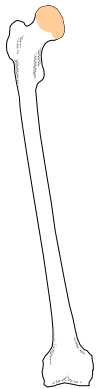
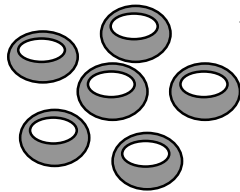


Origine des cellules auto-réactives



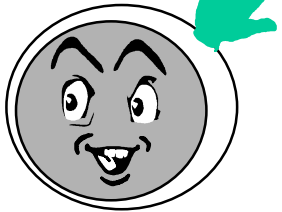
Site de production = moelle osseuse



Précurseurs des lymphocytes T
ou des lymphocytes B

Production des récepteurs
pour l'Ag

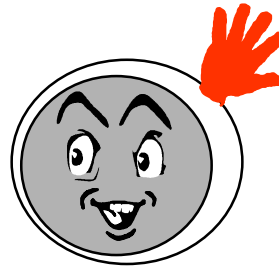
Récepteur pour l'Ag



Lymphocyte "xéno-réactif"



Récepteur pour l'Ag



Lymphocyte auto-réactif

=

Lymphocyte dont le récepteur est capable
de reconnaître un auto-antigène

Nécessaire à l'apprentissage
du système immunitaire

Auto-réactivité
=
phénomène naturel

Sous contrôle

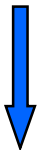
+++

Contrôle des cellules auto-réactives

(1)

Mécanisme de tolérance centrale

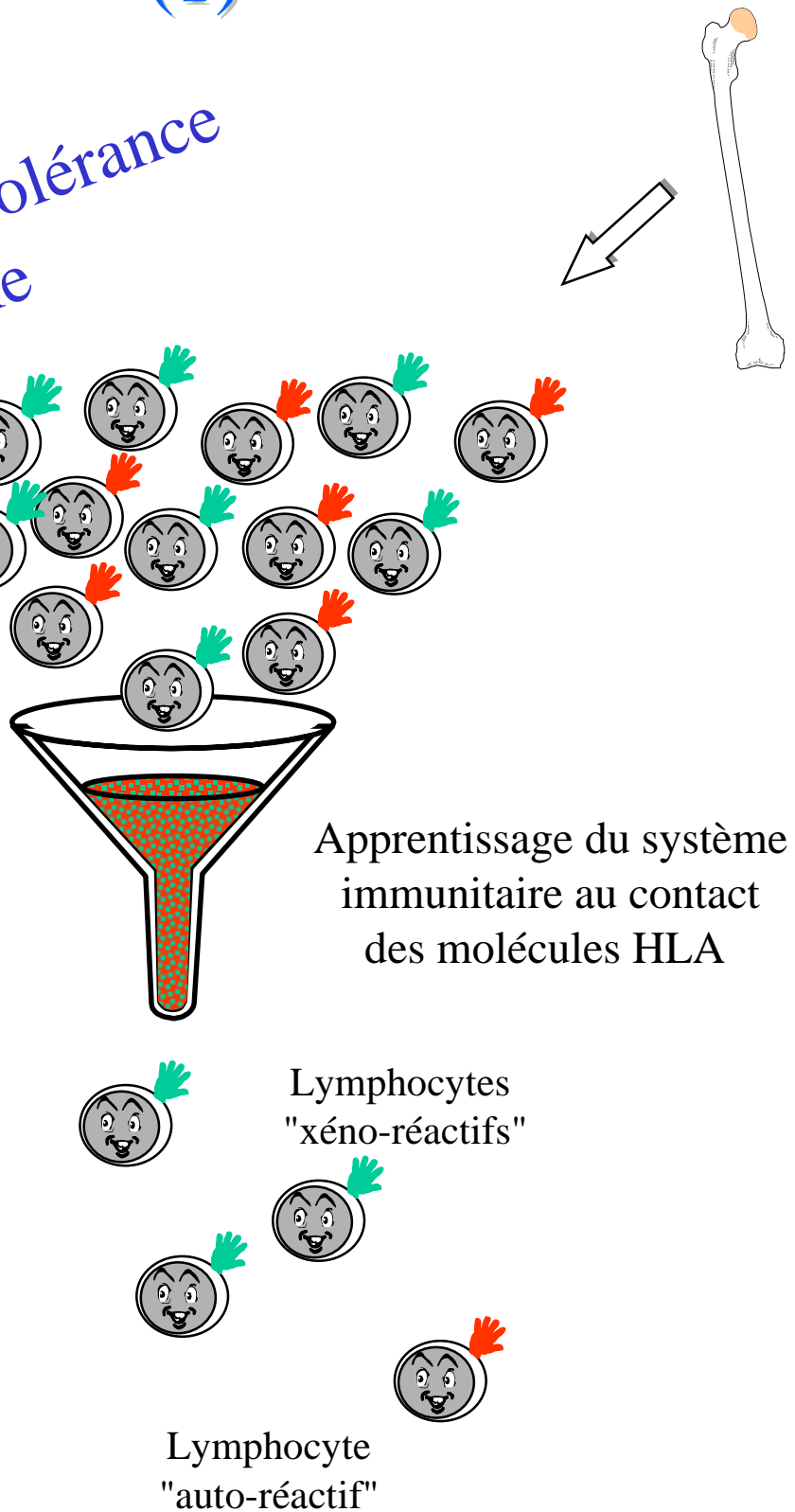
Éducation thymique



Élimination physique des cellules auto-réactives

=

Délétion clonale



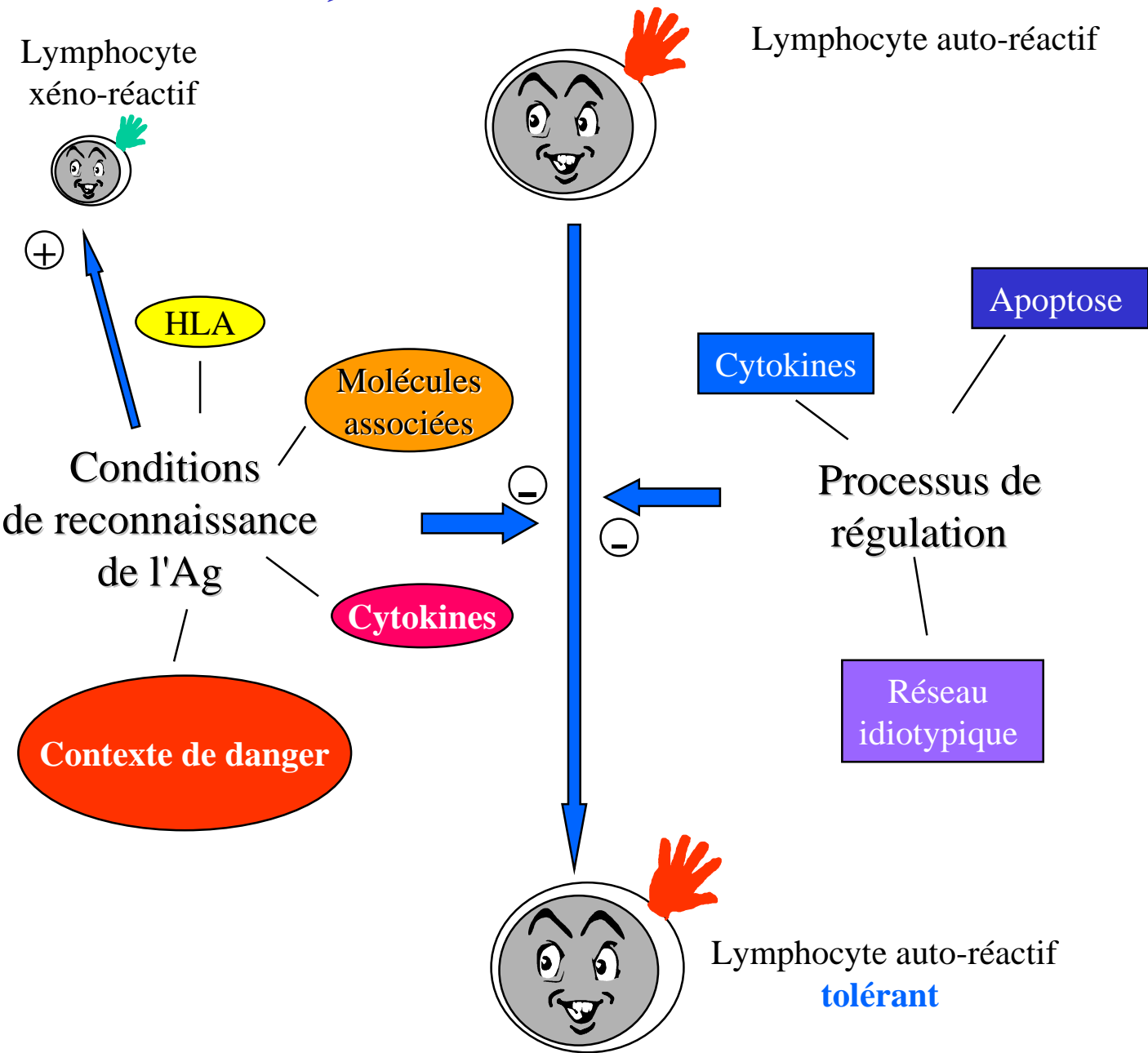
Le filtre central est insuffisant :

il persiste à l'état physiologique des cellules auto-réactives

Contrôle des cellules auto-réactives

(2)

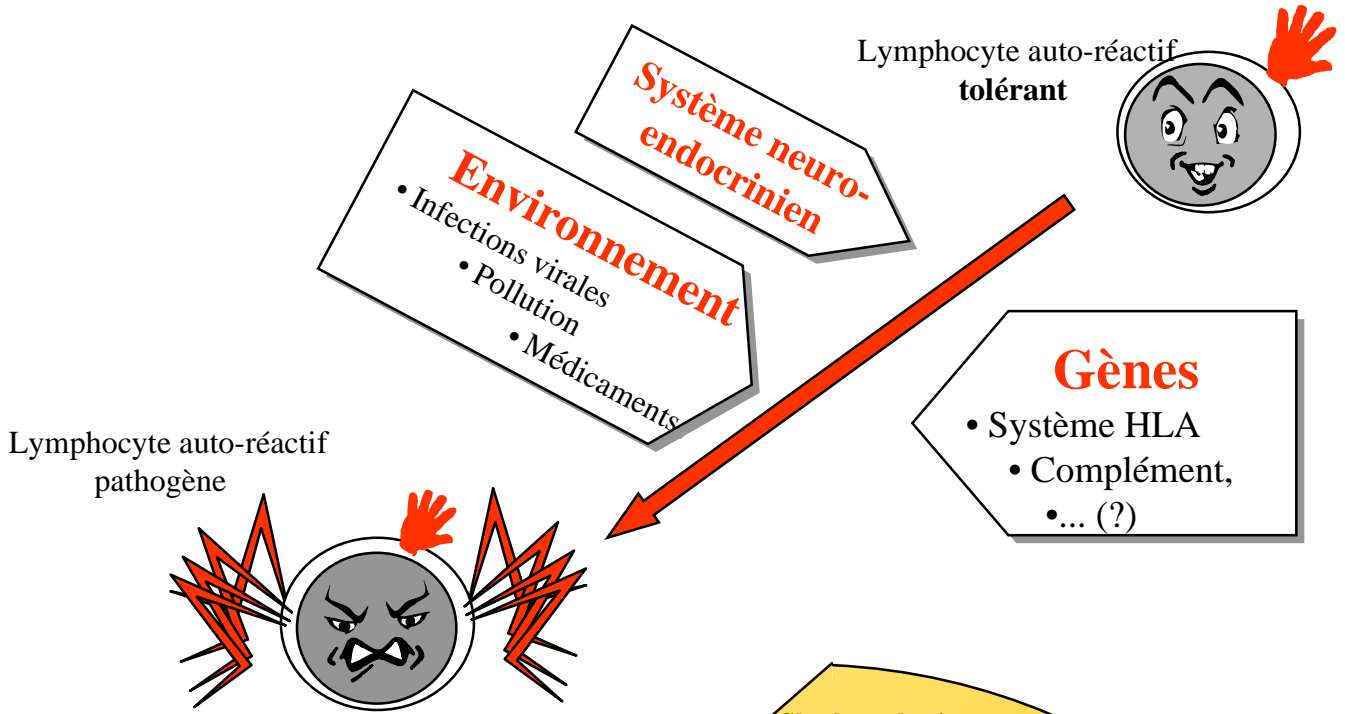
Mécanisme de tolérance périphérique



Les lymphocytes auto-réactifs sont sous le contrôle permanent de plusieurs systèmes qui les rendent tolérants

D'un état physiologique

... au pathologique



Maladies auto-immunes

Spécifiques d'organes

Non spécifiques d'organes

Glandes endocrines

- Thyroïdite d'Hasimoto
- Myxoedème primaire
- Thyrotoxicose de basedow
- Maladie d'Addison
- Ménopause précoce
- Diabète insulino dépendant

Peau

- Pemphigus
- Pemphigoïde

Organe hématopoïétique

- Anémie hémolytique
- Leucopénie
- Thrombopénie

Reins

- Syndrome de Good Pasture
- Tubulonéphrites

Oeil et SNC

- Ophthalmie sympathique
- Uvéite
- Sclérose en plaque
- Myasthénie

Tube digestif et foie

- Anémie Pernicieuse de Biermer
- Hépatite auto-immune chronique
- Cirrhose biliaire primitive
- Crohn
- RCH

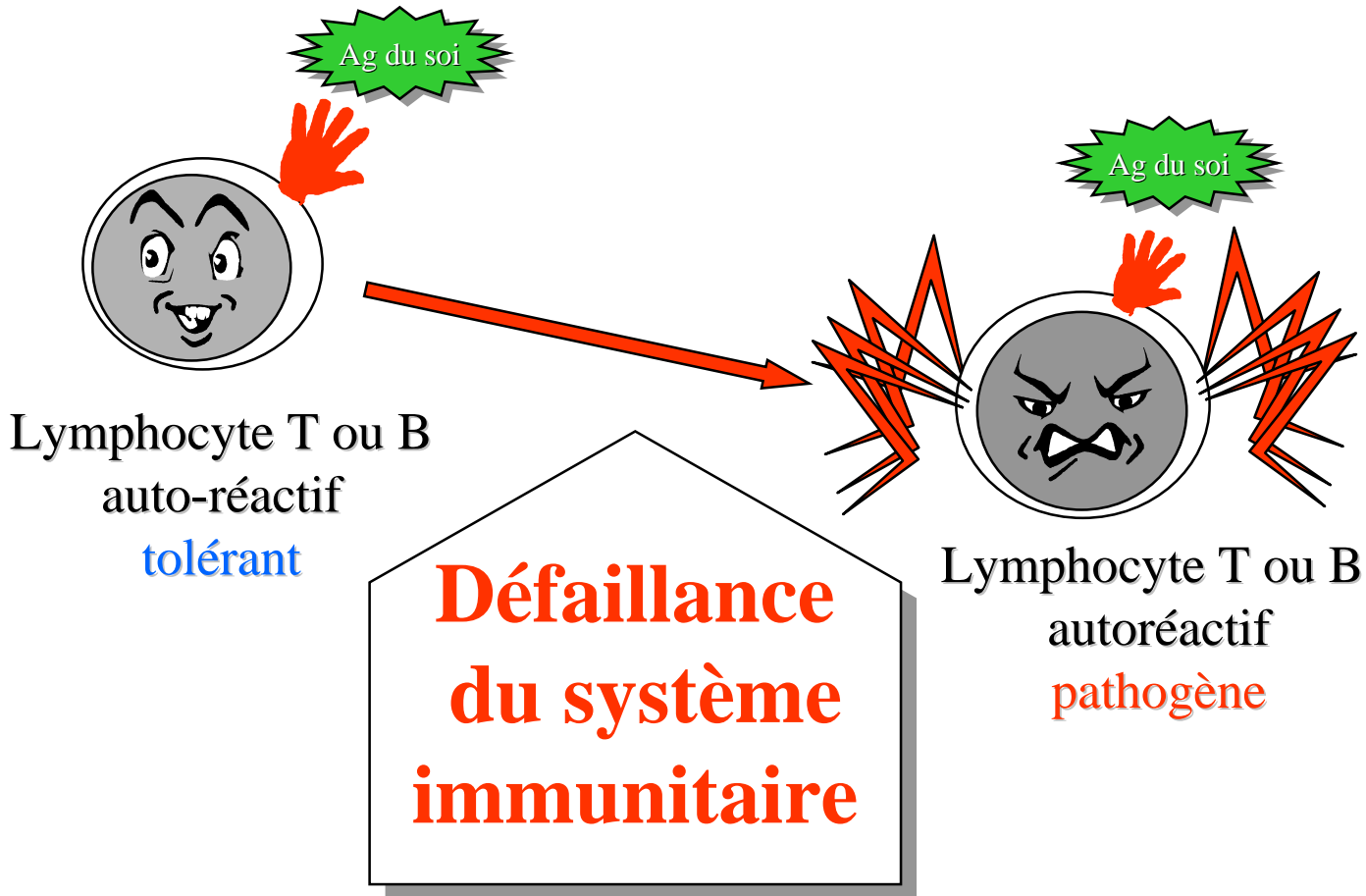
Articulations, peau, reins, ...

- Polyarthrite rhumatoïde
- Dermato-polymyosite
- Sclérodermie
- Lupus
- Connectivites mixtes

Effecteurs



Auto-immunité



Tolérance

- Apoptose
- Anergie

Reconnaissance

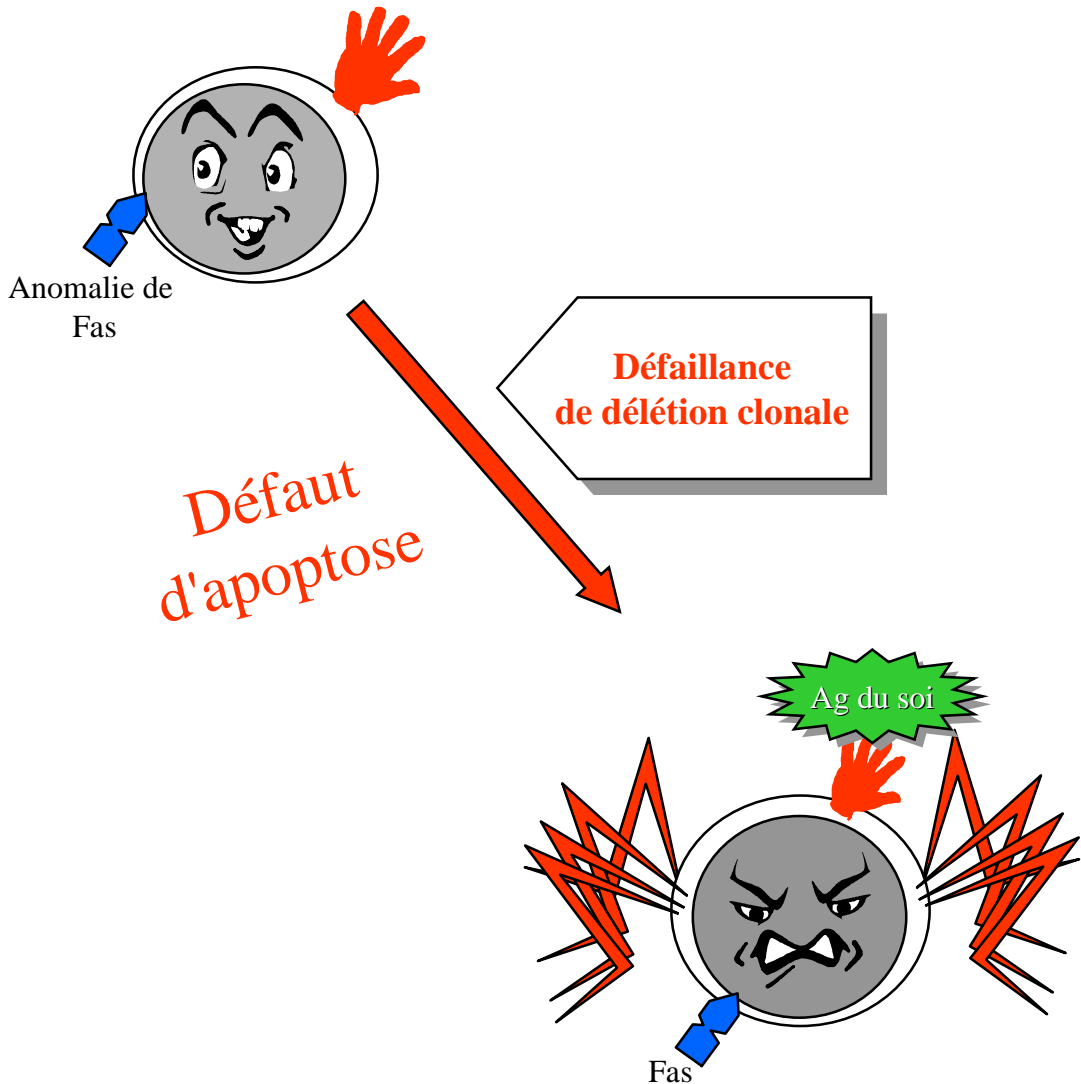
- HLA
- Ag

Régulation

- Réseau idiotype
- Cascade des cytokines

Auto-immunité

Anomalies de l'apoptose



Exemples :

Modèle de souris MRL lpr/ lpr

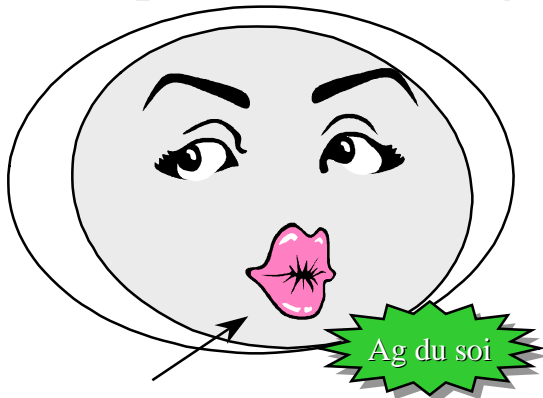
Chez l'homme : syndrome de Canale Smith

Mais également syndromes immuno-prolifératifs

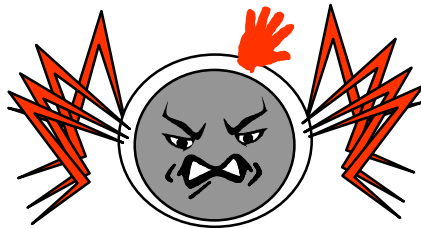
Auto-immunité

Rôle du système HLA

Cellule présentatrice d'Ag



HLA

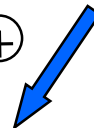


Fonctions du HLA

- Sélection et présentation d'Ag au système immunitaire
- Éducation du système immunitaire (tolérance centrale)

Réaction
inflammatoire

+



- Expression ectopique (inappropriée)
- Rôle de la densité d'expression

Allèles à risque :

HLA DR3/ DR4 : **Diabète insulino-prive**

DQ β AA en 57 Asp⁻

DQ α AA en 52 Arg⁺

HLA DR4 : **Polyarthrite rhumatoïde**

DRB1 0101, 0404, 0405

Auto-immunité

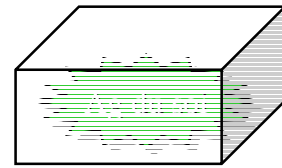
Rôle de l'auto-Ag



Présenté
(apoptose)

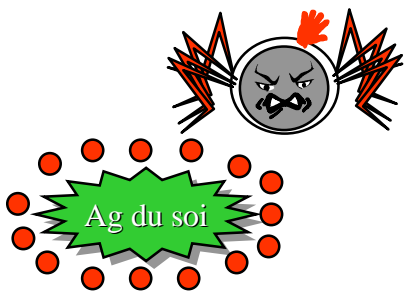


"Soi ignoré"



Ag Soi "exclu"
sites protégés

(Chambre antérieure de l'oeil, cerveau, ...)

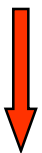


"Soi modifié"



Médicaments
(Alpha méthyl Dopa)

Mimétisme
moléculaire



"Soi mimé"

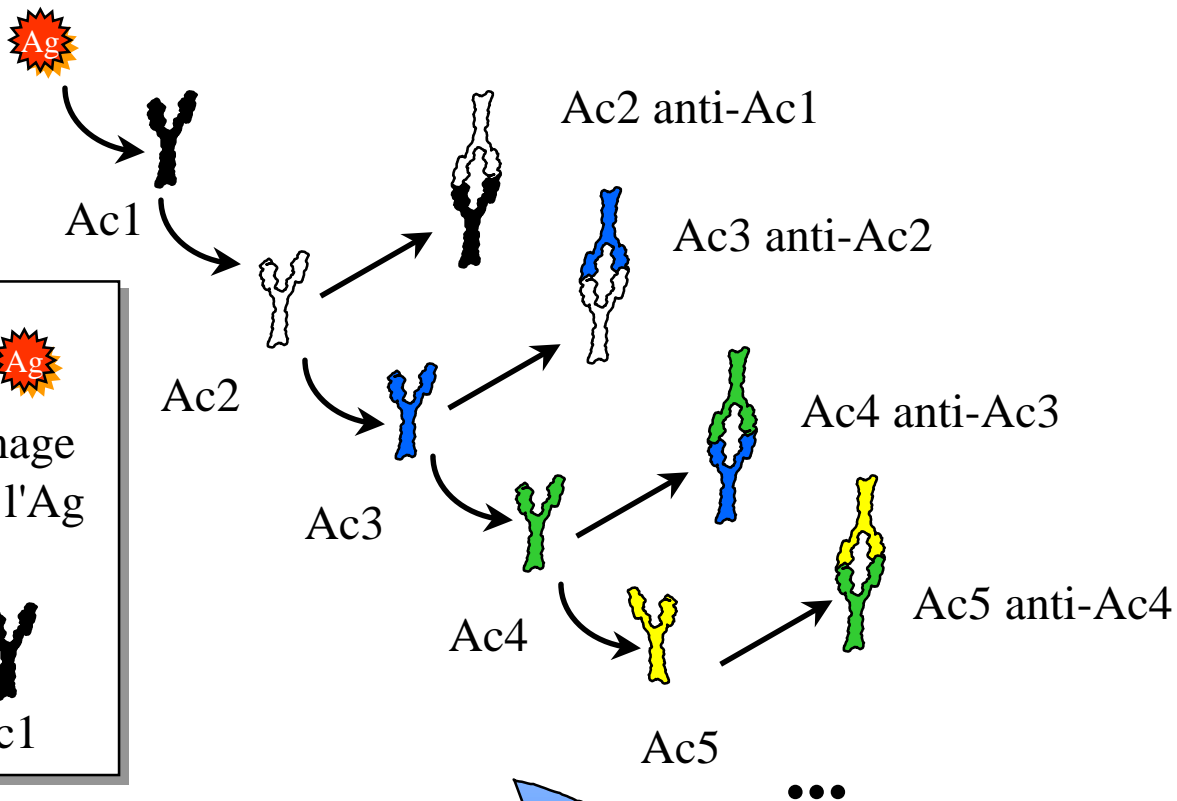


- Ag du streptocoque - myosine
RAA
- Mycobactérie - protéines de stress
PR

Auto-immunité

Rôle des systèmes de régulation

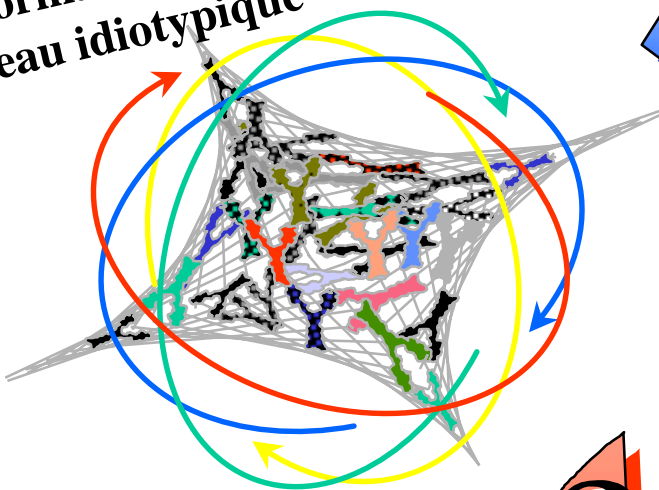
Le réseau idiotypique



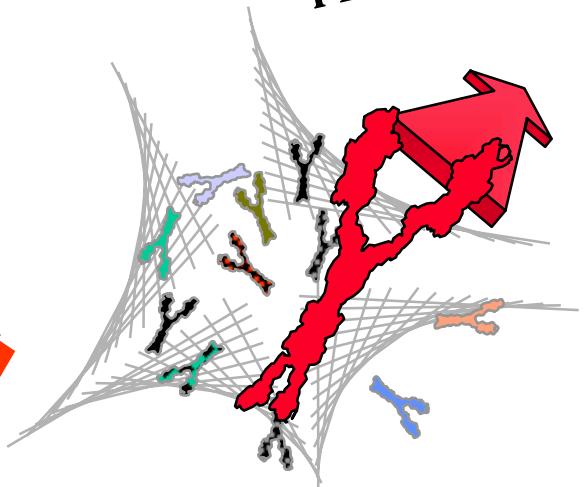
Ac2 = image interne de l'Ag

Ac3 ≈ Ac1

Formation du réseau idiotypique



Rupture de l'homéostasie

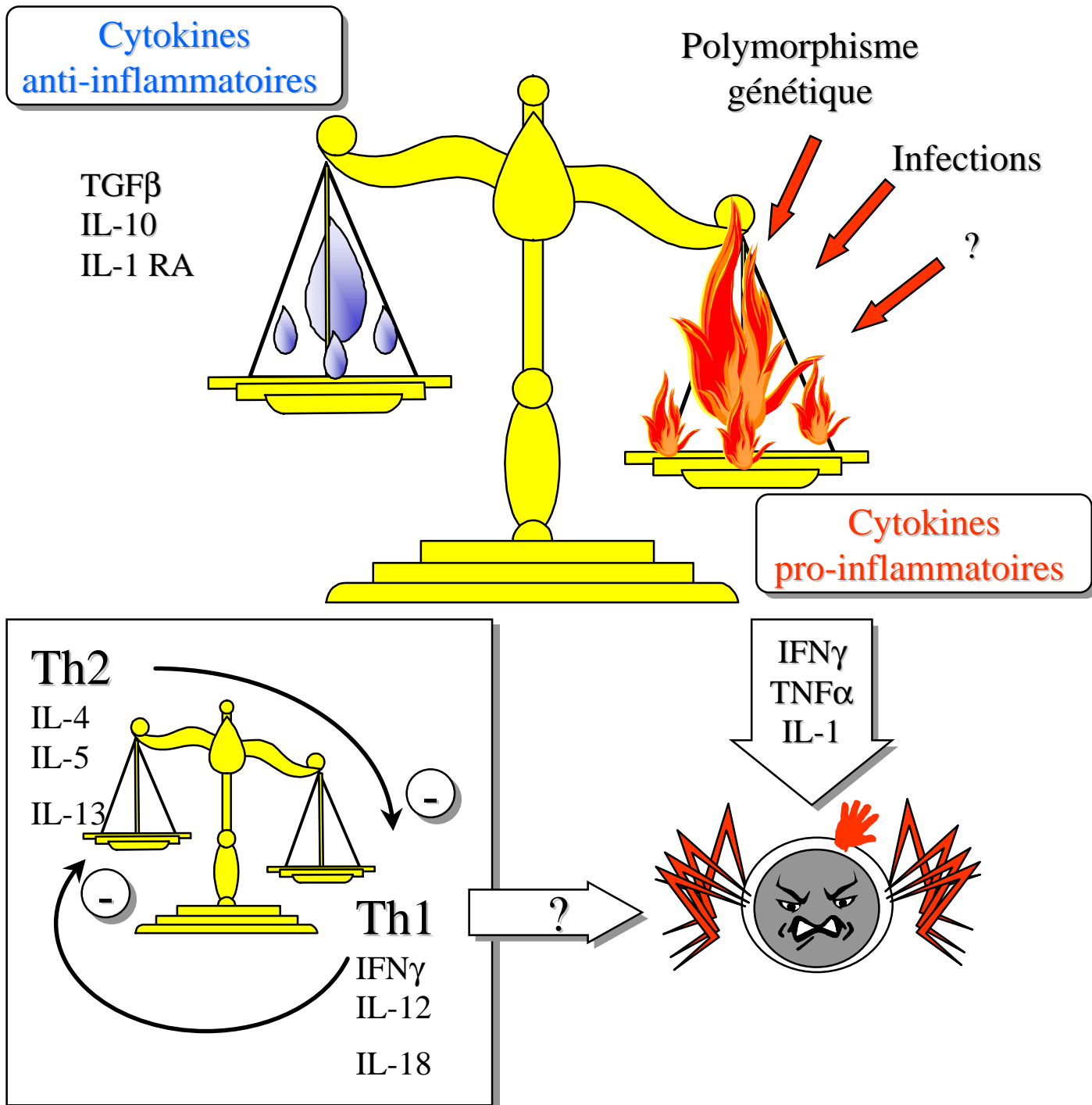


Emergence de l'auto-réactivité

Auto-immunité

Rôle des systèmes de régulation

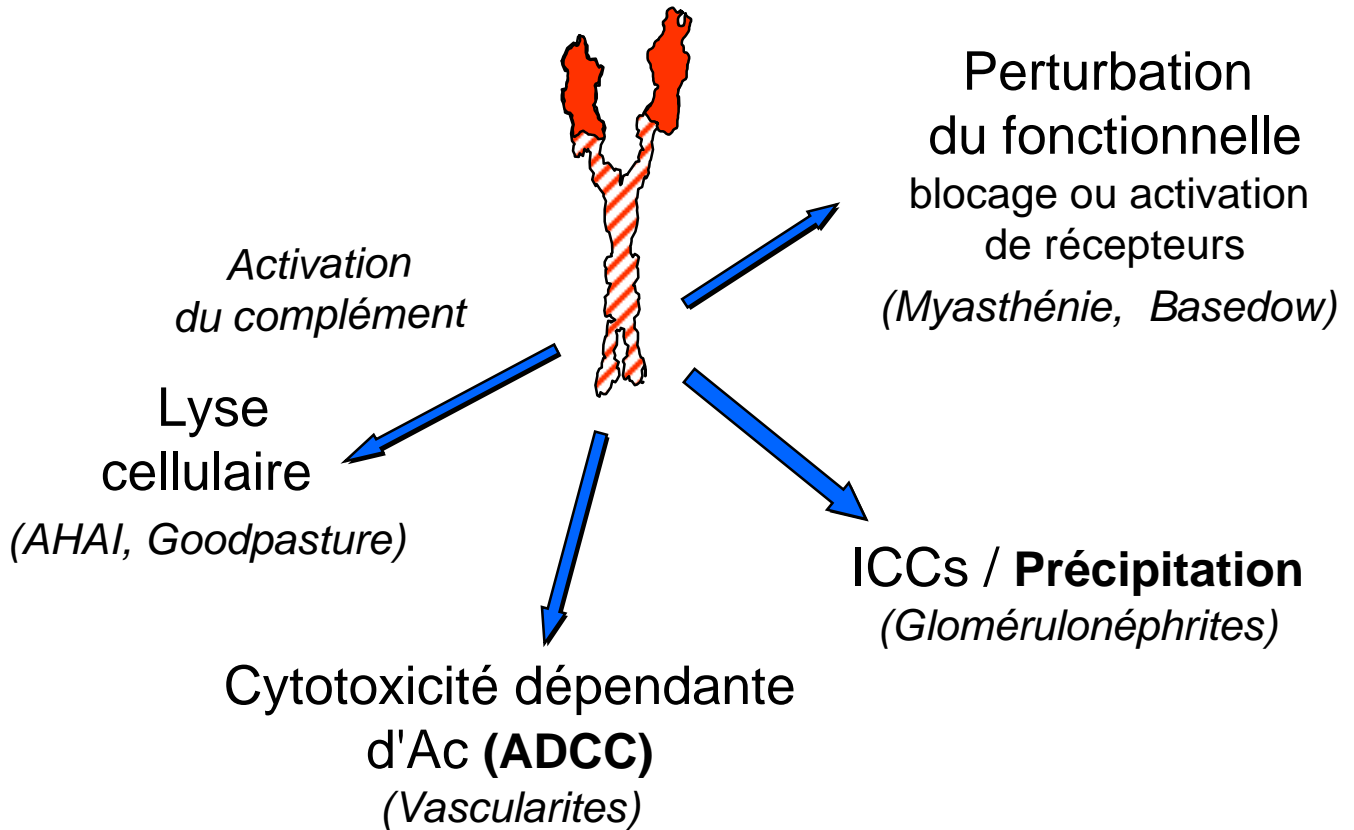
Le balance des cytokines



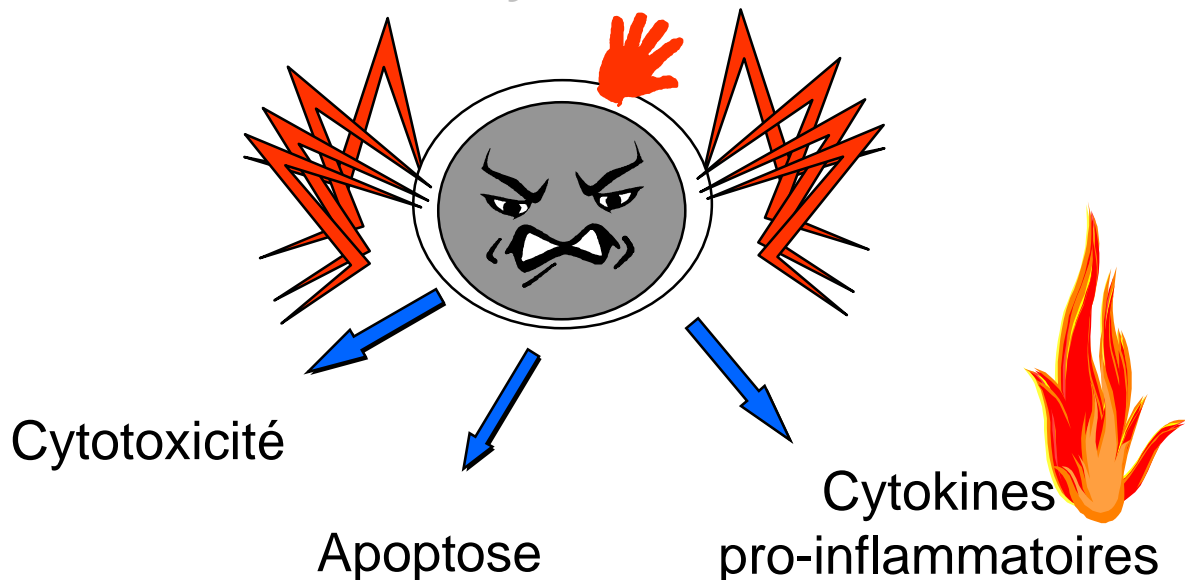
Auto-immunité

Mécanismes effecteurs

Auto-Ac pathogène

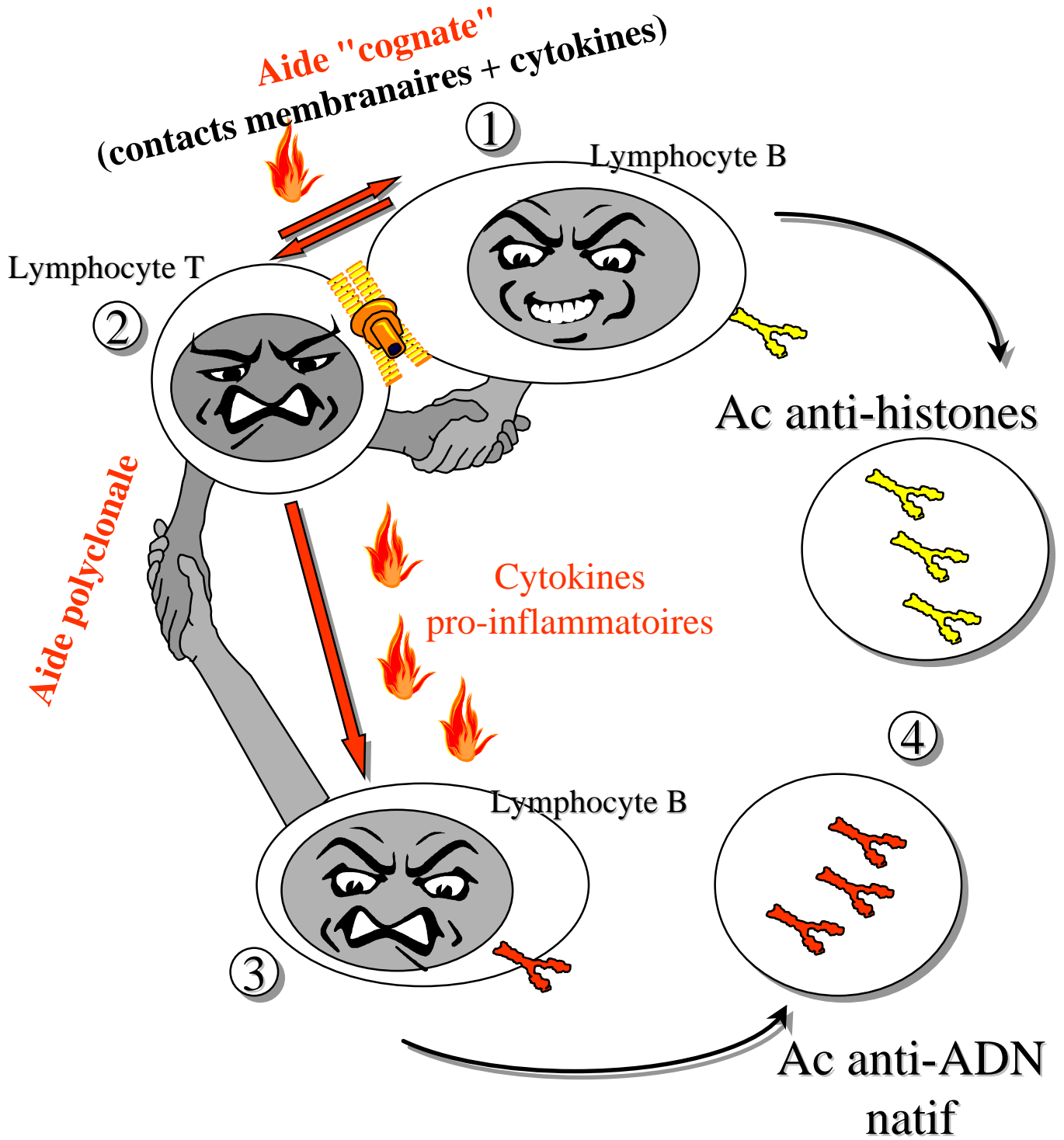


Lymphocyte T auto-réactif



Auto-immunité

Coopération T - B auto-réactifs



AutoAc

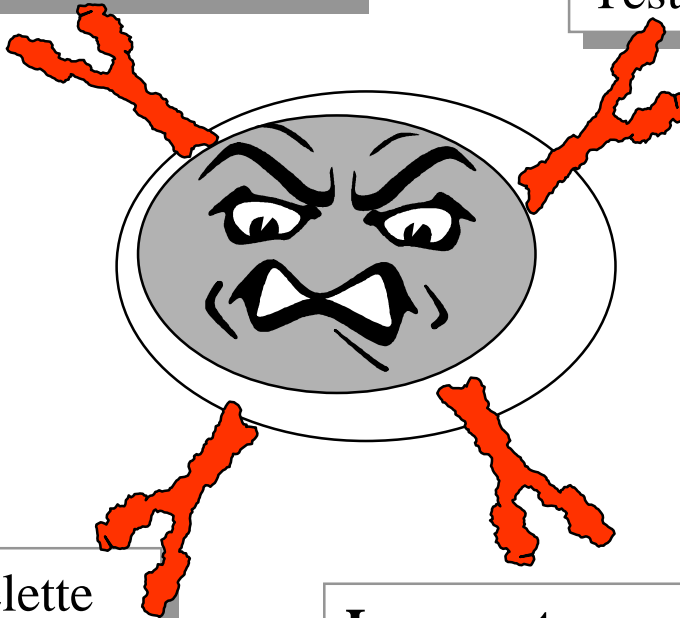
Plaquettes

Thrombopénies
(gp IIb IIIa)

Hématies : Ag li

AHAI

Test de Coombs direct



Cytosquelette
HSP
Ubiquitine
Ribosomes
Mitochondries
Golgi
...

Leucocytes

Leucopénies

leucocyte-agglutination,
lymphocytotoxines...)

PNN : ANCA

(Vascularites)

MPO, PR3

AutoAc

Complément

C1q
C3 convertase
(C3 nef : facteur néphritique)

Cytokines

Facteur rhumatoïde (FR)

Waler Rose
Polyarthrite rhumatoïde
Autres

Fc IgG

Cibles moléculaires

Ag nucléaires

- ADN LED
IFI, Crithidia Luciliae
Test de Farr, ELISA
- ARN
- Histones LED induit
- Centromères CREST
- Lamine
- Ag nucléaires solubles
 - Sm : LED (30%)
 - RNP : Connectivites mixtes
 - SSa SSb : Syndrome de Gougerot Sjögren
 - Scl70 : Sclérodemie
 - Jo1 : Polymyosite

LDL Oxydés

→ athérosclérose

"Phospholipides"

- Cardiolipine VDRL (+) TPHA (-) , ELISA
- Co facteur : β 2 GP1
- Anti- coagulant circulant
= **SAPL**
LED - Thrombopénie, thromboses,
avortements à répétition
(Hémopathies, infections)

Auto-immunité Diagnostic

Contexte clinique / Age +++

Titre +++

Multiple Tests :

Immunofluorescence indirecte
Immunoprécipitation (Ouchterlony)
ELISA/ Immuno-dots
Immuno-transfert (Western Blot)
...

AAc

=

Marqueurs de MAI

Valeur
prédictive

Spécificité

Sensibilité

Variables

→ Diagnostic
→ Évolution

Prudence !

Auto-immunité

Thérapeutique

