Physiopathologie de l'autoimmunité

Pr. Sophie Caillat-Zucman
Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Robert Debré
et INSERM U986
sophie.caillat@inserm.fr

Définition du concept d'auto-immunité

- Tolérance = capacité du SI à ne pas s'activer vis-à-vis des antigènes du soi (autoantigènes). Permet d'éviter les réactions d'autoimmunité.
- La rupture des mécanismes de tolérance conduit à l'action pathogène du SI vis à vis des constituants naturels de l'organisme, et à l'apparition de MAI
- Le type de MAI dépende de la nature de l'autoantigène:
  - spécifique d'organe (ex: cellules beta pancréatiques)
  - ou systémique (ex: chromatine)

Autoréactivité et tolérance au soi

1. L'autoréactivité (et donc l'autoimmunité) est inhérente à l'extrême diversité du répertoire des récepteurs d'Ag des Ly T (TCR) et B (BCR), et donc au mécanisme central de la réponse adaptative
2. Les mécanismes de sélection positive des LyT (thymus) impliquent une certaine reconnaissance du soi (CMH)
3. Les LyT CD4+ jouent un rôle majeur et central dans la réponse immune y compris la réponse AI
4. Les mécanismes de tolérance au soi concernent donc avant tout les LyT CD4+ (délétion, anergie, cellules T régulatrices)

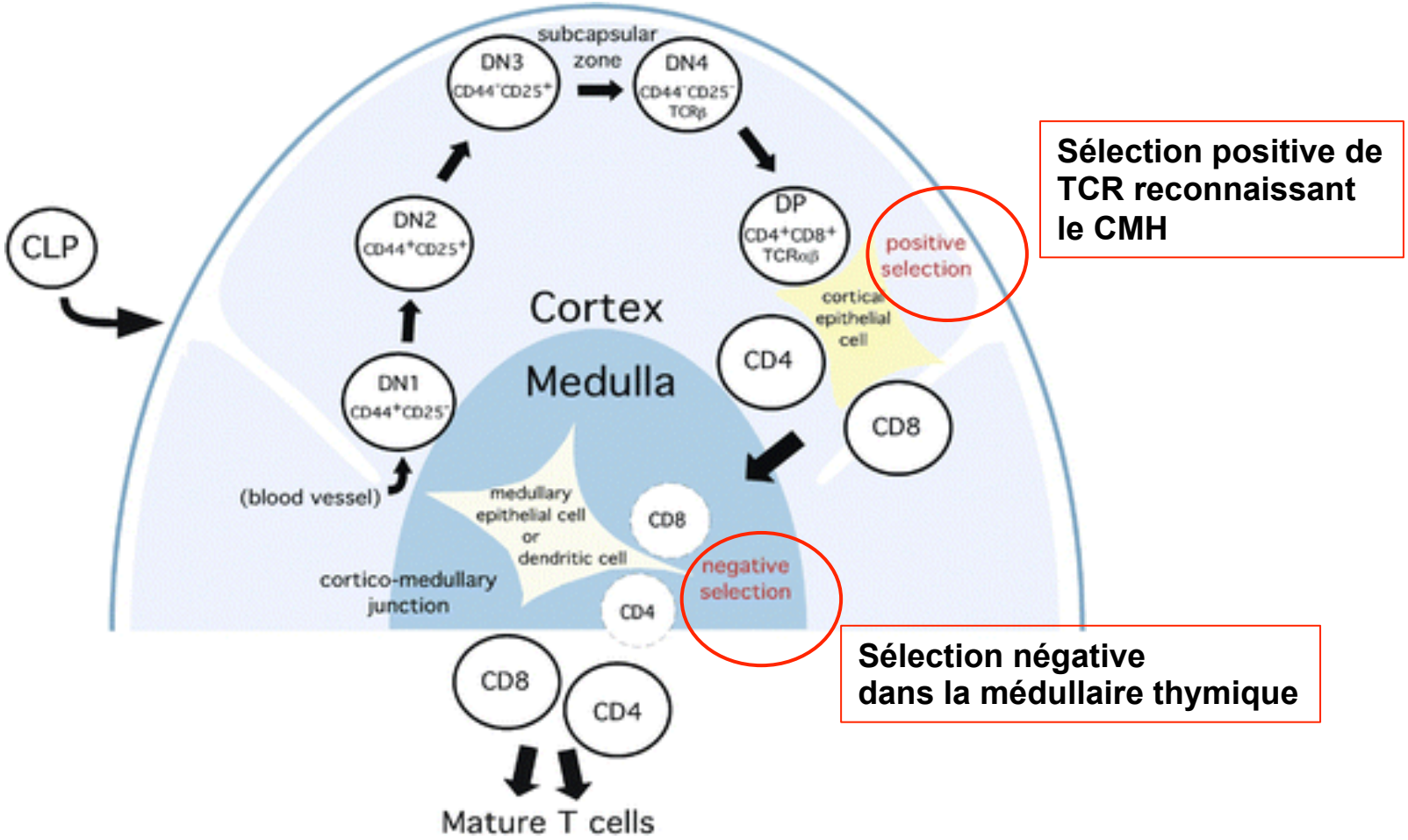
A/ Mécanismes de tolérance

- Plusieurs points de contrôle indépendants et successifs (checkpoints)

- **Tolérance centrale**

- **Tolérance périphérique**
  - Ignorance
  - Anergie
  - Délétion clonale
  - Régulation
  - Suppression

1- Mécanismes de la tolérance centrale des lymphocytes T



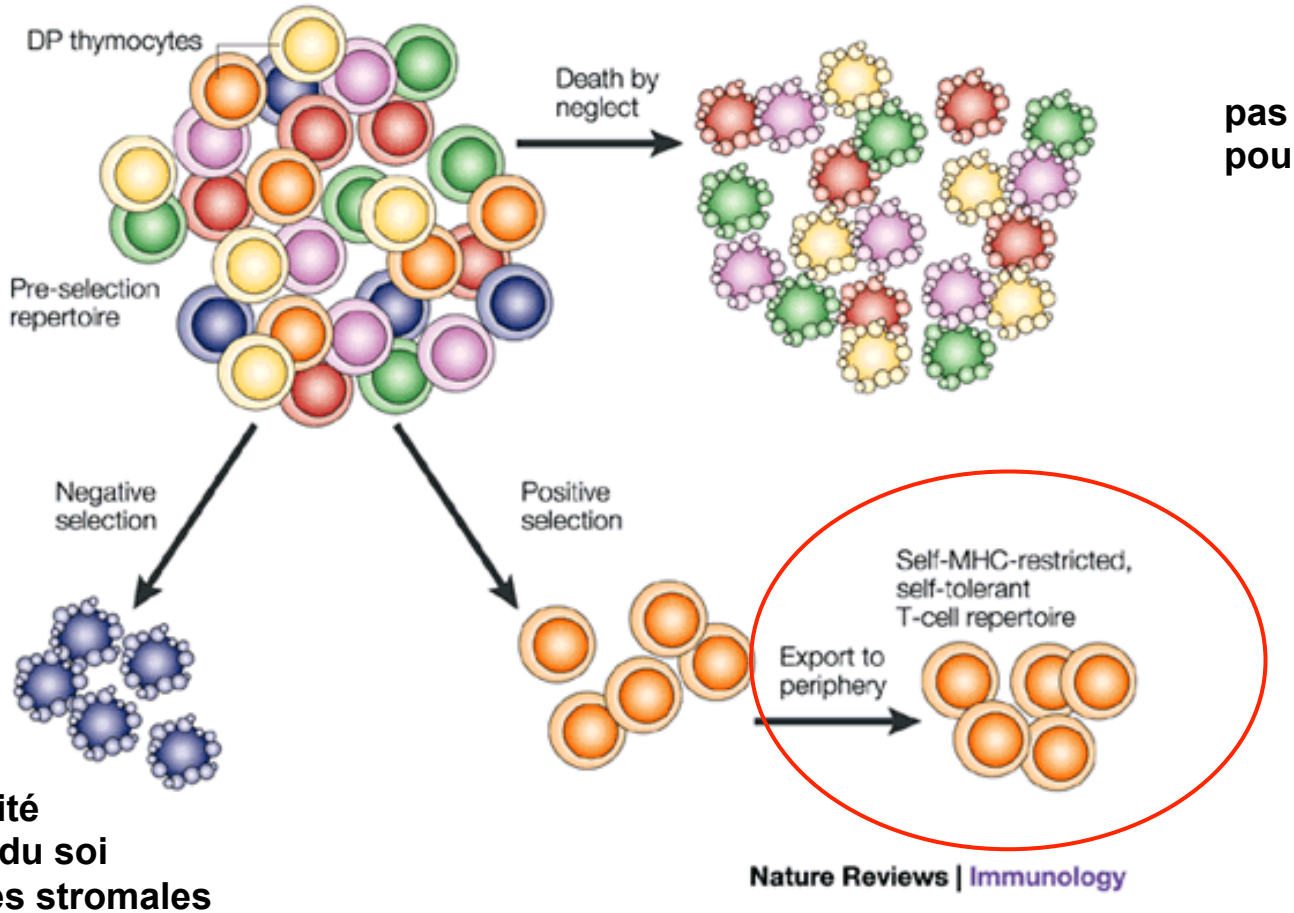
Sélection positive de TCR reconnaissant le CMH

Sélection négative dans la médullaire thymique

Gènes du TCR se réarrangent de manière aléatoire lors de différenciation thymique

⟶ risque de TCR autoréactifs

Sélection thymique des lymphocytes T



pas de signal 1 pour le TCR

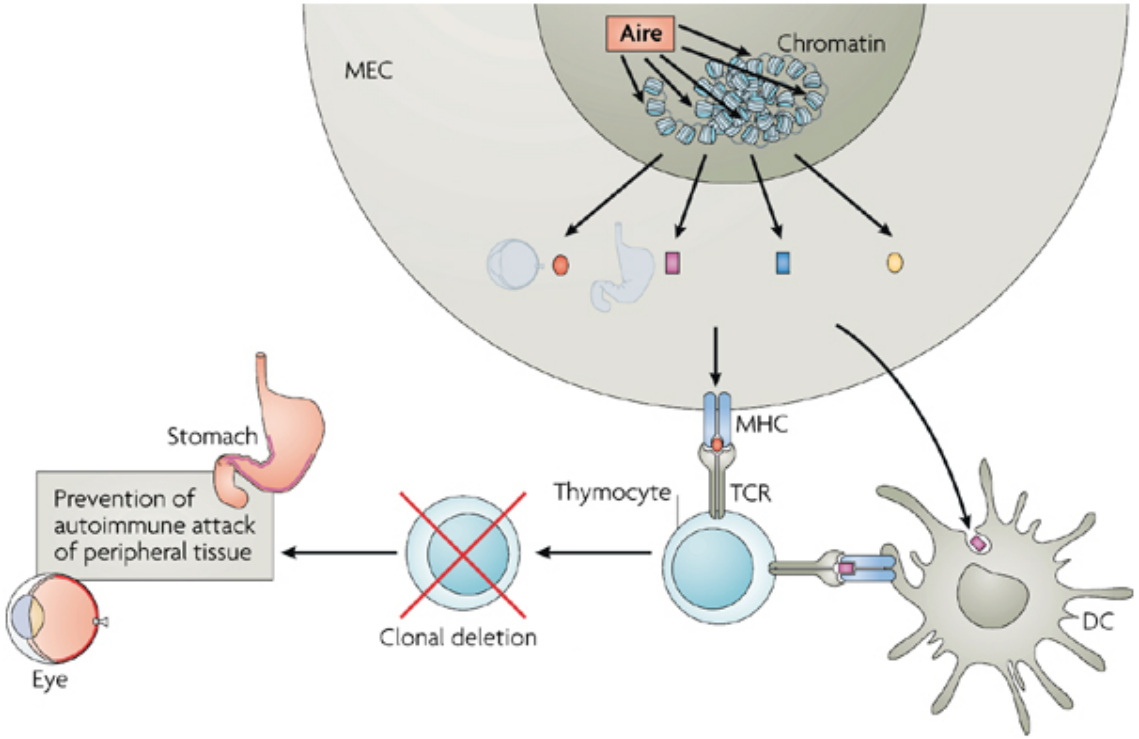
TCR de haute affinité pour CMH/peptide du soi exprimé sur cellules stromales

Sélection négative des lymphocytes T

- Mort par apoptose des Ly T immatures qui reconnaissent avec FORTE affinité un Ag du SOI, présenté sous forme d'un peptide lié à une molécule du CMH

- Les Ag du soi qui induisent une sélection négative sont présents à concentration élevée :
  - protéines plasmatiques
  - protéines cellulaires courantes
  - protéines spécifiques tissulaires

Rôle de AIRE (AutoImmune Regulator) dans l'expression thymique d'Ag spécifiques de tissus

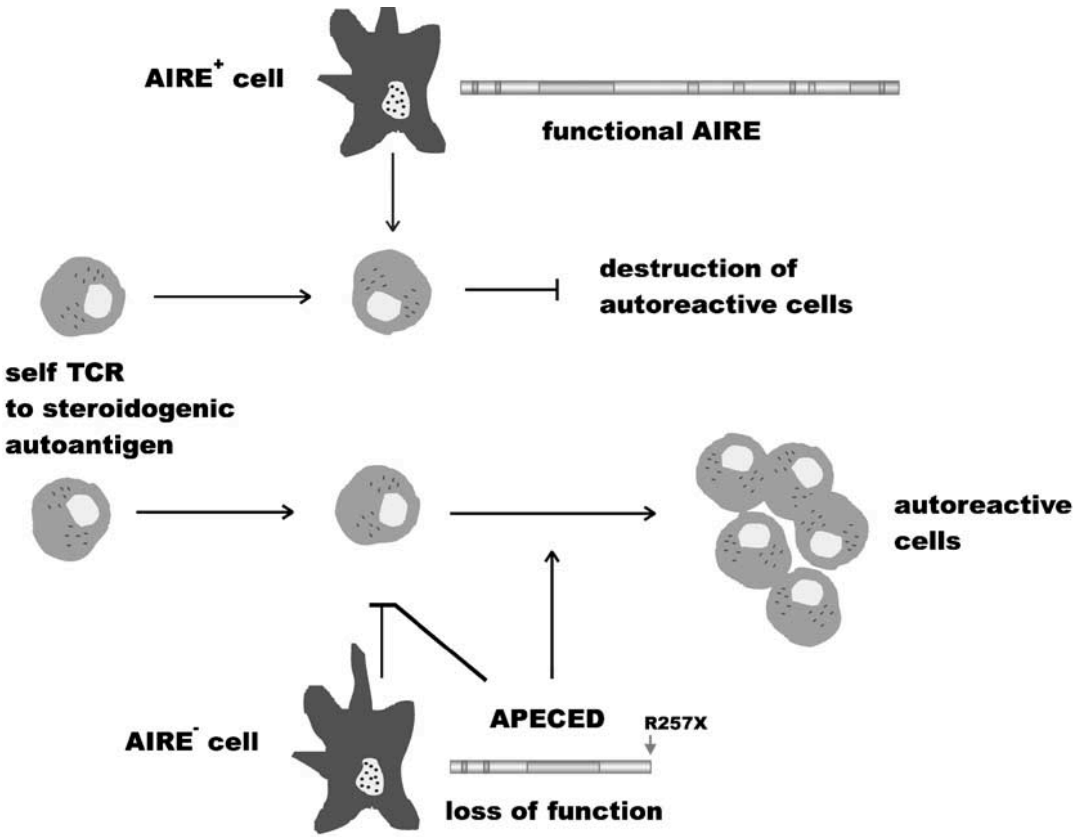


AIRE = facteur de transcription responsable de l'expression thymique d'Ag qui sont fortement exprimés dans différents tissus

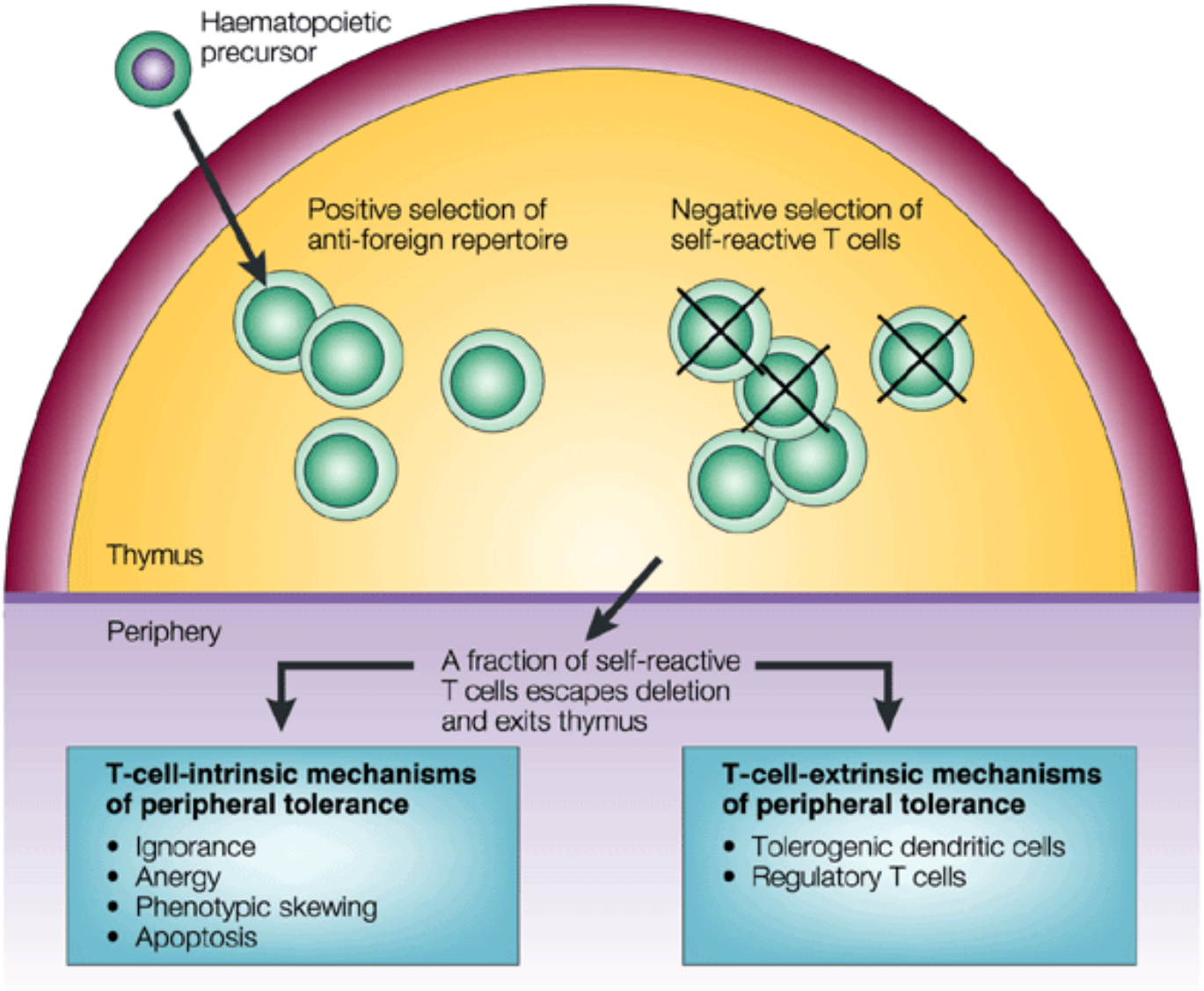
Expression de AIRE par les cellules épithéliales thymiques MEDULLAIRES

Mutations dans le gène AIRE

- Absence d'expression AIRE: Ly T échappent à la sélection négative
- Syndrome auto-immun rare APECED: Polyendocrinopathie auto-immune de type 1
  - Candidose chronique
  - Hypoparathyroïdisme
  - Insuffisance surrénalienne

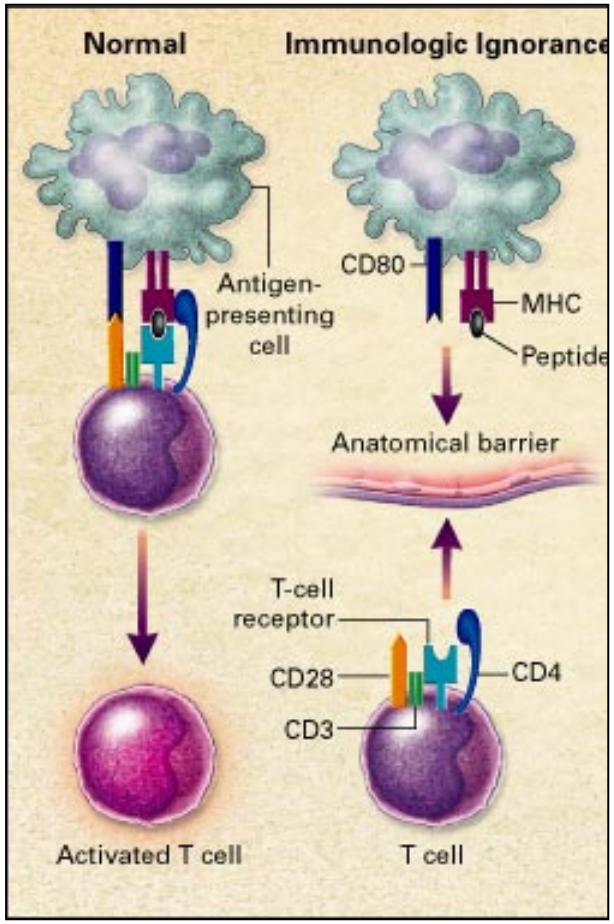


Certains Ly T autoréactifs échappent à la sélection négative et passent en périphérie



Nature Reviews | Immunology

2- Mécanismes de la tolérance périphérique T: a) Ignorance

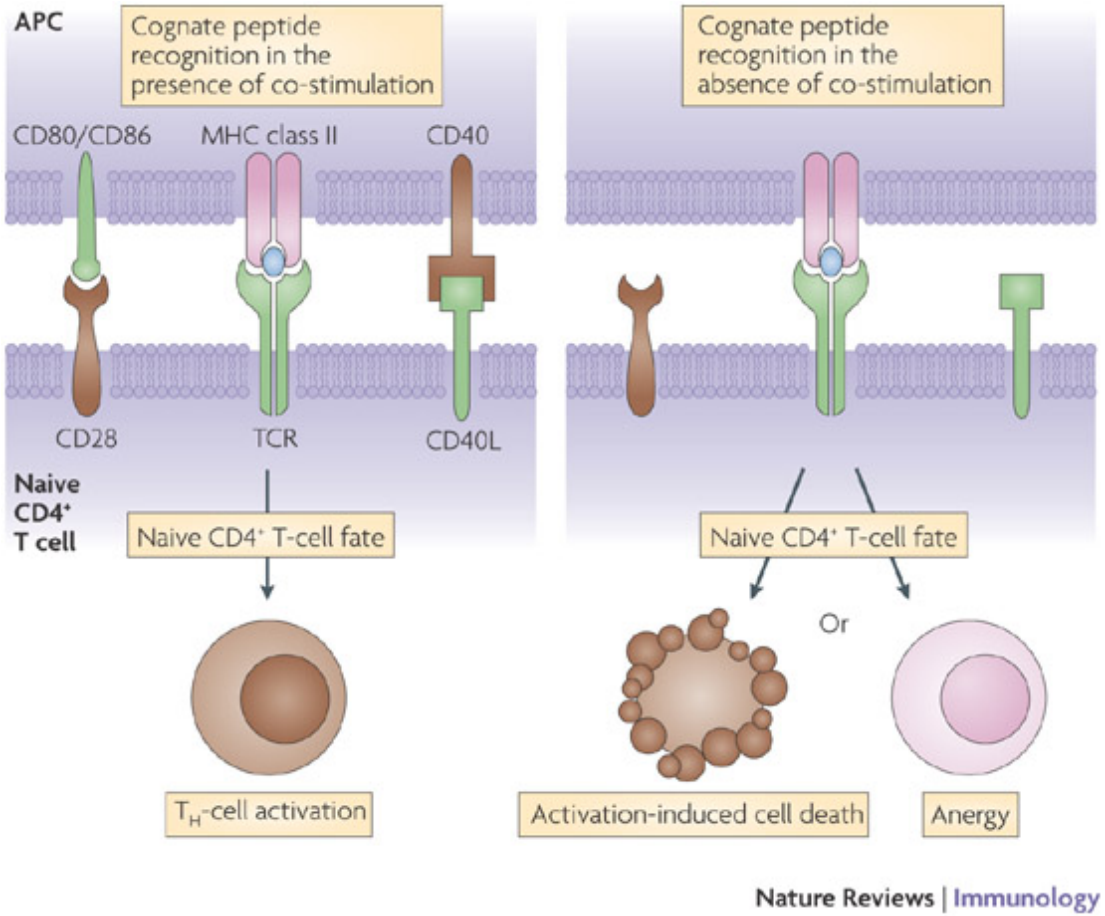


En situation normale, LyT autoréactifs ignorent (ne « voient » pas) leur Ag spécifique

- pas d'accès au site anatomique
  (= sites immuns privilégiés: cerveau, œil, testicules)
- concentration faible d'Ag (myocarde)

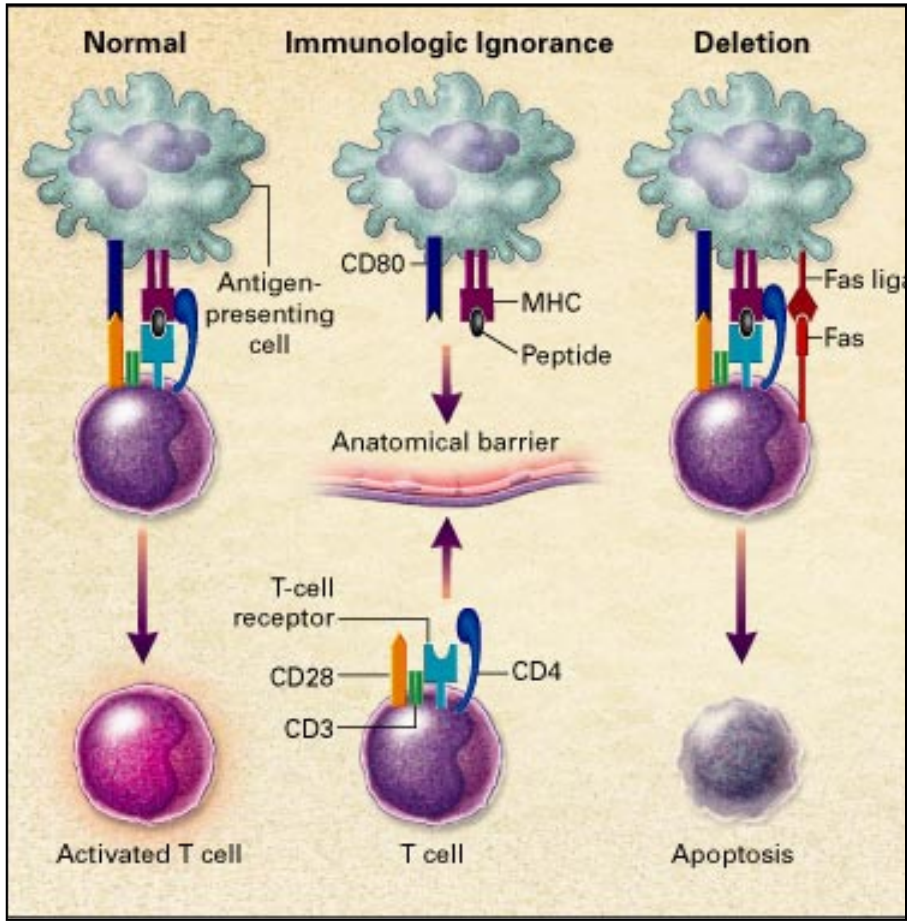
Ignorance peut être levée (activation T) si effraction du site (œil), ou libération de grande quantité d'Ag (infarctus)

2- Mécanismes de la tolérance périphérique T: b) anergie



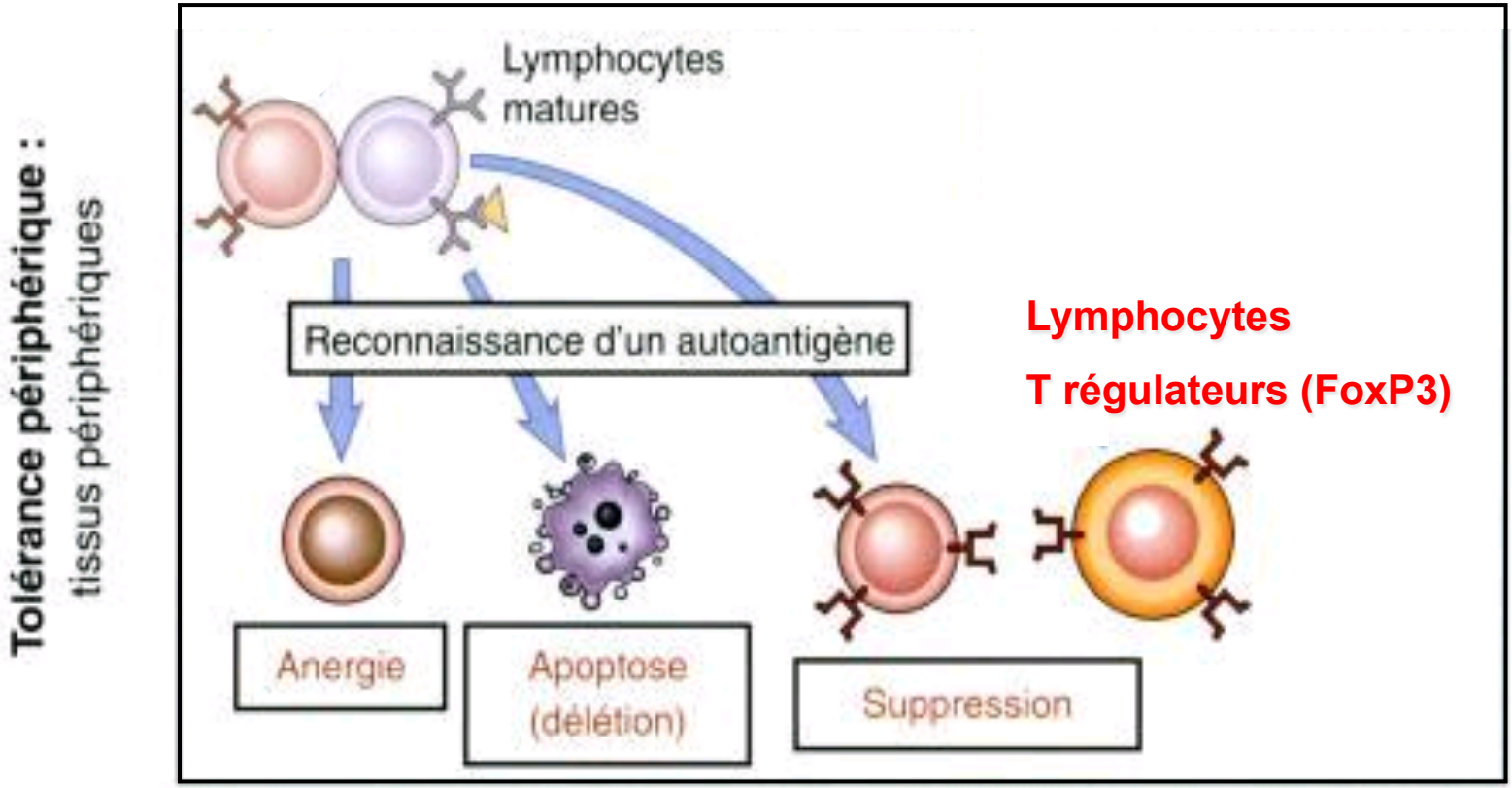
Absence de signaux de costimulation (signal 2) sur CPA immatures
Anergie peut être levée si forte concentration d'IL-2 (ex:réponse infectieuse)

2- Mécanismes de la tolérance périphérique T: c) apoptose induite par l'activation



Mort cellulaire induite par l'activation:
- nécessaire pour limiter la prolifération des T activés
- implique protéines proapoptotiques
- mutations Bcl-2, Fas
  → autoimmunité

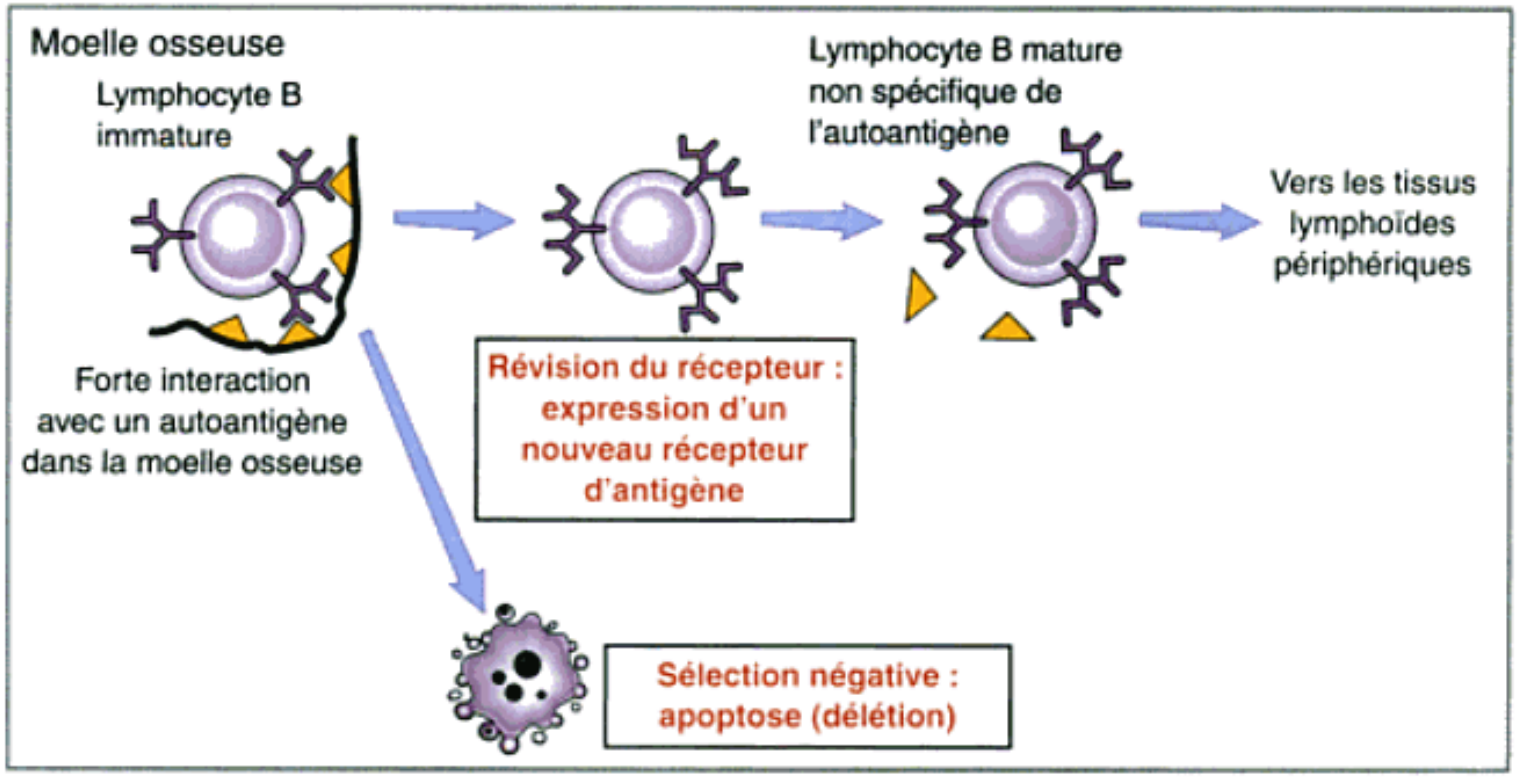
2- Mécanismes de la tolérance périphérique T: d) suppression par les LyT régulateurs



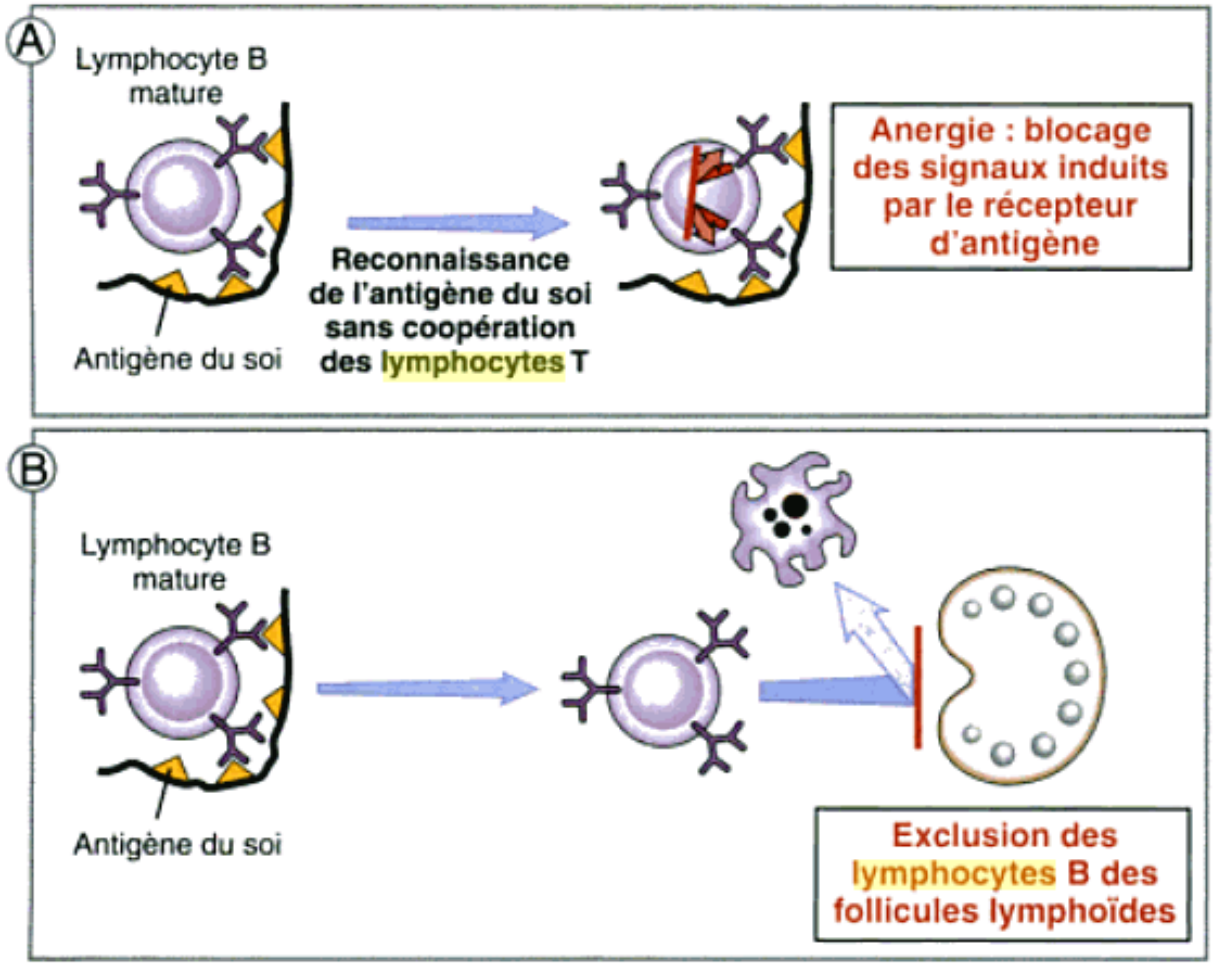
Défaut Treg par mutations Foxp3: syndrome IPEX

3- Tolérance centrale des lymphocytes B

2 mécanismes: ➡ Sélection Négative
➡ « Receptor Editing »



4- Tolérance périphérique des lymphocytes B:



B/ Auto-immunité
1- physiologique

- Présence de LT ou LB autoréactifs: caractéristique de tout organisme normal, non dommageable pour l'organisme

- Lymphocytes T autoréactifs
  - Présents chez tous les individus
  - TCR de faible affinité ayant échappé à la sélection négative
  - Tolérants en périphérie (ignorants, anergisés, supprimés)
  - Peuvent être activés dans certaines circonstances → MAI

- Lymphocytes B autoréactifs
  - Auto-anticorps naturels
  - Polyspécifiques, IgM, faible affinité

Auto-anticorps naturels

- Part importante des Ig circulantes
- Polyréactifs, ne dépendent pas d'une immunisation préalable
- IgM, faible affinité, gènes en configuration germinale
- Rôle dans les défenses contre les infections, élimination des GR sénescents
- Répertoire limité à un nombre restreint d'autoAg dominants
- Produits par une sous-population de LB CD5+

B/ Auto-immunité
2- Maladies auto-immunes

- Prévalence globale: 5 % (3ème cause de mortalité dans les pays industrialisés)
- Déterminisme multifactoriel:
  - Facteurs génétiques: gènes de prédisposition
  - Facteurs environnementaux
- Nécessite une rupture de tolérance aux Ag du soi (lymphocytes T CD4)
- Implique l'ensemble de la réponse immunitaire
  - Mécanismes effecteurs: auto-anticorps, lymphocytes T
- MAI très hétérogènes
- Evolution chronique

Classification des MAI

MAI spécifiques d'organe	MAI systémiques
Diabète de type I (cellules beta pancréatiques)	Polyarthrite rhumatoïde
Syndrome de Goodpasture (membrane basale glomérulaire)	Sclérodermie
Sclérose en plaque (myéline)	Lupus érythémateux disséminé Syndrome de Sjögren Polymyosite
Thyroïdite de Hashimoto Maladie de Basedow Maladie d'Addison Anémie hémolytique auto-immune Vitiligo Myasthénie	

Les MAI impliquent tous les acteurs de la réponse immunitaire

Maladie	Lymphocytes T	Lymphocytes B	Anticorps
Lupus érythémateux disséminé	Pathogènes Aide pour les LyB	Présentation Ag aux LyT	Pathogènes
Diabète type I	Pathogènes	Présentation Ag aux LyT	Présents Non pathogènes
Myasthénie	Aide pour les LyB	Production d'Ac	Pathogènes
Sclérose en plaque	Pathogènes	Présentation Ag aux LyT	Présents Rôle ?

MAI = Maladies chroniques

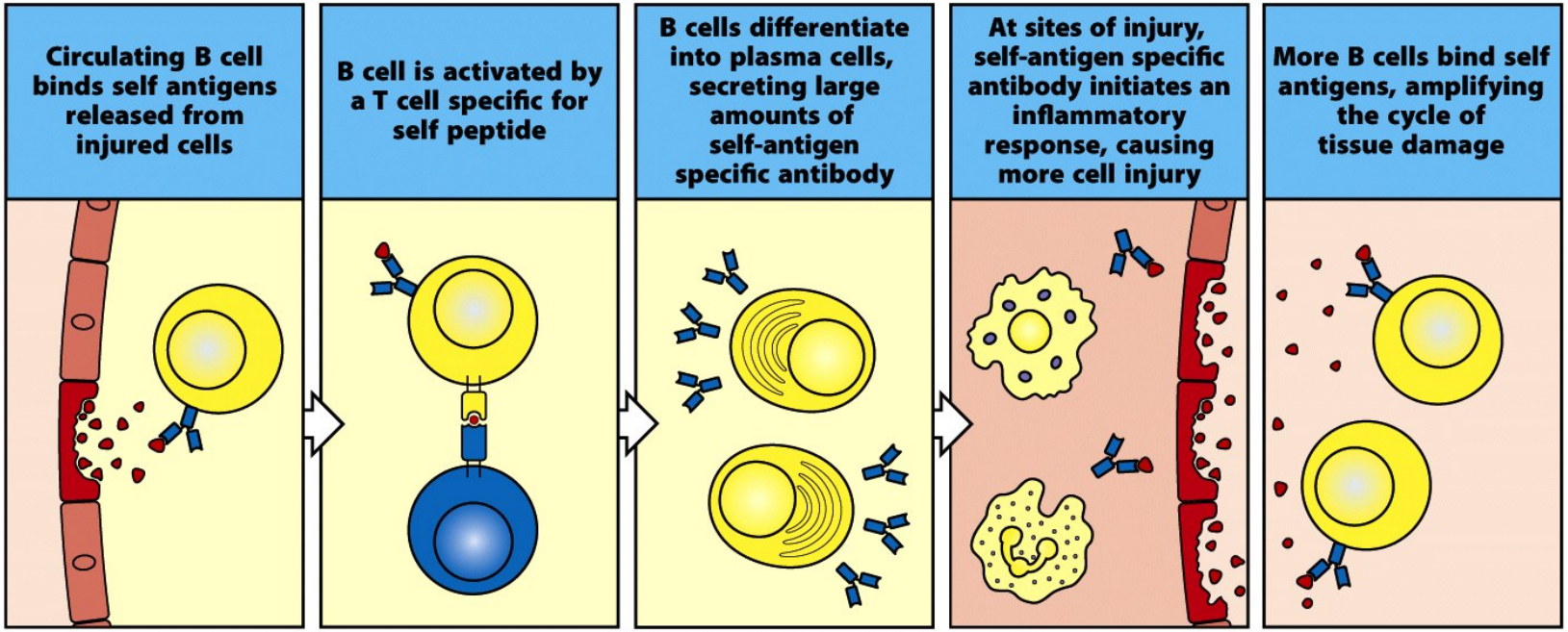


Figure 14-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

1. Stimulation chronique par l'auto-Ag qui ne peut être facilement éliminé
2. Libération/exposition de nouveaux auto-Ag (cryptiques) due à l'inflammation chronique ⇒ diversification de la réponse avec le temps = « epitope spreading »

Intérêt des modèles expérimentaux

- Permettent d'étudier différents facteurs prédisposant aux MAI:
  - Facteurs génétiques
  - Facteurs environnementaux
- Permettent:
  - Caractérisation des auto-Ac circulants
  - Etude des LyT auto-réactifs
  - Etude de la production de facteurs pro-inflammatoires (cytokines)
- Permettent d'étudier la contribution relative des :
  - LyT auto-réactifs
  - Auto-Ac

  par des expériences de transfert d'individu malade à individu sain

Modèles expérimentaux d'autoimmunité

- **Modèles de MAI spontanées:**
  - Syndrome lupique:
    - Souris NZB/W (F1)
    - Souris MRL/lpr
  - Diabète:
    - Souris NOD

- **Modèles de MAI induites:**
  - Thyroïdite auto-immune expérimentale:
    - injection de thyroglubuline associé à adjuvant de Freund
  - Encéphalomyélite aiguë expérimentale (EAE):
    - Injection d'un broyat de cerveau ou de protéine basique de la myéline (MBP) associé à adjuvant de Freund

Modèle animal d' EAE

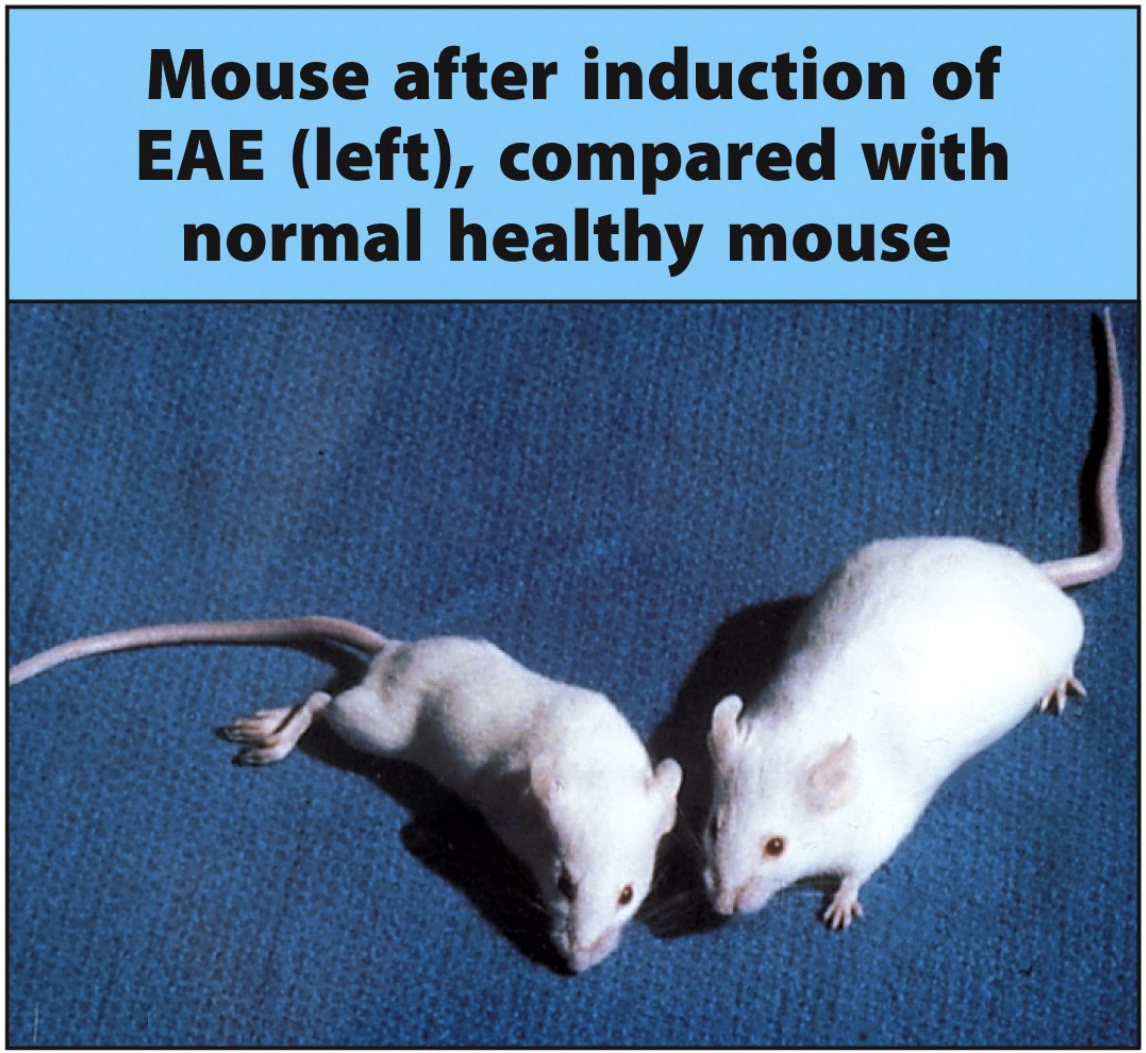


Figure 14-13 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mise en évidence du rôle pathogène des lymphocytes T auto-réactifs

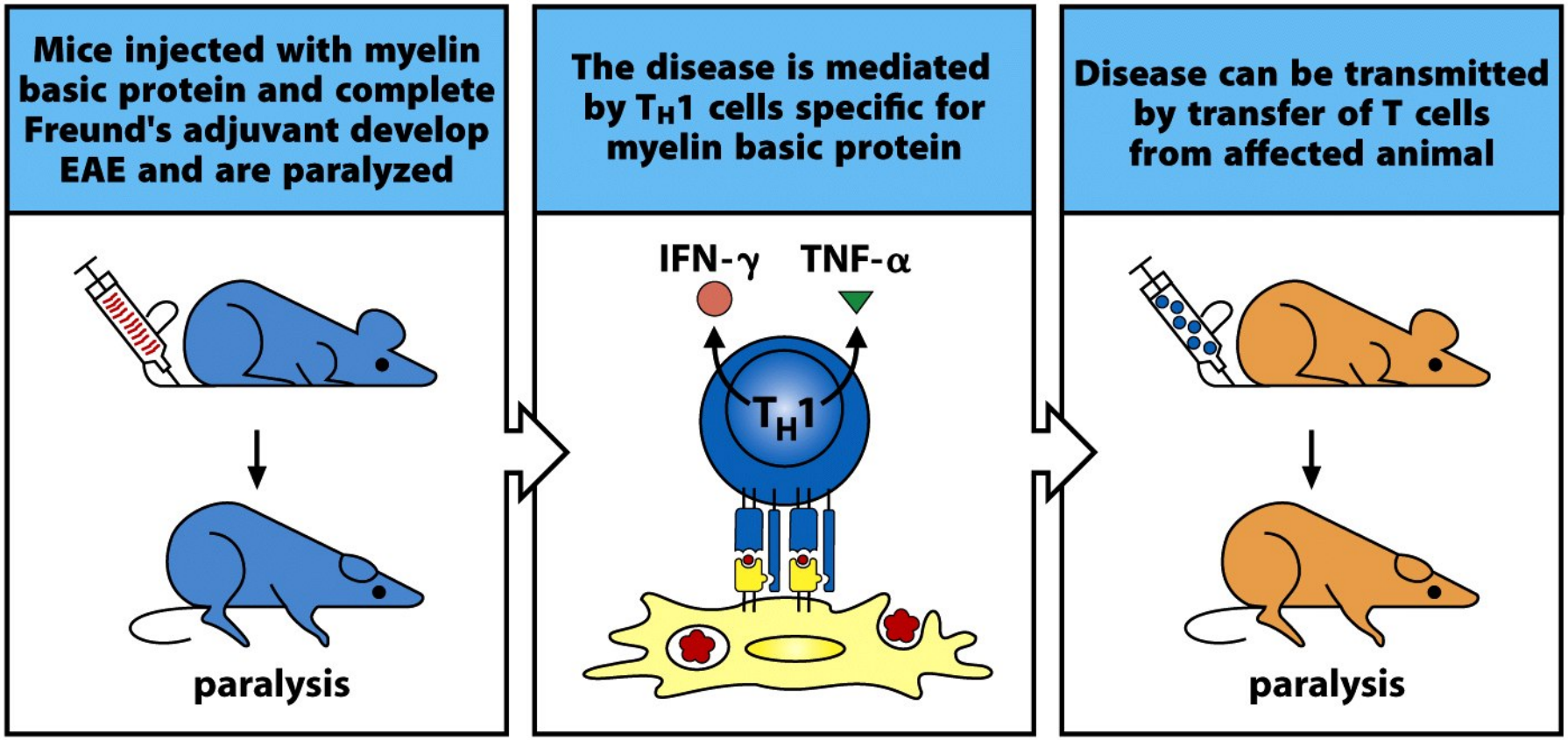
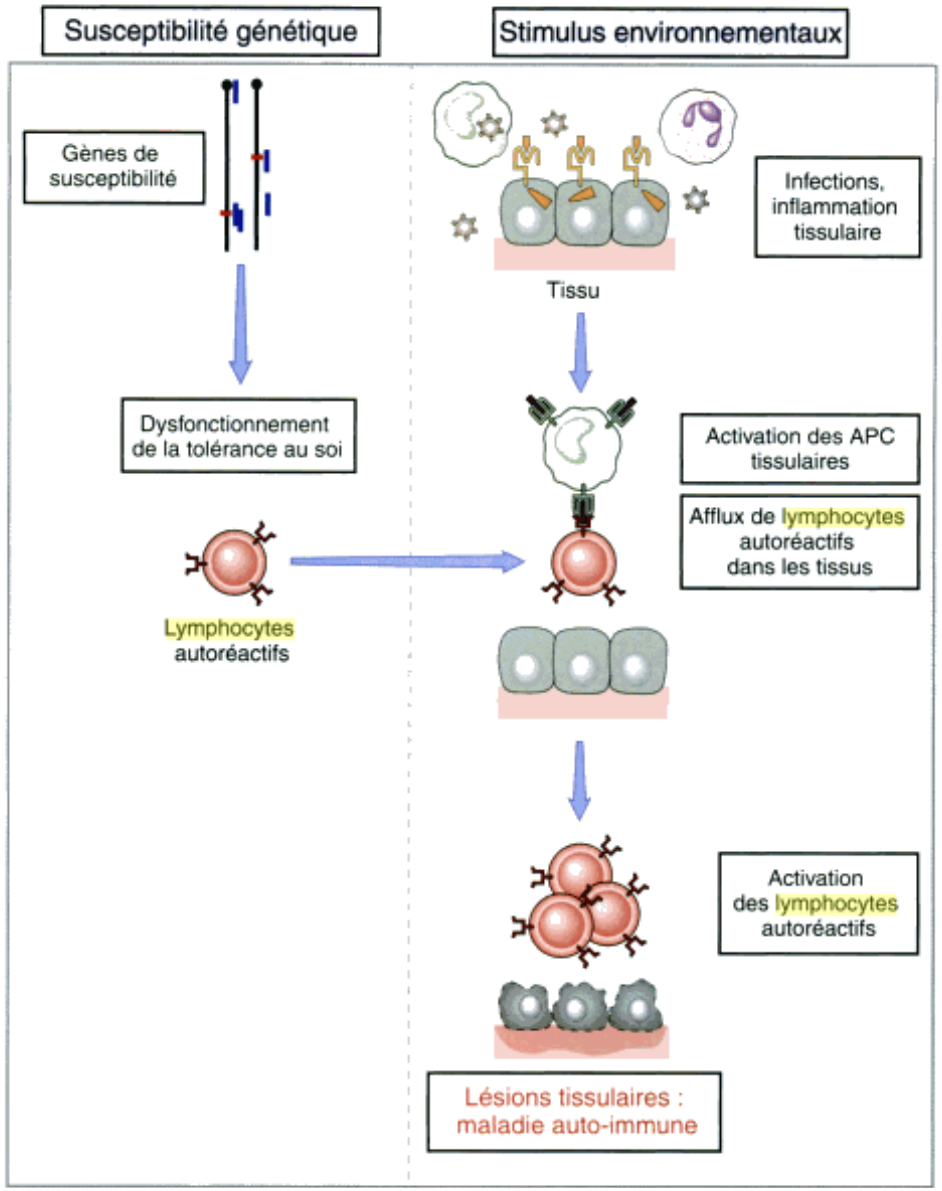


Figure 14-13 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

EAE: Transfert de la maladie à souris saine (CMH-identique)
par les Ly T de souris malade

Mécanismes d'auto-immunité: rôle des facteurs génétiques et environnementaux



a) Facteurs de prédisposition génétique

- Observation de cas familiaux de MAI
  - Taux de concordance entre jumeaux monozygotes, ou dans fratrie
  - Diversité de MAI dans certaines familles

    →Gènes de prédisposition
- MAI monogéniques par mutations dans un gène: très rares
  - Gène AIRE (sélection thymique)
  - Gène Foxp3 (Ly T régulateurs)
  - Gène Fas (apoptose)
- Maladies multigéniques

Association entre HLA et MAI

- Certaines MAI surviennent plus fréquemment lorsque l'individu exprime certains allèles HLA: notion d'association HLA-MAI

- Les molécules HLA présentent des peptides antigéniques aux Ly T (HLA-1/CD8, HLA-2/CD4) ⟶
  - Rôle dans la sélection positive et négative des clones auto-réactifs
  - Rôle dans la présentation des peptides (y compris auto-antigènes)

- Allèle HLA: nécessaire mais non suffisant,
  mécanisme d'action: présentation de peptide autoantigénique?

Association HLA et MAI: Notion de Risque Relatif

Maladie	HLA	Risque Relatif	Sex ratio (F/H)
Spondylarthrite ankylosante	B27	88	0,3
Polyarthrite rhumatoïde	DR4	4,2	3
Diabète de type 1	DR3/DR4	25	1
Lupus érythémateux disséminé	DR3	5,8	15
Sclérose en plaques	DR2	4,8	10

Autres gènes de prédisposition

- Combinaison de plusieurs variants normaux de gènes polymorphes
- Contribution individuelle moins claire que pour les gènes du CMH
- Modèles animaux +++
- Gènes codant pour des moélcules impliquées dans la réponse immune (cytokines, molec. costimulation/adhésion…)
- Ex: Rôle de polymorphismes dans les gènes de:
  - Complément (C1q, C2, C4),
  - Mannose-binding lectine
  - Récepteurs du fragment Fc
  - Cytokines (TNFα)

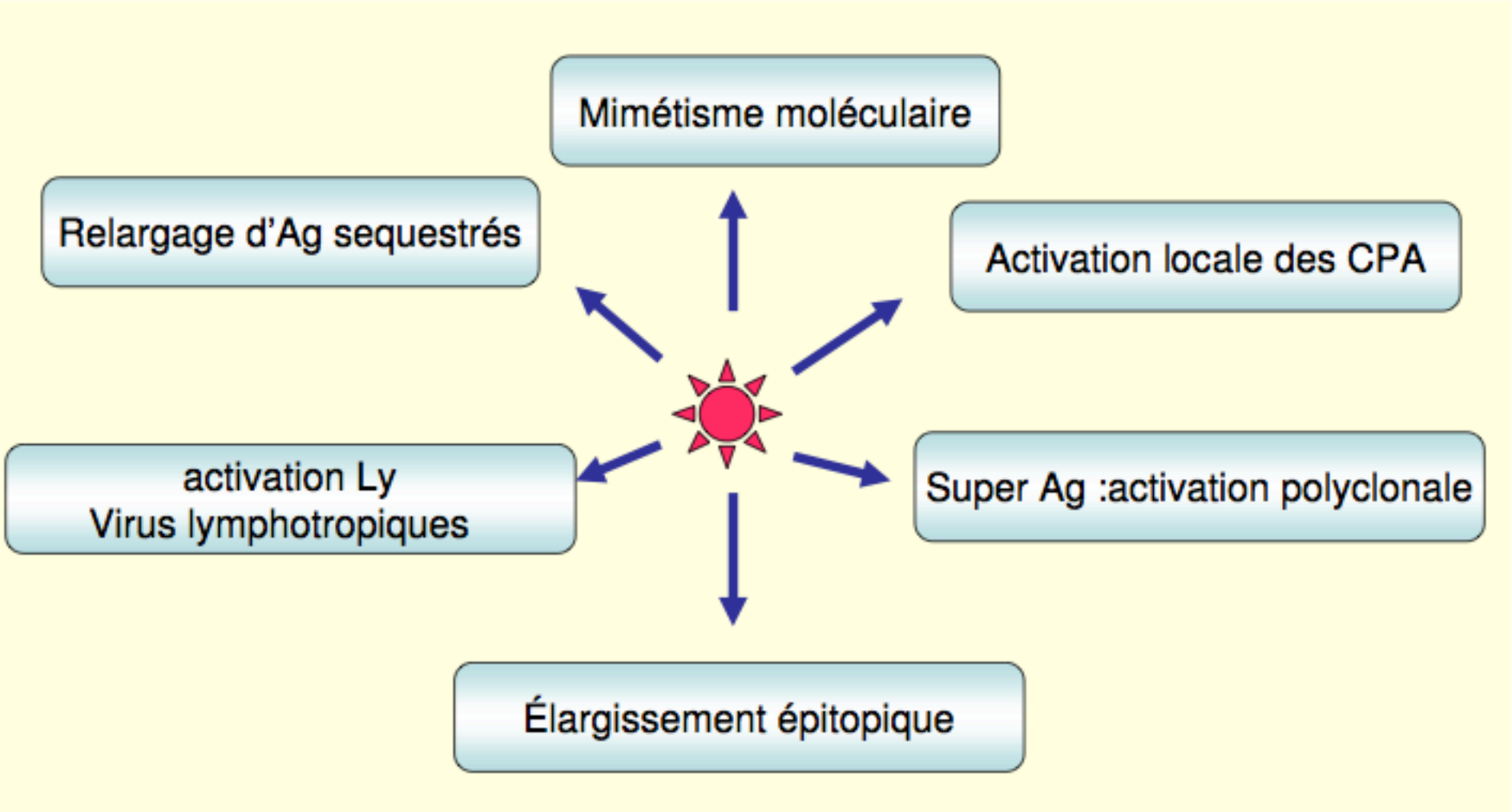
} **Syndromes lupiques**

b) Facteurs déclenchants environnementaux

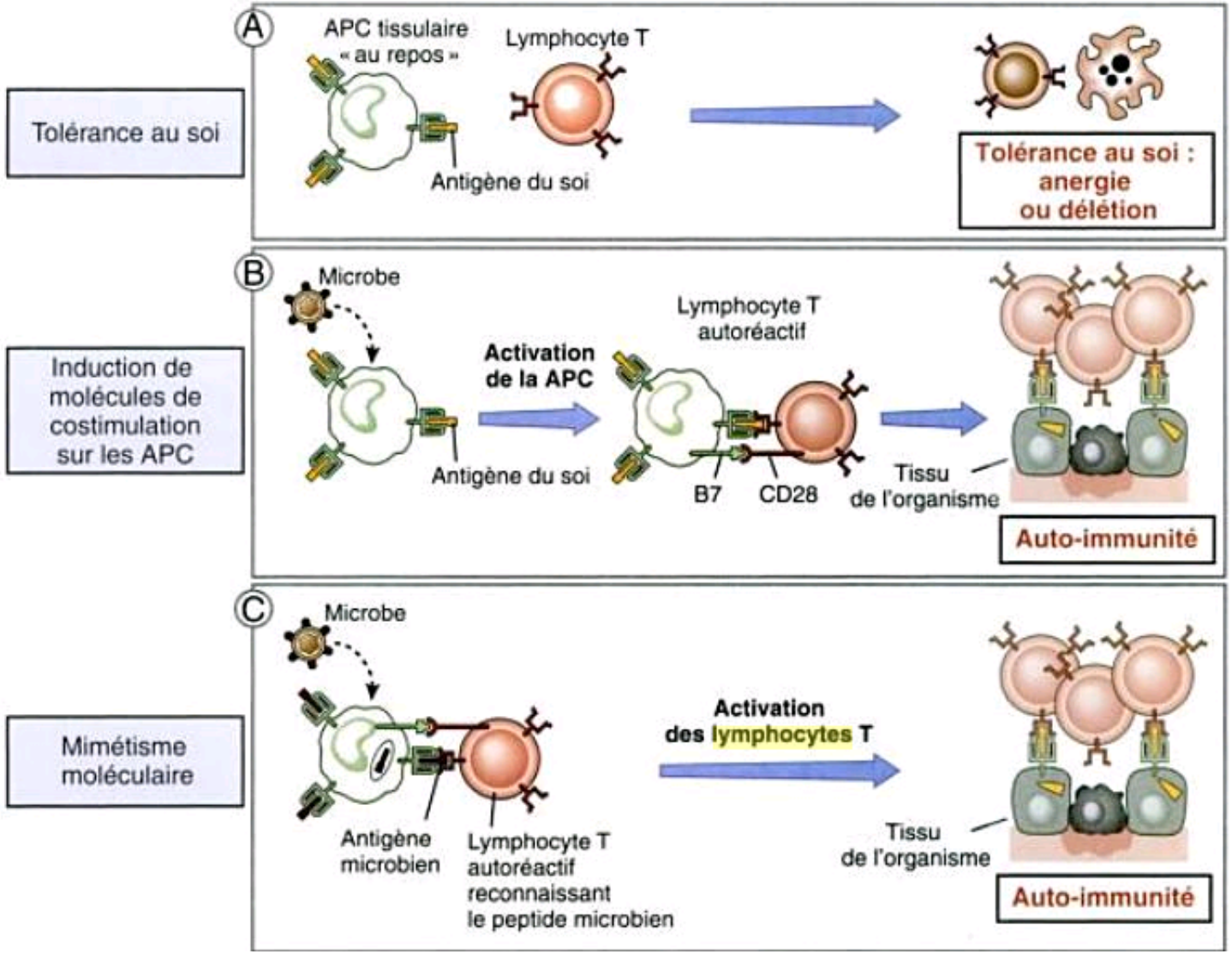
- Augmentation de l'incidence des MAI dans pays industrialisés

- Rôle des microorganismes:
  - Diabète et entérovirus?
  - Rôle « protecteur » de certaines infections
- Agents physicochimiques
  - UV et lupus
  - Médicaments
- Oestrogènes
- Post-traumatique: ex Ag exclu du cristallin et uvéite

Rôle des agents pathogènes



Rôle des infections



Exemples de MAI dues à un mimétisme moléculaire

Maladie	Agents infectieux	Auto-antigènes
Rhumatisme articulaire aigu	M5 streptocoque β hémolytique	Myosine, tropomyosine
Glomérulonéphrite aigue post-streptococcique	Streptocoque	Ag glomérulaire
Anémie hémolytique AI	Divers (EBV, mycoplasmes…)	Ag erythorcytaires Ii
Syndrome de Guillain Barré	Divers virus	gangliosides

Activation des lymphocytes autoréactifs par rupture d'un site immunitaire privilégié

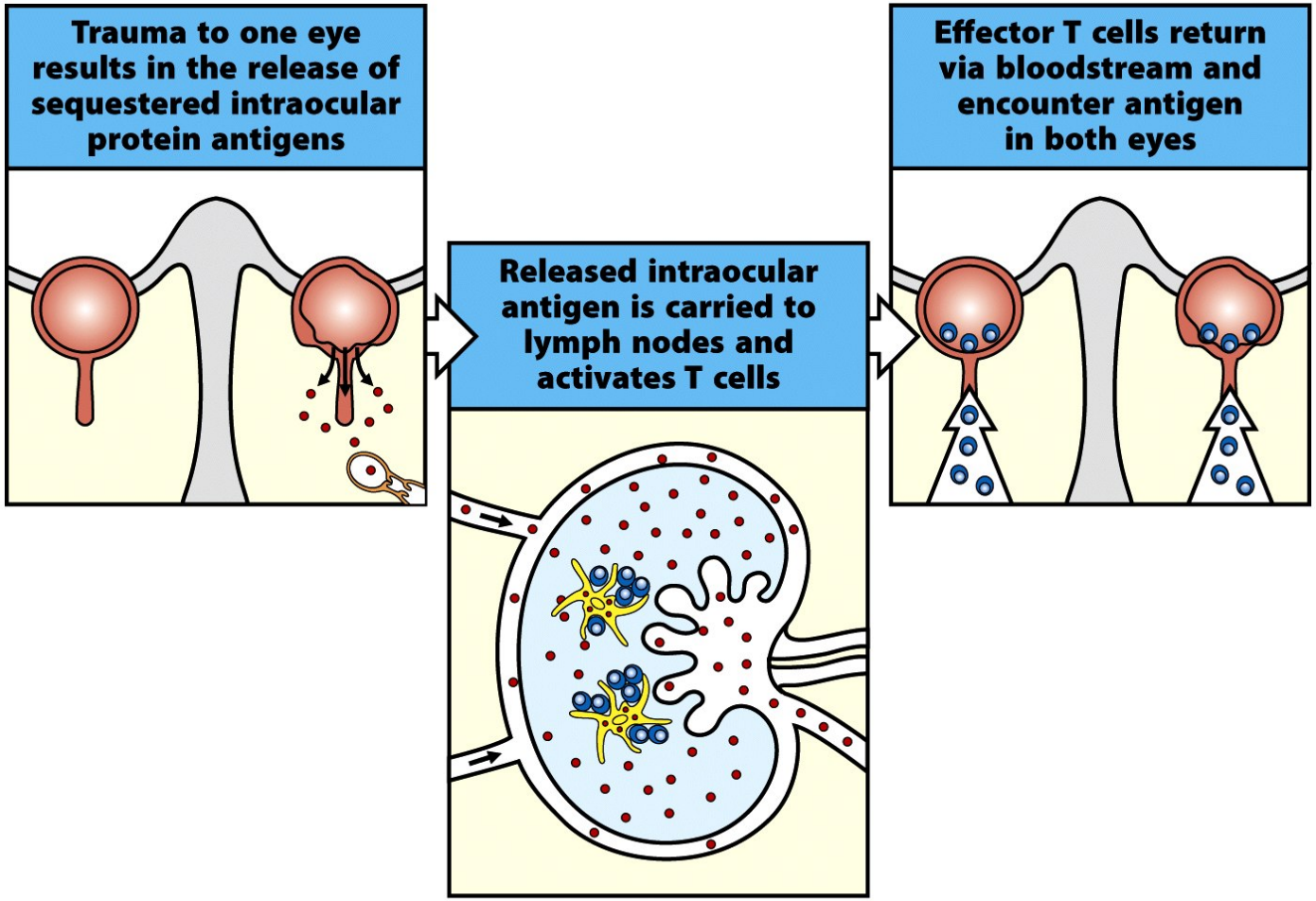


Figure 14-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mécanismes de l'autoimmunité: 1/ Rôle des auto-anticorps

- **Action directe sur la cellule cible**:
  - Liaison directe sur l'Ag à la mb cellulaire (ex GR)
  - Destruction par cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac
- **Action directe sur l'antigène cible**:
  - Blocage de la fonction (AChR-myasthénie)
  - Stimulation de l'activité (TSHR-hyperthyroïdie)
- **Action des complexes immuns circulants (Ag extra-cellulaire)**:
  - Formation de CIC avec l'antigène
  - Activation du complément
  - Réaction inflammatoire
  - Dépôts de CIC sur la cellule cible
  - Cytolyse par activation du complément in situ

Mise en évidence du rôle pathogène des auto-anticorps

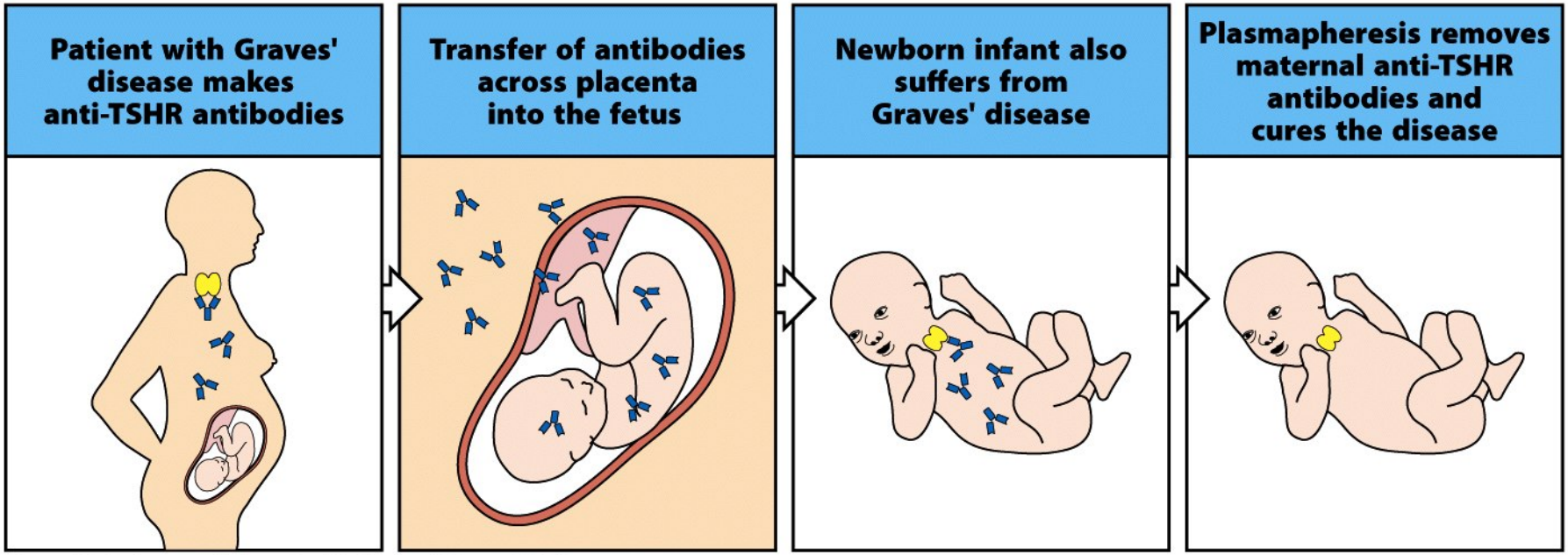


Figure 14-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Transfert d'anticorps anti-récepteur de TSH (IgG) pendant la grossesse
→ hyperthyroïdie néonatale

MAI à auto-anticorps avec transfert materno-foetal

Maladie	Autoanticorps	Symptômes
Myasthénie	Anti-récepteur de l'acétylcholine	Faiblesse musculaire
Maladie de Basedow	Anti-récepteur de la TSH	Hyperthyroïdie
Purpura thrombocytopénique auto-immun	Anti-plaquettes (GPIIb:IIIa)	Purpura, hémorragie
BAV congénital Lupus néonatal	Anti-Ro/SSA	Bradycardie, éruption, photosensibilité
Pemphigus vulgaire	Anti-desmogléine 3	Eruption bulleuse

Action directe sur la cellule cible: Anémie hémolytique auto-immune

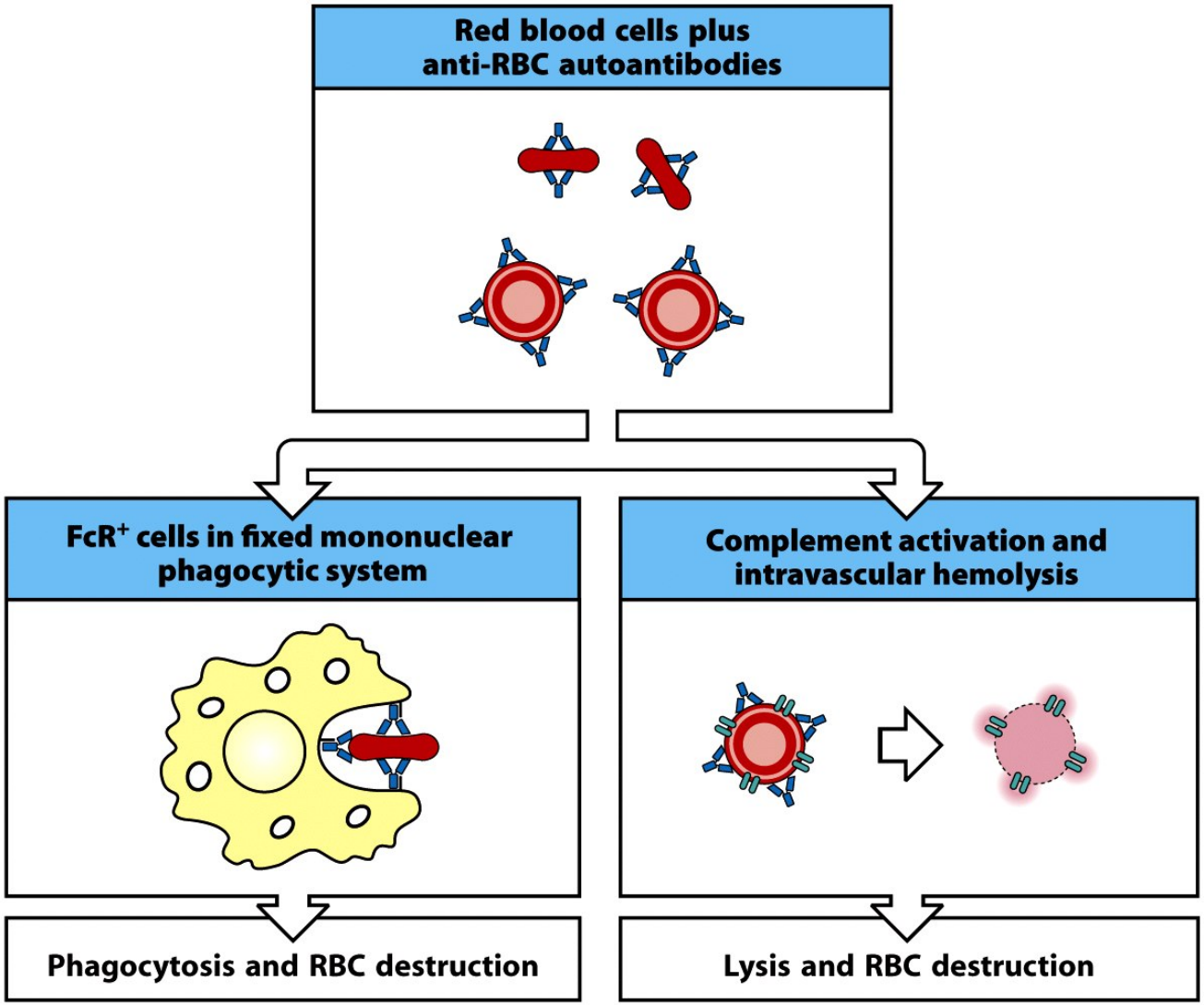


Figure 14-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Antibody-dependant cellular cytotoxicity (ADCC)

- Les anticorps (IgG) forment un pont entre la cellule cible (Fab) et la cellule effectrice (Fc)
- Lésions tissulaires induites par ADCC, ex: Thyroïdite de Hashimoto

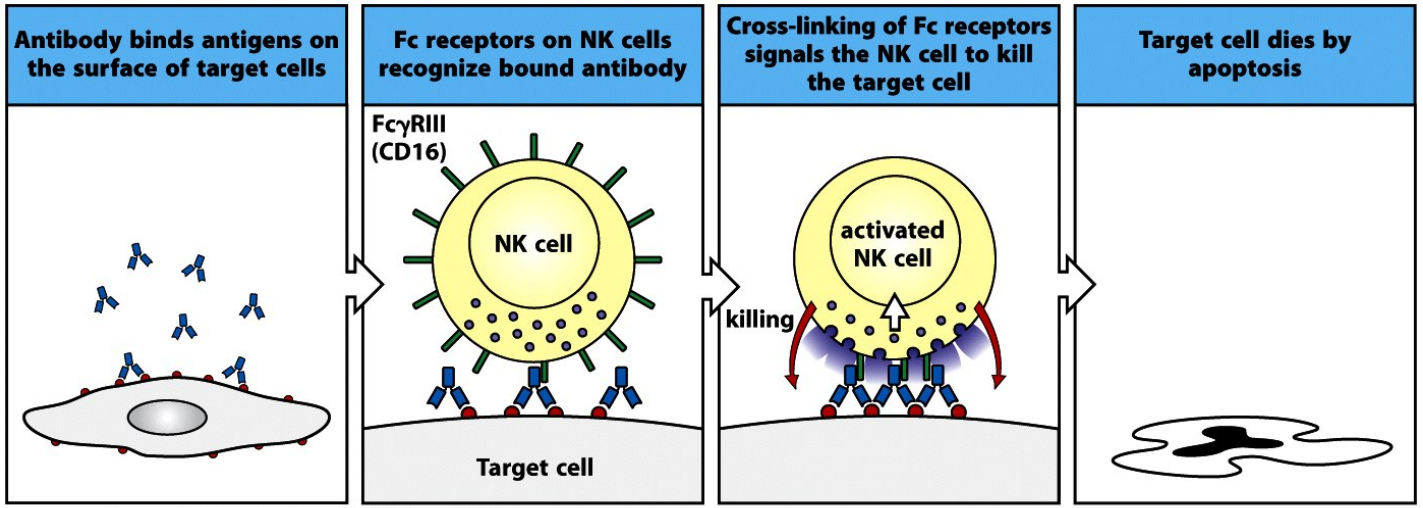


Figure 9-34 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Action directe sur l'antigène cible: Auto-Ac stimulants (= agonistes)

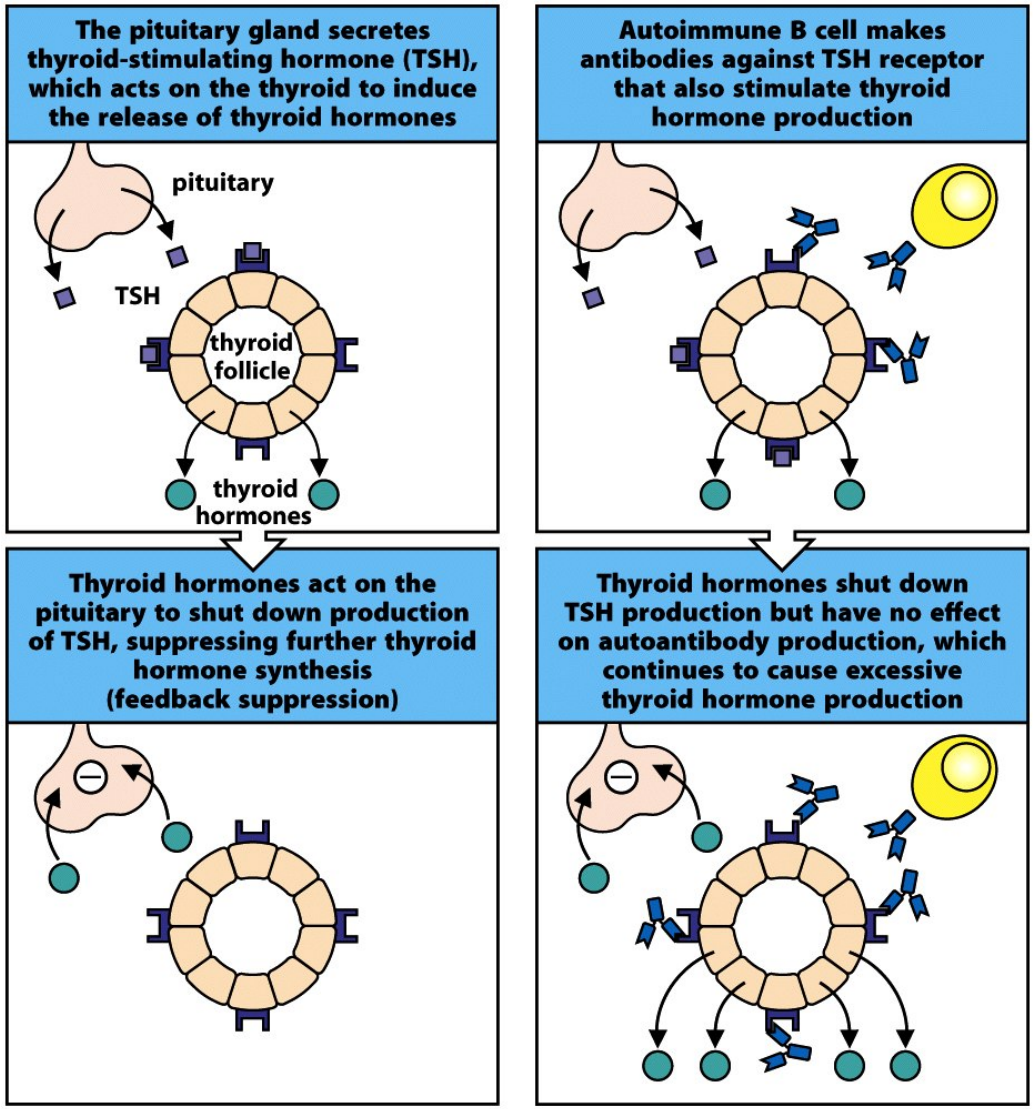


Figure 14-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Exemple de la
maladie de Basedow:
- Ac anti-récepteur de la TSH
- Hyperthyroïdie

Action directe sur l'antigène cible: auto-Ac bloquants

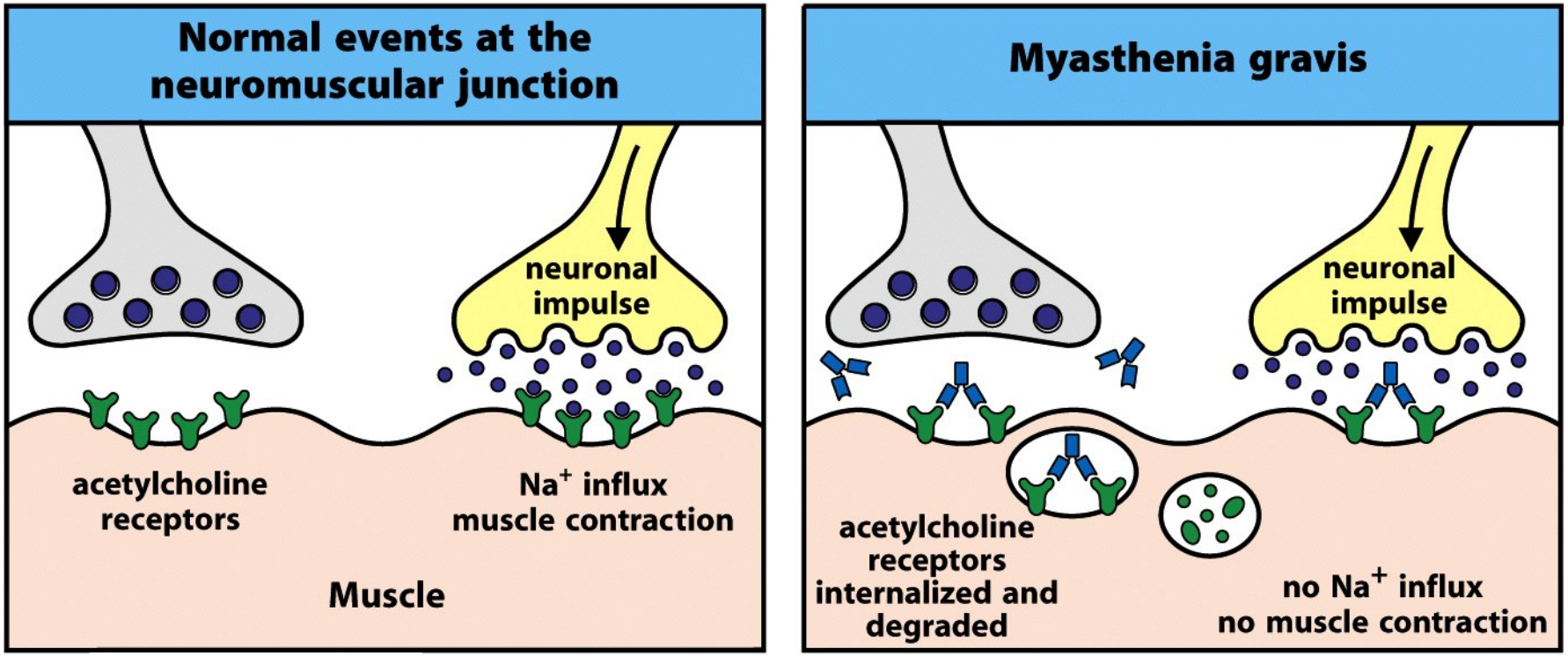


Figure 14-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Exemple de la myasthénie:
Ac anti-récepteur de l'acetylcholine

Auto-Ac dirigés contre des protéines extra-cellulaires

Exemple du syndrome de Goodpasture:

- Ac dirigés contre la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV présent sur la MB des glomérules rénaux et capillaires pulm.

- Activation des phagocytes via le récepteur Fc entraînant des lésions tissulaires sévères amplifiées par l'activation locale du cplt

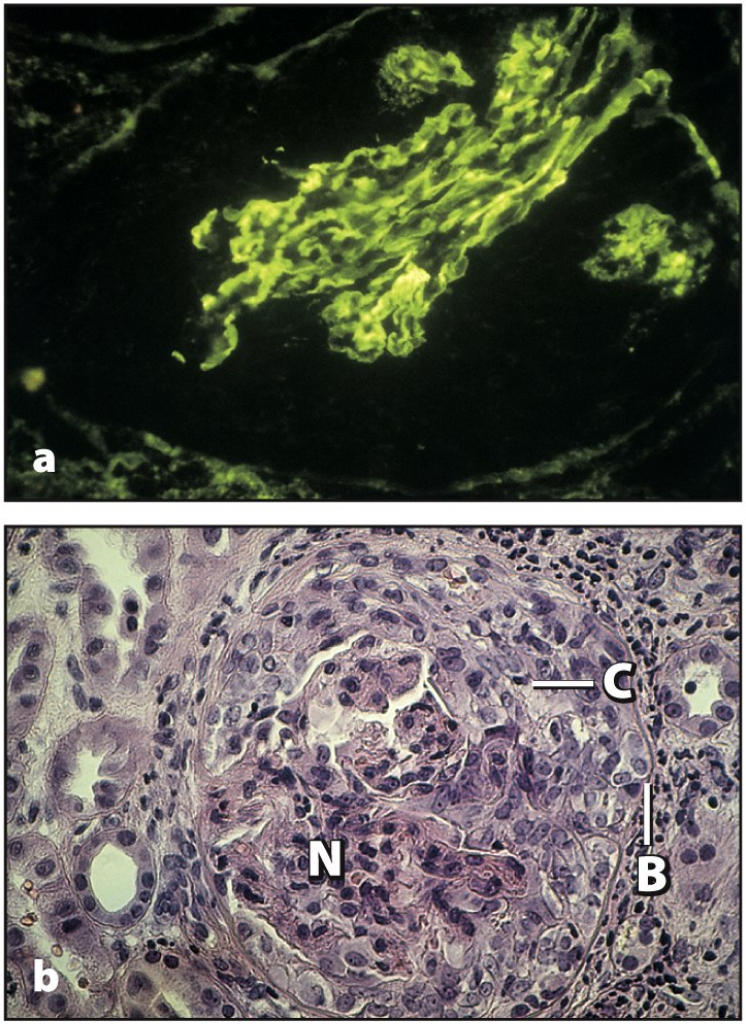


Figure 14-24 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Elimination des complexes immuns circulants (CIC) par les érythrocytes exprimant CR1

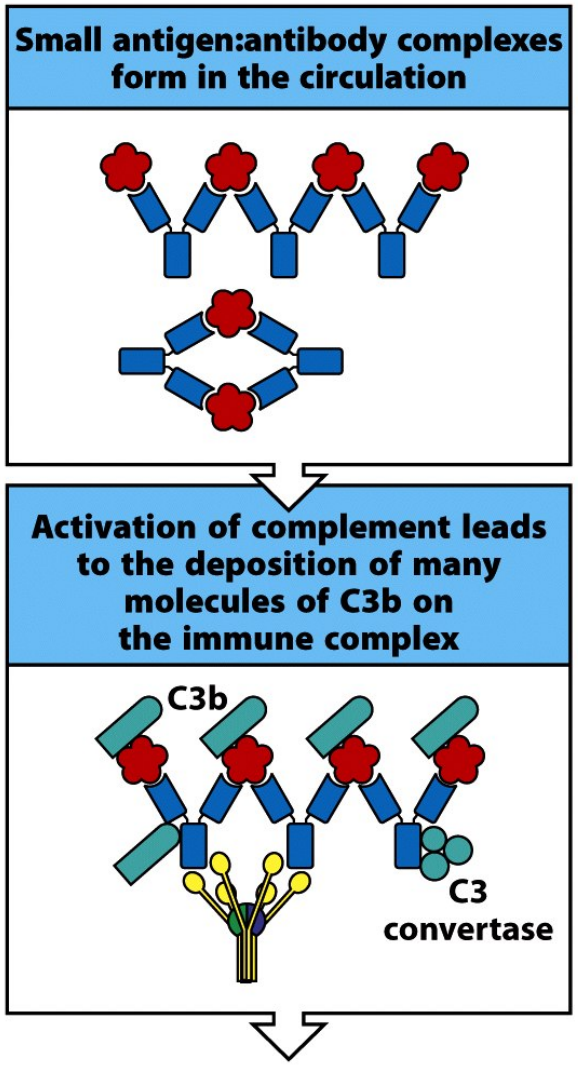


Figure 9-29 part 1 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

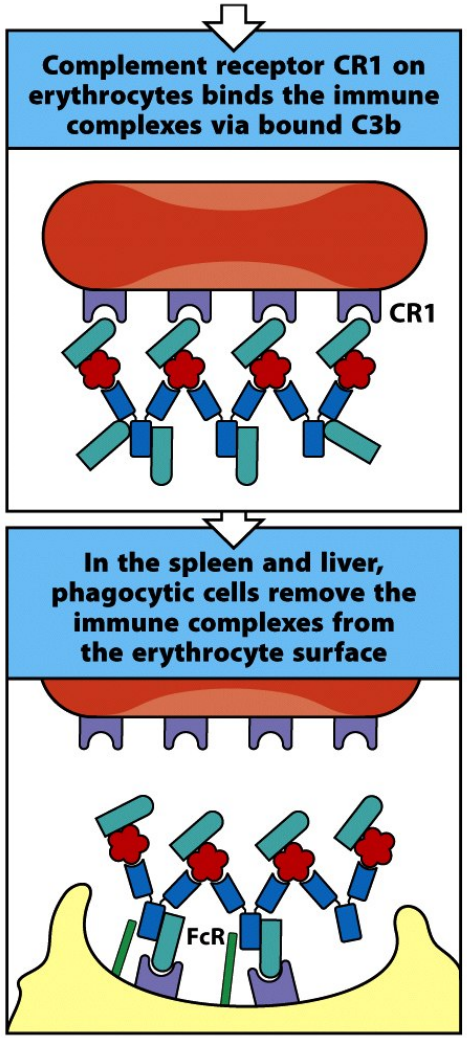
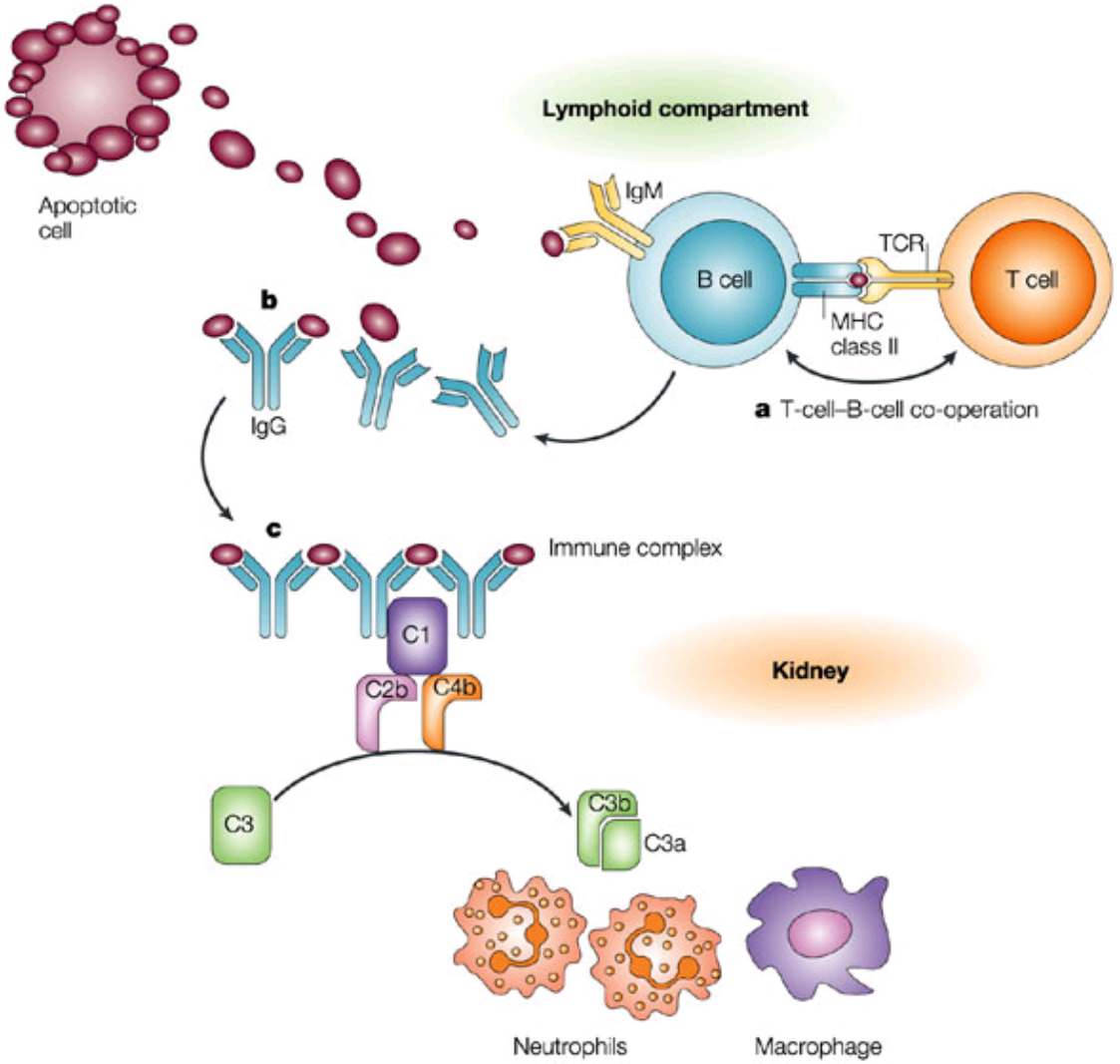


Figure 9-29 part 3 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garlanc

Accumulation des CIC si
- défaut d'élimination
- production accrue

→ lésions tissulaires (vascularite)

Formation chronique de CIC: exemple du lupus érythémateux disséminé



Nature Reviews | Immunology

Lupus érythémateux disséminé

- MAI caractérisée par la production d'auto-Ac anti-ADN natif
- Les cibles des auto-Ac (ADN, histones, ribosomes, RNP) sont normalement intracellulaires mais peuvent être exposées à la surface des cellules apoptotiques ou en cas de lésion tissulaire/ cellulaire
- Formation chronique de CIC qui se déposent dans les tissus (rein, peau, articulations), activent le complément et les macrophages

  ⇒Lésions tissulaires

Mécanismes de l'autoimmunité:
2/ Rôle pathogène des lymphocytes T

- Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central dans les réponses auto-immunes:
  - Rôle direct (production cytokines inflammatoires)
  - Indispensables à la production d'auto-anticorps (coopération T-B)
- Analyse beaucoup plus complexe que pour les auto-AC:

  contribution de différentes sous-population T (Th1/Th17, Treg)

  spécificité Ag difficile à caractériser

Rôle des lymphocytes T CD4+: Exemple de la PR

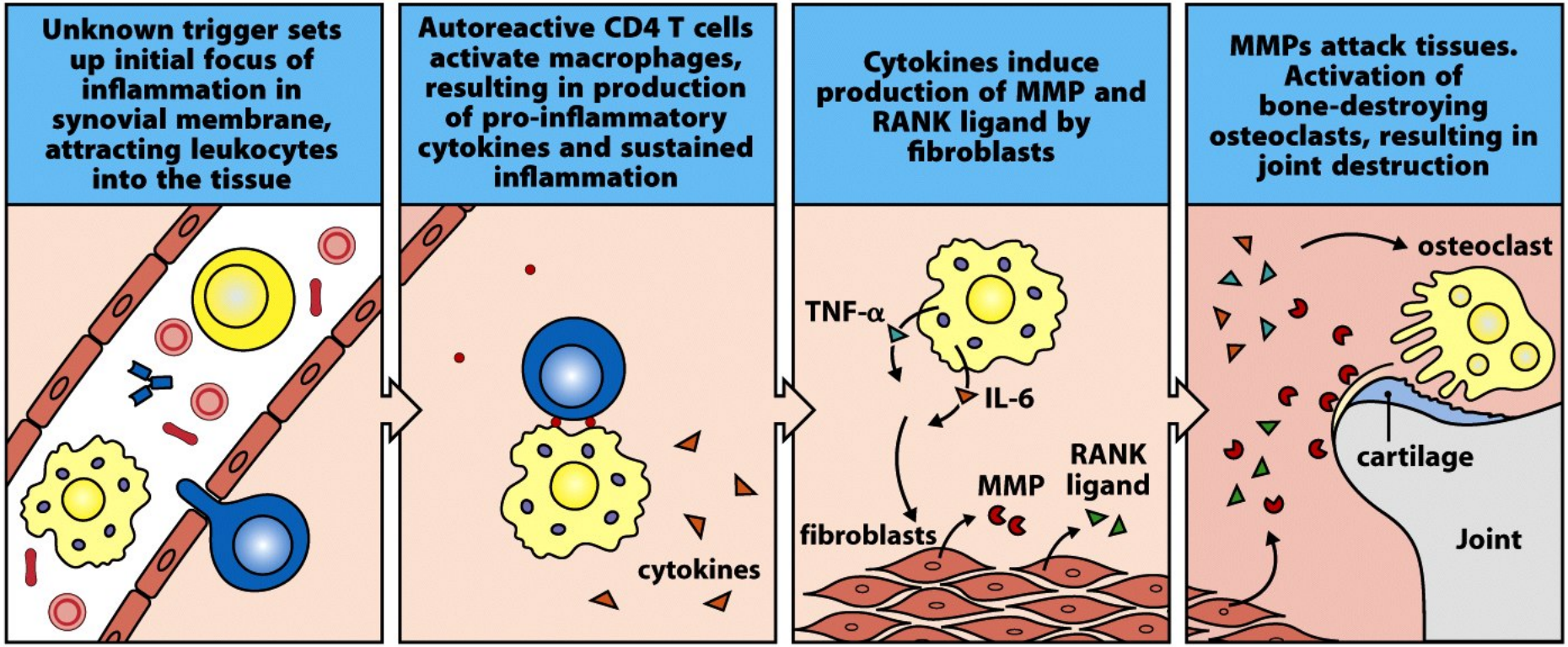
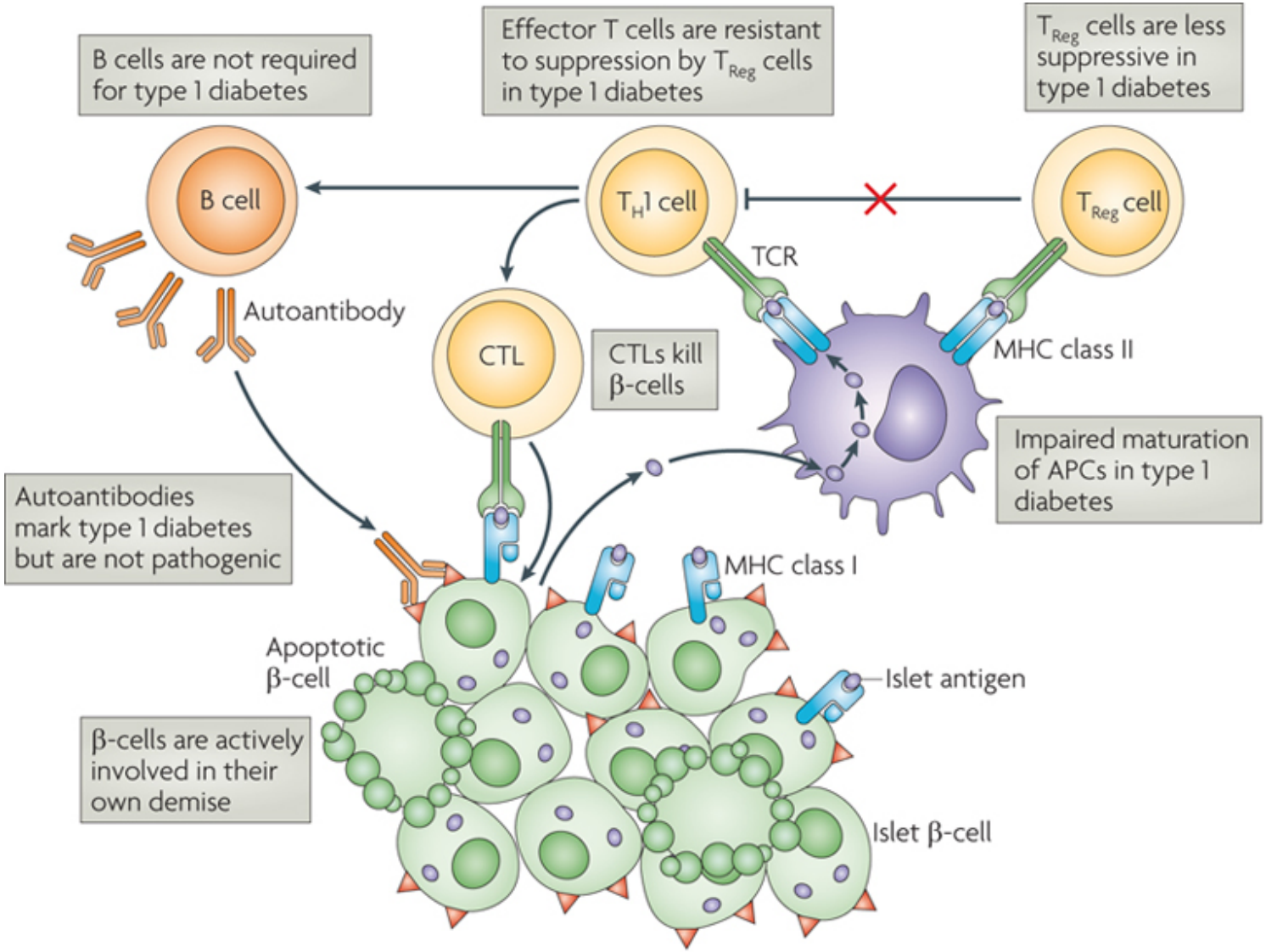
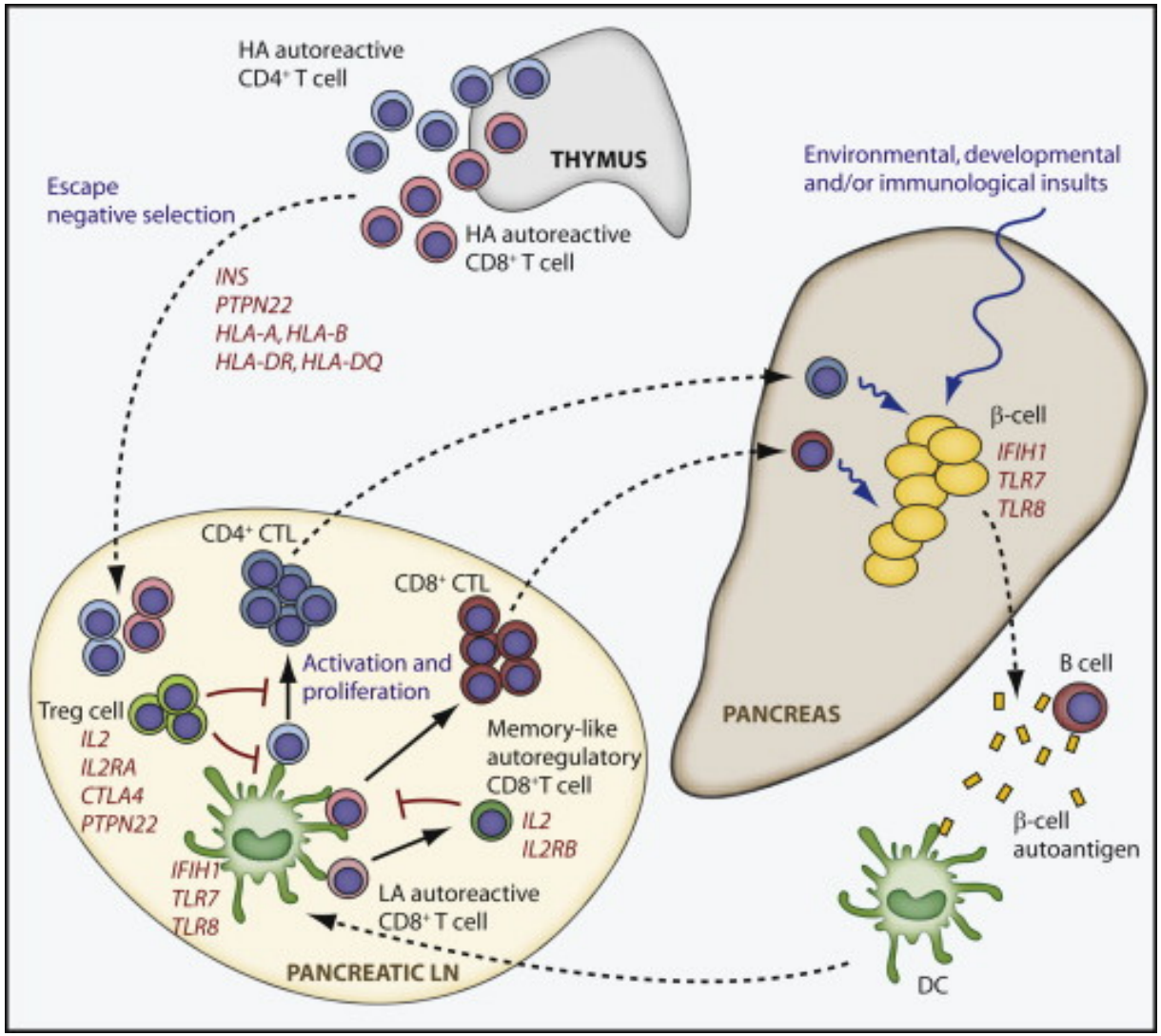


Figure 14-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Rôle des lymphocytes T: exemple du diabète de type 1



Nature Reviews | Immunology

Les différents facteurs contribuant à la survenue du diabète de type 1