

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

Introduction – Notion de tolérance immunitaire :

La tolérance immunitaire est représentée par la tolérance du soi et du non soi en fonction de l'expression du CMH (Système Majeur d'Histocompatibilité) exprimant des antigènes HMA de classe I et II.

Elle correspond à un état de non-réponse immunitaire locale ou systémique par grâce à deux régulations (positive par co-stimulation et négative par inhibition) au cours de leur évolution dès leur synthèse par la moelle osseuse.

Elle se déroule en plusieurs étapes :

- A la période néo-natale, la tolérance du soi va s'installer progressivement via le système majeur d'histocompatibilité par la synthèse de cellules immunitaires immatures (lymphoblastes) au niveau de la moelle osseuse et du thymus. La reconnaissance d'antigènes maternels va se faire progressivement tout au long de la grossesse, antigènes qui constituent des alloantigènes pour l'embryon complètement tolérés et incluent dans l'arsenal idiotypique en tant qu'auto-antigènes propres.
- A la naissance : la confrontation du système immunitaire « immature » avec l'environnement externe conduit à la présentation d'antigènes divers du non soi (aériens par voie respiratoire, digestifs via alimentation et commensaux divers, etc...). Cette exposition constitue le premier niveau de stimulation à l'origine de la formation et du développement des organes immunitaires périphériques (ganglions, tissus lymphoïdes disséminés GALT, BALT, plaques de Peyer, etc...). On parle alors progressivement avec la tolérance de nombreux de ces antigènes surtout au niveau des microbiotes d'un système immunitaire « soi élargi ».

Les deux processus de régulations :

- **La régulation dite négative correspond à la reconnaissance des lymphocytes immatures exprimant des récepteurs fonctionnels compatibles avec le système de reconnaissance du CMH (Récepteur TCR, CD principalement). Les cellules sont ainsi reconnues comme faisant partie d'une même entité avec des auto-antigènes propres.**

Au cours de ce processus, les cellules dendritiques qui assurent cette sélection éliminent les cellules très auto-réactives (LT principalement) au niveau du thymus et au niveau de la moelle (LB principalement).

- **La régulation dite positive correspond à la reconnaissance des cellules exprimant les récepteurs fonctionnels du CMH** (antigènes HLA de CLASSE I) mais assurant aussi lors de cette présentation la présentation de tout antigène (peptide du soi de n'importe quel tissu). On a alors l'apparition des lymphocytes T régulateurs qui limitent la réponse cellulaire contre les divers antigènes de tous les tissus faisant partie du soi.
- **Cas particulier : il existe une protection d'Ag par séquestration** : spermatozoïdes - cellules du cristallin de l'œil isolées du système immunitaire (auto-antigènes séquestrés non présentés lors de la régulation thymique négative ou positive).

Caractéristiques de l'Auto-immunité

- La diversité des récepteurs des cellules B et T matures **est indépendante de l'exposition antigénique.**
- L'antigène **influence l'expression protéique des récepteurs sans modifier directement les gènes de ceux-ci.**
- On distingue les antigènes **selon un mode de ségrégation d'espèces, intra-espèces et individuel.**
- **Les autoantigènes constituent les antigènes propres d'un organisme qui sont des alloantigènes pour les autres organismes de la même espèce et des xénoantigènes pour ceux d'une espèce différente.**
- Dans ce processus d'autoreconnaissance, **la tolérance se poursuit tout au long de la vie en éliminant les cellules B au sein de la moelle ou les cellules T autoréactives au cours de la maturation cellulaire intrathymique.**
- Des dérégulations au cours de la vie des individus de cette **régulation négative aboutit à la réaction auto-immunitaire et à la survenue de maladies dites auto-immunes (MAI).**
- Ces pathologies font apparaître **des autoanticorps et des autoantigènes autoréactifs à l'origine d'une manifestation clinique pathologique.**

- **Ce processus résiduel ou toléré à l'état physiologique devient lorsqu'il s'installe un état pathologique marqué par une exacerbation de l'auto-immunité physiologique.**
- **Au cours de la présentation HLA restreinte, les antigènes membranaires sont présentés sous la forme d'oligopeptides associés à des molécules du CMH.**
- Cette présentation possède trois niveaux d'hétérogénéité :
 - **Le soi CMH présenté est constitué par des molécules du CMH**
 - **Le soi CMH présenté est constitué par des molécules du CMH associé à un peptide autologue**
 - **Le soi CMH présenté est constitué par des molécules du CMH associé à un peptide hétérologue**
- Dans ce dernier cas, la reconnaissance peut engager **des molécules du CMH associé à un peptide autologue modifié par un agent infectieux (virus, bactéries, parasites) ou une modification physico-chimique (UV, enzymes de régulation positive ou négative) engendrant la constitution d'un autoantigène néoformé.**
- Ces autoanticorps sont des immunoglobulines sériques ayant des propriétés particulières :
 - **Une affinité antigénique faible.**
 - **Une reconnaissance antigénique élargie à des antigènes non apparentés (réactions croisées extrêmes).**
 - **Une reconnaissance touchant les autoantigènes, les alloantigènes et même des antigènes extrinsèques et synthétiques.**
 - **Usuellement des Ig M – Rarement Ig G.**
 - **Issus de clones de LB producteurs d'autoanticorps naturels actifs dès le début de la vie et produit de manière constante chez un individu donné.**
 - **Des modifications idiotypiques** interviennent dans la régulation du processus et son déclenchement.
- **L'échappement à l'origine de l'auto-immunité pathologique est liée à certains antigènes de l'organisme qui ne seraient pas présentés lors de la maturation thymique par le CMH (autoantigènes séquestrés).**

- **D'autres hypothèses existent, une déficience de l'affinité de certains récepteurs T ou de certains médiateurs de régulation** (cytokines, interleukines, etc...) pour les molécules du complexe CMH-peptide et leur site de liaison.

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

1. Définitions -

- **L'auto-immunité pathologique est le résultat d'une rupture de la tolérance** et de l'auto-immunité naturelle physiologique.
- **Elle intervient lors de modifications quantitatives ou qualitatives de la régulation** des auto-antigènes, des auto-anticorps correspondants, des cellules T autoréactives et des cellules B, ou lors des déficiences ou excès d'origine génétique ou acquis dans la maturation et la mise en place de l'immunité au cours du développement et durant la vie des individus.
- **On définit une maladie auto-immune** selon l'apparition de divers critères :
 - ① Réaction immunologique d'effecteurs auto-immuns (auto-antigènes, auto-anticorps, etc..) dirigés contre un organe ou un système.
 - ② Démonstration du pouvoir pathogène in vitro de ces effecteurs auto-immuns ou in vivo par transfert.
 - ③ Reproduction de la maladie par immunisation contre l'auto-antigène cible.
 - ④ Prévention et Arrêt de la maladie par l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

2. Principales maladies auto-immunes -

- **Les maladies auto-immunes sont classées comme MAI spécifiques d'organe et MAI non spécifiques d'organe.**
- **Ces maladies ne réunissent pas toujours tous ces critères distinctement.**
- La myasthénie ou la maladie de BASEDOW sont des MAI, mais pour lesquelles tous
- **Les 4 critères énoncés ci-dessus.**

- **Il faut être ensuite prudent car une augmentation des autoanticorps peut signifier le développement d'une MAI**, mais peut aussi être associé à un syndrome inflammatoire pouvant avoir une autre cause. C'est le cas de la maladie de Crohn et du psoriasis.
- **Certaines infections virales peuvent déclencher des MAI ou en font suspecter les causes comme dans la sclérose en plaques (SEP) ou certains diabètes insulino-dépendants (DID).**

Inflammation– Maladies auto-immunes (MAI)

1. Les médiateurs de l'inflammation :

TABLEAU 1 Médiateurs chimiques libérés au cours de la réaction inflammatoire

Médiateur chimique	Source	Effets physiologiques
Histamine	Granules des granulocytes basophiles et des mastocytes; libérée en réaction à un traumatisme mécanique, et en réaction à la présence de certains microorganismes et de substances chimiques libérées par les granulocytes neutrophiles	Facilite la vasodilatation localement la perméabilité capillaire et la formation d'œdème
Kinines (bradykinine et autres)	Une protéine plasmatique, le kininogène, est clivée par une enzyme, la kallibréine, et d'autres protéases qui se trouvent dans le plasma, l'urine, la salive et les lysosomes des granulocytes neutrophiles ainsi que d'autres types de cellules; le clivage libère des kinines actives	Même action que l'histamine; augmente la perméabilité capillaire; déclenche la migration des leucocytes et la formation d'œdème par les granulocytes; favorise l'apparition d'hyperalgesie; l'œdème et la douleur sont très sensibles
Eicosanoïdes : prostaglandines	Molécules d'acides gras produites à partir de l'acide arachidonique; se rencontrent dans toutes les membranes	Sensibilisent les récepteurs des médiateurs de la douleur

Tableau Extrait des cours d'Immunologie Médicale DC1 – UFR Lyon-Sud – Pr JF Nicolas

2. Diagnostic clinique du processus inflammatoire & MAI :-

- **Les processus inflammatoires se font par des réactions immunitaires** suite à une agression (infectieuse, traumatique, métabolique, néoplasique..) qui contiennent et aident à réparer l'organisme face à cette agression.
- **Le diagnostic d'une réaction inflammatoire repose sur une stimulation antigénique** (infectieuse, tumorale, traumatique, immunologique, physicochimique, toxique).

- **Les Signes cliniques locaux** : douleur, rougeur, chaleur et œdème
Avec atteinte locale plus marquée pour certains signes (éruption, œdème tissulaire) ou générale (fièvre, perte de poids, fatigue ou asthénie).
- **Les voies immunitaires locales** passent par une activation immune (cellules B – Réponse antigénique – activation du complément par la voie classique ou alterne). Le processus s’amplifie par l’activation des cellules PMN, de la phagocytose-pinocytose, la sécrétion de médiateurs vasoactifs, protéolytiques et l’absence de régulation de certaines de ces voies.
- **Les voies immunitaires générales** passent par la synthèse de médiateurs de la réaction inflammatoire par le foie et la circulation active et importante de certaines interleukines (IL-1 – IL-2 - IL-6 – TNF α).
- **Une régulation se produit par la neutralisation de ces médiateurs** soit par l’arrêt du processus inflammatoire local, soit pas la diminution pharmacologique ou enzymologique de leurs interactions.
- **Plusieurs phases progressives dans le temps sont constatées :**
 1. **Initiation** : Antigène pénètre et génère une Réponse Immunitaire (formation immuns complexe Ag-Ac avec ou sans activation du complément par deux voies possibles (classique ou voie alterne)
 2. **Amplification** : recrutement et adressage de polymorphonucléaires (monocytes par voie hématopoïétique – macrophages par voie tissulaire) avec **activation d’endocytose spécifique des antigènes** (pinocytose ou phagocytose) et libération de substances vasoactives par dégranulation ou exocytose réactionnelle (histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriènes, cytokines)
 3. **Réaction locale et générale en fonction de l’importance de la stimulation AG** : recrutement et adressage de lymphocytes spécifiques (LB et LT) avec une réaction immunitaire primaire (IL-1, IL-2, TNF- α) et secondaire ou adaptative (IL-1) pour l’interaction inter-LT (multiplication, croissance et maturation LB/LT)
 4. **Synthèse de protéines inflammatoires (PRI)** pour la neutralisation cytotoxique de macromolécules, débris cellulaires ou enzymes circulants ou déposés dans les tissus (détersion).

3. Diagnostic biologique du processus inflammatoire & MAI :-

- **Modification de la NFS et de la biochimie sanguine** : anémie modérée (parfois # < 10 g/l) ; polycytose (PMN neutrophile > 7000/ml) et thrombocytose > 400 000 / ml). Au niveau immunitaire, on a une hyper α globulinémie et une hypoalbuminémie avec un bloc Ig beta gamma dans le cas de cirrhose.

- La mesure de l'inflammation se fait par la VS et la CRP :
- Les variations de VS, marqueur biologique indirect et général de l'inflammation, (Homme = âge / 2 et Femme = âge + 10 / 2) qui dépend du nombre d'hématies, de leur forme et de leur volume sans modification par une hyperthermie.
- Elle varie selon le genre et l'âge. Le fibrinogène augmente en cas d'infections avec un processus inflammatoire.
- La VS en immunopathologie se modifie dans les gammopathies monoclonales ou polyclonales (VS très élevée) sans inflammation et dans le lymphome comme marqueur d'aggravation.
- La VS ne varie pas dans le cas de néoplasies sans inflammation sauf pour le cancer rénal où elle reste élevée.
- La VS est élevée dans les vascularites auto-immunes, la PR et le LED mais reste normale dans les sclérodermies.
- La CRP (C-Réactive Protéine) est une protéine pentamérique non glycosylée synthétisée dans le foie grâce à l'IL-6 principalement mais aussi d'autres cytokines.
- Elle favorise la phagocytose (opsonisation avec le complément) et est non modifié par l'âge, les corticoïdes, les AINS et les immunosuppresseurs.
- La CRP est élevée dans la PR, les vascularites pas dans le LED, le syndrome de Gougerot-Sjögren.
- La CRP élevée associée à une anémie ferriprive doit faire penser à un début de néo digestif.

4. Conséquences des processus inflammatoires dans les maladies auto-immunes -

- La VS est peu spécifique, peu sensible et varie lentement alors que la CRP est plus sensible (augmente 6 h après une inflammation). Le peu de spécificité de la VS n'élimine pas en absence de variation de celle-ci l'existence d'un syndrome inflammatoire : la VS est un marqueur indirect et général de l'inflammation.

- **L'augmentation de la VS doit faire penser à une maladie auto-immune du type gammopathie monoclonale, hépatite auto-immune ou sarcoïdose** sauf dans le cas du LED, thyroïdites d'Hashimoto, maladie de Basedow, diabète de type I ou péri artérite noueuse où la VS reste normale malgré les poussées inflammatoires.
- **L'idéal pour suivre l'évolution inflammatoire d'une maladie auto-immune est de suivre l'augmentation de la CRP, de l'orosomucoïde** (glycoprotéine acide qui augmente en 12 h après une inflammation et perdure durant) **et de l'haptoglobine** (α 2-blobuline complexé à l'hémoglobine et augmente parallèlement au taux d'orosomucoïde dès le début d'une inflammation) pour donner un diagnostic précis du processus d'évolution de ces maladies.
- **L'augmentation du taux de β 2 microglobuline signe un défaut de filtration glomérulaire dans les LED ou dans les syndromes lymphoprolifératifs ou MAI.**
- **Dans les maladies autoimmunes, les anémies n'apparaissent qu'au bout d'un mois avec une forme modérée et souvent suite à une poussée inflammatoire.**
- **La forme de l'anémie est souvent normochrome** avec une baisse du taux de fer si l'inflammation persiste avant de devenir microcytaire dans les formes installées.
- **L'hyperleucocytose est la règle générale** sauf dans quelques cas où la leucopénie est un signe de diagnostic complémentaire (lupus érythémateux disséminé).
- **L'hyperplaquettose est notée dans certaines maladies auto-immunes** (PR, connectivites, SGS, arthrite chronique juvénile, LED)
- **L'électrophorèse des protéines montrent une hyperprotéinémie générale non spécifique** dans le cas des dysglobulinémie mono ou polyclonales ou gammopathies monoclonales.
- **A l'inverse, l'hypoprotéinémie liée à un trouble d'absorption, de déperdition ou de synthèse** est rencontrée dans les formes sévères inflammatoires des maladies auto-immunes.
- **Le rapport normal albumine/globulines est compris entre 1,2 et 1,8 quel que soit l'âge.** Le rapport est inférieur à 1 dans les pathologies immunes dégénératives hépatiques (cirrhose et situation d'insuffisance) et supérieur à 2 dans les hypogammaglobulinémies ou agammaglobulinémie). **Les γ -globulines sont fortement diminuées dans les profils protéiques signant un myélome**

(myélome à chaînes légères – protéinurie de Bence Jones) ou **sont augmentées dans certaines macroglobulinémies telles la maladie de WALDENSTRÖM ou lymphomes.**

- **La prise excessive de corticoïdes, d'immunosuppresseurs ou l'impact de la chimiothérapie ou radiothérapie** a un impact sur les protéines en générant des hypogammaglobulinémies.

Exemples cliniques :

- PR : VS élevée – CRP élevée (surtout si personne âgée)
- LED : VS élevée – CRP normale (élevée si infection)
- Vascularites : VS élevée – CRP élevée (selon l'importance de l'atteinte)
- Gougerot-Sjögren : VS > élevée – CRP basse
- Sclérodemie : VS normale – CRP normale