CHAPITRE 4
LES MALADIES AUTO-IMMUNES

UN SPECTRE TRÈS VARIABLE SELON LES MALADIES AUTO-IMMUNES

La classification des maladies auto-immunes se révèle être une science délicate et incertaine, car on ne comprend pas tous les mécanismes déclenchant ces maladies. Sur un plan clinique, on classe habituellement les maladies auto-immunes en deux groupes principaux : les maladies auto-immunes *spécifiques d'organes* caractérisées par des lésions limitées à un tissu, à l'opposé des maladies auto-immunes *systémiques*, caractérisées par des lésions bien plus étendues.

Ainsi, les auto-anticorps retrouvés dans la thyroïdite d'Hashimoto réagissent avec des molécules spécifiquement exprimées par la thyroïde, mais pas par les autres tissus, de sorte que les lésions restent localisées. En revanche, le sérum des malades atteints de lupus érythémateux disséminé réagit avec de nombreux tissus de l'organisme, sinon tous, car un des anticorps dominants est dirigé contre le noyau de toutes les cellules.
La thyroïdite de Hashimoto et le lupus érythémateux disséminé représentent les deux extrêmes du spectre des maladies auto-immunes. En général :

- La glande thyroïde, les surrénales, l'estomac et le pancréas sont les organes cibles généralement atteints dans les maladies spécifiques d'organe ;

- la peau, les reins, les articulations et les muscles sont touchés de manière caractéristique dans les maladies non spécifiques d'organe ou maladies auto-immunes systémiques.

Néanmoins, il manque une classification plus physiopathologique de ces maladies. Des tentatives de classification des maladies auto-immunes en fonction des mécanismes biologiques impliqués (auto-anticorps, lymphocytes T…) ou du terrain génétique ont été proposées, mais restent délicates à réaliser.

UN INDIVIDU PEUT-IL AVOIR PLUSIEURS MALADIES AUTO-IMMUNES ?

Des chevauchements existent à chaque extrémité du spectre des maladies auto-immunes :

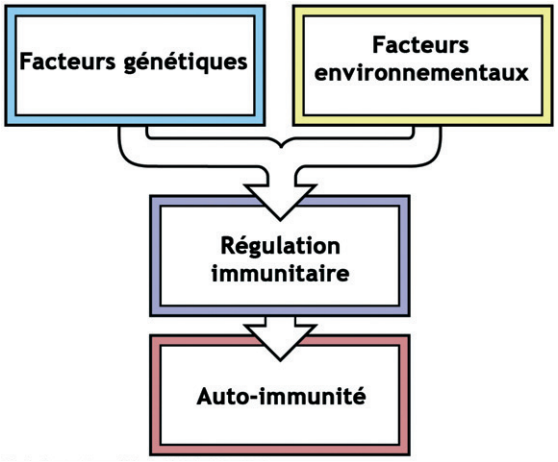
- Les malades atteints d'anémie pernicieuse et souffrant d'une gastrite auto-immune ont une fréquence plus élevée de thyroïdite auto-immune que le reste de la population : on trouve en effet fréquemment des anti corps anti-thyroïdiens chez ces malades ;
- Inversement, les malades atteints de thyroïdite auto-immune ont plus souvent que les autres des anticorps anti-gastriques et présentent, à un degré moindre, l'anémie pernicieuse.

À l'autre extrémité du spectre, le groupe des maladies rhumatismales montre aussi un chevauchement important ; des signes de polyarthrite rhumatoïde, par exemple, sont fréquemment associés à un tableau clinique de lupus érythémateux disséminé. Dans ces maladies, les complexes immuns* circulants se déposent dans les tissus, en particulier les reins, les articulations et la peau, dans lesquels ils occasionnent des lésions diffuses (voir paragraphe sur « mécanismes lésionnels associées maladies autoimmunes).
En revanche, les associations entre maladies situées aux deux extrémités du spectre sont relativement rares.

ⓘ Les maladies auto-immunes, toutes confondues, d'organes ou systémiques, représentent la 3ème cause de morbidité dans les pays développés, avec des prévalences pour les plus fréquentes (cas de la poly-arthrite rhumatoïde) de l'ordre de 1%.

QUELS SONT LES FACTEURS HYPOTHÉTIQUES DÉCLENCHANT [= ÉTIOLOGIE] DE CES MALADIES ?

Dans la très grande majorité des cas, les maladies auto-immunes, qu'elles soient spécifiques ou non d'organes, sont des maladies multifactorielles : c'est-à-dire qu'un ensemble de facteurs de risque génétiques et environnementaux contribuent à leur apparition. Les facteurs génétiques, à eux seuls, ne suffisent généralement pas à déclencher la maladie. Des facteurs environnementaux comme des médicaments, des toxines, des infections, l'alimentation jouent aussi un rôle dans le déclenchement de la maladie, mais là encore, ne sont généralement pas suffisants seuls.

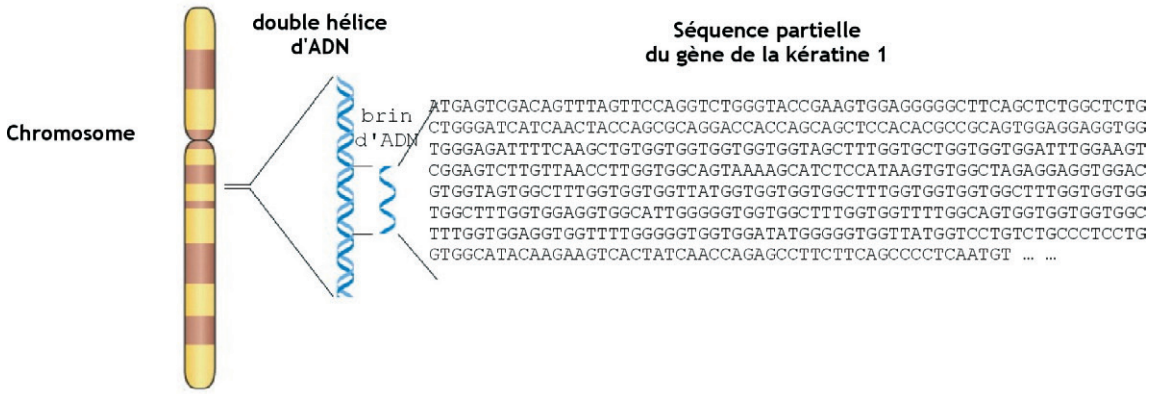


Facteurs déclenchant une autoimmunité. D'après Figure 3-19, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

ENCART 7
[GÉNÉTIQUE DES MALADIES MULTIFACTORIELLES]

Qu'est ce qu'un gène de susceptibilité* ?

On définit un gène comme la séquence d'ADN permettant la synthèse, c'est-à-dire la fabrication, d'une protéine donnée. Par exemple, le gène de la kératine est la portion d'ADN nécessaire et suffisante pour produire la kératine, qui est la protéine constituant le cheveu.



Ce gène peut exister sous différentes « versions », appelées allèles*, qui correspondent à des séquences légèrement différentes de ce même gène. Ainsi, le gène de la kératine comprend plus de 2000 allèles différents, responsables de la synthèse de protéines kératines légèrement différentes (on le voit en pratique avec les différents types de cheveux que nous avons tous : frisés/raides, secs/normaux/gras, etc.). Les gènes HLA comportent aussi plusieurs centaines d'allèles différents.

On définit un gène de susceptibilité (il serait plus correct de dire un « allèle de susceptibilité »…) comme un gène qui, combiné à l'action d'autres facteurs (génétiques, environnementaux) est associé à une maladie. Un gène de susceptibilité pour une maladie ne pourra pas à lui seul causer l'affection, toutefois être porteur d'un allèle de susceptibilité augmente le risque pour l'individu de développer la maladie.
Dans de nombreux cas, l'effet d'un allèle « à risque » est si faible que c'est la combinaison de plusieurs allèles « à risque » qui déterminera une susceptibilité générale à développer une maladie.

Un gène de susceptibilité n'est ni nécessaire, ni suffisant pour déclencher la maladie !

Comment estimer la part de génétique dans le déclenchement d'une maladie ?

- **Montrer que la maladie est familiale : principe**

Attention ! Il est très important de ne pas confondre ces différents termes !

- Une maladie génétique est une maladie dans laquelle les gènes jouent un rôle important. Une telle maladie est causée par une (ou plusieurs) modification(s) génétique(s) (exemple : cancer de la peau) ;
- Une maladie (génétique) héréditaire est une maladie causée par une modification génétique qui peut être transmise de génération en génération (exemples : myopathie de Duchenne, maladie de Huntington) ;
- Une maladie familiale est une maladie qu'on retrouve chez plusieurs membres d'une famille, sur plusieurs générations. Attention ! Maladie familiale ne veut pas toujours dire maladie génétique (par exemple, dans une famille de grands fumeurs, il y aura un grand nombre de cas de cancers du poumons sans qu'il s'agisse d'une maladie héréditaire).

Pour démontrer qu'une maladie est familiale, on peut par exemple montrer que chez les apparentés du 1er degré des malades (parents, frères, sœurs ou enfants), la maladie est plus fréquente que dans la population générale (sujets « témoins » ou « de référence »). Pour faire ces comparaisons, il est nécessaire de tenir compte de l'âge, du sexe, et même de l'ethnie des apparentés des sujets malades ou témoins, de façon à comparer ce qui est comparable.

- **Recherche d'une composante génétique**

Pour prouver qu'une maladie a une composante génétique, une solution consiste à faire appel à des jumeaux. En effet, des vrais jumeaux ont un patrimoine génétique identique à 100%. Mais ils partagent aussi un environnement très similaire (familial, scolaire, culturel, etc.), ce qui brouille les cartes : si lorsqu'un vrai jumeau a une maladie, l'autre l'a aussi, comment savoir si c'est une conséquence de leur patrimoine génétique commun ou de leur environnement commun ? En théorie, il existerait une méthode presque idéale : étudier des vrais jumeaux séparés à la naissance (adoption par deux familles différentes). Ainsi, s'ils ont des traits de caractère ou des maladies communes, cela ne viendra plus d'un environnement commun, et donc sera attribuable principalement à une composante génétique.
Ce taux de similarité pour une certaine caractéristique (maladie, trait de comportement …) est appelé taux de concordance. Par exemple, dans le tableau ci-après, vous pouvez voir que le taux de concordance entre deux jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) pour un diabète insulino-dépendant (type 1) est de 40% : autrement dit, si un des deux vrais jumeaux a un diabète de type 1, la probabilité que l'autre en développe un aussi est de 40%.

	Prévalence (%)			Taux de concordance entre jumaux (%)	
Maladie	Apparentés au Ier degré des malades	Population générale ou apparentés du 1er degré des témoins	Risque relatif	Monozygotes	Dizygotes
Diabète insulino-dépendant	5	0,4	12	40	5
Sclérose en plaques	1	0,05	20	18	2

Prévalence (fréquence au sein de la population) et taux de concordance entre jumeaux de deux maladies multi-factorielles : l'analyse est réalisée chez les apparentés des malades et de la population générale (témoins). D'après Médecine-Sciences 2005, 21(11).

En pratique, il existe très peu de vrais jumeaux séparés à la naissance ! On a donc recours à une astuce : on compare des vrais jumeaux et des faux jumeaux. En effet, des faux jumeaux partagent le même environnement autant que des vrais jumeaux, mais n'ont en commun en moyenne que 50% de leurs gènes (contre 100% chez des vrais jumeaux). Les différences de taux de concordance observées entre les vrais et faux jumeaux sont donc (en théorie) d'origine génétique.

Reprenons l'exemple du diabète dans le tableau précédent : la prévalence (la fréquence au sein de la population) est de 0,4% chez les témoins, alors que la prévalence pour les apparentés des malades est 12 fois plus élevée (5%) : il s'agit donc d'une maladie familiale. Le taux de concordance entre vrais jumeaux est de 40%, soit 8 fois plus élevé que le taux de concordance entre faux jumeaux (dizygotes) : ceci indique que la maladie a bien une composante génétique.

Mais le taux de concordance pour les vrais jumeaux n'est pas de 100% donc cette maladie n'est pas que d'origine génétique.

• Identification de gènes de susceptibilité

En raison de la complexité de la génétique des maladies multi-factorielles, de l'importance des combinatoires entre gènes de susceptibilité, du mode d'interaction de ces derniers, l'identification de gènes de susceptibilité peut être longue et délicate. La difficulté principale des études pour des maladies complexes réside dans la faiblesse de l'effet recherché (susceptibilité de quelques %) qui impose une contrainte drastique sur la méthodologie et les statistiques utilisées.

Facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes

Beaucoup de personnes atteintes d'une maladie auto-immune rapportent qu'ils ont des parents proches ou éloignés présentant la même pathologie auto-immune ou une autre. Il existe clairement une composante génétique dans le déclenchement des maladies auto-immunes. Toutefois, cette composante génétique n'est pas aussi importante que dans le cas des maladies purement génétiques, où l'environnement joue un rôle très faible (notamment dans le cas des maladies « monogéniques » liées à une mutation dans un seul gène, comme la maladie de Huntington ou la myopathie de Duchenne).

Des études ont été menées sur des jumeaux dans le cadre de maladies auto-immunes. Lorsqu'un vrai jumeau présente un lupus, le deuxième jumeau développera la maladie dans 25 à 50 % des cas (contre 100% dans le cas de la maladie de Huntington ou la myopathie de Duchenne). Par contre, ce taux de concordance tombe autour de 2% pour les faux jumeaux. Cela illustre bien que le patrimoine génétique est important dans l'apparition de la maladie. Mais, il est loin d'être suffisante dans le développement de la maladie auto-immune sinon, 100% des deuxièmes vrais jumeaux seraient atteints de lupus.

En pratique, le risque de transmission des parents aux enfants est faible, voire extrêmement faible.

• Quelques rares cas de maladies auto-immunes monogéniques

La prédisposition génétique dans la majorité des maladies auto-immunes est liée à l'effet combiné de nombreux gènes. Mais il existe quelques rares cas de maladies auto immunes associées à un seul gène. Dans ce cas, être porteur d'une mutation dans un gène donné augmente fortement le risque de développer la maladie (d'où le terme de maladies auto-immunes monogéniques).

Par exemple, la polyendocrinopathie auto-immune type 1 (appelée aussi syndrome polyauto-immun APECED) est une maladie auto immune rare, liée à des mutations dans un seul gène, le gène AIRE. Ce dernier est impliqué dans les mécanismes de tolérance immunitaire centrale.

Un deuxième syndrome extrêmement rare, appelé « entéropathie auto immune de type 1, liée à l'X » ou syndrome IPEX, est causé par des mutations dans le gène FoxP3. Ce dernier joue un rôle clé dans la différenciation et spécialisation de certains lymphocytes T régulateurs.

L'ALPS (syndrome lymphoprolifératif auto-immun) est dû à une mutation de Fas et/ou de Fas-Ligand (défaut d'apoptose).

Les maladies auto immunes causées par une mutation dans un seul gène sont extrêmement rares ! Néanmoins, leur étude présente un grand intérêt : L'identification des gènes dont les mutations sont à l'origine de ces maladies permet d'élucider certains des mécanismes clés dans la prévention des maladies auto immunes. **(voir chapitre tolérance centrale page 40).**

• Gènes de prédisposition

En dehors de ces cas exceptionnels de formes « monogéniques » de maladies auto-immunes, les études menées sur les maladies auto-immunes suggèrent fortement que la composante génétique impliquée dans le déclenchement de ces maladies chez l'homme est liée à une combinaison de nombreux allèles de susceptibilité.

> *Gènes HLA*

Les gènes de susceptibilité jouant le plus grand rôle dans le déclenchement des maladies auto-immunes sont certainement les gènes HLA. Les gènes les plus souvent impliqués sont les gènes HLA-DP, -DQ et -DR.

L'association entre certains allèles HLA et des maladies auto-immunes n'est pas fortuite ni surprenante puisque les réponses auto-immunes mettent en jeu les lymphocytes T et que la capacité des lymphocytes T à répondre à un antigène particulier dépend des protéines HLA qui présentent l'antigène au lymphocyte T. L'association « HLA » ↔ « maladie auto-immune » peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière des protéines codées par certains allèles HLA à présenter certains auto-antigènes aux lymphocytes T. Une autre hypothèse pour expliquer l'association entre allèles HLA et maladies auto-immunes fait appel au rôle des allèles HLA dans l'établissement du répertoire du récepteur des lymphocytes T, le TCR.

Quelques exemples d'associations entre allèles HLA et maladies auto-immunes :

- Spondylarthrite et HLA-B27 : La quasi-totalité (plus de 90%) des malades atteints de spondylarthrite anky losante expriment la molécule HLA-B27 alors qu'elle n'est présente que chez seulement 8% des sujets sains. Ainsi, être porteur de l'allèle HLA-B27 semble être un élément de prédisposition génétique. Détecter la présence de l'allèle HLA-B27 représente donc un des éléments pour diagnostiquer une spondylarthrite.

  Néanmoins, être porteur de l'allèle HLA-B27 n'est pas suffisant pour déclarer une spondylarthrite : en effet, on estime que seuls 2% des personnes porteuse de l'allèle HLA-B27 vont déclarer une spondylarthrite! Dépister massivement la population générale pour l'allèle HLA-B27 ne présente donc pas d'intérêt pour prédire l'apparition de la maladie ;

- Polyarthrite rhumatoïde et HLA-DR4 : là encore, il existe une association entre un allèle HLA et cette maladie auto-immune. Ainsi, 70% des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde possèdent l'allèle HLA-DR4, alors que celui-ci n'est présent que chez 30% des sujets sains. Là encore, l'allèle HLA-DR4 n'est ni nécessaire au déclenchement de la maladie (sinon, tous les malades seraient HLA-DR4, alors que seuls 70% d'entre eux le sont), ni suffisant (sinon il n'y aurait pas 30% de sujets sains porteurs de cet allèle). Mais il représente un facteur de risque pour l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde. Au contraire, l'allèle HLA-DR2 est un allèle protecteur pour le déclenchement de cette maladie.

Maladie	Allèle HLA	Risque relatif (en valeur absolue)
Arthrite rhumatoïde	DR4 (°)	4,2
Diabète de type 1	DR3/DR4	≈ 25
Lupus érythémateux disséminé	DR3	5,8
Myasthénie gravis	DR3	2,5
Pemphigus vulgaris	DR4	14,4
Sclérose en plaques	DR2	4,8
Spondylarthrite ankylosante	B27	87
Syndrome de Goodpasture	DR2	15,9
Thyroïdite d'Hashimoto	DR5	3,2

Association entre allèles HLA et susceptibilité à diverses maladies auto-immunes
D'après Figure 14-33 Immunobiology, 7 ed. (©Garland Science 2008)
(°) : dans le cas de l'arthrite rhumatoïde, ce sont plus précisément les allèles 401 et 404 qui sont impliqués.

ENCART 8
[RISQUE RELATIF, RISQUE ABSOLU]
[FACTEURS DE RISQUE, FACTEURS PROTECTEURS]

Facteurs de risque : ce sont des facteurs mesurables (quantitatifs ou qualitatifs) qui augmentent le risque de développer une maladie. Par exemple, des facteurs de risque d'infarctus incluent : l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, l'excès de sucre dans le sang (diabète), le tabac. De même, être porteur de l'allèle HLA-B27 est un facteur de risque pour la spondylarthrite ankylosante.

Facteurs protecteurs : ce sont des facteurs qui diminuent le risque de développer une maladie. Par exemple, l'exercice physique régulier diminue le risque d'accident cardiaque. De même, être porteur de l'allèle HLA-DR2 est un facteur protecteur pour la polyarthrite rhumatoïde.

On définit aussi la notion de « risque » associée à l'apparition d'une maladie donnée :
Le *risque standard* (ou risque de référence) pour une maladie est le risque de développer cette maladie pour un individu pris au hasard dans la population. Ce risque est souvent exprimé sous forme de % ou de « 1 sur xxx personnes ». Par exemple, le risque de développer une spondylarthrite ankylosante pour une personne prise au hasard est de 1/2000 (soit 0,05%).

Le *risque relatif* d'une personne pour une maladie donnée correspond à la variation du risque par rapport au risque standard de la population. Cette variation peut être causée par des facteurs de risque (ou protecteurs) génétiques ou environnementaux. Par exemple, un individu porteur de l'allèle HLA B27 a 80 fois plus de risque d'être atteint de spondylarthrite ankylosante que la population générale. On dit que cet individu a un risque relatif (RR) de 80.
Le risque relatif peut correspondre à une augmentation du risque (RR>1) mais aussi à une diminution du risque (RR<1) - l'individu est alors partiellement « protégé » contre ce risque.

Le *risque absolu* d'un individu pour une maladie donnée est le risque qu'il a de développer cette maladie, compte tenu de ses caractéristiques personnelles. Par exemple, le risque absolu de développer la spondylarthrite ankylosante au cours de sa vie, pour un individu porteur de l'allèle HLA B27 évoqué ci-dessus, est de 4% (= 80 × 0,05%).

ⓘ Risque absolu (en %) = risque standard de la population (en %) × risque relatif.

> *Autres gènes de suceptibilité*

Outre les gènes HLA, d'autres gènes de susceptibilité aux maladies auto-immunes ont été identifiés. On peut les classifier en grands groupes comme suit :

- Gènes intervenant dans la présentation de l'antigène et dans son élimination ;
- Gènes impliqués dans l'expression de diverses cytokines : il semblerait que certains allèles de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires modifient la quantité de cytokines produites et prédisposent à certaines maladies auto-immunes ;
- Gènes impliqués dans la mort des cellules lymphocytaires : on retrouve cette association par exemple dans certaines formes de lupus ;
- Gènes impliqués dans l'expression des molécules de co-stimulation (signal n°2 donné par les CPA) ;
- Gènes du complément : chez l'homme, des déficits en certaines protéines du complément sont fortement associées au développement du lupus érythémateux systémique. Ceci pourrait être dû à un défaut d'élimination des complexes immuns.

Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux (facteurs qualifiés d' « exogènes », car venant de l'extérieur du corps) interviennent à coté des facteurs génétiques :

- Les **agents infectieux** (en particulier les virus) : nous avons vu dans le chapitre 3 que les microbes pouvaient être à l'origine de la rupture de tolérance par différents mécanismes (« mimétisme moléculaire », « expression aberrante de molécules de co-stimulation suite à une inflammation »). Il existe de rares cas où le rôle d'un agent infectieux dans l'apparition de la maladie auto immune a clairement été démontré. C'est le cas du rhumatisme articulaire aigu qui est secondaire à une infection à streptocoques béta hémolytiques de groupe A. De même, il existe une forte suspicion de lien entre le déclenchement de la maladie Guillain-Barré et des infections virales (notamment avec l'agent infectieux *Campylobacter jejuni*). Dans les autres cas de maladies auto-immunes, il n'existe à ce jour pas de preuve formelle d'association avec des agents infectieux. Le souci pour identifier ces facteurs infectieux, c'est que la maladie auto-immune peut se déclarer très longtemps après un épisode infectieux qui a guéri spontanément ou qui est passé inaperçu.

  Mais ces facteurs d'agents infectieux sont difficiles à appréhender car, dans certains cas, ils pourraient jouer un rôle protecteur ! Certaines études scientifiques montrent que l'augmentation majeure du nombre de cas de maladies auto-immunes et allergiques dans les pays développés pourrait être liée à la diminution des infections parallèlement observée dans ces pays. L'effet protecteur des infections n'est pas élucidé, mais il pourrait faire intervenir différents mécanismes : les infections pourraient stimuler la production de lymphocytes T régulateurs ainsi que de cytokines régulatrices ; il pourrait exister aussi un phénomène de compétition antigénique (en absence d'infection, et donc d'antigène microbien, perte de compétition et le système « s'attaque » aux antigènes du soi).

  Le problème majeur associé à ces corrélations est que les infections contribuant soit à une protection soit à un risque accru de développer une maladie auto-immune sont mal définies…

- Les **médicaments** : des formes de lupus induits par des médicaments sont connues depuis plus de 50 ans (médicaments anti-arythmiques comme le Procaïnamide ou médicaments anti-hypertenseurs comme l'Hydralazine ; voir tableau ci-dessous).

Maladie	*Dose approximative (g/j)*	*Durée moyenne (année)*	*Indice ANA (%)*	*Incidence de lupus induit*
Procaïnamide	2 - 4	1,0	75	15 – 20
Hydralazine	0,1 - 0,3	3,0	15 – 45	5 -10
Isoniazide	0,35	0,6	22	< 1/102
Méthyldopa	1 – 2	2,0	19	< 1/53
Levodopa	1,5 – 8,0	1,0	11	< 1/80

Études prospectives des lupus médicamenteux. ANA : anticorps ant-noyau. D'après Sibilia J., Rev Rhum 2002 ; 69 : 355-69.

Néanmoins, l'auto-immunité n'atteint qu'une faible proportion des patients traités. Il est probable que la différence de sensibilité aux médicaments dépende du terrain génétique. Des variations génétiques du HLA pourraient faciliter la reconnaissance par les lymphocytes T de complexes formés de molécules du soi et de médicaments ou influencer directement la liaison des médicaments à la protéine HLA. Il est également possible que certains médicaments aient des propriétés d'adjuvants* ou des effets de modulation de l'immunité qui perturbent les mécanismes normaux de tolérance.

- Les **agents toxiques,** comme le tabac dans la maladie de Goodpasture. Parmi les patients atteints de cette maladie, environ 40% d'entre eux souffrent d'hémorragie pulmonaire et il s'agit quasi exclusivement de fumeurs. En effet, le tabac cause une inflammation des alvéoles pulmonaires, l'auto-antigène impliqué dans cette maladie devient accessible aux auto-anticorps ce qui aboutit à une destruction des cellules et à l'hémorragie.

- Des **facteurs neuro-endocriniens** (=sécrétions hormonales liées au système nerveux) jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques. Parmi les diffé rentes maladies auto-immunes, le lupus érythémateux disséminé fait partie de celles qui possèdent la plus forte prédilection pour le sexe féminin. En effet, 85% du nombre total de cas surviennent chez la femme, et l'incidence la plus élevée se retrouve chez la femme en âge gestationnel, soit entre 20 et 50 ans. Cependant, la grossesse a un effet protecteur dans la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde. L'environnement hormonal féminin, semble lié tant à la pathogénie de la maladie, qu'aux exacerbations ou rémission de celle-ci.

Ces agents exogènes peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire ; voir chapitre 3 sur « Tolérance et rupture de tolérance ») ou modifier la réponse immunitaire de l'individu (interactions avec les mécanismes de contrôle de la tolérance centrale, modifications d'auto-antigènes, modifications de lymphocytes B ou T).

- Les vaccins : nous avons vu précédemment à quel point il était délicat d'estimer le rôle des agents infectieux dans le déclenchement ou la protection contre les maladies auto-immunes. Le problème est par conséquent aussi complexe dans le cas des vaccinations : les vaccinations pourraient aussi bien immuno-stimuler l'organisme et avoir un effet bénéfique, ou au contraire elles pourraient empêcher les infections « bénéfiques » et protectrices, ayant dans ce cas un effet négatif pour l'individu.

L'implication de vaccins dans le déclenchement de maladies auto-immunes n'a été qu'exceptionnellement démontrée. A l'inverse, de nombreuses études ont montré que les vaccins usuels, sous réserve que les contre-indications habituelles soient respectées, sont sans danger chez les patients atteints d'une maladie auto-immune. Toutefois, il est clair que cette hypothèse reste théoriquement possible; par conséquent, l'attitude raisonnable est, pour les patients atteints de maladies auto-immunes tout comme pour les patients à risque, de n'administrer que les vaccins indispensables.

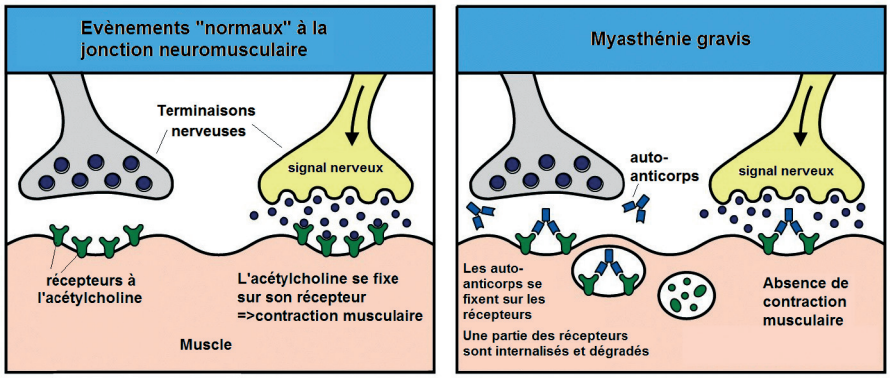
MÉCANISMES LÉSIONNELS DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Rôle pathogène des auto-anticorps

Les auto-anticorps ont un rôle pathogène via différents mécanismes :

- Anticorps « cytolytiques » (vient de « cyto » = « la cellule » et « lytique »= « qui détruit ») : la fixation des auto-anticorps sur les cellules de l'individu conduit à l'activation du complément, puis à la lyse de ces cellules. C'est le cas des anémies hémolytiques aiguës : la fixation de l'auto-anticorps sur les hématies conduit à l'activtion du complément et à l'hémolyse, généralement dans le foie et la rate ;

- Anticorps bloquants : l'anomalie fondamentale à l'origine de la myasthénie auto-immune est un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Dans la majorité des cas, ce trouble est dû à la fixation d'auto-anticorps dirigés contre des récepteurs servant à transmettre cet influx nerveux (récepteurs de l'acétylcholine) : la fixation de l'anticorps sur le récepteur empêche la fixation de l'acétylcholine (messager entre le nerf et le muscle) sur ce dernier, rendant ainsi le récepteur inactif (voir schéma ci-après) ;



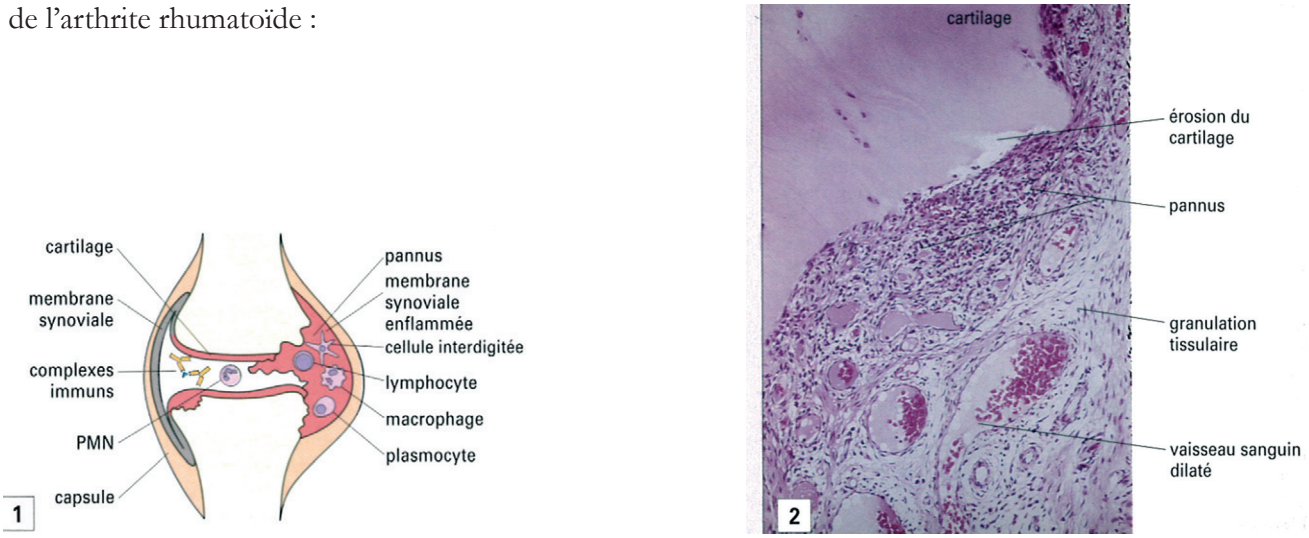
Rôle des auto-anticorps dans le développement de la myasthénie auto-immune.
D'après Figure 14-22, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

- Anticorps stimulants : ils agissent en sens inverse des anticorps bloquants. Dans la maladie de Basedow (maladie auto-immune de la thyroïde), les anticorps anti-récepteur de la TSH se fixent à ce récepteur et miment les effets de son ligand, la TSH (hormone sécrétée par l'hypophyse et dont le rôle est de stimuler et de régir la sécrétion d'hormones thyroïdiennes). Ils provoquent une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes. L'activité stimulante s'exerce aussi sur la croissance cellulaire, conduisant à la constitution d'un goitre ;

- Dépôt de complexes immuns : il s'agit de complexes formés par l'association « antigène + anticorps » pouvant se former dans le plasma sanguin (complexes immuns circulants), ou dans les tissus après dépôt initial de l'antigène ou de l'anticorps. Par exemple, dans le lupus érythémateux systémique, on observe des dépôts de complexes immuns dans les tissus, en particulier à la jonction dermo-épidermique et dans le rein.

Observation de complexes immuns dans le cas du Lupus érythémateux disséminé : les dépôts d'anticorps au niveau de la membrane basale dermo-épidermique apparaissent en vert sur l'image. Ce type de test est utilisé pour le dépistage de la maladie.

Cas de l'arthrite rhumatoïde :



Histopathologie de l'arthrite rhumatoïde : en cas d'arthrite rhumatoïde, on trouve un infiltrat inflammatoire dans la membrane synoviale, qui s'hypertrophie et forme un « pannus » (1 et 2). Celui-ci couvre et finalement érode le cartilage et l'os. Des complexes immuns et des neutrophiles (PMN) sont présents dans l'espace articulaire et dans les tissus extra-articulaires où ils peuvent provoquer une vasculite et des nodules sous-cutanés. D'après Figure 20-20, Immunologie, 7 ed. (©Elsevier).

Les complexes immuns circulants ayant échappé à la possibilité d'épuration per les phagocytes se déposent dans les parois des vaisseaux, notamment dans les zones de turbulence grâce à l'intervention du complément. L'activation du complément par les complexes immuns déposés aboutit à la libération de médiateurs par les neutrophiles, qui libèrent à leur tour leur contenu, et génèrent des lésions.

Rôle pathogène des lymphocytes T

Bien que l'implication des lymphocytes T dans les maladies auto-immunes soit évidente, les lymphocytes T responsables de ce maladies sont difficiles à isoler et leurs cibles à identifier. L'étude de modèles animaux de maladies auto-immunes a permis de mieux comprendre le rôle pathogène des lymphocytes T.

- Exemple 1 : des expériences réalisées sur un modèle murin de la thyroïdite de Hashimoto, ont permis de mieux caractériser le rôle essentiel des lymphocytes T (et notamment les lymphocytes T4) dans l'apparition des symptômes. Ces données expérimentales obtenues initialement chez la souris ont été confirmées chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto ;

- Exemple 2 : dans le cas du diabète de type 1, il existe là encore un modèle murin (souris NOD, pour « Non Obese Diabetic ») chez lequel on observe, dès le début de la maladie, une infiltration des îlots de Langerhans (cellules du pancréas produisant l'insuline) par des cellules inflammatoires (macrophages, cellules dendritiques) et des lymphocytes T4, bientôt suivi par des lymphocytes T8. Le pouvoir cytotoxique de ces derniers joue un rôle majeur dans la survenue du diabète.

Les lymphocytes T peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité (libération de molécules cytotoxiques, induction directe de la mort de la cellule cible, etc.).

QUELQUES CRITÈRES DE DETECTION D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE

Un bilan d'une maladie auto-immune comprends différents examens (examen clinique, biologique, radiologique, etc.), qui ne sont pas tous demandés d'emblée. Ils sont réalisés par étapes, en commençant d'abord, par des examens orientant vers une maladie auto-immune et en cas de confirmation de cette hypothèse, par des marqueurs de plus en plus spécifiques de la maladie évoquée. Certains des examens *biologiques* utilisés pour diagnostiquer une maladie auto-immune sont mentionnés ci-dessous :

- La recherche des marqueurs (molécules signalant un « terrain » inflammatoire et/ou auto-immun) fréquemment associés à certaines maladies auto-immunes :
  - dosage des fractions du complément (reflet d'un phénomène inflammatoire global)
  - détermination de la vitesse de sédimentation ou de la quantité de Protéine-C Réactive ou CRP (là encore, reflet global d'un phénomène inflammatoire)
  - typage HLA

- La recherche d'auto-anticorps fréquents au cours de certaines maladies auto-immunes, mais non spécifiques d'une seule maladie. En voici deux exemples :
  - complexes immuns circulants : l'antigène à l'origine de la formation de ces complexes peut être de nature infectieuse, cancéreuse ou encore un auto-antigène.
  - facteurs rhumatoïdes : il s'agit d'auto-anticorps très fréquemment retrouvés dans le sang, au cours de différentes maladies auto-immunes (en particulier la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé). Mais ils sont aussi retrouvés dans le sang de manière transitoire au cours de nombreuses maladies infectieuses bactériennes, virales ou parasitaires. Au cours des affections auto-immunes, les facteurs rhumatoïdes persistent à taux élevé dans le sang mais leur taux n'est pas forcément corrélé à l'importance des lésions.

- La recherche d'auto-anticorps dirigés spécifiquement contre certains organes :
  - le foie : auto-anticorps spécifiques du foie, anticorps anti-mitochondries…
  - la thyroïde : anticorps anti-thyroïdes
  - le pancréas : anticorps anti-insuline, anticorps anti-îlots de Langerhans

- La recherche d'auto-anticorps dirigés spécifiquement contre certaines structures cellulaires et relativement spécifiques d'une maladie :
  - le lupus érythémateux disséminé : anticorps anti-ADN [anticorps anti-ADN natif (ou test de Farr) - anti-ADN dénaturé] ; anticorps anti-phospholipides (APL anticorps circulants lupiques ou anticorps lupus anti-coagulant (LA), anticoagulants circulants…
  - vascularites : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires – ANCA
  - polyarthrite rhumatoïde : anticorps anti-peptides citriques citrullinés (CCP)

QUELS SONT LES TRAITEMENTS ACTUELS DES MALADIES AUTO-IMMUNES ?

Les antidouleurs

Les médicaments antidouleur modulent la transmission et l'intégration de l'influx nerveux par les récepteurs de la douleur mais ils n'agissent pas sur l'inflammation (sauf l'aspirine). Prescrits en fonction de l'intensité de la douleur, ils comprennent les antipyrétiques (médicament contre la fièvre comme le paracétamol) et les opioïdes (médicament agissant sur des récepteurs antidouleur ou inhibant la recapture des ligands stimulant les récepteurs à la douleur, comme la morphine).

- **Les immunosuppresseurs et anti-inflammatoires corticoïdes (glucocorticoïdes)**

La corticothérapie par voie générale constitue le traitement de première intention de nombreuses maladies auto-immunes, spécifiques ou non d'organes, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires puissantes et de son effet immunosuppresseur global.

ⓘ En 1949, Philip Hench observe que, lorsque des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont enceintes, leur état s'améliore. Reliant cette observation au fait que les glandes surrénales sont plus actives pendant la grossesse (on savait déjà à l'époque que le cortisol était une hormone normalement synthétisée par les glandes surrénales), il entreprend avec Kendall une étude sur les effets de la cortisone sur la polyarthrite rhumatoïde.

La découverte de la cortisone a été présentée la 1ère fois en avril 1949, le premier jour du congrès international de rhumatologie à New York. Le rhumatologue Philip Hench a présenté à l'ensemble de ses collègues une malade impotente en raison de l'importance de ses rhumatismes. Le quatrième jour du congrès, les mêmes congressistes étaient stupéfaits de retrouver la malade qui était libre de tous ses mouvements. Le Docteur Hench lui avait administré pour la 1ère fois de la cortisone.

Les effets de l'hormone sont donc spectaculaires : le premier médicament efficace contre les maladies rhumatismales vient d'entrer dans la pharmacopée. Kendall, Reichstein et Hench reçurent en 1950 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur découverte.

Les corticoïdes agissent globalement sur l'inflammation et sur le système immunitaire. Certaines des actions des corticoïdes sont résumées ci-dessous :

- Induction de la mort des lymphocytes ;
- Inhibition de la prolifération des lymphocytes B ;
- Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN-γ, TNF-α) ;
- Inhibition de l'expression de certaines molécules d'adhésion (servant à recruter, à partir du sang, sur le site d'infection, les cellules circulantes) intervenant dans l'inflammation et l'immunité innée;
- Diminution de la perméabilité vasculaire, empêchant l'afflux des leucocytes.

Les « bolus » (= injection rapide et brève dans le sang) de corticoïdes (méthylprednisolone) ont deux avantages : le premier est d'obtenir une maîtrise rapide de l'inflammation ; le second de réduire la dose totale cumulée des corticoïdes. Les « bolus » entraînent une diminution rapide et transitoire de certaines cytokines comme l'IL-1 (une des cytokines pro-inflammatoires), une diminution du nombre de lymphocytes T, ainsi qu'une diminution de l'expression des molécules HLA par les CPA et par le tissu cible de la réponse immune.

• Cyclophosphamide

Il est largement utilisé en hématologie et en cancérologie. Il est prescrit aussi dans les formes graves de maladies auto-immunes menaçant le pronostic vital ou le fonctionnement d'un organe noble comme le cœur, le rein, le cerveau ou le poumon (généralement formes graves de maladies auto-immunes systémiques). Il peut être utilisé aussi en seconde intention lorsque la maladie est cortico-résistante ou devient cortico-dépendante. Ce composé fait partie de la famille des moutardes azotées (voir ci-dessous) et il agit directement sur l'ADN en « soudant » les brins d'ADN entre eux : ceci empêche ces brins d'ADN de se démêler et de se séparer, prévenant ainsi la réplication de l'ADN, et dès lors ces cellules cessent de se diviser. Son action s'exerce donc de manière prépondérante sur les cellules en train de se multiplier : le cylclophosphamide diminue la prolifération des lymphocytes (diminution des LT, baisse de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B).

Découverte fortuite des effets des moutardes azotées (gaz de combat)

En décembre 1943, un navire américain, le « John E. Harvey » a coulé avec dans ses soutes, 100 tonnes de nitrogen mustards, produits dérivés du gaz moutarde (gaz utilisé par les Allemands pendant la première guerre mondiale).

On s'est alors très vite aperçu que les rescapés dont la peau et les poumons avaient brûlé par le gaz, présentaient également une forte diminution du nombre de leurs globules blancs. Informé de cet accident, Frédérich Philips et Alfred Gilman ont alors étudié in vitro ces moutardes azotées et ont montré une inhibition des divisions cellulaires, et une action toxique sur le noyau des cellules en division.

Depuis ces composés sont largement utilisés en chimiothérapie et en hématologie.

• Méthotrexate

Ce médicament est prescrit dans les formes graves de connectivites, notamment dans les myopathies inflammatoires et dans la polyarthrite rhumatoïde. C'est aussi un anti-inflammatoire : il altère la réponse chimiotactique des neutrophiles et inhibe l'activité des lymphocytes T4. Il s'agit du médicament de première intention dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (excepté dans les formes très graves).

- **La ciclosporine**

La ciclosporine est une protéine extraite d'un champignon. Cette molécule a comme principale propriété d'interagir avec des constituants intracellulaires mis en jeu dans la transmission des signaux d'activation* des lymphocytes T. Elle est très largement utilisée en transplantation d'organes et est utilisée, en seconde intention, dans les formes graves de maladies auto-immunes.

Certains traitements immunosuppresseurs peuvent induire un risque infectieux, ainsi qu'un risque de cytopénie sanguine (diminution du nombre de cellules sanguines), justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse.

La plasmaphérèse

La plasmaphérèse consiste à « filtrer » le sang du patient pour en éliminer notamment les auto-anticorps toxiques. Cette approche peut être utilisée dans le cas de myasthénie gravis.

Les biothérapies : Immunoglobulines*, Cytokines et anticorps anti-cytokines

Les cytokines jouent un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires et la réponse immunitaire. Ces molécules constituent donc une cible idéale pour les traitements contre l'auto-immunité. On peut utiliser la cytokine elle-même, des inhibiteurs naturels (il existe par exemple un inhibiteur naturel de l'IL-1) ou des anticorps anti-cytokine pour limiter leur action. Ces cytokines agissent en se fixant sur un récepteur présent sur la cellule cible. On peut aussi bloquer l'action de la cytokine en utilisant soit des analogues solubles du récepteur soit des anticorps bloquant le récepteur.

- **Anti-IL-1**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire très active produite notamment par les macrophages. La molécule appelée IL-1-RA est produite par les cellules qui synthétisent l'IL-1 : il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1, c'est-à-dire qu'il se lie au même récepteur que l'IL-1 et bloque, par compétition, la liaison de l'IL-1 et donc son effet biologique.

L'IL-1 RA a été découvert en 1985 et le premier essai clinique date de 1994. Ce médicament a été essayé avec succès au cours de l'arthrite juvénile idiopathique, de la maladie de Still de l'adulte, du syndrome de Schnitzler, et fait l'objet d'études de phase II dans les maladies auto-inflammatoires.

- **Anti-TNF alpha**

Les agents modulant le TNF alpha ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Ces biothérapies, dont les premiers essais cliniques furent publiés en 1993 dans la polyarthrite rhumatoïde, ont pu être élaborées grâce à une meilleure connaissance immunopathologique de cette maladie. Différents travaux ont en effet donné au TNFα un rôle central dans la réaction inflammatoire au sein du tissu synovial (dans les articulations) et il a donc été logique de le proposer comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. Des anticorps anti-TNF alpha sont maintenant couramment utilisés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et de la maladie de Crohn.

A QUEL NIVEAU DE LA RÉACTION AUTO-IMMUNE POURRAIT-ON INTERVENIR ? [PERSPECTIVES]

Au cours des 10 dernières années, le développement des biothérapies immuno-modulatrices est venu enrichir l'arsenal thérapeutique utilisé pour traiter les maladies auto-immunes systémiques. Les biothérapies constituent des traitements plus ciblés pour éradiquer les mécanismes auto-immuns. Ces nouvelles approches incluent principalement les molécules capables d'inhiber : les lymphocytes B, les molécules de la costimulation indispensables à l'activation lymphocytaire T, les lymphocytes T, le réseau des cytokines, le système du complément, et les chimiokines.

Inhibiteurs du lymphocyte B

Comme nous l'avons vu dans les chapitres 3 et 4, les lymphocytes B jouent très vraisemblablement un rôle majeur dans la pathogénie des maladies auto-immunes. En effet, l'activation des lymphocytes B autoréactifs conduit à leur transformation en plasmocytes, qui peuvent produire des autoanticorps dangereux. Les lymphocytes B peuvent aussi favoriser les processus auto-immuns par la sécrétion de cytokines et de chimiokines. Enfin, les LB sont des cellules présentatrices d'antigènes capables d'auto-entretenir les phénomènes auto-immuns. Les principales biothérapies ciblant les LB sont des anticorps dirigés contre le CD20 (récepteur spécifique des lymphocytes B matures), le CD22, et le système BlyS et ses récepteurs (système d'activation spécifique des lymphocytes B).

Exemple : le rituximab (MabthéraW) est un anticorps anti-CD20 qui fait l'objet de nombreuses études dans le cadre des maladies auto-immunes. Le rituximab a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNFα. Dans les autres maladies auto-immunes, les premiers résultats semblent intéressants mais doivent être confirmés par des études prospectives. C'est notamment le cas pour le lupus systémique. Le rituximab paraît également intéressant dans d'autres indications comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, les myopathies inflammatoires, les vascularites à ANCA, la vascularite cryoglobulinémique associée à l'hépatite C ou le pemphigus.

Inhibiteurs de la costimulation

Nous avons vu dans les chapitres 3 et 4 que l'activation du lymphocyte T nécessite 2 signaux : le premier correspond à la reconnaissance du complexe antigène-HLA présenté par la cellule présentatrice d'antigène ; le deuxième signal est donné via des molécules de co-stimulation parmi lesquelles B7 et CD40 présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et qui vont entrer en contact avec leurs ligands respectifs, CD28 et CD40-Ligand, exprimés à la surface du LT. L'interaction B7-CD28 induit l'expression d'une autre molécule, appelée CTLA-4, capable d'entrer en contact avec B7 et d'inhiber l'activation lymphocytaire. La compréhension de ces différents mécanismes de co-stimulation a permis la mise aux points de nouvelles classes thérapeutiques, dont la plus prometteuse est la voie des inhibiteurs de la co-stimulation B7-CD28.

Exemple : l'abatacept (Orencia® : protéine CTLA4 modifiée) dispose d'ores et déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans la polyarthrite rhumatoïde, et fait l'objet d'un intense développement clinique pour d'autres maladies auto-immunes.

Inhibiteurs des lymphocytes T

De même que les lymphocytes B, les lymphocytes T auto-réactifs jouent un rôle clé au cours de nombreuses maladies auto-immunes. Ils pourraient donc constituer une cible intéressante pour les biothérapies du futur. Le développement d'anticorps anti-CD3 (complexe membranaire associé au TCR) représente une des pistes majeures privilégiées par l'industrie pharmaceutique.

Exemple : les pathologies cibles des biothérapies anti-CD3* sont surtout les maladies inflammatoires chroniques intestinales, avec le visilizumab (NuvionW, laboratoire PDL Biopharma) et le NI-0401 (Laboratoire NovImmune), ainsi que le diabète de type 1 avec le teplizumab (Laboratoire Macrogenics/Lilly) et l'otelixizumab (Laboratoire ToleRx/GSK). Dans le cas du diabète, ces traitements ne sont valables qu'au tout début de la maladie (avant la destruction totale et définitive des cellules béta productrices d'insuline).

Immuno-modulation du réseau des cytokines

La modulation des cytokines constitue une approche thérapeutique intéressante au cours de nombreuses maladies auto-immunes, mais la complexité du réseau des cytokines rend sa mise en œuvre difficile. Parmi les différentes stratégies retenues, nous avons vu que les inhibiteurs du TNFα ont constitué une avancée thérapeutique majeure pour le traitement des maladies auto-immunes. Différents inhibiteurs d'interleukines (IL-2, IL-5, IL-6) ou des modulateurs (IL-10) sont actuellement en cours d'étude et donnent des résultats prometteurs.

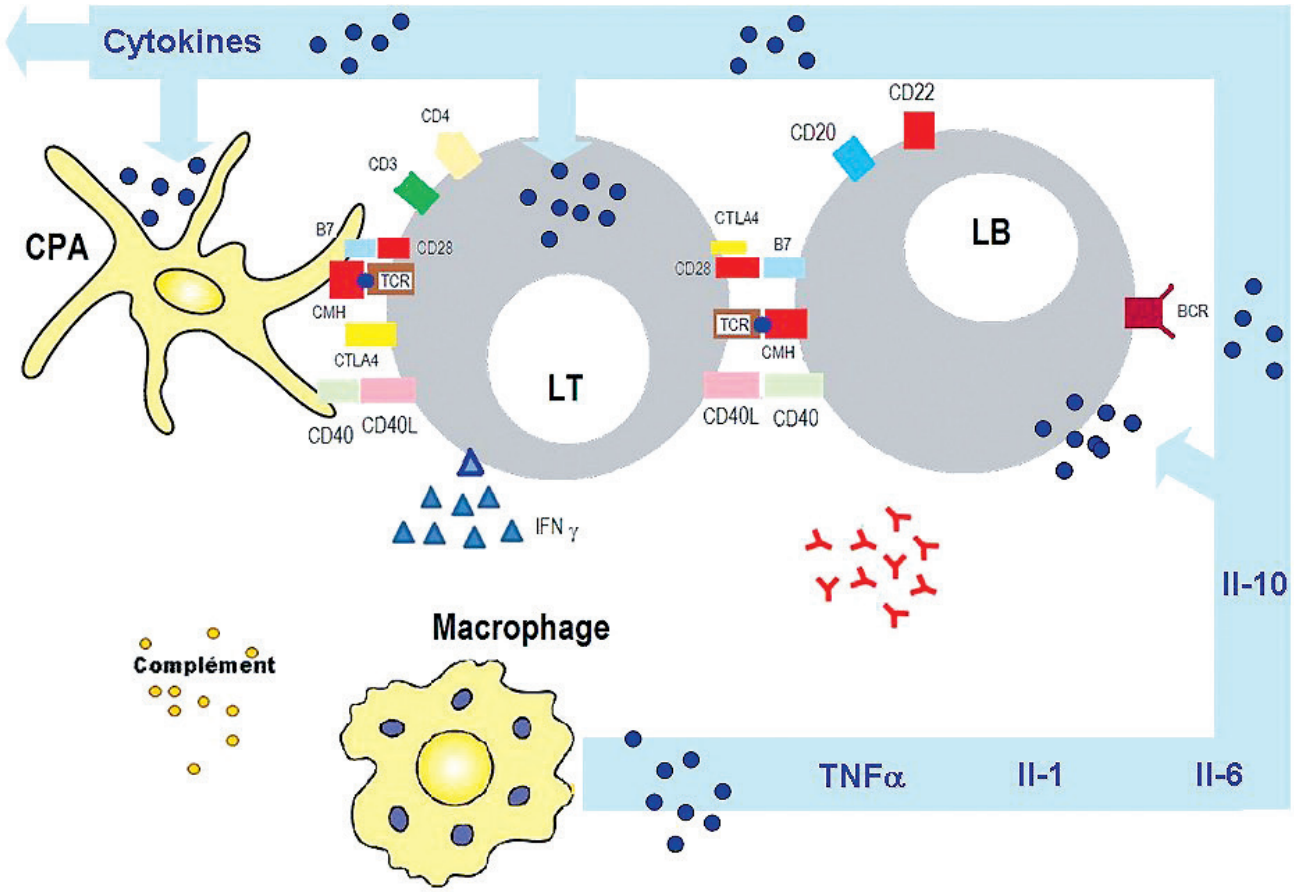
Inhibiteur du complément

Le développement d'antagonistes du complément peut constituer une approche intéressante au cours des maladies inflammatoires. L'eculizumab (SolirisW, laboratoire Alexion) est un anticorps dirigé contre une fraction du complément qui bénéficie d'une AMM dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). L'eculizumab est par ailleurs évalué dans un essai de phase II au cours de la myasthénie.

Inhibiteur du recrutement cellulaire inflammatoire (notamment anti-chimokines)

L'idée de cette approche serait de limiter le recrutement des cellules inflammatoires au niveau du tissu lésé, en inhibant les chimiokines. Un essai de phase I a déjà été conduit pour la sclérose en plaques, et les résultats décevants d'un essai de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde ont été publiés récemment. D'autres molécules de cette catégorie sont en cours d'étude.

Conclusion

Les biothérapies prennent une place de plus en plus importante dans le traitement des maladies auto-immunes. L'avenir des biothérapies passe avant tout par les progrès de multiples disciplines (biologie moléculaire, génétique et immunologie) qui permettront d'élucider les mécanismes à l'origine de l'auto-immunité et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Néanmoins, l'utilisation croissante des biothérapies ne doit pas faire oublier le rôle central de l'immunité dans le contrôle des processus infectieux et tumoraux. Le développement de ces nouvelles molécules doit donc impérativement s'accompagner d'une évaluation à court, moyen et surtout long terme des risques liés à leur utilisation. Enfin, le coût élevé de ces molécules justifie une stratégie rigoureuse d'utilisation de ces biothérapies.