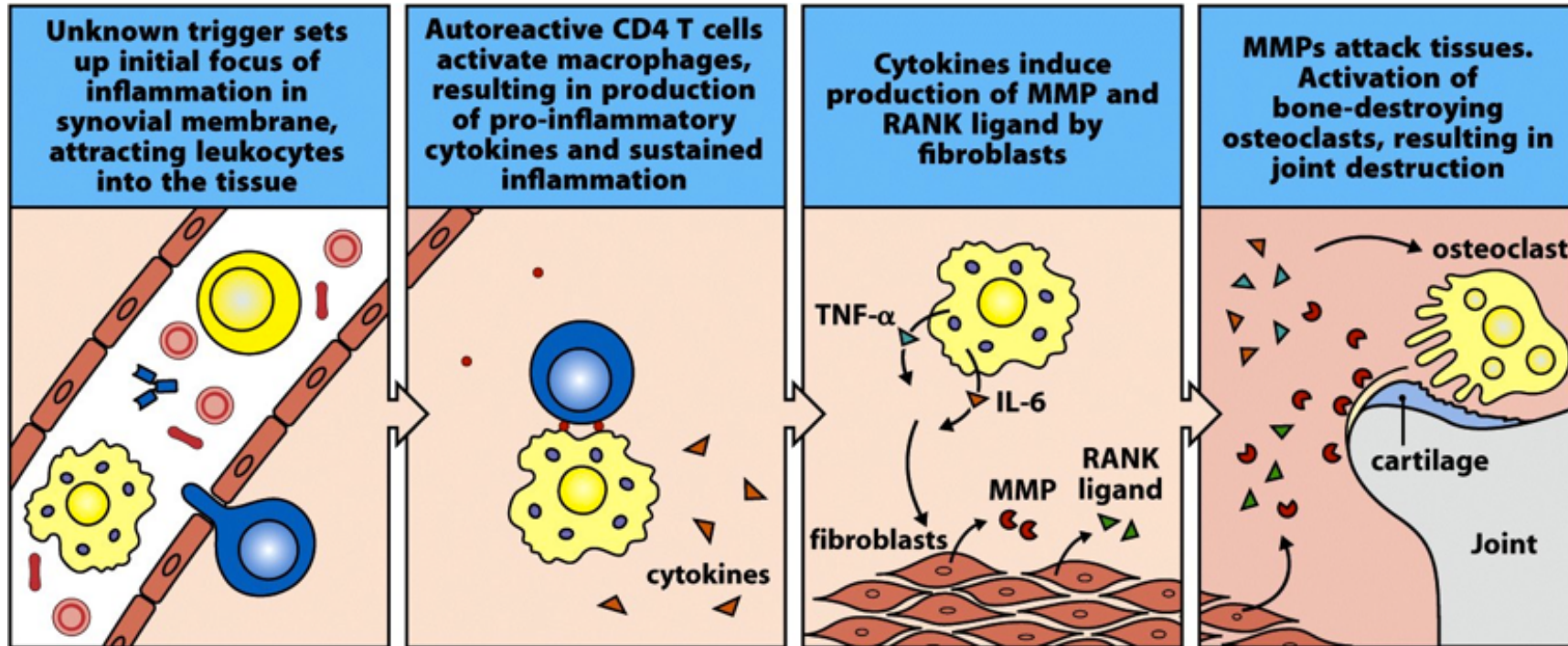
	% of RA patients	Relative Risk
HLA-DRB1*0401	50-61%	5-11
HLA-DRB1*0404	27-37%	5-14
HLA-DRB1*0101	13-27%	1-2
HLA-DRB1*10	1.5%	2.3

*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??

