

MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNITE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

PLAN

INTRODUCTION

THEORIES DE L'AUTO-IMMUNITE

I- Mécanismes de rupture de la tolérance :

A- Tolérance élective des cellules T

B- Dysfonctionnement du système immunitaire.

C- Perturbation du réseau idiotypique

D- Reconnaissance des Ag séquestrés

FACTEURS FAVORISANT L'AUTO-IMMUNITE

PATHOGENICITE DES AUTO-AC

I- Modulation des récepteurs

II- Blocage fonctionnel des molécules circulantes

III- Cytolyse

IV- Inflammation

RÔLE DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE

SPECTRE DES MAI CHEZ L'HOMME

I- MAI spécifiques d'un organe

II- Les MAI non spécifiques d'organes

CONCLUSION

MECANISME DE L'AUTO IMMUNITE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

INTRODUCTION :

- L'auto-immunité concerne toute réaction immunitaire cellulaire ou humorale développée vis-à-vis des propres constituants de l'organisme.
- Auto-immunité naturelle : élimination d'auto-Ag détruits ou vieillis et régulation de la réponse immunitaire.
- Auto-immunité pathologique : auto-agressivité responsable du développement des maladies auto-immunes.
- La compréhension de l'auto-immunité pourrait améliorer cette situation et notamment pour les maladies rares où la recherche médicale est pratiquement inexistante.

THEORIES DE L'AUTO-IMMUNITE :

I- Rappel des mécanismes de tolérance :

- Les lym T : au cours de leur maturation dans le thymus subissent une sélection :
 - * positive : au niveau cortical : cellules reconnaissant l'Ag de CMH.
 - * négative : au niveau médullaire : les cellules reconnaissent les auto-Ag protéiquesDonc les lym qui peuvent attaquer les Ag du soi sont détruits. Les lym T dans la circulation reconnaissent l'Ag du CMH non l'Ag du soi.
Les cellules auto-réactives sont des cellules qui ont échappés au mécanisme de sélection négative.
- Les lym B sont sélectionnées de manière anergisante. En périphérie en situation d'auto immunisation, les lym B sont auto-réactivés en grandes qtés et expriment le CD5.
- Ceci est à la base de la tolérance de l'organisme vis-à-vis de ses propres Ag. Toute rupture de cette tolérance entraîne une auto-immunisation.

II- Mécanismes de rupture de tolérance :

A- La tolérance élective des cellules T :

1- Reconnaissance de l'auto-Ag modifié :

- Une modification de la molécule d'auto-Ag explique l'AI observée après certains ttt médicamenteux. Exp : l'alpha méthyl dopa entraîne une anémie hémolytique en se fixant sur les GR, il modifie leur Ag et provoque une réaction immunitaire contre ces Ag modifiés.

2- Développement d'une réaction croisée entre Ag du soi et Ag étranger :

- La pénétration d'un Ag étranger qui ressemble à un Ag du soi, entraîne la production d'Ac qui reconnaissent et causent la destruction des 2 Ag = réaction croisée. C'est le cas des Sd post streptococciques RAA et GNA.

3- Les virus :

- En faisant apparaître des néo-Ag à la surface des cellules de l'hôte, pourraient être responsables de phénomènes auto-immuns. Exp : SEP et DID.

B- Dysfonctionnement du système immunitaire :

- Il peut s'agir de :
 - Perte de la fonction T suppressive : expliquerait l'emballement des cellules B.
 - Fonctionnement excessif des cellules T Helper.
 - Hyperactivité intrinsèque du lymphocyte B.

C- Perturbation du réseau idiotypique :

- La pénétration d'un Ag entraîne la formation d'un Ac spécifique qui, lui-même, se comporte comme un Ag. On aura un Ac2 dirigé contre cet Ac1 et ainsi de suite (Ac3 anti Ac2 ; Ac4 anti Ac3...)

- L'Ac2 entraîne un feed back négatif sur l'Ac1 et c'est ainsi pour les autres Ac. Ce qui entraîne l'arrêt de la réponse immune à une certaine limite.

- Donc le réseau idiotypique a un rôle régulateur, sa perturbation par manque d'un auto-Ac anti idiotype peut entraîner l'emballement de la réponse immunitaire humorale.

- Les tt récents de certaines maladies AI reposent sur l'injection de l'Ac anti-idiotype manquant.

D- Reconnaissance des Ag séquestrés (théorie des clones interdits)

- Chez le fœtus, les clones de lymphocytes immatures reconnaissant les auto-Ag seraient détruits et éliminés. Seuls échapperaient à cette élimination les clones de lymphocytes dirigés vis-à-vis d'auto Ag séquestrés. Ces Ag séquestrés une fois introduits dans la circulation pourraient donner lieu à une réponse immunitaire.

- Autrefois, plusieurs Sd auto-immuns étaient attribués à ce mécanisme : stérilité par Ac anti-Spz, Ac anti-thyroglobuline, Ac anti-myéline, Ac anti-DNA,.....

- Actuellement une seule maladie est retenue dans cette catégorie : uvéite phaco-anaphylactique.

LES FACTEURS FAVORISANT L'AUTO-IMMUNITÉ :

1- L'âge : les maladies AI surviennent chez le jeune adulte, mais la fréquence des auto-Ac chez le sujet sain augmente avec l'âge =développement d'une auto-immunité naturelle.

2- Le sexe : prédominance féminine.

3- Facteurs génétiques : * les jumeaux homozygotes expriment la même maladie AI.
* il existe des familles à maladie AI.
* association des maladies AI-HLA:HLA B5 dans la maladie de Behçet, HLA dans SPA et HLA DR3/DR4 dans DID.

4- Association des maladies AI : chez le même sujet est assez fréquente.

5- Infections virales, bactériennes et parasitaires.

6- Médicaments : Exp du Lupus induit par INH.

PATHOGENICITE DES AUTO-AC :

- Les auto-Ac agissent par :

I- Modulation des récepteurs :

- Blocage fonctionnel : → DNID : l'auto-Ac bloque le récepteur à insuline.
→ Myasthénie : l'auto-immunité Acétyl-choline.

- Stimulation fonctionnelle : Basedow : l'auto-Ac se fixe sur le récepteur à TSHet le stimule en permanence.

II- Blocage fonctionnel de molécules circulantes :

- Anémie de Biermer : l'auto-Ac se fixe au facteur intrinsèque le bloquant et empêchant l'absorption de vit B12.
- Anticoagulants circulants : SAPL dans le Lupus.

III- Cytolyse :

- Directe : mettant en jeu
 - Le complément : anémie hémolytique auto-immune (AHAI) : le complément se fixe sur le GR grâce à l'auto-Ac, il est activé par voie classique, aboutissant au CAM qui lyse le GR.
 - Les cellules K : thyroïdite auto-immune.
- Indirecte : par opsonisation :
 - Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) : l'auto-Ac fixé sur la plaquette joue le rôle d'opsonine qui favorise la phagocytose par les macrophages.

IV- Inflammation :

- Par formation et dépôts de complexes immuns, Exp : les vascularites.

RÔLE DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE :

- Les lymphocytes T interviennent dans l'auto-immunité essentiellement par HSR
- La cytotoxicité des lymphocytes T chez l'homme est \pm prouvée.

SPECTRE DES MAI CHEZ L'HOMME :

I- Les MAI spécifiques d'un organe :

- L'auto-Ac a une spécificité bien définie et restreinte à un organe, à un tissu ou à une cellule. Exp :
 - Auto-Ac anti-ilôts de Langerhans : diabète...
 - Auto-Ac anti-thyroïde : Basedow, Hashimoto.
 - Auto-Ac anti-surrénale : insuffisance surrénale lente....

II- Les MAI non spécifiques d'organe ou systémiques :

- Les auto-Ac ont une spécificité ubiquitaire càd distribuée dans plusieurs tissus, organes ou cellules.
- C'est le cas :
 - Auto-Ac anti-nucléaires (AAN): LED, connectivites.
 - Auto-Ac anti-mitochondries (AAM): CBP.

CONCLUSION:

- Il arrive que le système immunitaire perd sa remarquable capacité de distinguer le soi du non soi.
- Lorsque tel est le cas, l'organisme sécrète des auto-Ac et des lymphocytes T effecteurs sensibilisés contre ses propres tissus, causant leur destruction ou leur altération.
- Ce phénomène est appelé auto-immunisation et du à la perte de tolérance de l'organisme vis-à-vis ses auto-Ag.

**