

Les maladies auto-immunes – Auto-immunité physiologique et pathologique

Introduction -

La diversité des récepteurs des cellules B et T est indépendante de l'exposition antigénique. L'antigène influence l'expression protéique des récepteurs sans modifier directement les gènes de ceux-ci. Les récepteurs des cellules B et T peuvent potentiellement se lier à une infinité de molécules. On distingue les antigènes selon un mode de ségrégation d'espèces, intra-espèces et individuel. Les autoantigènes constituent les antigènes propres d'un organisme qui sont des alloantigènes pour les autres organismes de la même espèce et des xénoantigènes pour ceux d'une espèce différente. Cet équilibre repose sur la qualité de reconnaissance du soi et du non soi selon **R. OWEN** en 1975. Le système HLA assure chez des jumeaux dizygotiques qui échangent leurs érythrocytes fœtaux une tolérance entre eux. Dans ce processus d'autoreconnaissance, la tolérance repose sur une élimination des cellules B et T autoréactives au cours de la maturation cellulaire intrathymique. Cette dernière n'est pas acquise définitivement car une régulation négative contribue à l'expression de cette autoréactivité. Des dérégulations de cette sélection ou à cette régulation négatives aboutissent à la réaction auto-immunitaire et à la survenue de maladies dites auto-immunes (MAI). Ces pathologies font apparaître des autoanticorps et des autoantigènes autoréactifs à l'origine d'une manifestation clinique pathologique. Ce processus résiduel ou toléré à l'état physiologique devient lorsqu'il s'installe un état pathologique marqué par une exacerbation de l'auto-immunité physiologique.

Auto-immunité physiologique -

1. Les autoanticorps naturels -

Dès 1983, **S. AVRAMEAS et coll.** décrivent et évoquent l'existence d'autoanticorps naturels dirigés contre des autoantigènes propres constitutifs d'un organisme.

TABLEAU I : LES AUTO-ANTICORPS NATURELS ET PATHOLOGIQUES

	Autoanticorps naturels	Autoanticorps observés dans MAI
Composants membranes cellulaires	β 2 microglobuline; spectrine; composant sécrétaire	Récepteurs (acétylcholine, TSH, insuline, transferrine)
Composants intracellulaires	Actine; tubuline; myosine; kératine; ADN; myoglobine; cytochrome c; collagène; protéine basique de la myéline; protamine	Ac. nucléiques, ribonucléoprot.; enzymes (mitochondries; membr. basales glomérulaire, pulmonaire et cutanée)
Protéines et mol. plasmatiques	Albumine; transferrine; Ig G	β 2gpl; Ig G; facteur intrinsèque; facteur VIII
Cytokines et hormones	Interféron; interleukine-1; TNF; insuline; thyroglobuline	Insuline; triiodothyronine (T3); thyroglobuline

Ces autoanticorps sont des immunoglobulines sériques ayant des propriétés particulières :

- Une affinité antigénique faible.
- Une reconnaissance antigénique élargie à des antigènes non apparentés (réactions croisées extrêmes).
- Une reconnaissance touchant les autoantigènes, les alloantigènes et même des antigènes extrinsèques et synthétiques.
- Usuellement des Ig M – Rarement Ig G.
- Issus de clones de LB producteurs d'autoanticorps naturels actifs dès le début de la vie et produit de manière constante chez un individu donné.
- Des modifications idiotypiques interviennent dans la régulation du processus et son déclenchement.

- Des lignées cellulaires telles les LB CD5 produisent des autoanticorps anti-ADN en grande quantité chez les souris lupiques NZB.

2. Les cellules T autoréactives et la tolérance des cellules B -

2.1 Les cellules T autoréactives-

Chez les sujets normaux : élimination dans le thymus des clones reconnaissant les autoantigènes.

Des clones de lymphocytes immatures fœtaux reconnaissant les autoantigènes sont détruits et éliminés.

Des clones de lymphocytes spécifiques d'autoantigènes séquestrés subsistent par protection cellulaire ou par apparition tardive dans le développement (néo-natale).

Il existe ainsi des lymphocytes capable de fixer en surface un autoantigène marqué ou des hématies autologues en dehors de toute immunisation.

On a mis en évidence des cellules T autoréactives qui *in vitro* fixent la thyroglobuline.

Les cellules T prolifèrent *in vitro* expriment les antigènes de classe II du CMH avec des modifications stériques et conformationnelles modifiant les variantes de reconnaissance antigénique.

Cette reconnaissance antigénique serait le fait d'une expression particulière des antigènes HLA de Classe I et II.

Il est aisé d'induire la formation d'autoanticorps chez les animaux normaux par injection d'autoantigènes modifiés ou de molécules susceptibles d'engager une réaction croisée avec des autoantigènes. Ce processus dépend aussi de la présence de cellules B autoréactives capables d'interagir avec un autoantigène par la production d'un autoanticorps correspondant.

2.2 La reconnaissance spécifique des cellules T autoréactives-

Au cours de la présentation HLA restreinte, les antigènes membranaires sont présentés sous la forme d'oligopeptides associés à des molécules du CMH. Cette présentation possède trois niveaux d'hétérogénéité :

- Le soi CMH présenté est constitué par des molécules du CMH
- Le soi CMH présenté est constitué par des molécules du CMH associé à un peptide autologue
- Le soi CMH présenté est constitué par des molécules du CMH associé à un peptide hétérologue

Dans ce dernier cas, la reconnaissance peut engager des molécules du CMH associé à un peptide autologue modifié par un agent infectieux (virus, bactéries, parasites) ou une modification physico-chimique (UV, enzymes de régulation positive ou négative) engendrant la constitution d'un autoantigène néoformé.

Cette situation est typiquement observée dans les hépatites virales où les protéines virales provoquent une réaction auto-immunitaire pathogène dirigée contre les cellules hépatocytaires exprimant des néoantigènes viraux nouveaux ou des autoantigènes par modifications virales.

Ce processus est lié à l'instauration de la tolérance T avec la mise en place d'une sélection négative intrathymique n'éliminant pas totalement toutes les cellules T autoréactives.

La différenciation intrathymique élimine la plupart des cellules T autoréactives par apoptose mais laisse persister quelques cellules T autoréactives par échappement.

Cet échappement serait du au fait que certains antigènes de l'organisme ne seraient pas présentés lors de la maturation thymique par le CMH (autoantigènes séquestrés), même sous la forme de réaction croisée. Il reposerait aussi sur le fait que certains antigènes de l'organisme apparaissent tardivement après la sélection. Dès 1985, **D. HANAHAN** décrit l'induction d'un diabète chez des souris transgéniques exprimant tardivement dans le développement l'antigène viral SV 40 dans les cellules β pancréatiques, alors que ce dernier est tolérogène lorsqu'il est introduit tôt chez des souriceaux nouveaux-nés.

D'autres hypothèses existent, une déficience de l'affinité de certains récepteurs T ou de certains médiateurs de régulation (cytokines, interleukines, etc...) pour les molécules du complexe CMH-peptide et leur site de liaison. Ceci conduisant à une sous-expression ou une sous-présentation qui se dérèglerait faisant ainsi passer une situation tolérée physiologique en une situation pathologique auto-immune. Ce dernier point s'installant définitivement dès que les mécanismes périphériques de régulation tels l'anergie et la suppression deviennent défailants.

2.3 La tolérance des cellules B-

Les cellules B ne sont pas tolérantes vis-à-vis des auto-antigène, ni pas plus vis-à-vis des allo et xénoantigènes.

La production d'auto-anticorps est une réalité résiduelle qui est contenue au niveau d'une réaction physiologique très bien tolérée par le fait que les cellules B sont facilement paralysées dans leur activité immunologique d'expression et de sécrétion d'immunoglobuline par la liaison direct d'antigène soluble circulant en grande quantité. Nombres d'auto-antigènes et d'antigènes propres à l'organisme ayant un niveau d'homologie élevé, la reconnaissance en simultanée de tous ces motifs moléculaires très proches limite le niveau de réactivité des cellules B.

Auto-immunité pathologique – Maladies auto-immunes (MAI) -

1. Définitions -

L'auto-immunité pathologique est le résultat d'une rupture de la tolérance et de l'auto-immunité naturelle physiologique. Elle intervient lors de modifications quantitatives ou qualitatives de la régulation des auto-antigènes, des auto-anticorps correspondants, des cellules T autoréactives et des cellules B, ou lors des déficiences ou excès d'origine génétique ou acquis dans la maturation et la mise en place de l'immunité au cours du développement et durant la vie des individus.

On définit une maladie auto-immune selon l'apparition de divers critères :

- ① Réaction immunologique d'effecteurs auto-immuns (auto-antigènes, auto-anticorps, etc..) dirigés contre un organe ou un système.
- ② Démonstration du pouvoir pathogène in vitro de ces effecteurs auto-immuns ou in vivo par transfert.
- ③ Reproduction de la maladie par immunisation contre l'auto-antigène cible.
- ④ Prévention et Arrêt de la maladie par l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

1. Principales maladies auto-immunes -

Les maladies auto-immunes sont classées comme MAI spécifiques d'organe et MAI non spécifiques d'organe. Ces maladies ne réunissent pas toujours tous ces critères distinctement.

La myasthénie ou la maladie de BASEDOW sont des MAI, mais pour lesquelles tous les 4 critères énoncés ci-dessus.

Il faut être ensuite prudent car une augmentation des autoanticorps peuvent signifier le développement d'une MAI, mais peut aussi être associé à un syndrome inflammatoire pouvant avoir une autre cause. C'est le cas de la maladie de Crohn et du psoriasis.

Certaines infections virales peuvent déclencher des MAI ou en font suspecter les causes comme dans la sclérose en plaques (SEP) ou certaines diabète insulino-dépendant (DID).

TABLEAU II : MAI non spécifiques d'organe et Correspondance avec le système HLA

MAI non spécifiques d'organe	Correspondance HLA
Lupus érythémateux disséminé (LED)	DR3 ; C4Qo (allèle nul) et DR2
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	DR4, DR1 et DR10
Polyarthrite juvénile	DR5
Sclérodermie systémique	DR3 ; DR5 et A9
Maladie de Wegener	
Syndrome de Sjögren (SG)	DR3
Anémies hémolytiques, leucopénies et thrombopénies auro-immunes	DR3
Syndrome antiphospholipides	DR3

TABLEAU III : MAI spécifiques d'organe et Correspondance avec le système HLA

MAI spécifiques d'organe			Correspondance HLA
Organe	MAI connues	MAI suspectées	
Système endocrinien	Thyroïdites auto-immunes	Certains hypogonadismes	DR3 ; DR5 DR3 ; DR5
	Thyroïdites d'Hasimoto		
	Maladie de Basedow		DR3 DR3
	Hypoparathyroïdie		
	Myxoedème primitif		DR3 ; DR4
	Maladie d'Addison		
	Diabète juvénile insulinodépendant		
Système hépato-gastro- intestinal	Anémie de Biermer		DR5
	Maladie de Crohn		DR4 ; DR5 ; DR7
	Maladie coeliaque		DR3 ; DQ2 ; DR7, DC3
	Intolérance au gluten		
	Hépatites aiguës		DR3 ; CW7, DR3
	Hépatites chroniques actives		
	Cirrhose biliaire primitive		
		MICI	
	Rectocolite hémorragique		
Système uro-génital	Syndrome de Goodpasture		DR2
	Certaines stérilités		
	Andropause et ménopause précoces		
Système circulatoire	Vacularites		
Système ostéo-neuro- musculaire	Syndrome de Guillain-Barré		DR3
	Myasthénie		
	Polyomyosite		
	Rhumatisme articulaire aigu		
	Syndrome de Lambert-Eaton		
	Polynévrite		
	Sclérose en plaques		DR2
Système oculaire	Ophthalmie sympathique	Dégénérescence maculaire	
	Uvêtes		
Système Cutanéomuqueux	Pemphigus	Psoriasis	DR4 ; DR6
	Pemphigoïde bulleuse		DR5
	Dermatomyosite		DR3
	Dermatite herpétiforme		DR3 ; DR7
	Pelade		
	Vitiligo		

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE A CONSULTER

AVRAMEAS S., DIGHIERO G., LYMBERI P., GILBERT B.
Studies on natural antibodies and autoantibodies.
Ann. Immunol. (Paris) 1983; **134D**: 103.

HANAHAN D.
Heritable formation of pancreatic beta-cell tumours in transgenic mice expressing recombinant insulin/simian virus 40 oncogenes.
Nature 1985 ; **315(6015)** : 115-22.

OWEN R.D.
Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins
Science 1945; **102** : 400.