

Les maladies auto-immunes ou

«**Le temps met tout en lumière.**»
(Thalès, 625 av. JC – 545 av. J.-C., philosophe et savant grec)

Le corps humain, comme celui des animaux, se défend de tout excès de surpopulation ou de toute agression microbienne grâce à son système immunitaire.

Si cette défense est insuffisante à un quelconque niveau, on parle alors de déficit immunitaire (déficits immunitaires primitifs chez l'enfant appelé «bébé bulle», syndrome d'immunodéficience acquise ou sida). A l'inverse, si le système immu-

BCR ou des TCR, le répertoire immunitaire est formé de 1015 récepteurs.

Cette grande richesse de répertoire explique que de nombreux récepteurs peuvent répondre et reconnaître des antigènes propres ou identiques à des molécules de l'organisme qui sont appelés des antigènes du soi. Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance :

- la tolérance centrale qui correspond à «l'éducation» au niveau thymique (organe

Apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs soit par celle de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité. Les maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et d'autres d'environnement.

nitaire pêche par excès d'activation en s'attaquant aux cellules de son propre organisme, on l'appelle alors maladie auto-immune.

Ces maladies constituent une cohorte importante des dérèglements et des désordres immunitaires.

Autrement dit, l'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune.

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs propres à l'individu (facteurs génétiques et endocriniens) et des facteurs d'environnement.

La prévalence globale des maladies auto-immunes, même si certaines d'entre elles sont très rares, fait de ce groupe de maladies un problème de santé publique, au même titre que les maladies cardiovasculaires et cancéreuses, car il s'agit de pathologies chroniques, touchant des sujets jeunes, aux traitements longs et onéreux. Enfin, une meilleure compréhension de leur physiopathologie a permis des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles.

L'auto-immunité est d'abord physiologique

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une tolérance du système immunitaire. Il est constant. Il existe des lymphocytes B (globules blancs fabriquant les anticorps) auto-réactifs qui répondent à des anticorps naturels de faible activité et des lymphocytes T (globules blancs effecteurs de l'immunité) auto-réactifs de faible activité également. Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie (équilibre) du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clone auto-réactif ou la production d'auto-anticorps.

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T). En théorie, compte tenu des réarrangements des différents gènes des

de maturation des lymphocytes T) des lymphocytes T et à l'éducation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, qui va éliminer les clones auto-réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de co-stimulation) ;

- la tolérance périphérique qui, elle, correspond à l'éducation, toute la vie, de la maturation des lymphocytes, des clones auto-agressifs vont être soit détruits (apoptose ou mort cellulaire par déletion clonale) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de co-stimulation) ;

- des mécanismes d'immunorégulation complémentaires : production de cytokines anti-inflammatoires, d'anticytokines et réseau idiotypique (auto-anticorps naturels ; représentent 30% environ des anticorps circulants).

L'auto-immunité peut devenir pathologique

Nous l'avons vu, l'auto-immunité est physiologique. Mais le système de régulation de cette auto-immunité peut être défaillant. Apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs soit par celle de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité. Les maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et d'autres d'environnement.

Définition d'une maladie auto-immune sévère

Au cours d'une maladie auto-immune, l'existence de lésions des «organes nobles» doit systématiquement être recherchée, caractérisant une maladie auto-immune «sévère», pouvant engager le pronostic vital à court ou à long terme, et justifiant un traitement «agressif» :

- atteinte rénale : il peut s'agir d'une atteinte glomérulaire ou d'une atteinte interstitielle justifiant la recherche systématique d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale, d'une hématurie ou d'une leucocyturie ;

- atteinte du système nerveux : central par vascularite ou inflammation, ou périphérique (vascularite, etc.) ;

- atteinte cardiaque pouvant intéresser

les trois tuniques (endocardite, myocardite, péricardite) ;

- atteinte digestive pouvant être cause de perforation ou d'ulcération, de vascularite ou maladie spécifique d'organe de type hépatopathie.

Le rôle du terrain immunogénétique est fondamental comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Il ne s'agit pas d'affections monogéniques et différents gènes sont candidats : gènes du système HLA, gènes de la fraction du complément, gènes de cytokines. Le rôle des facteurs d'environnement est prépondérant.

En effet, de nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques tels que les agents infectieux (en particulier les virus), les agents toxiques et les médicaments. Ces agents peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire) ou modifier la réponse immunitaire de l'individu. Des facteurs neuro-endocriniens jouent également un rôle important telles que les hormones sexuelles, les hormones stéroïdes et les facteurs psychologiques.

Les mécanismes lésionnels des maladies auto-immunes et le rôle des auto-anticorps

Les lymphocytes T dits cytotoxiques (lymphocytes destructeurs de cibles) peuvent induire des lésions cellulaires.

Les auto-anticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes :

- cytotoxicité (lyse des cellules) lors, par exemple, des anémies hémolytiques ;

- dépôt de complexes immuns (liaison d'un anticorps avec un antigène), par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus ;

- auto-anticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (exemple : auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie) ;

- auto-anticorps interférant avec différentes structures cellulaires (par exemple, anticorps anti-phospholipides, anticorps anti-noyau).

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, comme leur nom l'indique, sont une attaque du système immunitaire ciblée sur un organe. Ce sont par exemple :

- les thyroïdites auto-immunes, comme la maladie de Basedow, qui active la glande thyroïde, ou la thyroïdite d'Hashimoto, qui détruit la glande thyroïde ;

On distingue schématiquement cinq catégories d'auto-anticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes :

- les anticorps anti-nucléaires : ils sont des marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe comme le lupus ;

- les anticorps anti-tissus ou anti-cellules : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe ;

- les anticorps anti-IgG : par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes ;

- les anticorps anti-phospholipides : ce sont les marqueurs du syndrome des anti-phospholipides qui peut être primitif ou secondaire ;

- les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles.

En présence d'auto-anticorps, un certain nombre de facteurs interviennent dans l'interprétation des résultats : le type d'auto-anticorps, le type de test utilisé et l'âge du patient.

Par le Pr Kamel Sanhadji (*)



La classification des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes peuvent être classées en deux grands groupes : les maladies auto-immunes spécifiques d'organe et celles non spécifiques d'organe.

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, comme leur nom l'indique, sont une attaque du système immunitaire ciblée sur un organe. Ce sont par exemple :

- les thyroïdites auto-immunes, comme la maladie de Basedow, qui active la glande thyroïde, ou la thyroïdite d'Hashimoto, qui détruit la glande thyroïde ;

- les hépatites auto-immunes, qui touchent le foie ;

- le diabète de type 1, souvent dû à une destruction auto-immune des cellules du pancréas qui produisent l'insuline ;

- la maladie de Biermer, qui touche l'estomac ;

- la sclérose en plaques, qui touche le système nerveux central, en particulier le

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, comme leur nom l'indique, sont une attaque du système immunitaire ciblée sur un organe. Ce sont par exemple :

- les thyroïdites auto-immunes, comme la maladie de Basedow, qui active la glande thyroïde, ou la thyroïdite d'Hashimoto, qui détruit la glande thyroïde ;

cerveau ;

- l'anémie hémolytique auto-immune, c'est-à-dire la destruction des globules rouges par des anticorps ciblés contre eux ;

- les maladies bulleuses de la peau, comme la pemphigoïde bulleuse.

Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, aussi appelées maladies systémiques, sont une attaque du système immunitaire qui peut toucher plus ou moins n'importe quel organe. Ce sont par exemple :

- les connectivites, qui sont une maladie auto-immune atteignant le tissu conjonctif, tissu de soutien présent dans tous les organes. Typiquement, articulations et peau sont touchées, mais tout organe peut être atteint, ceci selon la maladie en question et selon l'individu.

Les connectivites sont par exemple le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose systémique (aussi appelée sclérodermie), la dermatomyosite ;