

## AUTOIMMUNITE ET MALADIES AUTOIMMUNES

**I – INTRODUCTION :** La génération de la diversité des récepteurs de lymphocytes T (TCR ) et de lymphocytes B (BCR ) se fait indépendamment de tout contact avec les antigènes du soi ou les antigènes étrangers ; ce ci déroule au cours de génération des lymphocytes par des combinaisons des gènes codant pour la partie variable aléatoirement. Ce réarrangement aléatoire fait émerger des récepteurs reconnaissant les auto-antigènes. Mais le premier rôle du système immunitaire reste toujours la protection de l'intégrité du soi. *Horror autoxicus* ou la notion de reconnaissance du soi par Erhlich a incité plusieurs chercheurs à travailler sur la tolérance immunitaire ce qui a montré l'existence des clones auto-réactifs chez tous les sujets normaux, ce que l'on appelle auto-immunité physiologique. Cette dernière est régie par des mécanismes de la régulation négative. Dans certaines situations, malheureusement, les clones auto-réactifs échappent à cette régulation en développant une auto-immunité pathologique.

### II- TOLERANCE IMMUNITAIRE :

**A. Définition :** elle désigne un état de non-réponse qui est spécifique d'un antigène et induit par un contact préalable de cet antigène avec l'organisme. Elle peut être induite par un antigène étranger (non soi) ; mais son rôle physiologique majeur concerne les antigènes du soi afin d'éviter la destruction des constituants de l'organisme par le système immunitaire ; donc ce phénomène est acquis au cours du développement embryonnaire. Il existe deux principaux mécanismes : centraux et périphériques.

**B. Mécanismes centraux de la tolérance immunitaire :** deux mécanismes semblent jouer un rôle primordial dans la tolérance immunitaire :

- Délétion clonale
- Anergie

#### 1. Délétion clonale :

•**Délétion clonale intra-thymique :** dans la zone corticale, les thymocytes sélectionnés positivement (acquièrent la restriction aux molécules d'HLA du soi)vont subir la sélection négative qui consiste à r élimine les clones auto-réactifs qui reconnaissent les auto-antigènes dans le thymus. Cette délétion clonale dépend de certains facteurs :

- Nature de cellules inductrices
- Accessibilité de l'auto-antigène aux lymphocytes au cours de leur développement.
- Avidité de TCR et des molécules accessoires CD4 et CD8 vis à vis du complexe peptide - HLA.

•**Délétion clonale de lymphocytes B intra-médullaire :** des expériences utilisant des animaux transgéniques montrent que les clones qui reconnaissent les antigènes des gènes transgéniques sont éliminés dans la moelle osseuse. Cette délétion peut se voir dans les organes lymphoïdes secondaires, puisque la maturation des lymphocytes B ne s'achève que dans ces derniers.

#### 2. Anergie :

- **Lymphocytes T :** des expériences sur des souris transgéniques montrent qu'il existe des clones T circulants reconnaissant les antigènes transgéniques mais sont anergiques. Ce ci se fait

par la diminution de l'expression des molécules accessoires (CD8, CD3) ou production de cytokines (IL2).

- **Lymphocytes B** : les lymphocytes B exposés à des antigènes solubles monomériques, dont le nombre serait diminué dans la circulation et dans les organes lymphoïdes secondaires, cellules sont anergiques avec diminution de l'expression des IgM membranaires.

**3. D'autres mécanismes : Rôle des gènes AIRE** : ce gène localisé sur le chromosome 21 code pour la protéine AIRE qui est un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales de la médulla thymique. Cette protéine induit l'expression de n'importe quel gène de l'organisme. Le déficit en AIRE donne le syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy).

### C. Mécanismes périphériques de la tolérance immunitaire :

a. **L'ignorance** : on entend de l'ignorance, le fait que les auto antigènes existent mais ces derniers sont ignorés par le système immunitaire. Ceci est observé dans les situations suivantes :

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

b. **Immuno- régulation** : plusieurs éléments cellulaires (Treg, Tr, TH3) et protéiques (IL10, IL35, TGFβ) sont impliqués dans la régulation immunitaire. Ces mécanismes sont très importants dans la tolérance périphérique.

**III – AUTOIMMUNITE EXPERIMENTALE** : deux situations peuvent être observées.

a. **Injection de l'auto antigène** :

Injection de la thyroglobuline chez un animal avec adjuvant complet de Freund (ACF) provoque une thyroïdite auto immune.

Injection de spermatozoïde avec ACF provoque une orchite.

b. **Altération du système immunitaire** :

Souris de Néozilande (NZB / NZW) se caractérise par leur production des auto-anticorps contre plusieurs auto antigènes. Cette maladie ressemble au LED.

Maladie de poulet obèse : ce poulet présente une thyroïdite auto immune avec une Infiltration plasmocytaire de thyroïde. La bursectomie peu après l'éclosion atténue la maladie mais la thymectomie l'aggrave.

### IV – ETIOLOGIES DES REPONSE AUTO IMMUNES :

Comment une auto immunité se développe-t-elle ?

Il faut qu'il existe des clones ( T et B ) auto réactifs qui pourraient interagir avec les auto-antigènes, ce ci a été démontré in vitro (thyroglobuline, DNA..)

La libération de l'antigène autologue dans certains incidents en induisant des auto-anticorps (cristallin, cœur, spermatozoïde)

Il doit exister des mécanismes qui peuvent contourner la régulation biologique aboutissant au développement des maladies auto immunes.

### A – Induction d'auto immunité par court-circuit des lymphocytes T régulateurs :

**1 – Apparition de nouveaux déterminants antigéniques** peut contourner les lymphocytes T tolérants et en aboutir à la production des auto anticorps :

- Nouvelle protéine porteuse de nouveaux déterminants antigéniques (défaut de synthèse, anomalie de clivage lysosomal...)
- Combinaison de l'antigène autologue avec des médicaments ou d'autres antigènes exogènes (virus). Exp : le cas de l'anémie hémolytique suite au traitement par méthyle dopa

**2 – Réactions croisées :** certains antigènes autologues possèdent des déterminants antigéniques semblables à ceux des antigènes exogènes.

RAA, valvulopathie / ASLO

Vaccin antirabique / encéphalomyélite

**3 – Activation poly clonale :** Les micro-organismes agissent souvent comme étant des adjuvants ; En effet certains de leurs constituants tels que les endotoxines possèdent la propriété d'activer de plusieurs clones lymphocytaires.

#### **B - Induction d'auto immunité par court-circuit des mécanismes régulateurs.**

1 – Rôle de lymphocytes T régulateurs : les clones auto réactifs chez les sujets normaux sont inhibés grâce aux lymphocytes régulateurs (T reg, Tr, TH3). En général, toute anomalie ou manipulation réduisant l'activité de lymphocytes T régulateurs favorise l'émergence d'auto immunité (poulet obèse, LED ...)

2 – Expression de molécules d'HLA II : l'expression des molécules d'HLAII sur les cellules qui ne les expriment pas après une stimulation par IFN $\gamma$  permet la présentation d'antigènes aux lymphocytes T helper. En effet on note l'expression de molécules d'HLA II sur les cellules thyroïdiennes dans les thyroïdites auto immunes.

#### **V- PATHOGENIE DES MALADIES AUTO IMMUNES :**

##### **A – Effets des anticorps :**

1. Activation du complément (anémie auto immune )
2. Fixation de l'auto anticorps sur un récepteur (hormone, cytokine, molécule d'adhésion) en servant comme étant un ligand (maladie de Basedow)
3. Neutralisation de substances solubles (facteur intrinsèque, cytokines)
4. Fixation de l'auto anticorps sur le récepteur membranaire en bloquant l'activité de ce dernier
5. Fixation de l'auto anticorps sur le récepteur membranaire en diminuant son expression (myasthénie )

**B - Effets de complexes immuns :** la réaction auto-antigène/ auto anticorps forme des complexes immuns qui devraient être éliminé par le système réticulo-endothélial. La production excessive de ces complexes immuns ou quant le système d'épuration est défaillant, ces complexes se déposent sur les tissus en activant le complément et les cellules phagocytaires ce qui provoquent des lésions. Exemple : néphropathie lupique.

**C - Hypersensibilité à médiation cellulaire :** Dans certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organes ; on observe une infiltration inflammatoire contenant des cellules mononuclées. Dans le diabète insulino- dépendant auto immun, les lymphocytes T infiltrent les ilots de Langherans du pancréas en détruisant les cellules B ce qui entraîne un déficit en production de l'insuline.

**VI - MALADIES AUTO-IMMUNES :** Ce sont des situations pathologiques organiques ou fonctionnelles causées par des effecteurs immunologiques auto-réactifs. Elles sont classées en deux catégories selon extension des atteintes spécifiques ou non spécifiques d'organes.

**A -- MALADIES AUTO IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANES :** elles sont dues à la présence des effecteurs auto-immuns dirigés contre des auto antigènes qui ne sont exprimés que par l'organe

cible. Tous les organes peuvent être touchés.

#### **a- Endocrinopathies**

**1 -- Maladie de Basedow** : c'est une maladie auto-immune qui se caractérise par une hyperthyroïdie clinique et biologique avec un goitre nodulaire. Les T3 et T4 sont augmentées et la TSH est diminuée. Elle est caractérisée par la présence d'un auto anticorps contre le récepteur de TSH qui joue le rôle de ligand en stimulant les cellules thyroïdiennes.

**2 -- Thyroïdite d'Hashimoto** : elle se caractérise par une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse du parenchyme thyroïdien. Elle touche surtout les femmes âgées de 40 à 50 ans avec des signes d'hypothyroïdie. La TSH augmentée et les T3 et T4 sont diminuées. L'installation est progressive ; au début on observe une euthyroïdie. Les sérums des malades contiennent des auto- anticorps anti-thyroglobuline, et anti TPO.

**3 - Diabète insulino-dépendant auto-immun** : C'est une maladie qui se caractérise par la destruction des cellules des îlots de Langerhans productrices de l'insuline en supprimant la production de l'insuline. L'auto-antigène cible est la glutamate décarboxylase (GAD) qui est responsable de la transformation de l'acide glutamique en acide gamma amino butyrique (GABA). Il existe deux type de GAD : GAD1(GAD67) et GAD2 (GAD65). Ce sont des protéines de 67kd et 65kd respectivement. Les GAD 67 et GAD65 sont exprimés par le système nerveux. Le GAD 65 est exprimé aussi par les cellules de Langerhans du pancréas.

**4 - Stérilité auto - immune** : l'étiologie de certaines stérilisés féminines reste inconnue en dépit des bilans approfondis. L'hypothèse d'un désordre immunologique peut être évoquée dans certains cas. Certaines patientes présentent des auto-anticorps contre la zone pellucide de l'ovule qui interfèrent au niveau de la pénétration du spermatozoïde. Certaines infertilités masculines sont associées à la production des auto-anticorps. La rupture de la barrière hémato-testiculaire peut entraîner la production d'auto-anticorps anti-spermatozoïdes et une hypersensibilité retardée (orchite). Les anticorps anti-spermatozoïdes provoquent leur agglutination soit par les acrosomes soit par les flagelles dans le liquide séminal. Ces auto-anticorps sont présents dans le liquide séminal et se fixent sur les spermatozoïdes après l'éjaculation.

**b- Dermatopathies** : les maladies auto-immunes qui peuvent être rencontrées en dermatologie sont essentiellement des dermatoses bulleuses. Celles ci résultent de la formation des bulles dans la peau. Ces bulles se créent, soit dans l'épiderme par défaut de cohésion des kératinocytes (bulles intra épidermiques) cas de pemphigus dont les auto-anticorps sont dirigés contre la substance intercellulaire soit entre l'épiderme et le derme par agression de la jonction dermo-épidermique (bulles dermo-épidermique) cas de pemphigoïde dont les auto-anticorps sont dirigés contre la membrane basale.

**e- Neuropathies** : plusieurs maladies auto-immunes peuvent toucher le système nerveux en provoquant des troubles neurologiques, exemple

**Myasthénie** : c'est une atteinte neuromusculaire caractérisée par une faiblesse et fatigabilité des muscles squelettiques. Elle peut toucher les sujets à tout âge, mais l'incidence est maximale chez les femmes âgées de 20 à 30 ans et les hommes âgés de 50 à 60 ans.

Les muscles atteints sont les muscles squelettiques, de la face et occulo-moteurs, la voix peut être nasonnée du fait de faiblesse du voile du palais. Dans 85 % des cas, l'atteinte musculaire se généralise et touche les muscles des membres. Cette maladie est due à des auto anticorps dirigés contre le récepteur d'acétyle choline ce qui altère la transmission neuro-musculaire. Dans certains cas des myasthénies on trouve des auto-anticorps anti muscles striés cardiaques et squelettiques.

#### **d-Hépatopathies :**

**1 - Hépatite chronique active auto-immune** : elle se caractérise par une nécrose hépatocellulaire associée à une réaction inflammatoire de sévérité variable qui peuvent provoquer une insuffisance hépatique et une cirrhose. Les auto-anticorps présents :

Anti muscle lisse (actine)

Anti LKM1 (p 450 abl ou P450 II D6 )

Anti nucléaires +/-

**2 - Cirrhose biliaire primitive :** c'est maladie chronique cholestatique caractérisée par une inflammation portale et une nécrose segmentaire et focale des petits canaux biliaires inter lobulaires. La destruction des petites voies biliaires a pour conséquence principale, une cholestase progressive qui entraîne des lésions lobulaires puis une fibrose et en fin une cirrhose. Elle est de prédominance féminine dans 90 - 95% des cas. Les auto anticorps spécifique de la maladie sont les anti mitochondries de type M2 (PDH)

#### **e- Gastropathies :**

**1 - Gastrite A :** c'est une atteinte diffuse de la muqueuse gastrique intéressant surtout le corps gastrique et le fundus. Elle se caractérise par une atteinte de la fonction des cellules pariétales en réduisant la production de l'HCl qui est dépendante de l'ATPase  $H^+ K^+$ . Les sérums des malades contiennent des auto anticorps anti cellules pariétales et précisément des anti ATPase  $H^+K^+$ .

**2 - Anémie de Biermer :** elle est secondaire à la gastrite A. c'est une anémie mégalo-blastique due au déficit en vitB12 lié à un tarissement de la production de facteurs intrinsèques secondaire à une atrophie sévère du fundus. Dans d'autres cas, elle est due à la présence des auto-anticorps anti facteurs intrinsèques.

**B - MALADIES AUTO IMMUNES NON-SPECIFIQUES D'ORGANES :** la non-spécificité est caractérisée par l'atteinte de plusieurs organes soit simultanément soit successivement. Ce ci est du soit à la répartition de l'auto antigène qui est très répandu soit à la libération de nouveaux auto antigènes qui induisent la production de plusieurs types d'auto anticorps. Les principales maladies auto immunes non spécifiques d'organes sont regroupées en deux catégories : les Connectivites et les vascularites.

#### **a- CONNECTIVITES**

**1 - Lupus Erythémateux Disséminé :** constitue le prototype des connectivites. Cette maladie peut toucher les malades à tout âge et surtout les jeunes adultes entre 20 et 40 ans et en particulier les femmes avec un sexe ratio 1 homme /9 femmes. Dans la majorité des cas, les manifestations cutanées et la fièvre évoquent le diagnostic ; ces manifestations cutanées sont marquées par un érythème de visage en aile de papillon. Les autres signes caractérisent l'atteinte multi-viscérale de la maladie : néphropathie, péricardite, pleurésie, myalgie, syndrome de Raynaud et des signes neurologiques, vascularite,...

Plusieurs types d'auto-anticorps sont observés dans le LED : anti-nucléaires (FAN), anti DNA, anti Sm, anti RNP, anti phospholipides, facteurs rhumatoïdes, présence des complexe immuns circulants ....

**2 - Maladie de Sjogren (Gougerot-Sjogren ou syndrome sec) :** c'est une exocrinopathie auto-immune caractérisée par des signes d'atteintes spécifiques et généralisées. Ce syndrome est lié au tarissement progressif des sécrétions exocrines d'où appellation syndrome sec qui est caractérisée par une xérophtalmie et une xérostomie. Elle ne se limite pas aux glandes lacrymales et salivaires mais l'ensemble des glandes exocrines sont touchées par le processus inflammatoire. Il existe des signes extra glandulaires, surtout articulaires.

Plusieurs types d'auto-anticorps s'y trouvent, les plus importants les anti SSA et anti SSB.

**3 — Sclérodemie :** c'est une maladie caractérisée par des lésions cutanées de type d'épaississement et d'infiltration du derme avec augmentation en taille et en nombre des faisceaux du collagène. On distingue deux groupes :

- La forme localisée sans atteinte viscérale
- La forme généralisée avec atteintes viscérales

Les auto-anticorps les plus importants de cette maladie et les plus spécifiques sont les anti Scl70 (topoisomérase 1) et les anti-centromères, anti nucléolaires, anti PDGFR.

**4- Poly myosite :** c'est une atteinte musculaire caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et histologiquement par une inflammation chronique des muscles et des nécroses des fibres

musculaires, plus d'autres atteintes : arthralgies, fibrose pulmonaire, syndrome de Raynaud.

Les auto-anticorps spécifiques sont dirigés contre les enzymes cytoplasmiques responsables du transfert d'acides aminés sur son ARNt, le plus fréquent est le Jol = histidine —tRNA synthétase.

**5 - Polyarthrite rhumatoïde :** c'est une atteinte, essentiellement, articulaire. Elle se caractérise par la présence des complexes immuns dans les articulations en activant le complément et infiltration par les polynucléaires et des cellules mononuclées. La phagocytose de ces complexes immuns par les PN entraîne une libération des enzymes protéolytiques et de collagénase, ce qui détruit le cartilage et l'os en induisant une déformation articulaire.

Le sérum du malade contient les facteurs rhumatoïdes (auto-anticorps anti IgG) qui sont présents chez 80% des cas ; des anti-fillagrines qui sont quasi spécifiques des la PR, détectés par IFI sur des coupes du tiers distal de l'oesophage chi rat, la fillagrine (40 Kd) produite par les kératinocytes sous forme de profillagrine de 600 Kd. Des anti CCP, dont l'apparition précède même celle des facteurs rhumatoïdes. D'autres auto-anticorps peuvent être détectés chez ces malades.

#### b- VASCULARITES :

Ce sont des anomalies qui touchent les vaisseaux. Dans certains cas nous ne savons pas si la présence d'auto-anticorps est la cause ou la conséquence de la maladie.

- Maladie de Horton: artérite temporale, atteint surtout les hommes (75% des cas) entre 60-70 ans
- Maladie de Takayasu : Aorto-artérite, touche surtout les hommes (85% des cas) entre 20-30 ans
- Périartérite noueuse : touche les femmes (60% des cas) âgées de 40-50 ans
- Maladie de Kawasaki : touche les jeunes enfants moins de 10 ans.

#### VII - EXPLORATION DE MALADIES AUTO IMMUNES :

- Examens cliniques
- Bilans inflammatoires
  - Electrophorèse de protéines sériques
  - Profil protéique
- Exploration du complément
- Recherche des auto-anticorps
  - Antinucléaire
  - Anti muscle lisses
  - Anti mitochondries
  - Anti LKMI
  - Anti réticuline
  - Anti endomysium
  - Anti fillagrine
  - Anti membrane basale et anti substance intercellulaire
  - Recherche de facteurs rhumatoïdes, anti CCP
  - Anti DNA (ELISA, test de farr, sur crithidia luciliae)
  - Recherche des auto-anticorps anti antigènes solubles (ELISA. western blot, ouchterlony, electrosynérese ).

par IFI