

Auto-immunité et maladies auto-immunes

I. Introduction :

Le système immunitaire, avec sa diversité de cellules, d'anticorps et d'autres molécules, est le rempart indispensable de notre organisme contre les virus, les bactéries et les parasites.

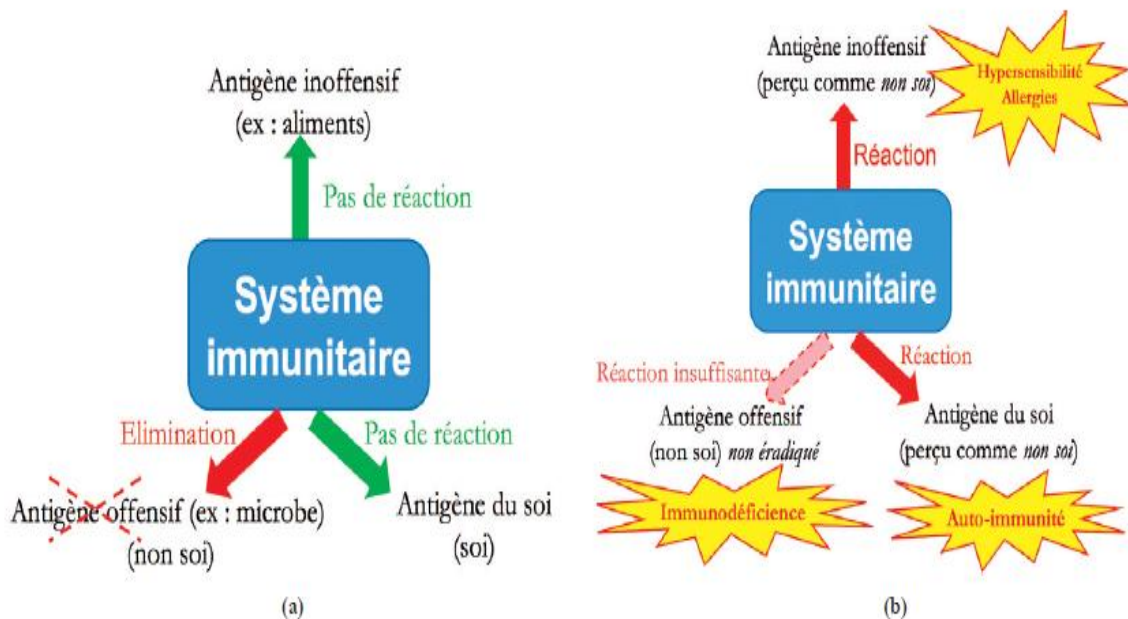
Notre système immunitaire est capable de reconnaître le:

- Soi et de le tolérer.
- Non Soi et de le rejeter.

Le Soi étant représenté par les constituants normaux de l'organisme et le non soi par les substances étrangères, les agents infectieux ainsi que le soi modifié.

Il arrive que notre système immunitaire se dérègle et engendre une pathologie :

- Il peut réagir contre un agent extérieur non pathogène et déclencher une allergie.
- Il peut ne pas être assez réactif face aux microbes et on parle alors de déficits immunitaires.
- Enfin, il arrive que ce système immunitaire se retourne contre des constituants normaux de l'organisme et qu'il les détruise, on parle alors de maladies auto-immunes.



Fonctionnement normal du système immunitaire (a) et les trois principaux modes de dysfonctionnement du système immunitaire (b) : hypersensibilité ou allergie (réponse immunitaire excessive envers un antigène), immunodéficience (réponse immunitaire insuffisante vis-à-vis d'une infection) et auto-immunité (réponse contre des tissus appartenant à l'organisme lui-même).

Les maladies auto-immunes (MAI), sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu des effecteurs de notre système immunitaire vis-à-vis des antigènes du soi.

Elles sont définies sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés. Ce sont des pathologies complexes et variées qui peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus et en maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques.

Bien comprendre les mécanismes en cause est indispensable au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

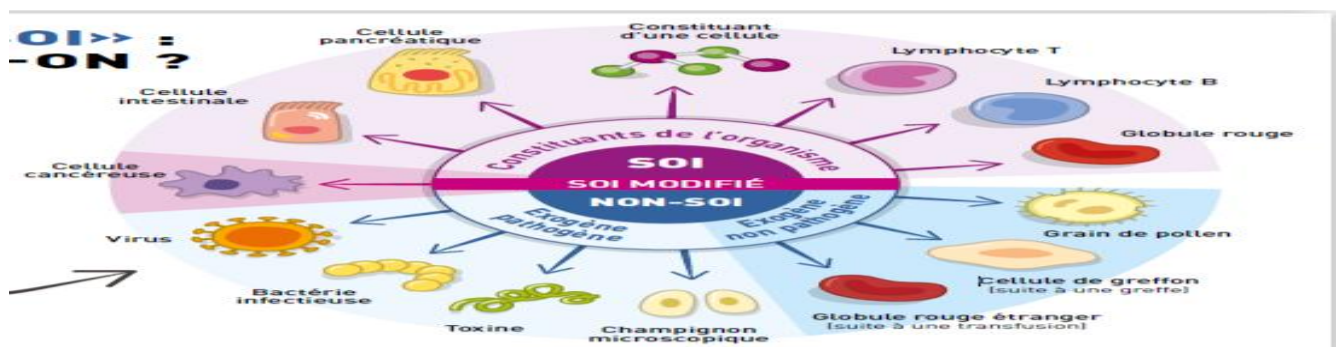
Il faut distinguer :

- L'Auto-immunité physiologique: Pas de lésions tissulaires:
 - Autoanticorps à taux faible.
 - Non pathogènes.
 - De faible affinité.
 - De classe IgM.
 - Sujets sains.
- L'Auto-immunité pathologique: lésions tissulaires et donc maladies auto-immunes.
 - Autoanticorps à titre élevé.
 - Pathogènes.
 - De classe IgG.
 - De forte affinité.

II. Tolérance au soi :

La fonction du système immunitaire est d'assurer l'intégrité de l'organisme, pour cela il reconnaît une variété considérable de pathogènes (microbes, parasites, virus...) sans pour autant réagir aux antigènes de l'individu (le Soi).

Cette absence de réponse aux antigènes du soi est appelée tolérance immunitaire. Elle résulte d'une éducation des lymphocytes B et T au cours de leur maturation, respectivement dans la moelle osseuse et le thymus.



Exemples de constituants du soi, du non soi et du soi modifié

La tolérance est un état de non réponse immunitaire à un antigène, spécifique de cet antigène. C'est un phénomène qui est induit par un contact préalable avec l'antigène.

Cette tolérance empêche donc le système immunitaire de détruire les constituants de l'organisme. On parle alors d'autotolérance.

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre les clones autoréactifs, de les éliminer ou de les inactiver.

Il existe deux types de tolérance :

- La tolérance centrale.
- La tolérance périphérique.

II.1 : Tolérance centrale :

A. Tolérance des lymphocytes T :

Les thymocytes subissent leur maturation au niveau du thymus. Au cours de cette maturation, ces cellules acquièrent leur récepteur pour l'antigène.

Vu l'existence de récepteurs d'antigènes très différenciés de cellules lymphocytaires produits au hasard, certains de ces récepteurs vont reconnaître des antigènes du soi.

Les cellules porteuses de tels récepteurs sont appelés lymphocytes T autoréactifs. Ces cellules doivent être éliminées physiquement ou inactivées fonctionnellement pour éviter les accidents auto-immuns.

Les lymphocytes T sont éduqués au niveau du thymus au cours de leur maturation à faire la différence entre le soi et le non soi.

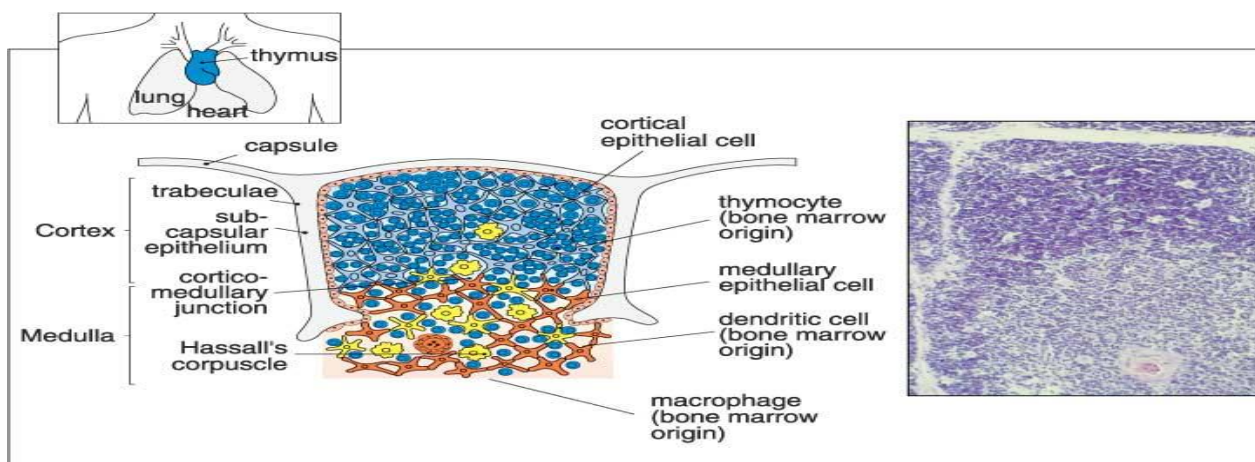


Fig 7.7 © 2001 Garland Science

Maturation des thymocytes au sein du microenvironnement thymique

A.1 : La Sélection Positive : elle intervient au stade de thymocytes double-positifs au niveau de la corticale thymique.

Elle fait intervenir les cellules épithéliales exprimant les molécules du CMH de classe I et de classe II et d'autre part les thymocytes exprimant le TCR.

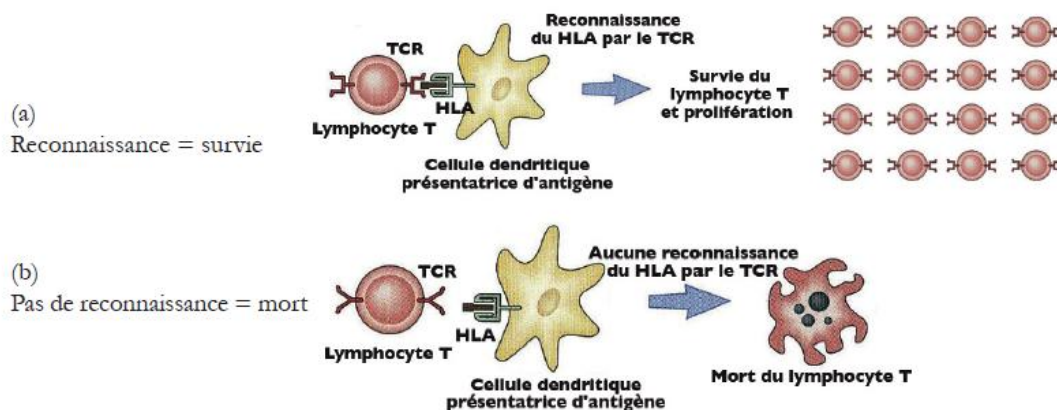
Au cours de cette étape, seuls les thymocytes dont le TCR interagit convenablement et avec une affinité intermédiaire avec le CMH survivent, les autres sont éliminés par apoptose.

La sélection positive permet l'élimination des lymphocytes T incapables de collaborer avec les molécules du CMH donc incapables de reconnaître le soi.

La sélection positive est donc responsable de la création d'un répertoire de cellules T matures restreintes au CMH du soi. Cette sélection confère aux cellules T matures (CD4+ ou CD8+) la capacité de ne reconnaître que des peptides associés aux molécules du CMH du soi.

D'autre part, les thymocytes dont la molécule CD8 interagit convenablement avec les molécules du CMH de classe I deviendront des lymphocytes T CD8+, CD4- et ceux dont la molécule CD4 interagit convenablement avec les molécules du CMH de classe II deviendront des lymphocytes T CD4+, CD8-.

L'interaction avec les complexes CMH-peptides exprimés dans le thymus est nécessaire pour générer les cellules simple-positives CD4+ ou CD8+.



Sélection positive des lymphocytes T

A.2 : La Sélection Négative :

Elle a lieu au niveau de la médullaire thymique, elle fait intervenir les Cellules Présentatrices de l'Antigène (les cellules dendritiques et les macrophages) d'une part et les thymocytes sélectionnés d'autre part.

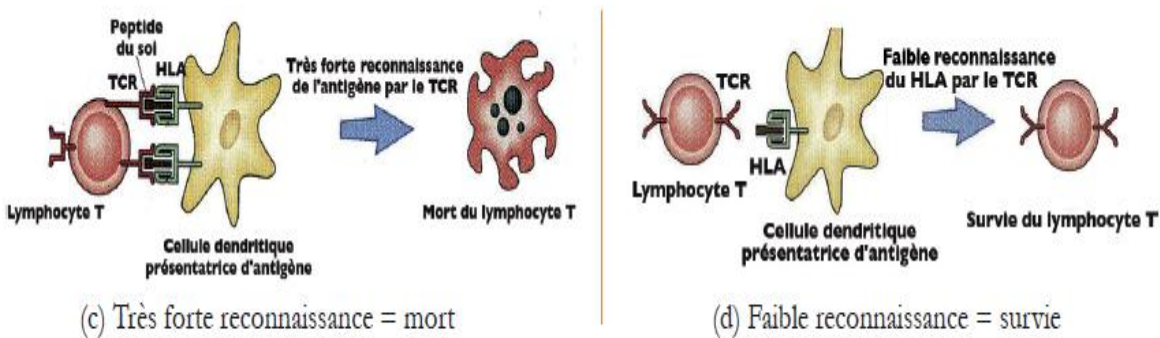
Les CPA vont présenter les peptides du soi aux thymocytes simple-positifs exprimant le TCR.

Les thymocytes ayant un récepteur qui reconnaît les antigènes du soi avec une très forte affinité seront éliminés.

La sélection négative permet donc la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi (LT auto-réactifs dangereux pour le soi).

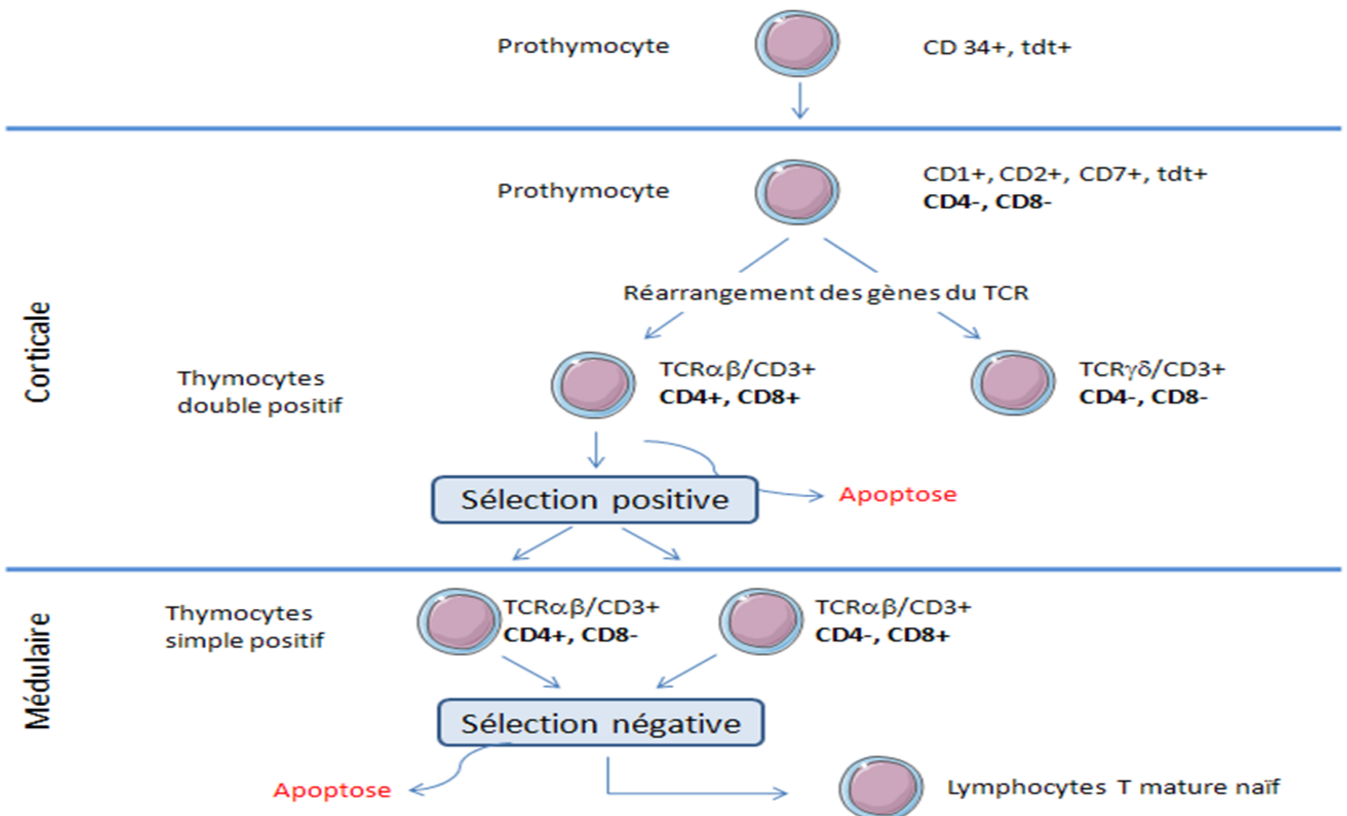
L'épithélium thymique est capable aussi d'induire la tolérance via l'anergie plutôt que la délétion.

Cette double sélection (sélection positive et sélection négative) est donc nécessaire pour créer des cellules T matures restreintes au CMH et autotolérantes, par contre le reste est éliminé ou inactivé.



Sélection négative des lymphocytes T. Les lymphocytes interagissant trop fortement avec la cellule présentatrice d'antigène thymique sont éliminés. D'après Figure 4.13, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).

Sélection négative



Différenciation intrathymique avec les sélections positive et négative

Les lymphocytes T matures quittent le thymus pour aller coloniser les organes lymphoïdes secondaires, parmi ces lymphocytes nous avons des clones autoréactifs ayant échappé à la sélection négative centrale nécessitant donc la mise en jeu de mécanismes de régulation périphériques pour les contrôler.

B. Tolérance des lymphocytes B :

Dans la moelle osseuse, les précurseurs des cellules B acquièrent leur BCR qui résulte aussi de réarrangements de gènes. Comme les TCR, les BCR sont générés au hasard ce qui permet une très grande diversité de reconnaissance des antigènes parmi lesquels des antigènes du soi.

La sélection des lymphocytes B se fait selon des mécanismes analogues à ceux mis en jeu pour la sélection des lymphocytes T et aboutit à la sélection de BCR fonctionnels (sélection positive) mais ne reconnaissant pas les antigènes du soi (sélection négative). De la même façon que pour les lymphocytes T, les lymphocytes B reconnaissant le soi avec une très forte affinité sont éliminés ou rendus non fonctionnels lors de leur maturation.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la tolérance centrale des lymphocytes B :

- La réédition des récepteurs pour l'Ag :

Les cellules B auto-réactives peuvent dans certains cas subir un réarrangement des gènes des Ig membranaires ce qui conduit à la production d'une Ig éditée qui n'est pas réactive vis à vis de l'autoantigène.

- La délétion clonale.
- L'anergie.

II.2 : Tolérance périphérique :

A. Tolérance des lymphocytes T :

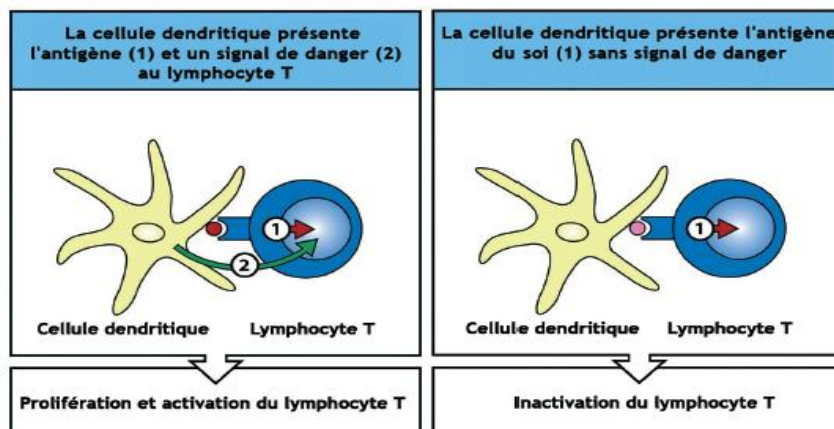
- Les lymphocytes T qui ont été sélectionnés dans les organes lymphoïdes primaires gagnent ensuite les organes lymphoïdes secondaires périphériques. Le processus de tolérance centrale a éliminé ou a rendu inactif la majorité des lymphocytes auto-réactifs. Il existe cependant en périphérie un certain nombre de cellules potentiellement auto-réactives.
- Le risque est que ces lymphocytes s'activent et exercent leurs fonctions immunitaires contre des tissus sains de l'organisme.
- Pour contrôler cette auto-réactivité qui pourrait être à l'origine de pathologies auto-immunes, différents mécanismes de tolérance périphérique sont mis en place dans les organes lymphoïdes périphériques.

L'ignorance : dans certaines circonstances les cellules T potentiellement auto-réactives peuvent ignorer l'autoantigène. Ceci est observé dans les situations suivantes :

- Antigènes séquestrés dans un site immunologiquement privilégié (cristallin, spermatozoïde).
- Antigènes exprimés sur certaines cellules dépourvues de molécules du CMH.
- Antigènes exprimés en faible quantité.

L'anergie : à la suite de l'interaction avec des autoantigènes, les cellules T auto-réactives peuvent être rendues anergiques par l'absence d'un signal de co-stimulation.

- En l'absence d'inflammation, les cellules dendritiques présentes dans les tissus de l'organisme captent des Ag du soi sous forme principalement de corps apoptotiques qu'elles internalisent par phagocytose.
- Elles migrent ensuite dans les zones T-dépendantes des OLP pour les présenter sous forme de peptides complexés aux molécules du CMH.
- En l'absence de danger, les cellules dendritiques évoluent dans un environnement non inflammatoire. Elles ne reçoivent donc pas les signaux environnementaux nécessaires à leur maturation et sont en conséquence en état de semi-maturité qui ne leur permet pas d'activer efficacement les lymphocytes T.
- En effet, si elles peuvent leur fournir un signal antigénique (signal 1), les cellules dendritiques sont par contre incapables de leur délivrer le signal de co-stimulation nécessaire à leur complète activation (signal 2).



Présentation des antigènes par la cellule dendritique. D'après Figure 1-21, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Anergie ou inactivation par absence du signal de co-stimulation

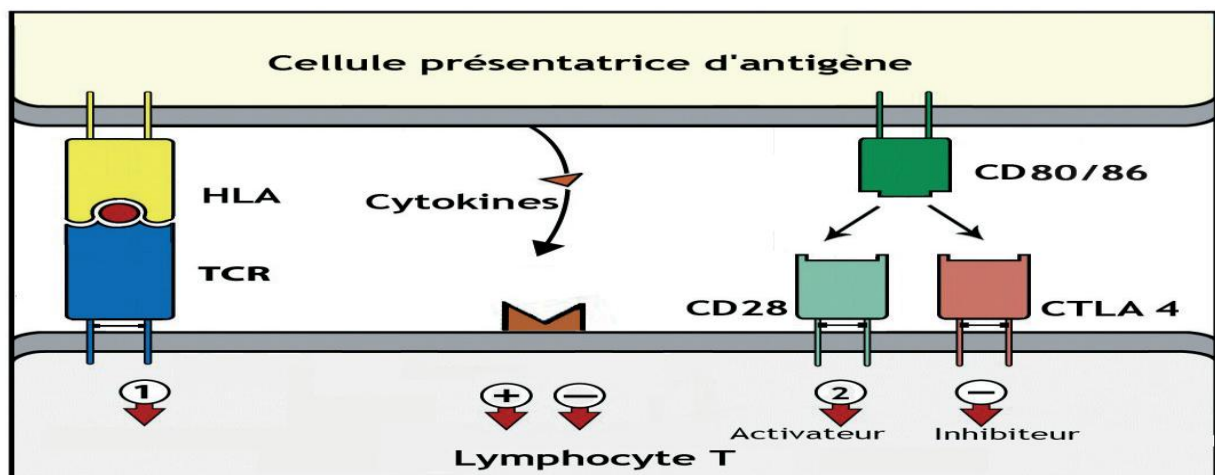
Rôle des lymphocytes T régulateurs (CD25+, Fox p3+) : lors de l'éducation et de la maturation des lymphocytes T dans le thymus, certains lymphocytes deviennent des lymphocytes T régulateurs avec des propriétés immunorégulatrices. Leur rôle dans le maintien de la tolérance périphérique a été prouvé.

-

- Dans les organes périphériques, les T régulateurs inhibent l'activation des lymphocytes auto-réactifs potentiellement nocifs.
- Ces lymphocytes T régulateurs utilisent un large répertoire de mécanismes effecteurs.
- Ils sécrètent par exemple des cytokines immunosuppressives, tel que le TGF- β ou l'IL-10 qui inhiberont l'activation et la différenciation des lymphocytes T effecteurs.

Rôle des molécules régulatrices :

- En dehors des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) exprimés par les cellules du système inné et des récepteurs pour l'antigène des lymphocytes B et T, les cellules du système immunitaire expriment de nombreux autres récepteurs. Parmi ces récepteurs, certains fixent des facteurs de croissance, des cytokines, d'autres facilitent les interactions cellulaires.
- L'ensemble permet un réseau d'interactions qui modulent l'activité lymphocytaire.
- Au niveau moléculaire, la molécule CD80/86 (responsable du signal 2 de co-stimulation) sur la cellule présentatrice d'antigène a deux ligands exprimés par le lymphocyte T : CD28, activateur et CTLA-4, inhibiteur de l'activation T. La balance entre ces 2 ligands module le niveau d'activation lymphocytaire et permet, si CTLA-4 est dominant, d'inhiber une réaction auto-immune.
- Bien d'autres molécules sont impliquées dans l'immuno-modulation ainsi que de nombreuses cytokines (IL10, TGF β ..). L'ensemble participe au maintien de la tolérance périphérique.



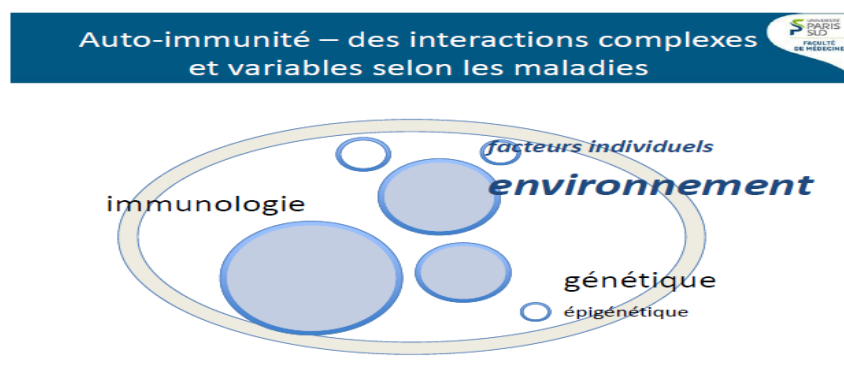
B. Tolérance des lymphocytes B :

- Les lymphocytes B auto-réactifs ayant échappé à la sélection clonale négative centrale au niveau de la moelle osseuse sont contrôlés à la périphérie par différents mécanismes pour les empêcher de réagir contre le soi (délétion, anergie).

- Les lymphocytes B matures qui rencontrent des antigènes du soi sans coopération des lymphocytes T sont inactivés d'un point de vue fonctionnel et deviennent incapables de répondre à cet antigène. Il s'agit là d'un autre mécanisme permettant de contrôler les lymphocytes B autoréactifs à la périphérie.

III. Rupture de la tolérance au soi :

- Chez tous les individus, il existe des lymphocytes T et des lymphocytes B autoréactifs qu'on retrouve à la périphérie et qui ont échappé à la sélection clonale négative au niveau des organes lymphoïdes centraux.
- Or la plupart des individus ne développe pas de maladie auto-immune. Pour qu'une maladie auto-immune se déclare, il faut une rupture de la tolérance au soi.
- Les mécanismes conduisant à une auto-immunité pathologique par une rupture durable de l'auto tolérance ne sont pas bien connus.
- Cependant la contribution indiscutable de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux est indiscutable faisant de ces maladies des pathologies multifactorielles.



Les principaux mécanismes qui pourraient être impliqués sont les suivants :

1. Dérégulation du système immunitaire:

- Défaut de délétion (anomalie du Fas) : une diminution des gènes Fas ou Fas L entraîne une diminution de l'apoptose et donc une défaillance de délétion des clones autoréactifs.
- Problème de présentation des peptides du soi au niveau du thymus (mutation du gène Aire: (Auto immune Regulator)).

- Aire : facteur de transcription régulant l'expression médullaire de l'épithélium thymique de nombreux autoantigènes
 - La mutation du gène Aire se traduit par une polyendocrinopathie auto-immune (syndrome APECED).
- Problème au niveau des lymphocytes T régulateurs :
- Le rôle critique des lymphocytes T régulateurs est illustré par le fait que des souris dont le gène Fox p3 est non fonctionnel, et qui n'ont donc pas cette population régulatrice, meurent rapidement après la naissance d'un syndrome auto-immun touchant plusieurs organes.
 - Chez l'homme, des mutations avec perte de fonction du gène Fox p3 entraînent aussi l'apparition d'un syndrome auto-immun sévère.
- Dysfonctionnement du système du complément:
- Le système du complément favorise l'élimination des corps apoptotiques.
 - Un déficit complémentaire entraîne une persistance des corps apoptotiques qui sont des autoantigènes qui peuvent être présentés aux lymphocytes T autoréactifs.

Il existe des déficits en certaines fractions du complément dans le lupus érythémateux disséminé.

2. Problèmes liés à l'autoantigène : Autoantigène mimé, modifié, séquestré.

- **Le mimétisme moléculaire :**
 - A l'occasion d'une infection par un microorganisme qui exprime des Ag communs avec les auto-Ag du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux mais aussi ses propres cellules.
 - Au cours de l'infection, les cellules du système immunitaire vont être activées et les cellules dendritiques vont présenter aux lymphocytes T les Ag des agents étrangers qui sont identiques à certains auto-Ag. Les lymphocytes T activés vont ensuite réagir contre les cellules exprimant ces Ag.
- **Antigènes séquestrés :**
 - Un certain nombre d'antigènes sont ignorés par le système immunitaire car leur localisation ne les met pas en contact des cellules immunocompétentes (antigènes séquestrés)
 - Le système immunitaire ne développe pas de tolérance vis à vis des autoantigènes séquestrés de l'œil, des testicules ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation vis-à-vis de ces antigènes.

- **Antigènes modifiés :**

- La modification physique (U V, chaleur) ou chimique d'un autoantigène peut déclencher une auto-immunisation.

3. Rôle d'une stimulation non spécifique polychorale :

- Une hyperactivité des lymphocytes T et /ou B est aussi évoquée et constatée dans certaines maladies auto-immunes, en particulier systémiques.

4. Présentation inappropriée dans un contexte inflammatoire :

L'importance de la présentation de l'Ag est illustrée par les MAI expérimentales.

- Au cours d'une inflammation, en présence de danger, les cellules dendritiques reçoivent les signaux environnementaux nécessaires à leur maturation et deviennent capables d'activer les clones T autoréactifs en leur apportant le signal antigénique et le signal de co-stimulation.
- L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas a été constatée chez des personnes présentant des maladies auto-immunes. Ceci peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un autoantigène.

5. **Modification de la balance cytokinique :** Plusieurs cytokines jouent un rôle clé dans l'activation de cellules immunitaires et une augmentation de leur sécrétion pourrait être associée à certaines MAI.

6. Perturbation du réseau idiotypique :

Dans un contexte de déficit de tolérance

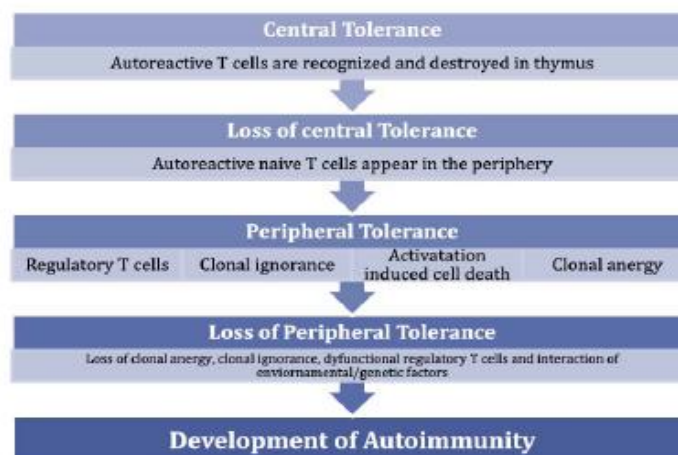


Figure 1 Tolerance and autoimmunity.

IV. Aspects épidémiologiques :

- Plus de 80% de maladies auto-immunes ont été recensées.
- Elles touchent 05 à 08% de la population mondiale.
- Elles représentent un problème de santé publique car elles viennent en deuxième position après les cancers et les maladies cardiovasculaires.
- Elles prédominent chez les femmes.

▪ Susceptibilité génétique :

- Les études génétiques réalisées dans les modèles animaux de MAI ont montré qu'il existait au moins 25 gènes qui peuvent contribuer à une susceptibilité particulière aux MAI.
- Ces gènes codent principalement pour les protéines du CMH de classe I et de classe II, les cytokines, les récepteurs des cytokines, les protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'apoptose.
- Chez l'homme, la présence de certains allèles du CMH de classe I ou de classe II est associée à une augmentation du risque de survenue de certaines pathologies auto-immunes. Cependant il paraît probable que la majorité des maladies auto-immunes sont multigéniques.

La prédisposition génétique est prouvée par :

- L'existence de formes familiales.
- La concordance entre jumeaux monozygotes (25-30% pour le LED et DID).
- La concordance partielle suggère le rôle des facteurs de l'environnement.

▪ Facteurs environnementaux:

- l'implication des infections est suggérée par de nombreux arguments indirects.
- Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes.
- Les rayons ultraviolets sont également capables de déclencher une MAI.
- Certains médicaments induisent l'apparition d'autoanticorps et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes.
 - L'exposition professionnelle à des substances toxiques.
 - Certains médicaments induisent l'apparition d'autoanticorps et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes.
- Implication du facteur stress.

V. Mécanismes lésionnels des MAI:

- Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par Cytotoxicité.
- Les autoanticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes :

- Cytotoxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques.
- Dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus.
- Autoanticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (exemple: autoanticorps anti-récepteur de la TSH dans le Basedow).

Mécanismes lésionnels dans les MAI



Lésions induites par lyT	Lésions induites par autoAc
<ul style="list-style-type: none"> • Reconnaissance autoAg • Infiltration des organes/lyT CD8+ ⇒ Destruction tissulaire • Maladies <ul style="list-style-type: none"> – Diabète type 1 – PR – SEP – Uvéites – CBP 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytolyse directe <ul style="list-style-type: none"> – Complément-dépendante: LES, cytopénies AI... – ADCC: thyroïdite • Blocage fonctionnel de molécule membranaire: myasthénie, thyroïdite, Biermer... • Stimulation fonctionnelle de récepteur ou activité enzymatique: hypothyroïdie, encéphalite, Addison... • Inflammatoire/ complexes immuns: LES, uvéite...

VI. Aspects diagnostiques:

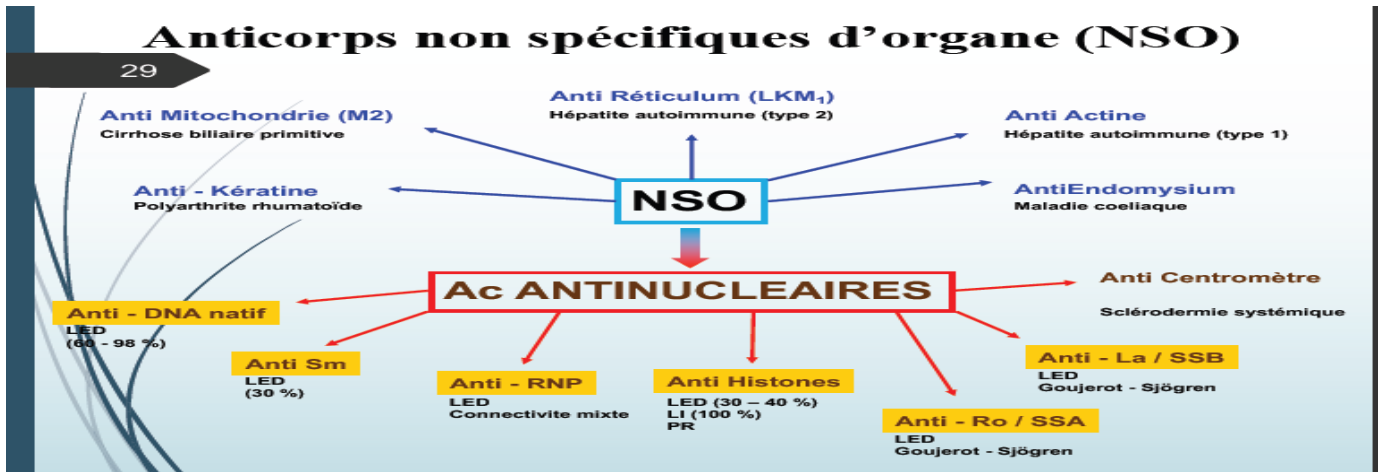
a. Diagnostic biologique:

1. Les autoanticorps:

Sont les **principaux marqueurs immunologiques** des maladies auto-immunes.

1.1. Les non spécifiques d'organes:

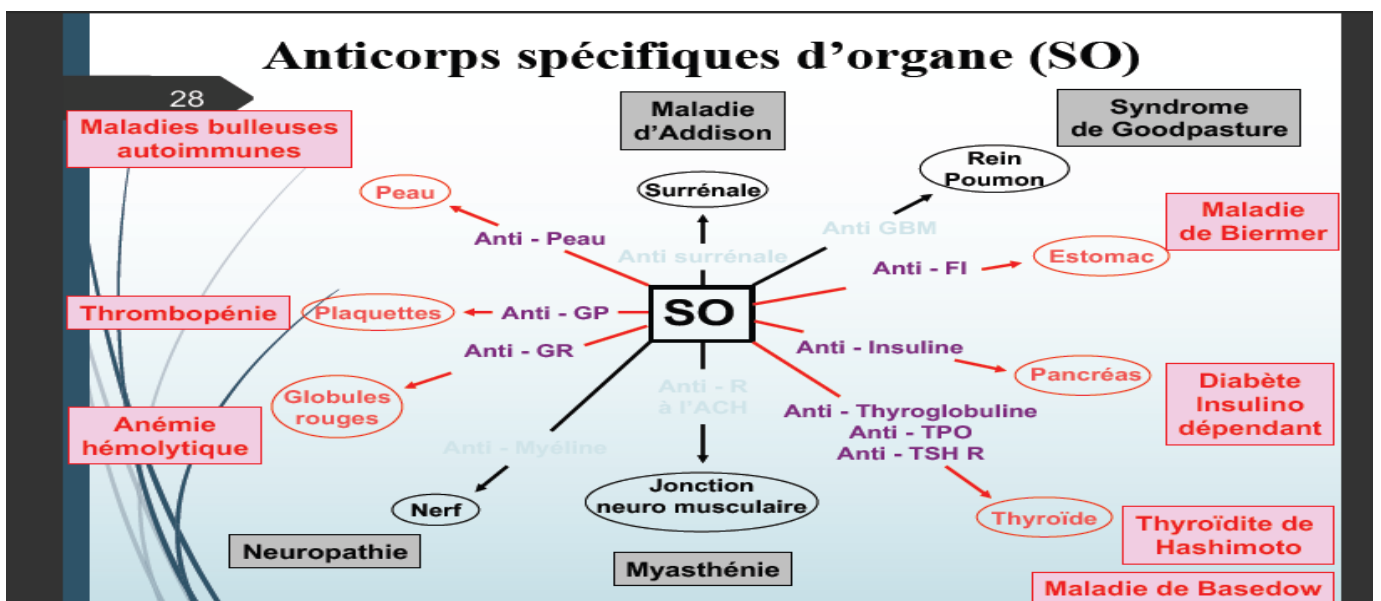
- Les anticorps anti-noyaux: AAN ou FAN
- Les anticorps anti-phospholipides.
- Les facteurs **rhumatoïdes**.
- Anticorps **anti-mitochondries**
- Anticorps **anti-Muscles Lisses**
- Anticorps **anti-microsomes**
- Anticorps **anti-cytoplasme des polynucléaires**
-

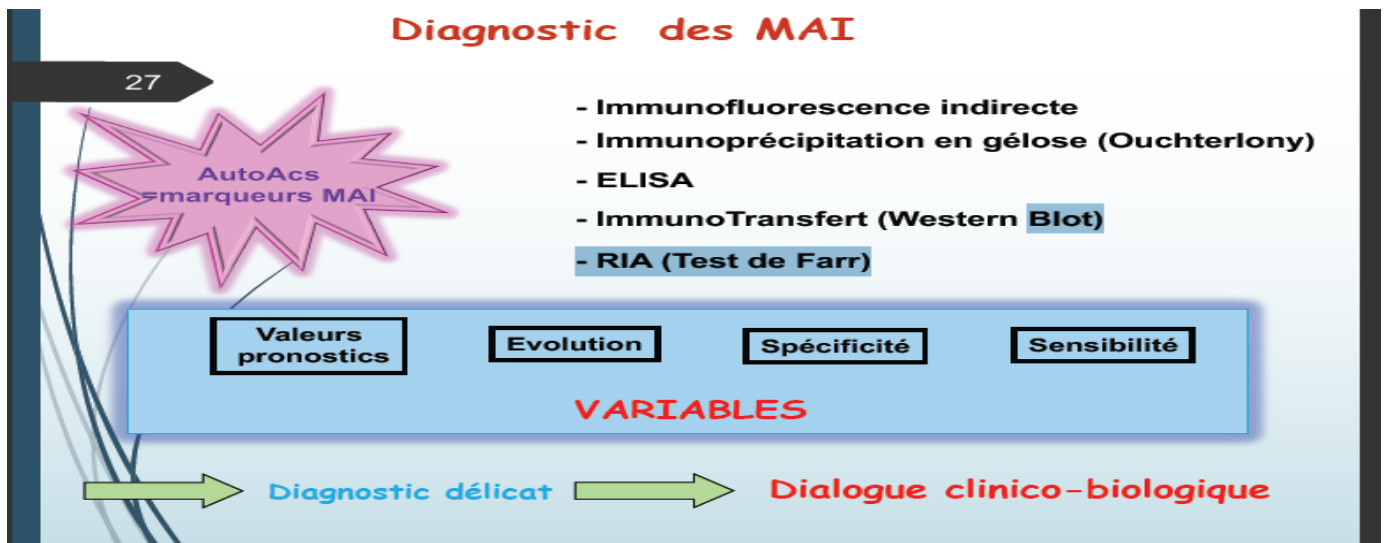


Anticorps non spécifiques d'organes

1.2. Autoanticorps spécifiques d'organes:

- Anticorps **antithyroïdiens**
- Anticorps **anti-peau**
- Anticorps **anti-récepteur de l'acétylcholine**
- Anticorps **anti-estomac**
- Anticorps **anti-membrane basale glomérulaire**
- Anticorps **anti -système nerveux**
-





Diagnostic des maladies auto-immunes

A.2. Les autres éléments biologiques:

- Perturbations de l'hémogramme
- Troubles de la coagulation
- Hypergammaglobulinémie
- Syndrome inflammatoire
- Signes biologiques témoins d'une souffrance viscérale
- Anémie, leucopénie et thrombopénie sont fréquentes.

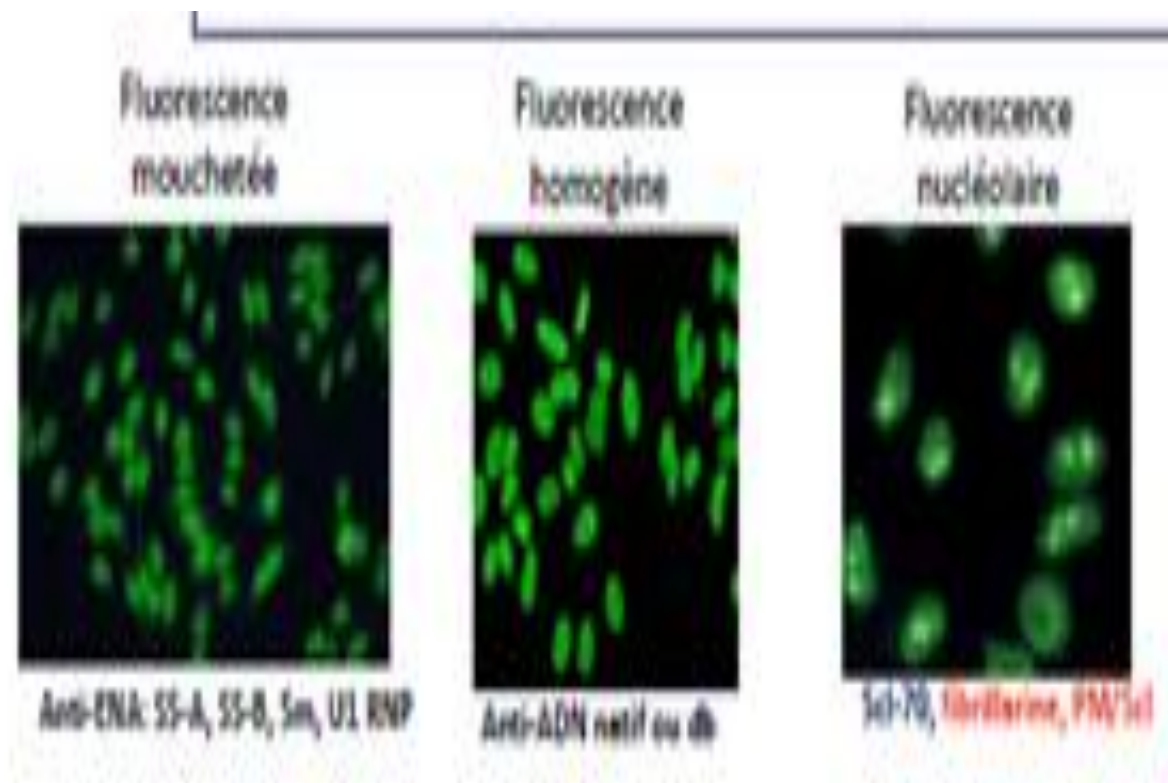
A. Diagnostic clinique: (exemple du LEAD)

- **Lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) ou lupus érythémateux systémique:** LES: prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes.
 - C'est une maladie auto-immune systémique.
 - La symptomatologie clinique du LES est très variable d'un individu à l'autre.
 - Tous les organes peuvent être touchés.
 - La maladie évolue habituellement par poussées -rémissions.
 - Les atteintes viscérales s'associent lors des poussées à des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement).
 - On peut avoir des :
 - Manifestations dermatologiques
 - Manifestations rhumatologiques
 - Manifestations rénales
 - Manifestations neurologiques
 - Manifestations vasculaires
 - Manifestations cardiaques

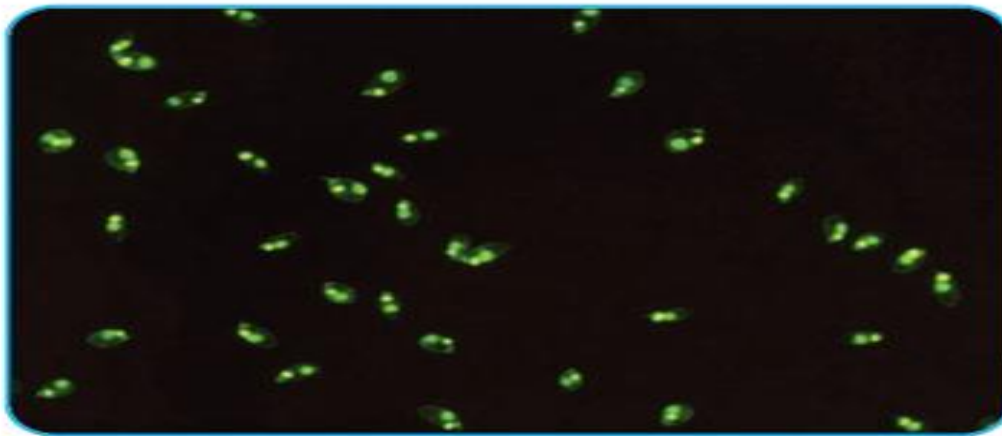
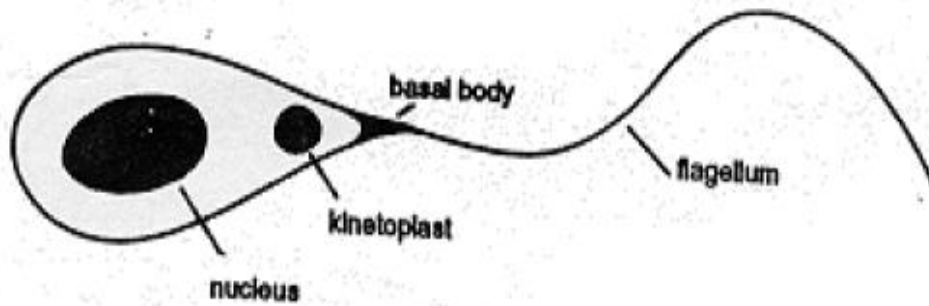
- Autres manifestations : atteinte respiratoire (pleurésie, infiltrats parenchymateux), hypertension artérielle pulmonaire, adénopathies périphériques, splénomégalie, atteinte abdominale (pancréatite, perforation digestive) et atteinte oculaire (rétinite, névrite optique).

▪ **Sur le plan immunologique:**

- Présence d'anticorps anti-nucléaires.
- l'aspect en immunofluorescence est le plus souvent homogène ou moucheté.
- Anticorps anti-ADN natif, résultat biologique le plus spécifique de cette maladie.
- Des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles: peuvent être observés.
- Des anticorps dirigés contre d'autres spécificités peuvent être retrouvés :
 - Anti-membranes cellulaires : anti-globules rouges, anti-plaquettes...
 - Anti-phospholipides.
 -



Détection des FAN par IFI sur cellules HEP2.



Anticorps anti-ADN positifs sur *Crithidia luciliae*

6. Traitement des maladies auto-immunes:

Plusieurs objectifs :

- Prévenir les poussées de la maladie.
- S'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales.
- Préserver l'insertion socioprofessionnelle et guérir la maladie.
- Éviter les effets indésirables des traitements.
- Traitement à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.
- Actuellement il existe des traitements plus ciblés.
- Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique propre