

CHAPITRE 4 : MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES ET/OU AUTO-IMMUNES

[1. INFLAMMATION AIGUË VERSUS INFLAMMATION CHRONIQUE ?]

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, le déroulement d'une réponse inflammatoire « normale » : c'est une réponse inflammatoire aiguë.

Que se passe-t-il lorsque cette inflammation perdure ? Il peut se produire les phénomènes suivants :

- hyperactivation des cellules inflammatoires ;
- sécrétion intense de médiateurs pro-inflammatoires ;
- défaut de retour au calme.

La réaction inflammatoire s'auto-entretient et devient chronique. La cause de l'inflammation n'est plus externe (blessure, infection) mais maintenue localement et entretenue par les médiateurs habituels qui échappent à la régulation.

1.1. Mécanisme de chronicité ?

Ce ne sont pas toujours les mêmes mécanismes qui sont mis en jeu :

- dans de rares cas, il peut y avoir persistance du stimulus inflammatoire (agent infectieux, physique ou toxique persistant) ;
exemple : cas des silicozes et des asbestoses (exposition à des particules de silice et d'amiante, respectivement).
- mais souvent, on a du mal à mettre en évidence le stimulus déclenchant (c'est le cas des maladies auto-immunes et inflammatoires). Il peut y avoir altération de la régulation du système immunitaire.

1.2. Spécificité de l'inflammation chronique : vue globale

- *Phase vasculaire & phase cellulaire* : contrairement à l'inflammation aiguë, les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent au lieu de se dérouler de façon séquentielle. La phase vasculaire est présente dans la plupart des inflammations chroniques : on observe à la fois une néovascularisation (reflet des processus de réparation tissulaire et de cicatrisation) et une hyperplasie (=prolifération) des vaisseaux de petite taille. Il y a généralement à la fois une augmentation du nombre des vaisseaux et de l'épaisseur de leur paroi (altération durable de la structure des vaisseaux). Le courant sanguin s'écoule alors plus lentement et favorise ainsi l'accumulation des globules blancs au niveau du foyer inflammatoire. Les lésions vasculaires sont tout particulièrement importantes dans le cas des vascularites inflammatoires ;
- *phases de destruction et de réparation* : aux phénomènes précédents s'associent très vite les phases de destruction et de réparation tissulaires. La destruction est due en grande partie à l'action

des nombreuses enzymes, présentes au niveau du foyer et sécrétées par les cellules de l'inflammation ou par les cellules du tissu lui-même. Souvent dans l'inflammation des articulations, on observe une contribution aussi bien des macrophages et des globules blancs polynucléaires de l'infiltrat de la membrane synoviale et des globules blancs polynucléaires du liquide synovial, que des cellules propres de l'articulation. En ce qui concerne la phase de réparation tissulaire, elle joue un rôle essentiel dans le cas de l'inflammation aiguë puisqu'elle permet le retour à un tissu sain, sans séquelle. Dans le cas d'inflammation chronique, cette réparation aboutit très rarement à une reconstitution à l'identique. On observe très souvent une fibrose[#] et des cicatrices, accompagnées éventuellement de séquelles fonctionnelles. Par exemple, dans le cas de l'inflammation hépatique chronique, on observe des lésions qui peuvent évoluer vers une cirrhose ;

- les macrophages sont au premier plan de l'inflammation chronique, alors que dans l'inflammation aiguë, ce sont les neutrophiles qui jouent un rôle central (au moins au début de la phase d'amplification) ;
- on observe, notamment dans le cas des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, la présence de lymphocytes T et de lymphocytes B (plasmocytes[#]), ce qui reflète la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative. Ceci aboutit à terme à la formation d'infiltrat macrophages/lymphocytes.

1.3. Le problème des poussées

L'inflammation chronique et les maladies inflammatoires sont généralement sujettes à des crises ou poussées, plus ou moins espacées pendant lesquelles les symptômes augmentent. Par exemple, le lupus se caractérise par l'alternance de périodes de poussées et de périodes de rémission. Durant les poussées, la maladie s'exacerbe : les symptômes s'aggravent et les analyses de sang révèlent la présence d'anticorps anormaux. Puis, les symptômes diminuent peu à peu et disparaissent totalement ou en partie. Les périodes de rémission peuvent durer des semaines, des mois, et même des années.

Suivant la maladie, les éléments déclencheurs sont différents, mais on peut lister :

- la fatigue, le stress, le surmenage, (à rapprocher de l'apparition du « bouton de fièvre » qui apparaît en cas de fatigue et révèle une diminution transitoire de la surveillance immunitaire) ;
- l'exposition au soleil ;
- la grossesse ou l'accouchement pour les inflammations chroniques sensibles à l'état endocrinien.

On ne connaît généralement pas le rôle exact de ces événements ni le mécanisme de déclenchement de la poussée.

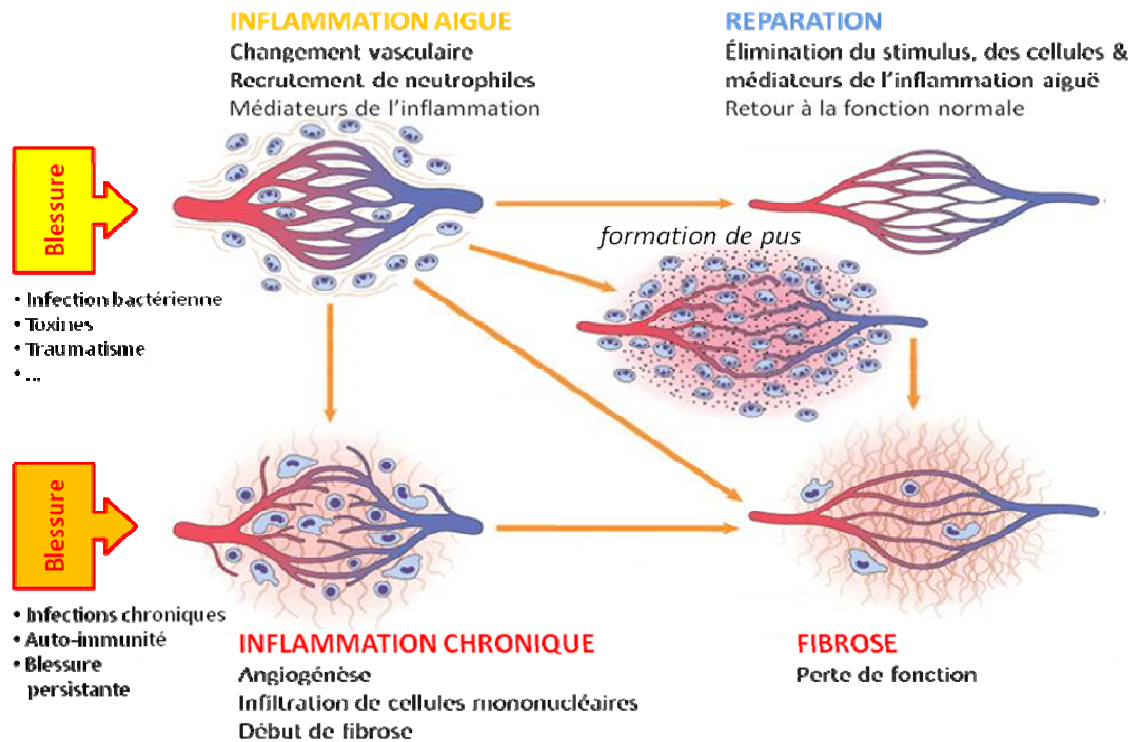


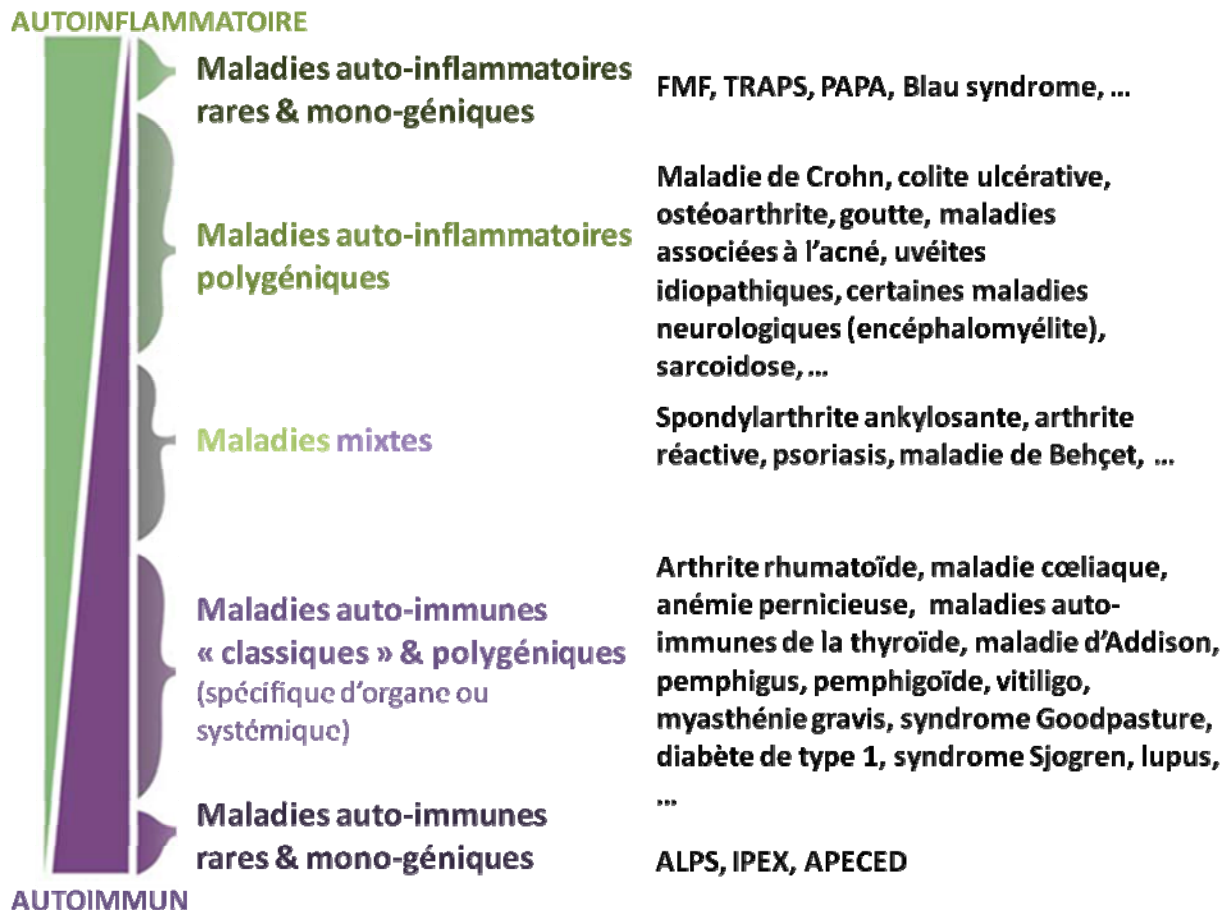
Schéma récapitulatif de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique

1. 4. Un point de sémantique dans la classification ...

On parle souvent de maladies inflammatoires ou auto-immunes :

- **L'auto-inflammation** correspond à l'inflammation dirigée contre le « soi ». Dans ce cas, c'est **l'immunité innée** qui joue un rôle prépondérant (activation de macrophages, neutrophiles, ..., conduisant à des dégâts tissulaires) ;
- **L'auto-immunité** signifie l'immunité dirigée contre le « soi ». Dans ce type de pathologies (diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto, lupus), un rôle prépondérant est donné à **l'immunité adaptative** (lymphocytes T et/ou B). La notion de maladie auto-immune[#] est aussi associée à la détection d'auto-anticorps[#] chez le patient.

Ceci étant, nous avons vu que l'immunité innée est étroitement liée à l'immunité adaptative et il est souvent très difficile de mettre telle ou telle pathologie dans une « case » fermée auto-immune ou auto-inflammatoire, comme le résume le schéma page suivante ...



Spectre des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires
(source : McGonagle D, McDermott MF, 2006, PLoS Med 3(8): e297)

[2. MALADIES GENETIQUES AUTO-INFLAMMATOIRES (MALADIES RARES)]

2. 1. Introduction

Le terme « auto-inflammation » a été utilisé initialement en 1999, suite à la découverte du syndrome TRAPS (« *TNF receptor-associated periodic syndrome* »), pour définir le groupe de maladies génétiques héréditaires caractérisées par des signes inflammatoires récurrents. Parmi les pathologies phares de ce groupe, on retrouve les fièvres récurrentes héréditaires. Ces dernières comprennent :

- La fièvre méditerranéenne familiale, FMF, (appelée en France avant « maladie périodique ») : la plus fréquente de ces fièvres ;
- Le syndrome périodique, récurrent, fébrile, associé à un dysfonctionnement du récepteur du TNF : TRAPS ;
- Les déficits en cryopyrine ou CAPS que nous aborderons dans le paragraphe suivant ;
- Le syndrome de fièvre avec hyper IgD (HIDS).

Chacune de ces maladies est causée par une mutation dans un seul des gènes impliqués dans l'immunité innée, et notamment dans les voies de signalisation ou d'activation des cytokines. Les gènes en cause dans ces maladies concernent directement ou indirectement les deux principales cytokines inflammatoires que sont le TNF- α et l'IL-1.

A noter

La compréhension de ces maladies purement auto-inflammatoires, maladies souvent rares, a permis d'élucider plusieurs des mécanismes impliqués directement dans le processus inflammatoire.

Ces maladies se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence d'auto-anticorps et de cellules auto-réactives (lymphocytes B ou T réagissant contre les propres constituants d'un individu). Elles sont caractérisées par des épisodes d'inflammation spontanée sans cause connue et qui sont récurrents et néfastes pour la personne.

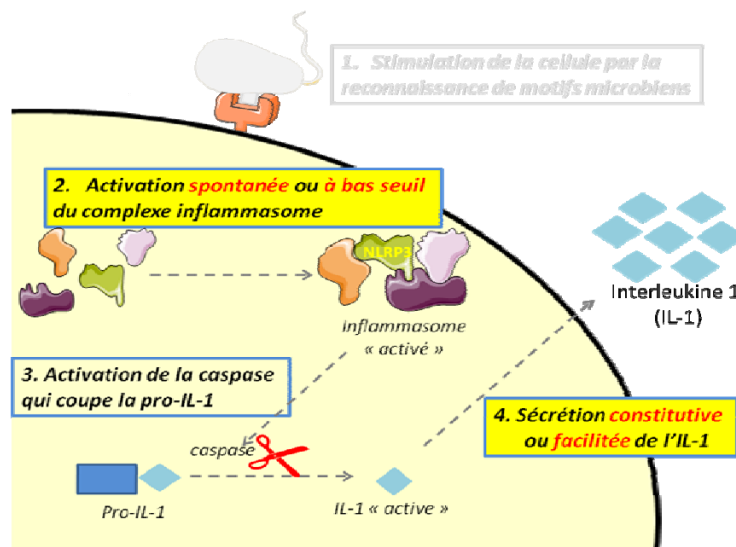
2. 2. Mécanismes impliqués dans les maladies auto-inflammatoires : exemple des déficits en cryopyrine

Les déficits en cryopyrine (appelés aussi CAPS) représentent un ensemble de troubles caractérisés par des réactions inflammatoires sans cause externe apparente. Les symptômes comprennent de fortes poussées de fièvre, des éruptions d'urticaire, des conjonctivites, des problèmes de vision et une surdité.

- La forme la plus bénigne, l'urticaire familial au froid ou syndrome FCAS (pour Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), se caractérise par l'éruption d'un urticaire suite à une exposition au froid, accompagnée de fièvre, frissons, raideur articulaire, conjonctivite et céphalées ;
- le syndrome de Muckle-Wells (MWS) est associé à des symptômes similaires, mais qui sont moins souvent induits par le froid et qui se produisent presque quotidiennement. Le syndrome MWS est souvent associé à une perte d'audition et parfois, à la formation de dépôts de protéine amyloïde A (SAA pour serum amyloid A), conduisant à une insuffisance rénale et la mort précoce ;
- enfin, la forme la plus grave de CAPS est le syndrome CINCA/NOMID (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease syndrome*) : elle est associée à une méningite chronique progressive, une perte progressive de la vision et de l'audition, un retard mental.

Initialement, ces troubles étaient considérés comme des entités distinctes. Mais il s'est avéré que ces 3 pathologies étaient causées par différentes mutations d'un gène unique (gène NLRP3/CLAS1 servant à fabriquer une des protéines constituant l'inflammasome) ! Les différentes mutations de la cryopyrine/NLRP3 conduisent soit à l'*assemblage spontané* de l'inflammasome soit à une *baisse de seuil d'activation* de NLRP3 pour former l'inflammasome. Ceci entraîne une sécrétion soit constitutive, soit facilitée de l'IL-1.

A l'époque de l'identification du gène NLRP3, sa fonction n'était pas encore connue mais on savait déjà que l'IL-1 contribuait à une augmentation de synthèse de la protéine SAA. Ceci a conduit à l'utilisation empirique, chez 2 patients atteints de syndrome MWS (avec des niveaux élevés de protéine SAA et la présence de dépôts), d'un médicament ciblant l'IL-1 (l'Anakinra, seul disponible sur le marché à cette époque). Une réduction spectaculaire des symptômes inflammatoires a été observée dans les heures qui suivirent la première injection d'Anakinra, et les niveaux de la protéine SAA ont été normalisés dans les 3 jours. Ce fut la première preuve du rôle clé de l'IL-1 dans le syndrome CAPS, ce qui depuis a été confirmé par des études avec les 3 médicaments anti-IL-1. Le mode d'action de ces médicaments est décrit dans le dernier chapitre.



Dysfonctionnement de la sécrétion d'IL-1 dans le cas des déficits en cryopyrine

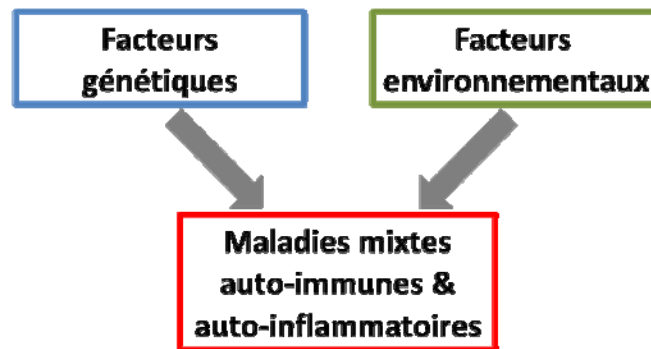
A noter

Les avancées qui ont été réalisées dans ce cadre montrent l'intérêt de travailler sur des maladies rares : le fait d'avoir travaillé sur les déficits en cryopyrine a permis de mieux comprendre le rôle de l'inflammasome et de l'IL-1, deux acteurs essentiels dans la réaction inflammatoire.

[3. MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES MULTIFACTORIELLES]

3. 1. Quels sont les facteurs hypothétiques (=étiologie) déclenchant de ces maladies ?

Dans la très grande majorité des cas, les maladies mixtes auto-immunes et auto-inflammatoires 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 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 à eux seuls.

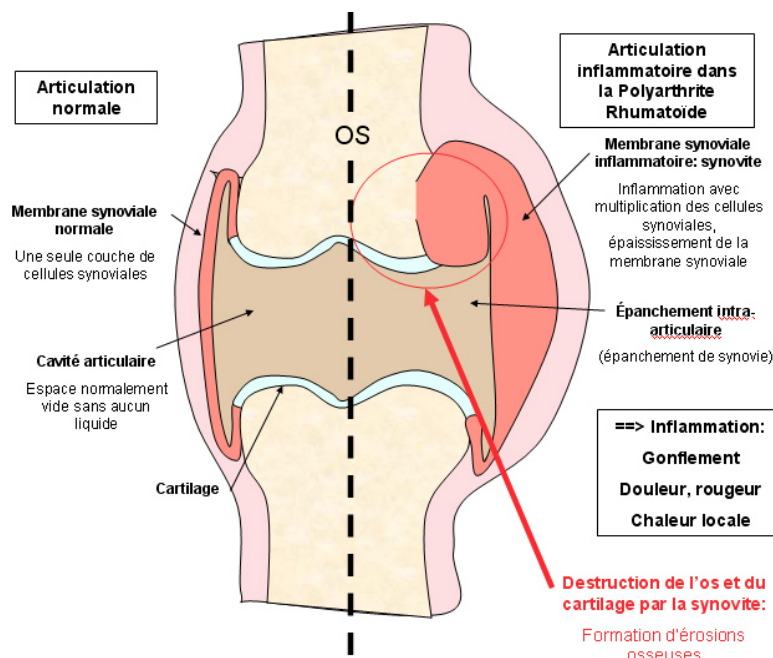


3. 2. Exemple de la polyarthrite rhumatoïde

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent : 0,5 à 1% de la population française en est touché, soit environ 300 à 600 000 personnes atteintes en France (et environ 2 millions en Europe).

Elle se caractérise par le développement d'une inflammation de la membrane synoviale (membrane qui tapisse l'articulation), appelée synovite rhumatoïde. Cette synovite peut entraîner des destructions articulaires plus ou moins importantes, plus ou moins rapides, la sévérité de l'atteinte articulaire étant très variable d'un patient à l'autre.



Comparaison d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (source internet)

Causes

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'organisme ne reconnaît plus un des éléments de l'articulation comme étant du « soi » et réagit contre lui. Le constituant de l'articulation reconnu comme étranger pourrait provenir du cartilage (collagène). Il s'agit d'une *maladie multifactorielle* dont les causes exactes ne sont pas encore connues.

✓ Facteurs environnementaux

- L'hypothèse d'une infection (virale ou bactérienne) déclenchante a été formulée mais n'a pas été démontrée formellement. Dans cette hypothèse, des microbes porteraient des molécules ressemblant à des molécules articulaires. Après avoir été activé par ces micro-organismes, le système immunitaire réagirait par erreur contre les structures des articulations (c'est ce qu'on appelle « réactions croisées » ou « mimétisme moléculaire »). Chez l'Homme, les soupçons se sont portés sur les mycobactéries, le virus Epstein-Barr et les rétrovirus comme HTLV, mais aucune preuve de l'implication de ces agents infectieux n'a été établie. Récemment, des germes provenant de la cavité buccale ont été incriminés dans le déclenchement de la maladie ce qui suggérerait qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire pourrait être un facteur de risque de la maladie ;
- les hormones semblent aussi jouer un rôle. En effet, la polyarthrite rhumatoïde touche plutôt les femmes, avec un sex-ratio en moyenne de 3 femmes atteintes pour un homme. D'autre part, la maladie se déclenche souvent chez les femmes au cours de la ménopause ou après un accouchement ;
- enfin, le rôle nocif du tabac a été aussi évoqué.

✓ Gènes de susceptibilité[#]

De nombreux gènes de susceptibilité ont été identifiés, parmi lesquels certains sont impliqués dans :

- l'immunité innée (certaines formes des récepteurs PRR de détection des motifs microbiens, ou certaines formes du récepteur de la cytokine TNF- α) ;
- l'immunité adaptative (gènes HLA[#], voir exemple ci-dessous).

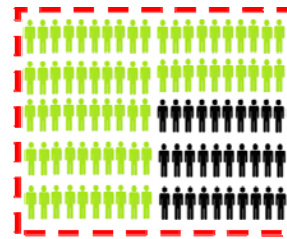
HLA-DR4 est un allèle de susceptibilité pour la polyarthrite rhumatoïde. Dans les schémas ci-dessous, les personnes porteuses de cet allèle sont en vert, les autres sont en noir. Sont encadrées en rouge, les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.

Que vous évoquent ces schémas ?



Population générale :

40% sont « HLA-DR4 », dont 2% atteints de PR
La majorité des personnes « HLA-DR4 » dans la population générale n'est pas atteinte de PR : être HLA-DR4 n'est pas suffisant pour avoir la PR



Personnes atteintes de PR :

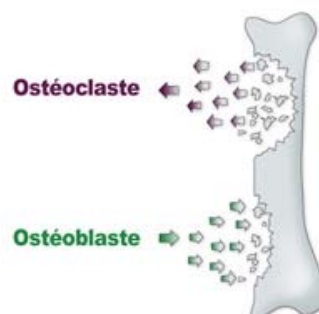
70 % des personnes atteintes sont « HLA-DR4 »
30% des personnes ne le sont pas. Être « HLA-DR4 » n'est donc pas nécessaire pour avoir la PR

A retenir

Ces gènes de susceptibilité ne sont donc ni nécessaires, ni suffisants au déclenchement de la maladie. Avoir un gène de susceptibilité ne rend pas malade mais augmente le risque d'avoir la maladie par rapport à la population générale !

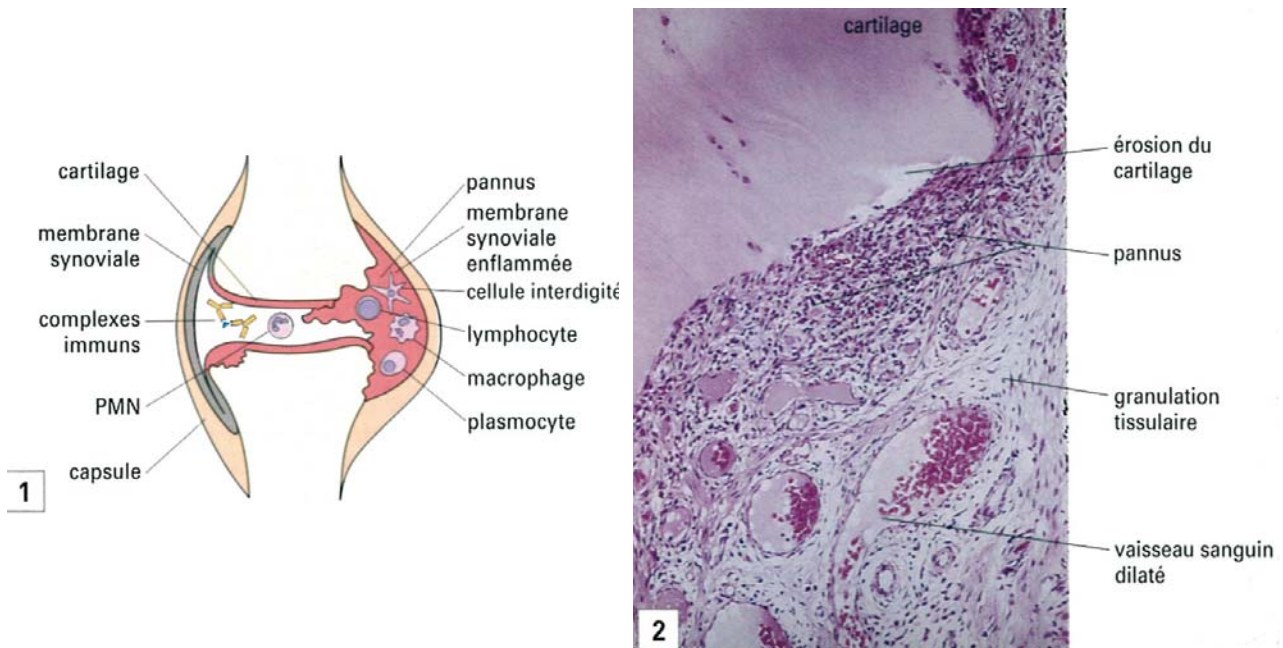
Mécanismes mis en jeu

- Les macrophages sont hyper-activés : ils produisent massivement des enzymes (aggrecanases et métallo-protéases matricielles) qui dégradent le cartilage articulaire et les os, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF α). Le macrophage active aussi directement les cellules de la membrane synoviale qui vont sécréter de l'IL-1 et du TNF- α . Ceci va contribuer à la chronicité de l'inflammation.
- l'IL-6 favorise la prolifération et la différenciation des ostéoclastes. Ces cellules sont à l'origine de la destruction du cartilage ;



Les ostéoclastes contribuent à la destruction du cartilage et des os alors que les ostéoblastes ont un effet réparateur

- enfin, dans le liquide synovial, on retrouve de nombreuses chimiokines qui amplifient la réponse inflammatoire.



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 macrophages, des neutrophiles (PMN) et des complexes immuns (complexes anticorps-antigènes) sont présents dans l'espace articulaire. D'après Figure 20-20, Immunologie, 7 ed. (©Elsevier).

Traitements

Les agents modulant le TNF- α ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Ces traitements sont abordés dans le dernier chapitre du fascicule.

3. 3. Exemple de la maladie de Crohn

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, mais le plus souvent le côlon et l'iléon. Elle peut s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...).

En France, la maladie de Crohn touche environ une personne sur mille. Même si la maladie de Crohn peut survenir à tout âge – il existe notamment des cas pédiatriques –, elle est le plus souvent diagnostiquée à un âge entre 20 et 30 ans.

Le statut particulier du tube digestif ...

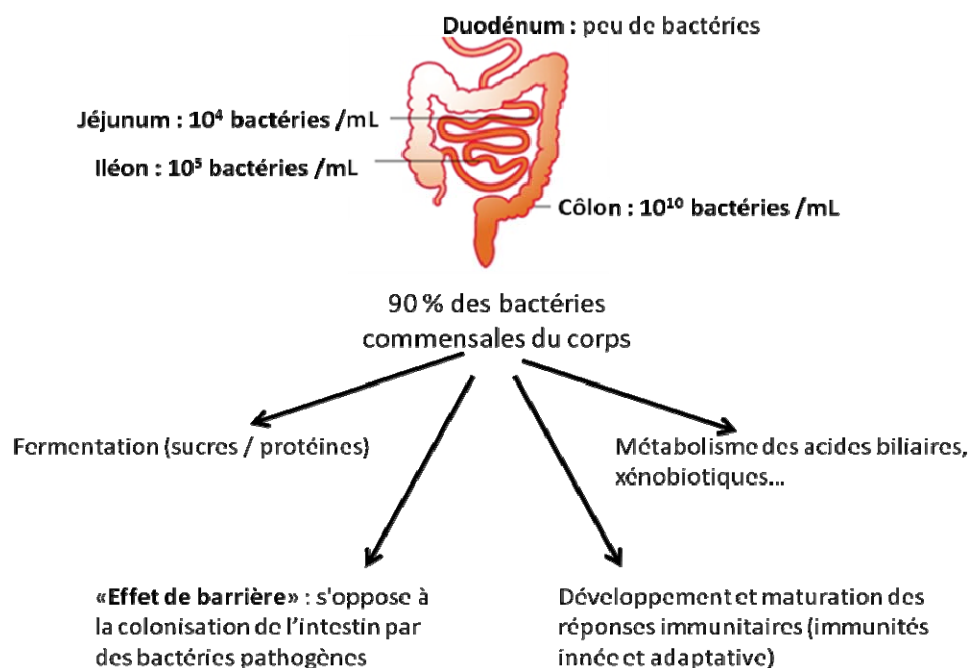
Le tube digestif (et notamment l'intestin) jouent plusieurs fonctions :

- digestion des aliments ;
- absorption de nutriments ;

- tout en maintenant une barrière contre l'environnement extérieur... En effet, l'épithélium intestinal représente une surface d'environ 100 m² en contact permanent avec l'environnement extérieur !

De nombreuses bactéries sont normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains. Elles constituent les « flores commensales » résidentes. Celles-ci participent activement au maintien de la santé. La flore digestive est la plus abondante. Elle varie en fonction des différents segments du tube digestif : la flore colique est extrêmement variée et abondante puisqu'elle comprend 10¹⁰-10¹² bactéries/gr. Cette flore est habituellement stable et remplit de multiples fonctions bénéfiques :

- synthétise la vitamine K ;
- aide à l'absorption des aliments ;
- prévient par son équilibre la prolifération de bactéries commensales potentiellement dangereuses (*Clostridium difficile*) et gêne la colonisation par des bactéries pathogènes (*Salmonelle*, *Shigelle* ou *Campylobacter*) par « effet de barrière » ;
- participe au développement et à la maturation des réponses immunitaires (immunité innée et immunité adaptative). Cette dernière fonction peut paraître surprenante mais chaque espèce possède des bactéries spécifiques induisant l'immunité intestinale ! Les bactéries commensales, contrairement aux bactéries pathogènes, induisent une tolérance en activant majoritairement les lymphocytes T_{rég} (par des mécanismes encore mal compris).



Intestins, flore bactérienne associée et effets de cette flore
 (source : <http://www.st2s-casteilla.net/bph/nutrition/11-physiologie-de-la-digestion/88-les-bacteries-du-tube-digestif.html>)

Causes

Les causes de la maladie de Crohn sont encore inconnues. Il s'agit dans tous les cas d'une maladie multifactorielle, avec une composante environnementale et une composante génétique.

✓ Facteurs environnementaux

- Le rôle nocif du tabac a été clairement établi ;
- le rôle d'un facteur alimentaire a souvent été évoqué mais jamais confirmé ;
- il en est de même quant au rôle d'un agent infectieux, viral ou bactérien. La flore bactérienne résidente dans l'intestin joue certainement un rôle ;
- il ne s'agit pas d'une maladie « psychosomatique » même si des facteurs psychologiques peuvent moduler l'évolution de la maladie de Crohn, comme c'est le cas pour beaucoup d'autres maladies auto-immunes et auto-inflammatoires ;
- d'autres facteurs environnementaux ont été suspectés dans le déclenchement de la maladie (sédentarité, consommation excessive de saccharose, ...).

✓ Gènes de susceptibilité

Tous ne sont pas connus mais certains gènes de susceptibilité ont été identifiés :

- le rôle du gène NOD2/CARD15 dans la maladie de Crohn a été mis en évidence en 2001 simultanément par deux équipes indépendantes. Ce gène code pour un récepteur intracellulaire du type des PRR (voir encart p. 20), qui « détecte » les bactéries présentes dans la cellule : il intervient donc dans le déclenchement de la réponse de l'immunité innée. Il joue aussi un rôle dans la mort cellulaire (appelée « apoptose »), via l'activation du facteur de transcription NF- κ B. Il est exprimé majoritairement dans les monocytes/macrophages ;
- d'autre part, certaines mutations dans les gènes codant pour certains récepteurs PRR de l'immunité innée (TLR4 et TLR5), impliqués dans la reconnaissance bactérienne, ont été associées à la maladie de Crohn ;
- à l'inverse, certaines mutations du récepteur à l'IL-23 semblent avoir un effet protecteur.

Mécanismes mis en jeu

Des hypothèses ont été formulées pour expliquer les dérèglements observés dans la maladie de Crohn :

- la mutation du gène NOD2 entraînerait une mauvaise reconnaissance de certaines bactéries, ce qui entraînerait une persistance de l'agresseur et un entretien de la réponse inflammatoire.

Par ailleurs, le rôle du gène NOD2 sur l'apoptose a peut-être un lien avec l'observation de granulomes[#]. Cette hypothèse vient tout récemment d'être confortée par l'observation de mutations spécifiques du même gène NOD2/CARD15 dans une autre maladie granulomateuse : le syndrome de Blau (maladie auto-inflammatoire) ;

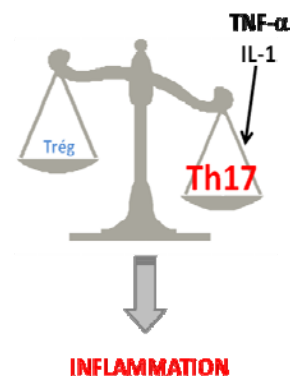
- rôle de l'IL-23 et de l'IL-17 : ces cytokines semblent jouer un rôle primordial dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et notamment dans la maladie de Crohn. L'IL-23 est une cytokine synthétisée par les cellules dendritiques activées, les monocytes et les macrophages. Des souris modifiées génétiquement, sur-exprimant constitutivement l'IL-23, développent une inflammation multi-viscérale rapidement létale. Les activités pro-inflammatoires de l'IL-23 semblent essentiellement liées à sa capacité à activer les lymphocytes Th17, qui vont sécréter à leur tour de l'IL-17. En plus de ses effets sur les lymphocytes Th17, l'IL-23 peut activer les cellules de l'immunité innée en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α) par les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques et contrôler ainsi leur fonction de barrière immunitaire à la flore commensale.

Cette observation a conduit à prendre l'IL-23 comme cible thérapeutique. Des anticorps dirigés contre la sous-unité de l'IL-23 (anticorps anti-p40) ont été testés et ont donné de bons résultats.

Remarque : les mêmes observations (production trop élevée des cytokines IL-23 et IL-17) sont retrouvées dans le cas du psoriasis. Le traitement par anticorps anti-p40 a donné aussi des résultats très prometteurs.

Dans tous les cas, on observe, dans la maladie de Crohn, une dérégulation du système immunitaire muqueux :

- production trop élevée de médiateurs pro-inflammatoires (interleukines et chimiokines) ;
- recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines via la surexpression de molécules d'adhésion ;
- déséquilibre entre les lymphocytes pro-inflammatoires Th17 et les lymphocytes T_{rég}.



Traitements

Il n'existe pas de traitement permettant de guérir la maladie de Crohn. L'objectif du traitement est de contrôler l'inflammation, de corriger les insuffisances alimentaires et de soulager les symptômes. Pendant les périodes de rémission, il est souvent nécessaire de suivre un traitement d'entretien pour diminuer la fréquence des rechutes et limiter la progression des lésions. Les différents types de médicaments sont abordés dans le dernier chapitre de ce fascicule.