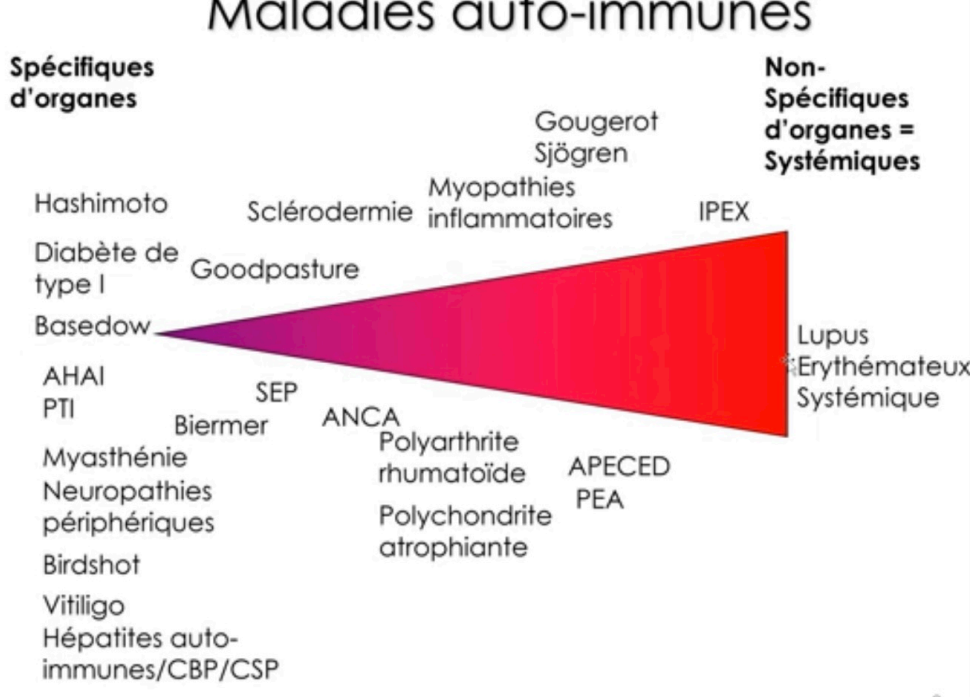
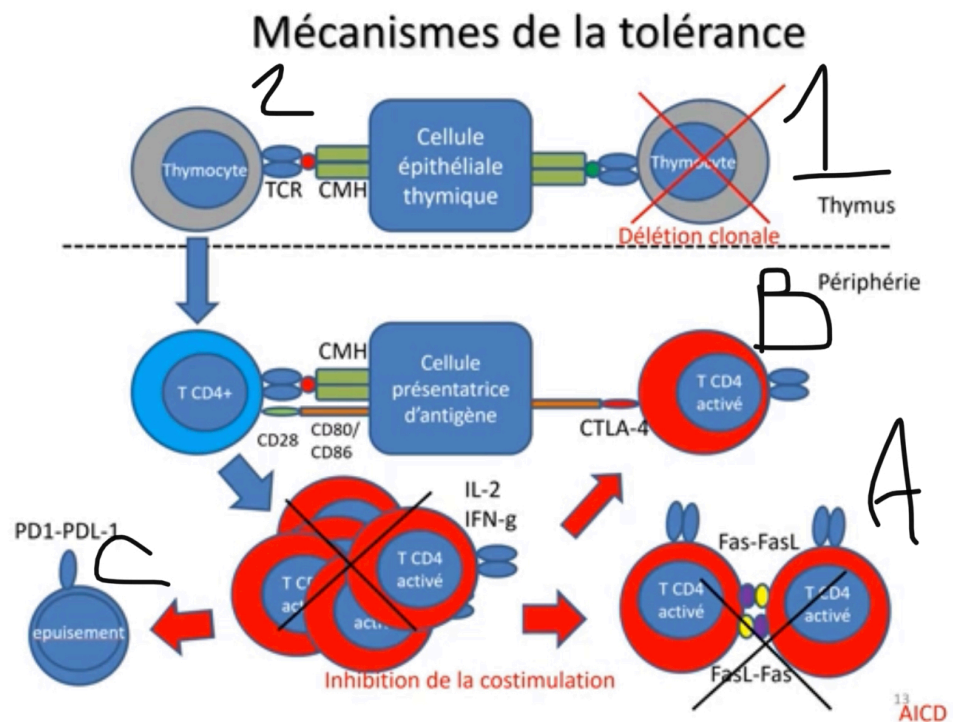


Maladie Auto-immune

Introduction	Les maladies auto-immunes (MAI) concernent 5 à 10% de la population générale. Anomalies de l'immunité inée = maladies inflammatoires Anomalies de l'immunité adaptative = MAI Tolérance = une personne saine ne développera pas de réponse immunitaire (RI) contre les Ag du soi = <i>Horror Autotoxicus</i> = le corps à horreur de créer de la toxicité contre soi-même. En réalité, chaque être humain fait en permanence des réponse immune contre soi-même qui sont néanmoins contrôlées. Donc la Tolérance est un phénomène actif.
Définition	Pour parler de MAI, il faut : - Présence de LT spécifique d'auto-antigènes (composant de notre organisme considéré comme un Ag) - Présence d'auto-anticorps (dirigé contre les auto-Ag) - Transfert possible de manière expérimentale d'un individus à un autre, par greffe de MO par exemple ou par du sérum.
De spécifique à systémique	Maladies auto-immunes  Spécifiques d'organes (à gauche) : Hashimoto, Diabète de type I, Basedow, AHAI, PTI, Myasthénie, Neuropathies périphériques, Birdshot, Vitiligo, Hépatites auto-immunes/CBP/CSP. Non-Spécifiques d'organes = Systémiques (à droite) : IPEX, Lupus Erythémateux Systémique. Maladies intermédiaires : Sclérodermie, Myopathies inflammatoires, Gougerot Sjögren, Goodpasture, SEP, ANCA, Biermer, Polyarthrite rhumatoïde, Polychondrite atrophiant, APECED, PEA. Quelques exemple particulier, certains Ac sont dits pathogène car leur interaction avec leur cible vont modifier la fonction de ces auto-Ag, ex : - Maladie de Basedow : Ac anti-RTSH = suractive le R à la TSH = Ac agoniste - Diabète de type I : Ac anti-insuline = Ac antagoniste empêchant la fct

Mécanisme de la Tolérance



Anomalie dans la sélection des LT :

1. Perte de la délétion coloniale : normalement, les LT reconnaissant les composant du soit sont détruit, sauf les Treg (cf infra), parfois ils ne le sont pas
2. Parfois l'Ag étranger présenté par les cellules épithéliales thymiques pour la sélection du LT peut ressembler à un Ag du soi = mimétisme moléculaire

Anomalie de l'arrêt de la réponse immune :

- A. anomalie de la cascade Fas-FasL = induction d'adoptées
- B. Anomalie de l'arrêt de l'induction des LT = rôle de CTLA-4 qui induit un signal inhibiteur sur la CPA
- C. Anomalie du système PD1-PDL1 = système censé entraîner un épuisement des LT (PDL1 présent dans certains organes comme les yeux, pour diminuer la réponse inflammatoire)

Rq : certaines tumeurs expriment PDL1, donc à leur contact, les LT s'épuisent et ne vont pas les combattre => objet de recherche actuellement

Tolérance Centrale

APECED

- Sd rare touchant les enfants et les adolescents
- Finlandais et juifs iraniens
- Maladie héréditaire monogénique, autosomique dominante
- Mutation de AIRE (protéines)
- 1e signe = infection à Candida (100% des malade ont une candidose), car ces malades font des Ac anti-IL17, qui combat normalement les parasites
- Puis hypoparathyroïdisme puis atteinte surrénale (Maladie d'Addison)

AIRE

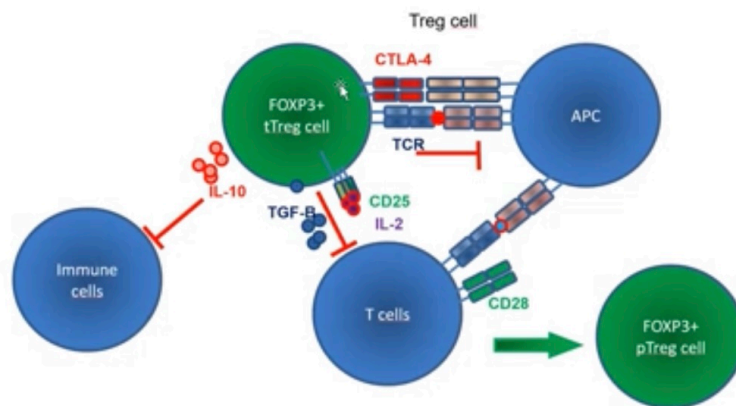
- Protéine :
- exprimé dans la médullaire
 - A pour rôle de faire exprimer dans le thymus des Ag ectopique qui sont tout les auto-Ag que peut contenir notre corps
 - Ainsi ces auto-Ag seront présentés aux LT, et si ceux-ci les reconnaissent, ils seront détruits
- Il n'est pas le seul acteur de la présentation d'auto-Ag

Tolérance Centrale	
ALPS	Auto-Immune Lymphoproliférative Sd : - sd lymphoprolifératif : splénoimégalie, adénomégalie, hépatomégalie - Hypergammaglobulinémie polyclonale sur les IgA - Expression de LT que l'on ne retrouve pas normalement En gros : si on a des enfants avec des manifestations auto-immunes « bizarre » avec en plus des cytopénies = évoquer l'ALPS = affecte la cascade Fas-FasL
CTLA-4	Si CTLA-4 est non fonctionnel chez la souris : - sd lymphoprolifératif - Myocardite - Pancréatite - Sialadénite - Pneumopathie interstitielle - Synoviale - Vascularisé Ne touche pas les reins ou la thyroïde pour les mutations précédentes On sait aujourd'hui que des mutations de CTLA-4 existent chez l'Homme => atteintes neurologiques, hypogammaglobulinémie (baisse des Ig) Rq : les personnes atteintes de MAI sont plutôt immunodéprimées pas baisse de la production d'Ig

Tolérance périphérique dominante	
LT régulateur	Chaque individu possède des LT qui sont capables de reconnaître les Ag du soi. Ces LT sont contrôlés et inhibés par les LT rég., qui expriment Foxp3. Ils ont des caractéristiques spécifiques : - ils sont capables eux aussi de reconnaître des auto-Ag dans le thymus - Ils sont par la suite transformés en Treg - Vont aller en périphérie et les auto-Ag présents sur place vont leur permettre d'inhiber tous les LT capables de reconnaître cet auto-Ag Si les Treg ne sont pas présents en périphérie => MAI, allergie et maladie inflammatoire = IPEX Pourrait jouer un rôle important dans : - les allogreffes - La tolérance materno-foetale
Foxp3	- facteur de transcription avec activité négative (inhibitrice) - Porté par le chromosome X - Va se placer dans la région promotrice de protéines activatrices des LT = IL2, IFNγ ou TNF - Il peut également se coller à d'autres facteurs de transcription pour les inhiber
IPEX	Maladie liée à l'absence de Treg par mutation de Foxp3 : - atteinte inflammatoire de l'estomac - Thyroïdite - Maladie liée à l'X - Dénutrition, infection Les enfants meurent très rapidement (2-3e jour de vie)

Mécanisme des LTreg

Mechanisms of suppression



- Activation: antigen specific
- (By stander) suppression: antigen NON specific

It is important to activate Treg cells

- Polyclonal activation or
- Antigen specific → CAR-Treg

- CTLA-4 est présent de manière constitutive = inhibe d'office les CPA (pour ça, l'Ag doit être présent au moyen du TCR par les CPA)
- Donc l'activation du Treg en périphérie est dépendant de l'Ag présenté par la CPA, mais une fois activée, il va inhiber tous les LT activés pour cet Ag
- Inhibition grâce à :
 - IL10
 - TGFβ
 - R à l'IL2, qu'il va capter et internaliser l'IL2 pour la rendre indisponible
- De plus, les LT inhibés par l'IL10 pourront à leur tour devenir des Treg inhibiteurs = effet d'amplification

Donnée de l'épidémiologie :

Différentes influences :

- Génétique
 - CMH (HLA) : plus il est diversifié plus les chances de développer une MAI sont grandes
 - Complément : déficit en C1q, C2 et C4 favoriseraient également les MAI
 - Cytokine (polymorphisme sur TNFα, IL1, IL4, IL10)
- Sexe : les femmes développent plus de MAI
- Environnement :
 - médicaments, virus (EBV/lupus, rougeole/SEP), bactérie

Données de l'épidémiologie	
Différentes influences	- Génétique • CMH (HLA) : plus il est diversifié plus les chances de développer une MAI sont grandes • Complément : déficit en C1q, C2 et C4 favoriseraient également les MAI • Cytokine (polymorphisme sur TNFa, IL1, IL4, IL10) - Sexe : les femmes développent plus de MAI - Environnement (virus, médicaments, bactéries) et l'hygiène avec notamment le rôle du microbiote intestinal (plus on est dans un endroit sale et exposé à des pathogène, plus on serait capable de ne pas développer de diabète)
Réaction croisée	Un réponse immune contre un pathogène peut « déborder » et atteindre un auto-Ag ressemblant à l'Ag pathogène <i>ex : Campylobacter et le Sd de Guillain-Barré</i> <i>Suspecter avec le Covid et la maladie de Kawazaki</i>