

IMMUNOLOGIE 1 - DFGSM3

**PHYSIOPATHOLOGIE DES  
MALADIES AUTOIMMUNES**

(M.MIYARA)

# I. TOLÉRANCE ET MALADIES AUTO-IMMUNES

Définitions et exemples	
<b>Rappel immunité innée/adaptative</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Immunité innée</b> : phagocytes (macrophages, polynucléaires), réponses non spécifiques. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cibles : champignons, bactéries, parasites;</li> </ul> </li> <li>- <b>Immunité adaptative</b> : cellules présentatrices d'antigène, restriction du CMH, lymphocytes T, lymphocytes B, anticorps et mémoire immunitaire (réponses spécifiques). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cibles : virus, cellules cancéreuses, bactéries intracellulaires.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Épidémiologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies auto-immunes concernent 5 à 10% de la population générale.</li> <li>- 3ème cause de morbi-mortalité après les maladies cardio-vasculaires et les cancers (si on exclut les accidents et suicides).</li> </ul>
<b>Tolérance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphocytes T CD4+ et CD8+.</li> <li>- Lymphocytes B.</li> </ul>
<b>Autoimmunité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de lymphocytes T et/ou lymphocytes B spécifiques d'auto-antigènes.</li> <li>- Présence d'auto-anticorps.</li> <li>- Transfert de la maladie par transfert de cellules (moelle osseuse) ou par sérum (mère/foetus : transfert d'IgG).</li> </ul>
<b>Spectre des MAI</b>	<p>Le diagramme illustre le spectre des Maladies Auto-Immunes (MAI) en montrant une transition de maladies spécifiques d'organes (à gauche) vers des maladies non-spécifiques d'organes, également appelées systémiques (à droite). Une forme triangulaire colorée (de violet à rouge) pointe de gauche à droite, symbolisant cette progression.</p> <p><b>Spécifiques d'organes (à gauche) :</b> Hashimoto, Diabète de type I, Basedow, AHAI, PTI, Myasthénie, Neuropathies périphériques, Birdshot, Vitiligo, Hépatites auto-immunes/CBP/CSP.</p> <p><b>Non-Spécifiques d'organes = Systémiques (à droite) :</b> Gougerot Sjögren, Myopathies inflammatoires, IPEX, Lupus Erythémateux Systémique.</p> <p><b>Maladies au centre :</b> Sclérodermie, Goodpasture, Biermer, ANCA, Polyarthrite rhumatoïde, Polychondrite atrophiante, APECED, PEA.</p>
<b>Auto-anticorps pathogènes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Addison → anti-surrénales.</li> <li>- Thyroïdite de Hashimoto → anti-TPO, anti-Tg.</li> <li>- Basedow → <b>anti-RTSH</b>.</li> <li>- Diabète de type 1 → anti-GAD65, <b>anti-insuline</b>, anti-IA2.</li> <li>- Biermer → anti-cellules pariétales, anti-facteur intrinsèque.</li> <li>- Hépatite auto-immune → anti-muscle lisse, anti-actine, anti-LKM1.</li> <li>- CBP → anti-mitochondries de type 2.</li> <li>- Cholangite sclérosante → xANCA.</li> <li>- PTI → <b>anti-gp2b3a</b>.</li> <li>- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) → <b>test de Coombs</b>.</li> <li>- Maladie coeliaque → anti-transglutaminase.</li> <li>- Pemphigus vulgaire → <b>anti-substance intercellulaire (anti-desmogléine)</b>.</li> <li>- Pemphigoïde bulleuse → <b>anti-membrane basale épidermique</b>.</li> <li>- Myasthénie → <b>anti-Racétylcholine, anti-MuSK</b>.</li> <li>- Stiff person syndrome → anti GAD 67.</li> </ul>

<p>« Pathogènes » ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les anticorps ont différentes fonctions selon leur portion Fab (qui lie l'Ag) et selon leur portion Fc (qui se lie aux récepteurs des Ig). Or, la partie Fab peut interagir avec l'Ag et en modifier la fonction.</li> <li>- Ces auto-Ac « pathogènes » peuvent avoir une fonction agoniste ou antagoniste.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exemple d'auto-anticorps à action <b>agoniste</b> : les Ac anti-RTSH se fixe au récepteur de la TSH et l'active =&gt; hyperthyroïdie.</li> <li>• Exemple d'auto-anticorps à action <b>antagoniste</b> : les AC anti-insuline empêchent l'action de l'insuline.</li> </ul> </li> <li>- Les anticorps représentés en noir dans la liste ci-dessus correspondent aux anticorps qui sont synonymes de la maladie en question mais dont le lien direct entre auto-anticorps et tissu cible n'est pas établi.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans les hépatites auto-immunes, on détecte des autoanticorps anti-actine, or l'actine est une protéine ubiquitaire.</li> </ul> </li> </ul>
-------------------------	--

<h3>Mécanismes de la tolérance</h3>	
<p>Schéma</p>	
<p>Mécanismes de la tolérance</p>	<p>Correspondent globalement aux mécanismes de régulation des différentes étapes d'activation des lymphocytes T.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Défaut de <b>délétion clonale</b> : quand un thymocyte reconnaît un antigène du soi, il est détruit (99% des thymocytes), ou se différencie en Lc T régulateur.</li> <li>- Défaut de <b>AICD (Activation Induced Cell Death)</b> : <b>expression de FasL-Fas</b> à la surface des Lc T activés. Une fois la réponse immunitaire terminée, destruction des cellules de l'immunité qui ont été recrutées par apoptose.</li> <li>- <b>Arrêt de la réinitialisation de la réponse immunitaire par CTLA-4</b>, molécule de surface exprimée par les Lc T CD4 activés induit un signal négatif dans la CPA, menant à un arrêt de l'interaction entre CD80/CD86 et CD28 =&gt; arrêt de l'activation des Lc T CD4.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-CTLA-4 utilisés pour lever l'inhibition de la réponse immunitaire dans les cancers.</li> </ul> </li> <li>- <b>Épuisement et expression de PD1</b> à la surface des Lc T activés (CD4/CD8) : quand interaction avec son liant PDL-1 dans les tissus dits « privilégiés » immunitaire (yeux, testicules...), arrêt brutal du fonctionnement. En l'absence du signal PDL-1, le Lc T « épuisé » se remet à fonctionner.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certaines tumeurs comme les mélanomes ont développé des mécanismes d'échappement en exprimant PDL1 et « épuisent » la réponse immunitaire.</li> <li>• Dans le traitement des mélanomes, on inhibe l'interaction PD1-PDL1 avec des anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1.</li> </ul> </li> </ul>

Anomalies de la tolérance centrale	
<b>Exemple de l'APECED</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy.</b></li> <li>- Syndrome rare touchant les enfants et les adolescents.</li> <li>- Finlandais (1/25000), Sardes (1/14000), Juifs iraniens (1/9000).</li> <li>- Maladie héréditaire monogénique.</li> <li>- Mutation du gène <b>AIRE</b>.</li> <li>- Transmission autosomique récessive.</li> <li>- Caractéristiques cliniques très hétérogènes.</li> <li>- 1er signe : infection chronique à <i>Candida spp.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-anticorps dirigés contre l'IL-17, la cytokine effective des Th17 (rôle réponse contre les champignons).</li> <li>• Suivi par un <b>hypoparathyroïdisme</b> et une maladie d'Addison (<b>atteinte surrénale</b>).</li> </ul> </li> <li>- Dystrophie des phanères et kératopathie.</li> </ul>
<b>Rôle de la protéine AIRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- APECED = maladie de la présentation du soi dans le thymus.</li> <li>- AIRE ou auto-immune regulator = facteur de transcription exprimé dans le noyau des cellules épithéliales médullaires thymiques.</li> <li>- AIRE est indispensable à l'étape de <b>sélection négative</b> des précurseurs de lymphocyte T dans le thymus. <ul style="list-style-type: none"> <li>• En gros, dans la médullaire du thymus, il y a une expression d'« auto-antigènes ectopiques », qui sont normalement exprimés dans d'autres organes, comme l'insuline ou GAD67.</li> <li>• Ainsi, les thymocytes qui vont reconnaître et interagir avec ces autoantigènes, donc les lymphocytes auto-réactifs, sont éliminés.</li> </ul> </li> <li>- En l'absence d'une protéine AIRE fonctionnelle, il n'y a plus de présentation des différents antigènes aux thymocytes et donc plus de d'élimination des thymocytes auto-réactifs ; d'où le large panel des atteintes auto-immunes dans APECED.</li> </ul>
<b>Fezf2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Nouveau facteur de transcription découvert par une équipe japonaise qui contrôle également la présentation de plusieurs auto-antigènes dans le thymus.</i></li> <li>- <i>Un Knock-out de cette protéine chez des souris est responsable d'une maladie auto-immune touchant plusieurs organes, différents de ceux rencontrés chez APECED.</i></li> <li>- <i>Donc Fezf2 impliqué dans mécanisme de tolérance centrale d'organes autres que ceux avec AIRE.</i></li> </ul>

Anomalies de la tolérance périphérique	
<b>Exemple de l'ALPS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autoimmune Lymphoproliferative syndrome.</b></li> <li>- Maladie qui affecte la <b>voie de signalisation Fas-FasL.</b></li> <li>- <b>Syndrome lymphoprolifératif ;</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spénomégalie/hépatomégalie</li> <li>• Adénopathies</li> </ul> </li> <li>- Hypergammaglobulinémie polygonale avec hyper-IgA.</li> <li>- LT doubles négatifs TCR αβ CD4-/CD8- circulants (CD45RA+, CD57+, HLA-II+).</li> <li>- Manifestations autoimmunes.</li> </ul>
<b>Manifestations auto-immunes de l'ALPS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez 70% des patients atteints d'ALPS.</li> <li>- <b>Cytopénies auto-immunes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie hémolytique avec ± des dysérythropoïèses (très fréquent),</li> <li>• Thrombopénies,</li> <li>• Neutropénie.</li> </ul> </li> <li>- Autres manifestations auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus, glomérulonéphrite, sd de Guillain-Barré, uvéite, arthrite; hépatite, diabète, urticaire, vascularite, thyroïdite...</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Schéma</b></p>	<p><b>ALPS Ia: mutation de Fas</b>  <b>ALPS Ib: mutation de Fas-L</b>  <b>ALPS II: mutation de caspase 8 ou 10</b>  <b>ALPS III: causes inconnues</b></p> <p><i>Nature Reviews   Molecular Cell Biology 28</i></p>
<p><b>Voie Fas-FasL et ALPS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AICD : Activation Induced Cell Death</li> <li>- Voie Fas-FasL cascade de phosphorylation et d'activation de plusieurs caspases =&gt; apoptose de la cellule.</li> <li>- Plusieurs mutations ont été décrites sur la voie Fas-FasL, permettant une classification des différentes ALPS.</li> <li>- Perspective d'avenir = la <b>thérapie génique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Correction des mutations à partir de moelle osseuse du malade par <i>crispr cas9</i>.</li> <li>• Introduction de la moelle osseuse corrigée chez le malade.</li> <li>• Limite : réaction auto-immune contre le transgène qui est reconnu comme du non soi.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Exemple de souris CTLA-4 KO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome lymphoprolifératif,</li> <li>- Myocardite, pancréatite, sialadénite, synovite, vascularite.</li> <li>- Pneumopathie interstitielle.</li> <li>- Âs d'atteinte des reins ou de la thyroïde.</li> </ul>
<p><b>Haploinsuffisance en CTLA-4 chez l'Homme</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutations hétérozygotes, sûrement létales <i>in utero</i> quand homozygotie.</li> <li>- Individus chez qui on retrouve une <b>hypogammaglobulinémie</b> (risque accru d'infections) + <b>auto-immunité</b>.</li> <li>- Atteintes cérébrales et pulmonaires similaires à celles retrouvées chez les souris CTLA-4 KO.</li> <li>- <u>Idée qui va pas forcément de soi</u> : les malades qui présentent une auto-immunité sont aussi souvent immuno-déprimés, que ce soit par leur maladie et/ou par les traitements immunodépresseurs qu'ils prennent. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque important de faire des infections graves.</li> <li>• Nécessité de vacciner ces patients.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Signaux négatifs et régulation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molécules de co-inhibition présentes à la surface des cellules effectrices ou des CPA.</li> <li>- En inhibant ces checkpoints négatifs, possibilité de booster l'immunité.</li> </ul>

## Tolérance périphérique dominante

<b>Lc Tregs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules T CD4+ régulatrices FoxP3+ &lt;=&gt; auto-immunité chez le sujet sain.</li> <li>- Certains thymocytes autoréactifs ne sont pas détruits au cours de la sélection négative et deviennent des lymphocytes T CD4 régulateurs qui sortent du thymus.</li> <li>- Expriment FoxP3.</li> <li>- En périphérie, les Lc T régs sont activés par des antigènes du soi et vont inhiber tous les Lc T effecteurs qui les ont reconnu aussi.</li> <li>- En l'absence de ces Lc T régs, on retrouve des MAI, de l'allergie ou de l'inflammation dans le tube digestif.</li> </ul>
<b>FoxP3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Forkhead/wing helix transcription factor protein 3</b> ou <b>Scurfin</b>.</li> <li>- Gène situé sur le chromosome X.</li> <li>- Facteur de transcription qui se fixe aux régions promotrices des gènes activateurs des lymphocytes T =&gt; empêchent la production de cytokines comme IL-2, IFN-γ, TNF.</li> <li>- EN l'absence de FoxP3, l'atteinte principale est la gastrite auto-immune + endocrinopathies (thyroïdite, diabète type 1).</li> </ul>
<b>Scurfy/IPEX</b>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Scurfy (souris):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recessif lié à l'X</li> <li>• Létal à 16-25 jours de vie</li> <li>• Hyperprolifération des cellules T CD4+</li> <li>• Peau écaillée</li> <li>• Infections</li> <li>• Diarrhées</li> <li>• Anémie Coombs +</li> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Colite hémorragique</li> <li>• Hypogonadisme</li> <li>• Hyperleucocytose</li> <li>• Adénopathies</li> <li>• Cachexie</li> </ul> </li> <li>→ Mutation de foxp3</li> </ul> </div> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IPEX (homme)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome</li> <li>• Létal dans l'enfance</li> <li>• Dermatite exfoliative, eczéma</li> <li>• Diabète de type I, hypothyroïdie</li> <li>• Infections</li> <li>• Anémie Coombs+</li> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Entéroopathies</li> <li>• Adénopathies</li> <li>• Cachexie</li> </ul> </li> <li>→ Mutation de foxp3</li> </ul> </div> </div>
<b>Scurfy/IPEX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IPEX</b> : maladie auto-immune exceptionnelle avec inflammation du tube digestif, dénutrition et donc risque accru d'infections.</li> <li>- Modèle chez la souris = <b>Scurfy</b>.</li> </ul>
<b>Rôles identifiés de Trég</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Homéostasie immunologique : absence d'inflammation.</li> <li>- <b>Tolérance dans les allogreffes.</b></li> <li>- Tolérance materno-foetale.</li> <li>- Contrôle de l'inflammations locale =&gt; rôle dans le métabolisme et dans un certaine protection contre le diabète (causé ± par inflammation du pancréas et du tissu adipeux).</li> <li>- Régénération tissulaire.</li> <li>- Empêche les réponse immunes et l'auto-immunité.</li> </ul>
<b>Schéma</b>	<p>The diagram shows a Treg cell (green) interacting with an APC (blue) and T cells (blue). The Treg cell expresses FOXP3+ and tTreg cell markers. It interacts with the APC via CTLA-4 and TCR. The Treg cell also interacts with T cells via CD25 and IL-2, and TGF-B. The Treg cell produces IL-10, which inhibits immune cells (blue). The Treg cell also interacts with T cells via CD28. The final result is the formation of a FOXP3+ pTreg cell (green).</p>

<p><b>Mécanismes de suppression des réponses immunes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CTLA-4 est exprimé à la surface des Lc T CD4 activés bout de 48-72h., alors que son expression est <b>constitutive chez les Lc Trég</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vont inhiber de façon spontanée les CPA.</li> </ul> </li> <li>- <b>Activation</b> du Lc Trég est dite <b>spécifique</b> : elle dépend de la reconnaissance de l'Ag spécifique par son TCR.</li> <li>- La <b>suppression</b> des réponses immunes qui suit est <b>non-spécifique</b> : le Trég en question peut inhiber plein de réponses différentes (effet off-target).</li> <li>- La <b>surpression de la réponse immune se fait selon 3 grand mécanismes</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contact de molécules de co-inhibition (<b>CTLA-4</b>).</li> <li>• Production de <b>cytokines inhibitrices</b> par Trég (IL-10, TGF-β).</li> <li>• <b>Récepteurs de surface à l'IL-2</b> (CD25), la cytokine nécessaire à l'expansion des lymphocytes T ; en se fixant au CD25 de Trég, IL-2 devient indisponible =&gt; pas de prolifération des LcT activés et pas de production d'IL-2.</li> </ul> </li> <li>- <b>Amplification de la suppression de la réponse immune</b> : c'est le transfert d'une activité régulatrice sur un Lc T inhibé (Lc Trég dit « induit ») sous l'action du TGF-β ou de l'IL-10.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trég → (TGF-β) → LcT inhibé =&gt; Trég induit qui produit du TGF-β.</li> <li>• Trég → (IL-10) → LcT inhibé =&gt; Trég induit qui produit du IL-10.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Petit récap' de la polarisation des T CD4</b></p>	<p>Le <b>TGF-β</b> peut induire des <b>Th17</b> qui sont inflammatoires ou des <b>Trég</b> qui sont inhibiteurs. C'est l'interleukine qui lui est associée (<b>IL-6</b> ou <b>IL-2</b>) qui détermine la différenciation.</p>
<p><b>Conclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les mécanismes de maintien de la tolérance sont multiples, activés en permanence.</li> <li>- Une altération dans chacun des mécanismes de la tolérance peut aboutir à des syndromes auto-immuns systémiques.</li> <li>- Modèles animaux ou maladies monogéniques rares.</li> <li>- Ces anomalies n'expliquent qu'une infime partie des maladies auto-immunes humaines.</li> </ul>

## II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Données épidémiologiques	
<b>Sexe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Touche surtout des <b>femmes</b> =&gt; rôle des hormones notamment les <b>oestrogènes</b>.</li> <li>- Le chromosome Y a quelques gènes en plus dont certains semblent participer à la prévention de l'auto-immunité.</li> </ul>
<b>Génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Certains haplotypes de HLA sont associés à des risques relatifs plus importants de développer certaines maladies auto-immunes.</li> <li>- Complément : déficit en C1q, C2 et C4 dans le lupus.</li> <li>- Cytokines : polymorphismes TNF<math>\alpha</math>, IL-1<math>\alpha</math>, IL-4, IL-10.</li> </ul>
<b>Environnement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Rôle inducteur de</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains médicaments (anti-tuberculeux, bêtabloquants)</li> <li>• Virus (EBV/lupus, rougeole/SEP).</li> <li>• Infections par des micro-organismes : <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Listeria spp</i>, <i>Campylobacter spp</i> (syndrome de Guillain-Barré et réaction croisée).</li> </ul> </li> <li>- <u>Rôle protecteur des bactéries (modèle NOD)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Théorie de l'hygiène/rôle du microbiote.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Réaction croisée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une réponse immune contre un pathogène peut déborder et aller attaquer un antigène du soi.</li> <li>- <u>Enjeux</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccination (inoculation de la vaccine protège de la vaccine et de la variole).</li> <li>• Maladies auto-immunes <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ <i>Campylobacter</i> ou CMV et syndrome de Guillain Barré</li> <li>▸ Mimétisme moléculaire : il existe des antigènes communs entre <i>Campylobacter jejuni</i> et GM1 gangliosides.</li> </ul> </li> <li>• COVID-19 ? (Kawasaki-like, Guillain-Barré, Myositis, etc..).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Epitope spreading</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Propagation de l'épitope.</li> <li>- Un mécanisme de réaction croisée.</li> <li>- Epitope spreading (ES) refers to the development of an immune response to epitopes distinct from, and noncross-reactive with, the disease-causing epitope.</li> </ul> <p><b>NATURE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epitope spreading is defined as the diversification of epitope specificity from the initial focused, dominant epitope-specific immune response, directed against a self or foreign protein, to subdominant and/or cryptic epitopes on that protein (intramolecular spreading) or other proteins (intermolecular spreading).</li> <li>- The immune response consists of an initial magnification phase, which can either be deleterious as in autoimmune disease or beneficial as in vaccinations, and a later downregulatory phase to return the immune system to homeostasis. Epitope spreading may be an important component of both phases.</li> <li>- Human studies strongly suggest that epitope spreading has a role in ongoing disease, although epitope spreading is very difficult to verify in human disease. Animal models have therefore been useful, as the peptide specificity of the initial immune response can be manipulated, genetically identical animals used, and the immune response over time in different lymphoid organs and in the target tissue can be assessed.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La réponse initiale s'est étendue, du peptide en question jusqu'aux peptides dont la séquence en acide-aminé est similaire.</li> </ul>
<b>Conclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mécanismes multiples.</li> <li>- Non redondants.</li> <li>- Rôle de l'environnement.</li> </ul>