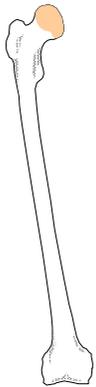
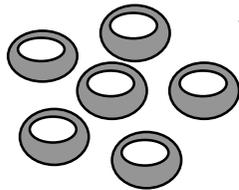


# Origine des cellules auto-réactives



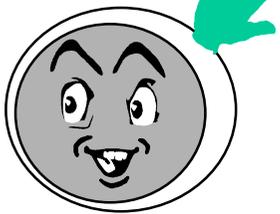
Site de production = moelle osseuse



Précurseurs des lymphocytes T  
ou des lymphocytes B

Production des récepteurs  
pour l'Ag

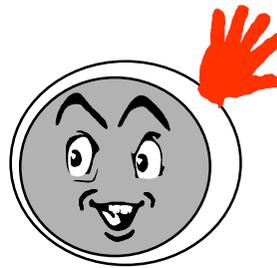
Récepteur pour l'Ag



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

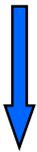
+++

# Contrôle des cellules auto-réactives

(1)

Mécanisme de tolérance centrale

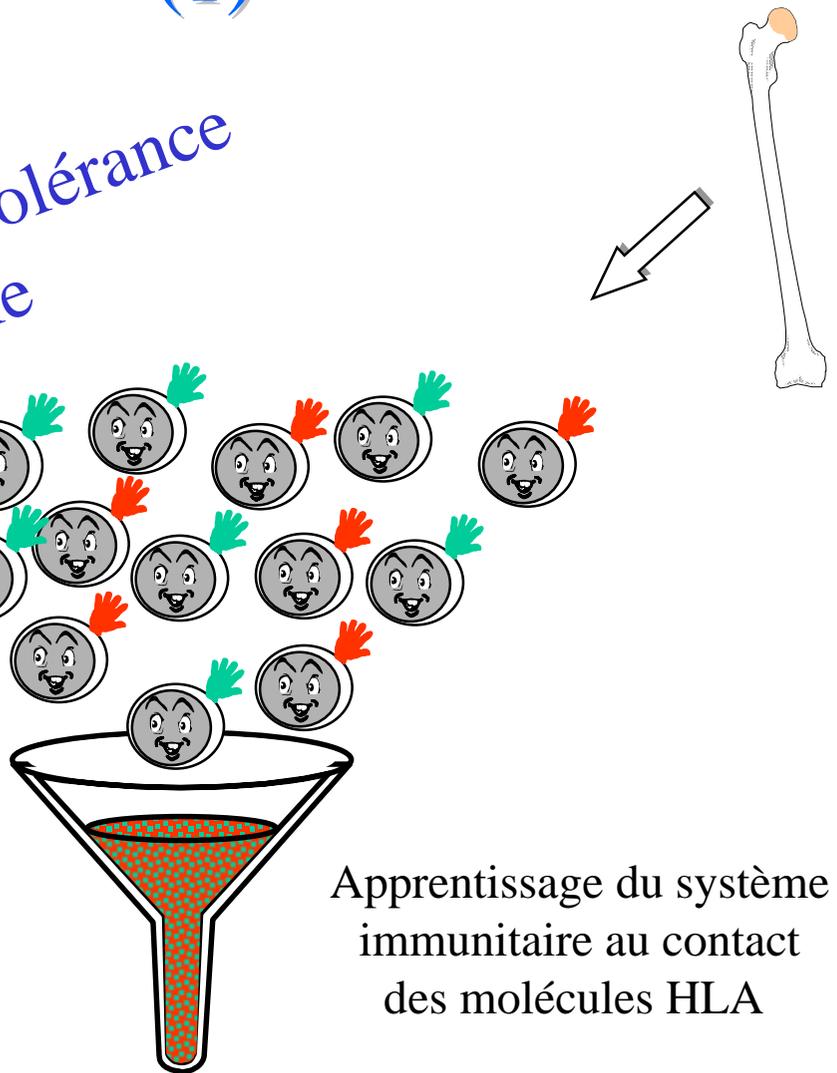
Éducation thymique



Élimination physique des cellules auto-réactives

=

**Délétion clonale**



Apprentissage du système immunitaire au contact des molécules HLA



Lymphocyte "xéno-réactifs"



Lymphocyte "auto-réactif"



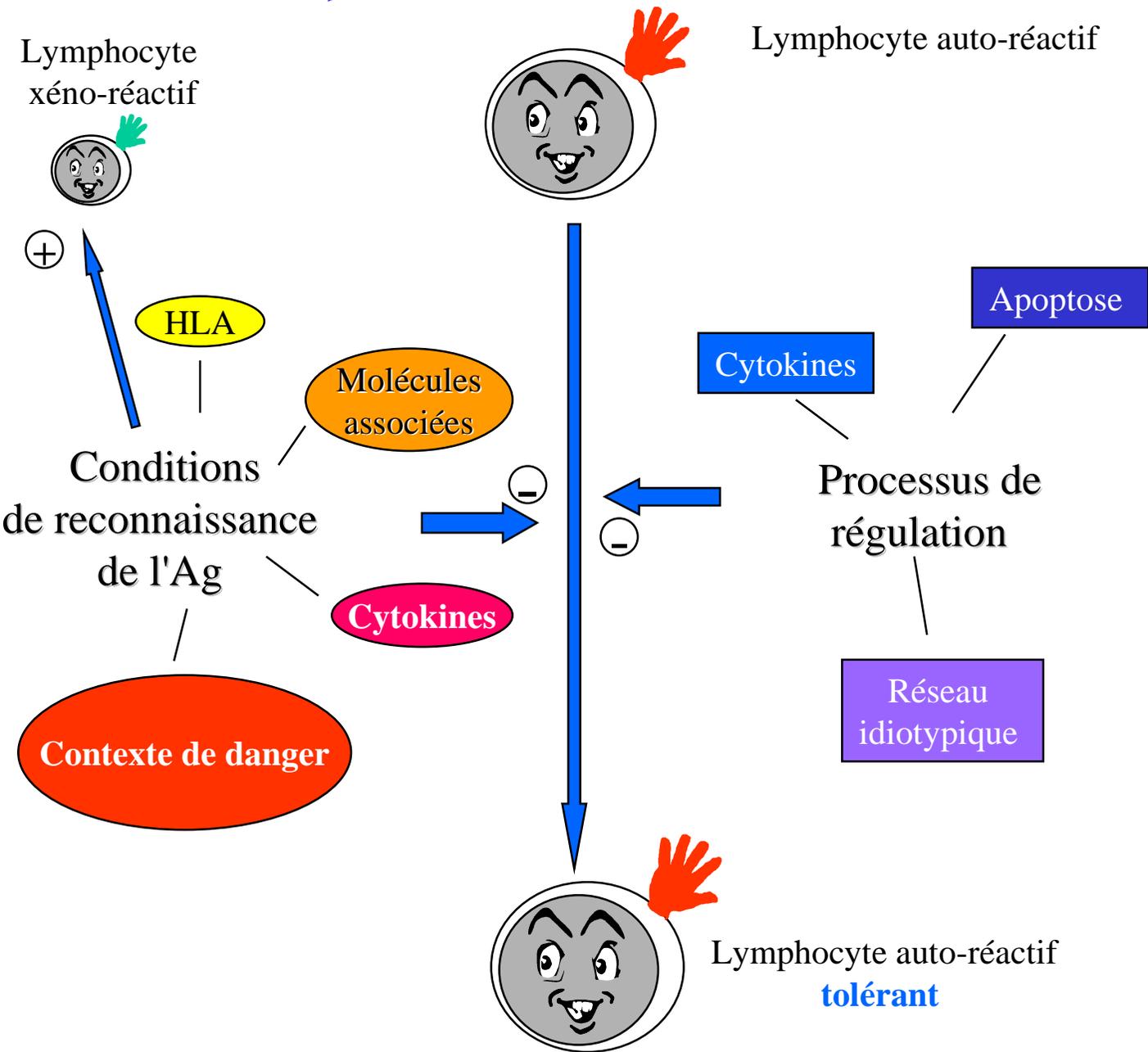
**Le filtre central est insuffisant :**

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

# Contrôle des cellules auto-réactives

(2)

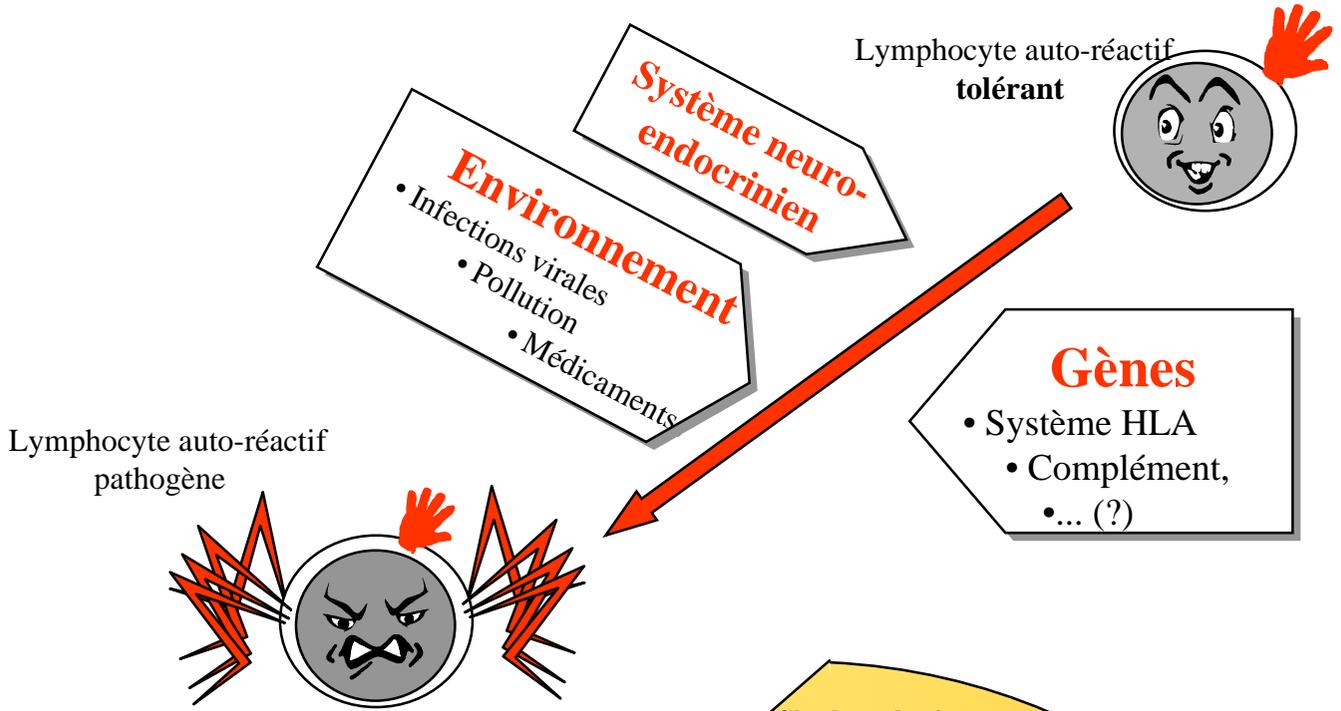
## Mécanisme de tolérance périphérique



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

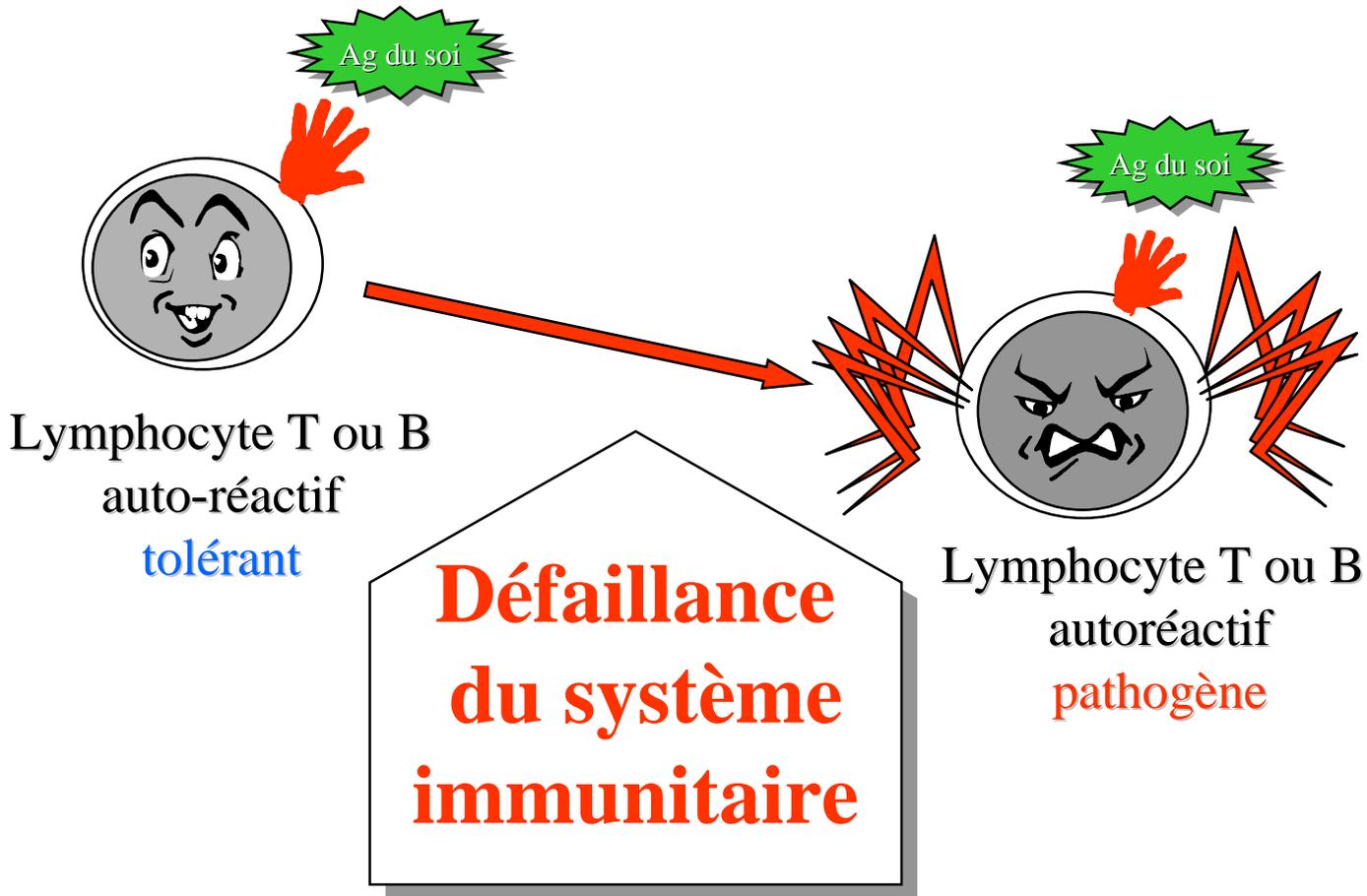
### Articulations, peau, reins, ...

Polyarthrite rhumatoïde  
Dermato-polymyosite  
Sclérodermie  
Lupus  
Connectivites mixtes

### Effecteurs



# Auto-immunité



## Tolérance

- Apoptose
- Anergie

## Reconnaissance

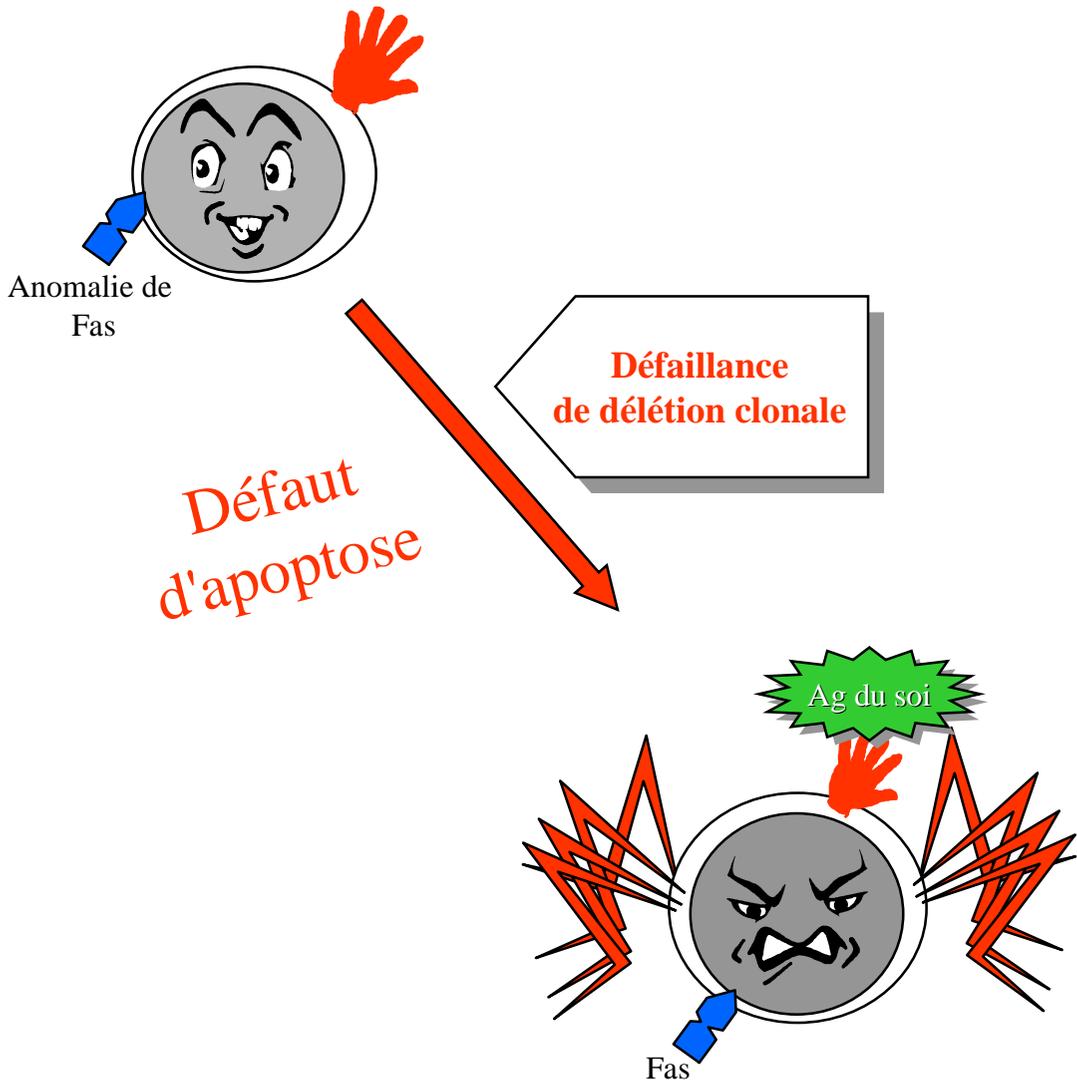
- HLA
- Ag

## 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



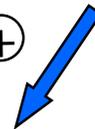
### Fonctions du HLA

- 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 $\beta$  AA en 57 Asp<sup>-</sup>

DQ $\alpha$  AA en 52 Arg<sup>+</sup>

HLA DR4 : **Polyarthrite rhumatoïde**

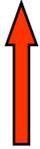
DRB1 0101, 0404, 0405

# Auto-immunité

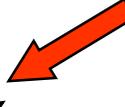
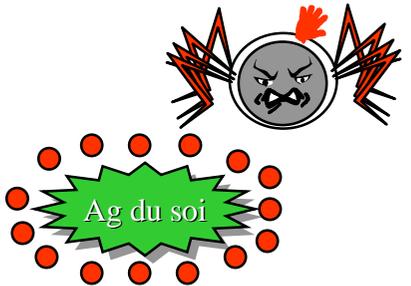
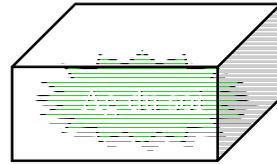
## Rôle de l'auto-Ag



Présenté  
(apoptose)

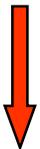


"Soi ignoré"



"Soi mimé"

Mimétisme  
moléculaire



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

Rupture des barrières naturelles



Ag Soi "exclu"  
sites protégés

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



"Soi modifié"

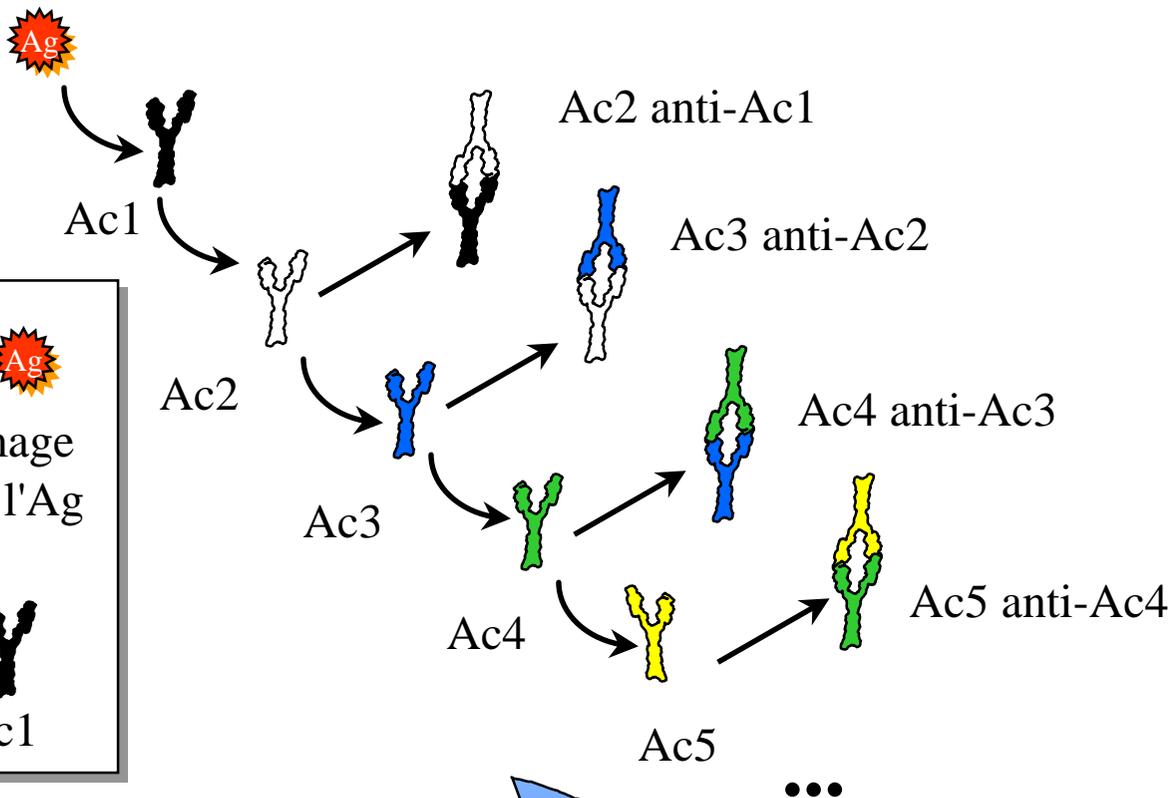


Médicaments  
(Alpha méthyl Dopa)

# Auto-immunité

## Rôle des systèmes de régulation

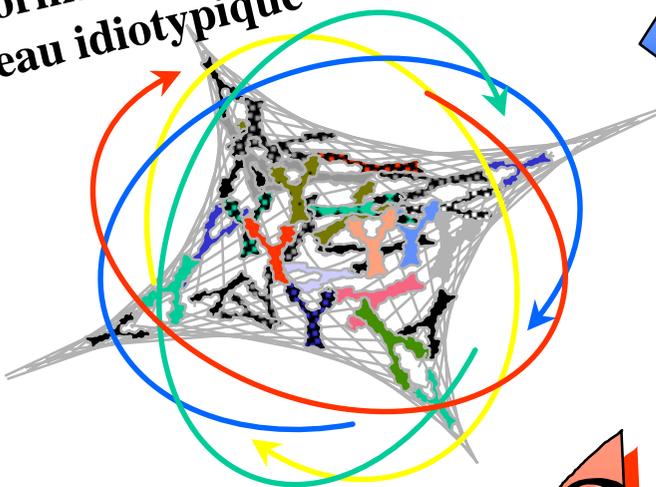
### Le réseau idiotypique



Ac2 = image interne de l'Ag

Ac3 ≈ Ac1

Formation du réseau idiotypique



Rupture de l'homéostasie

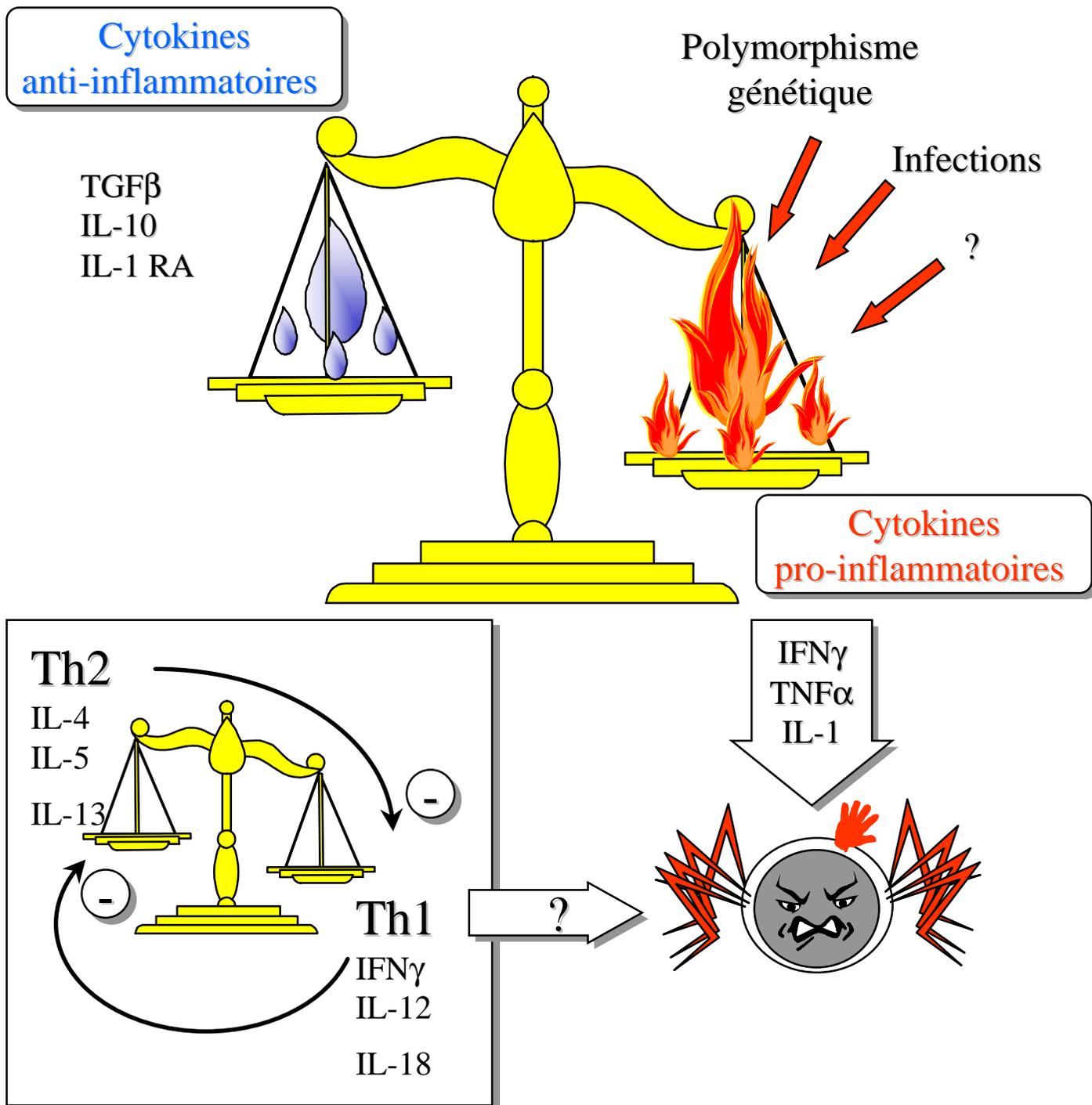


Emergence de l'auto-réactivité

# Auto-immunité

## Rôle des systèmes de régulation

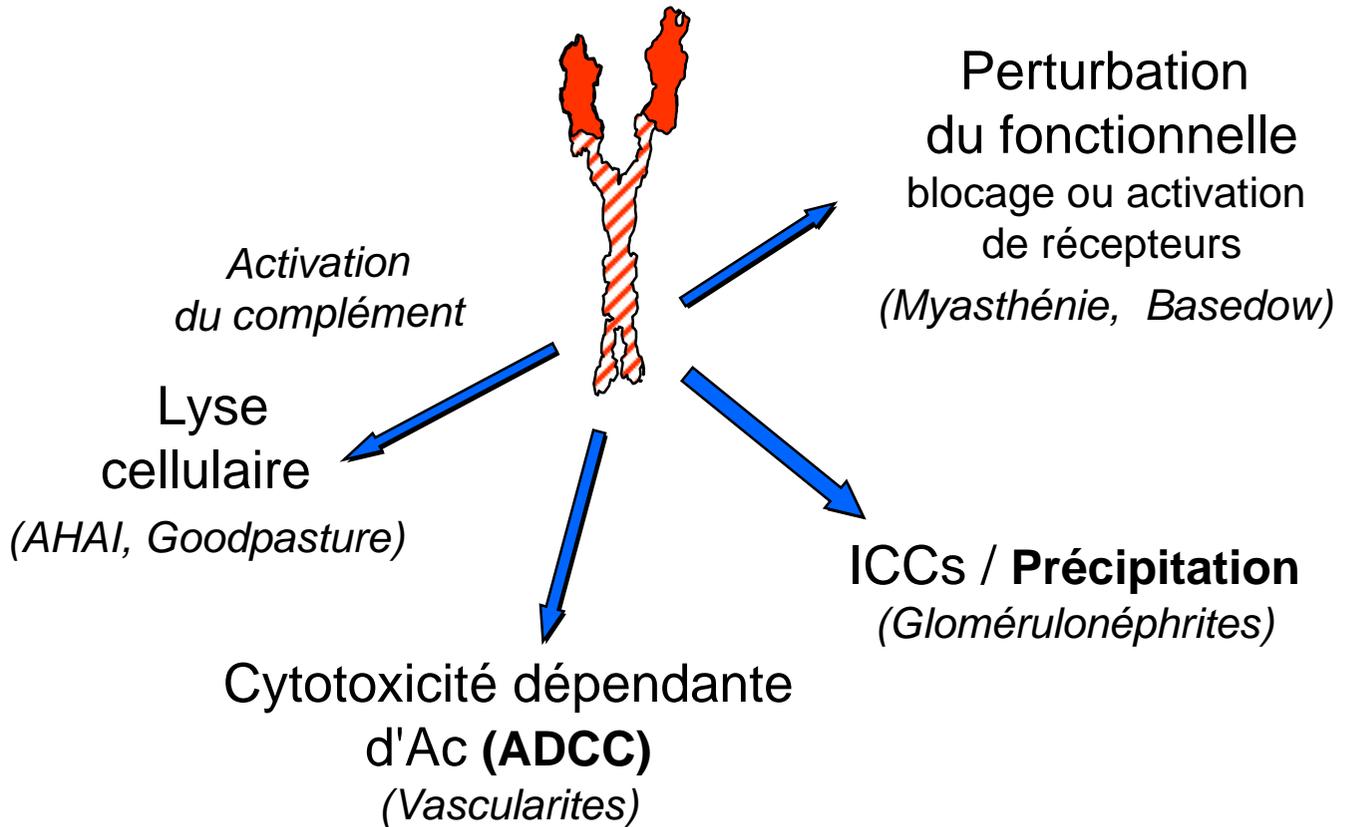
### Le balance des cytokines



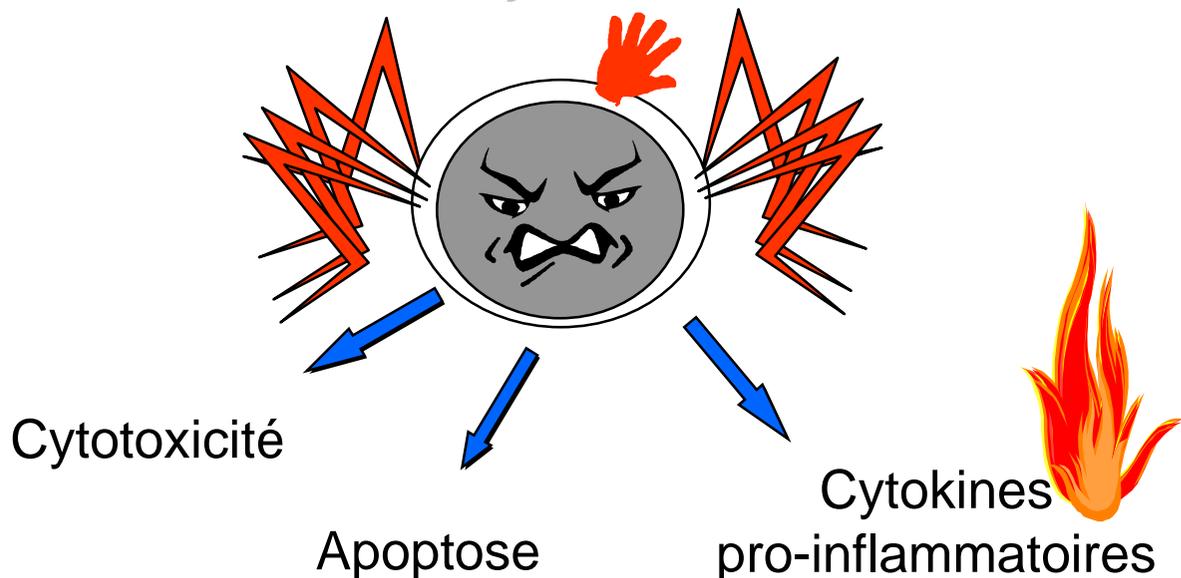
# Auto-immunité

## Mécanismes effecteurs

### Auto-Ac pathogène

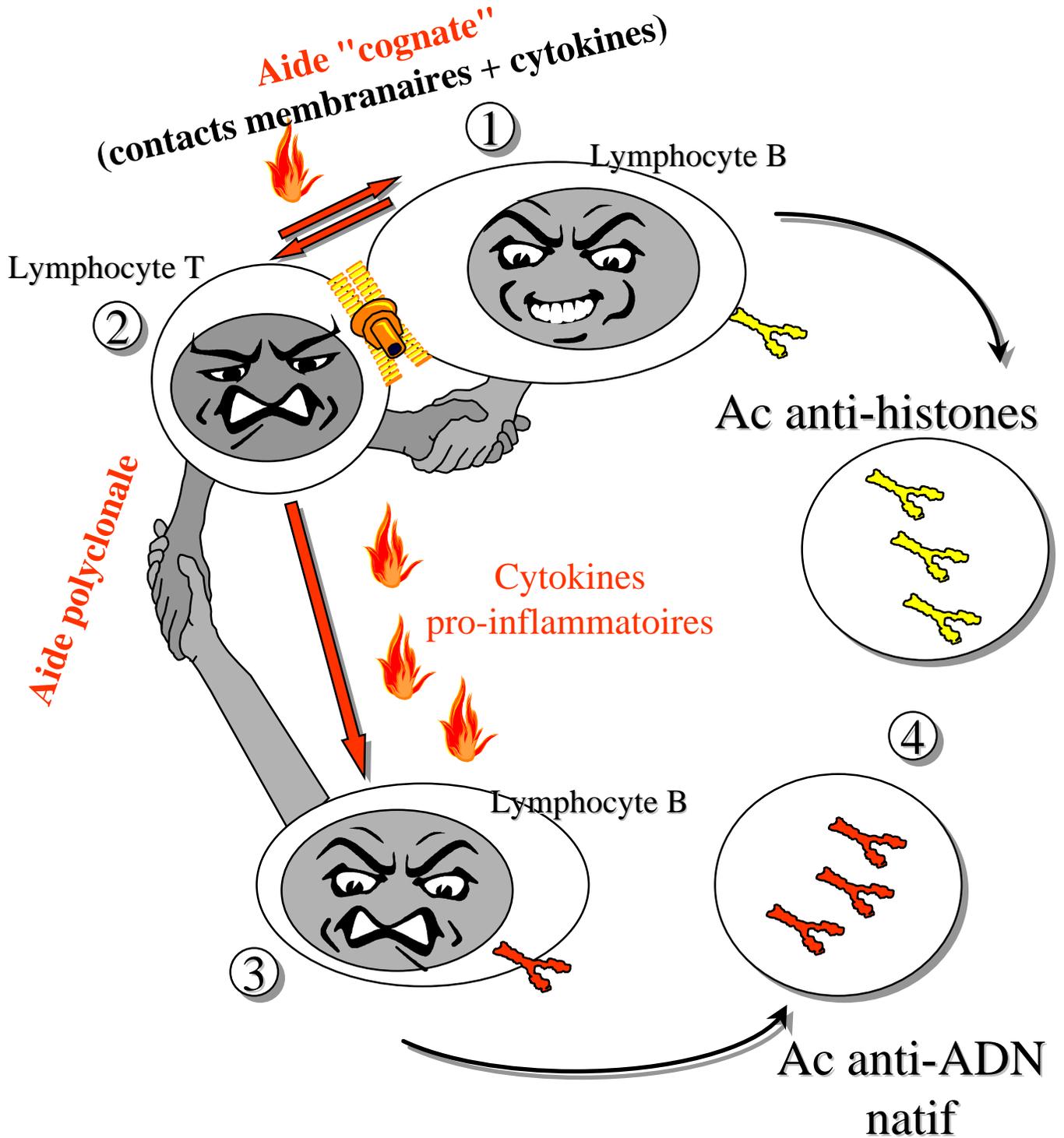


### Lymphocyte T auto-réactif



# Auto-immunité

## Coopération T - B auto-réactifs



# AutoAc

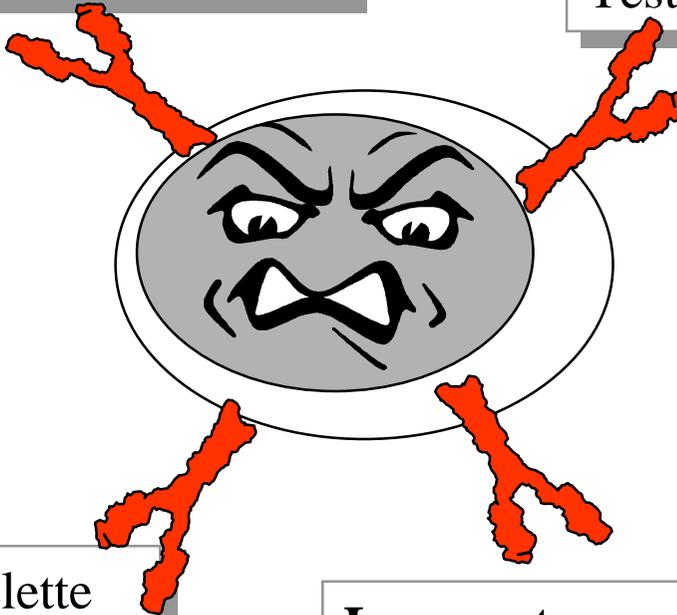
## Plaquettes

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 :  $\beta$ 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**

=

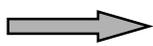
**Marqueurs de MAI**

Valeur  
prédictive

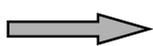
Spécificité

Sensibilité

Variables



Diagnostic



Évolution

**Prudence !**

# Auto-immunité

## Thérapeutique

