

Auto-immunité et maladies auto-immunes

I. Introduction:

- Auto-immunité: Réaction immunitaire vis-à-vis de certains constituants du soi.
- Antigènes: antigènes du soi: autoantigènes.
- Anticorps: autoanticorps.
- LI et LB: LI et LB autoréactifs.
- Auto-immunité physiologique: Pas de lésions tissulaires:
 - Autoanticorps à taux faible.
 - Non pathogènes.
 - Sujets sains.
- Auto-immunité pathologique: lésions tissulaires et donc maladies auto-immunes.
- MAI: définies sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés.
- MAI schématiquement divisées en:
 - MAI spécifiques d'organes ou de tissus: thyroïdites auto-immunes...
 - MAI non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques: LED
- Prévalence globale: fait de ce groupe de maladies un problème de santé publique. Certaines d'entre elles sont très invalidantes.
Une meilleure compréhension de leur physiopathologie : progrès considérables dans la thérapeutique de la plupart d'entre elles.

II. Mécanismes fondamentaux:

1. Tolérance du soi:

- La tolérance: état de non réponse immunitaire à un antigène, spécifique de cet antigène.
- Normalement, un organisme est tolérant vis-à-vis de ses propres constituants.
- C'est la tolérance du soi ou auto-tolérance. Celle-ci implique:
 - ✓ les lymphocytes T
 - ✓ et, à un moindre degré, les lymphocytes B.
 - ✓ La tolérance des lymphocytes T: induite essentiellement dans le thymus par délétion clonale, pendant la maturation des clones T autoréactifs.
 - ✓ Ainsi, la grande majorité des clones T autoréactifs sont éliminés.
 - ✓ Cependant, certains d'entre eux échappent à la délétion clonale thymique.
 - ✓ Trois mécanismes additionnels contribuent à l'auto tolérance en contrôlant les clones T ayant échappé à la délétion clonale thymique.
- L'ignorance: indifférence des lymphocytes T
- L'anergie: état de non réponse spécifique induit dans un lymphocyte T par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de costimulation.
- contrôle des clones T autoréactifs par des lymphocytes T suppresseurs.

- ✓ La délétion et l'anergie des lymphocytes B peuvent survenir au cours de leur maturation dans la moelle osseuse ou plus tard, dans les organes lymphoïdes secondaires.
- ✓ La tolérance des lymphocytes B est moins efficace que celle des lymphocytes T.
- ✓ Cependant, la pleine activation des lymphocytes B nécessite, dans la majorité des cas, la coopération de cellules T.
- ✓ Au total, l'auto tolérance repose essentiellement sur la tolérance des lymphocytes T.

2. Mécanismes de l'auto immunisation:

Les mécanismes conduisant à une production d'auto-Ac pathogènes par une rupture durable de l'auto tolérance sont mal connus.

- Contribution indiscutable de :
 - facteurs génétiques
 - facteurs environnementaux
 - Maladies multifactorielles.
- Les principaux mécanismes impliqués sont:
 - ✓ L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un autoantigène.
 - ✓ Un défaut de contrôle par des cellules T suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation.
 - ✓ Une hyperactivité des lymphocytes T ou/et B est aussi évoquée et constatée dans certaines maladies auto-immunes, en particulier systémiques.
 - ✓ le système immunitaire ne développe pas de tolérance vis à vis des autoantigènes séquestrés de l'œil, des testicules ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation.
 - ✓ la modification physique (U V, chaleur) ou chimique d'un autoantigène peut déclencher une auto-immunisation.

3. Aspects épidémiologiques:

- a. Prévalence: 05 à 10%. Problème de santé publique, après les cancers et les maladies cardio-vasculaires.
- b. Sex ratio: De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme.
- c. Facteurs génétiques:

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs propres à l'individu (facteurs génétiques et endocriniens) et des facteurs environnementaux.

 - Prédisposition génétique:
 - ✓ Existence de formes familiales.
 - ✓ Concordance entre jumeaux monozygotes (25-30% pour le LED et DID).
 - ✓ la susceptibilité aux maladies auto-immunes est polygénique
 - ✓ Concordance partielle suggérant le rôle des facteurs de l'environnement.

- Facteurs environnementaux/
 - ✓ l'implication des infections est suggérée par de nombreux arguments indirects.
 - ✓ Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes.
 - ✓ Les rayons ultraviolets sont également capables de déclencher une MAI.
 - ✓ Stress.
 - ✓ Certains médicaments induisent l'apparition d'autoanticorps et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes.
 - ✓ L'exposition professionnelle à des substances toxiques.

4. Mécanismes lésionnels des MAI:

- ✓ Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par Cytotoxicité.
- ✓ Les autoanticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes :
 - Cytotoxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques.
 - Dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus.
 - Autoanticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (exemple: autoanticorps anti-récepteur de la TSH dans le Basedow).

5. Aspects diagnostiques:

a) Diagnostic biologique:

- Les autoanticorps:

Sont les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes.

1. Les non spécifiques d'organes:

- Les anticorps anti-noyaux: AAN ou FAN
- Les anticorps anti-phospholipides.
- Les facteurs rhumatoïdes.
- Anticorps anti-mitochondries
- Anticorps anti-Muscles Lisses
- Anticorps anti-microsomes
- Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

2. Autoanticorps spécifiques d'organes:

- Anticorps antithyroïdiens
- Anticorps anti-peau
- Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine
- Anticorps anti-estomac
- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire
- Anticorps antisystème nerveux
- Autoanticorps associés au diabète
- Autoanticorps associés à la maladie cœliaque:
 - ✓ Anti-endomysium
 - ✓ Anti-gliadine
 - ✓ Anti-transglutaminase

➤ Les autres éléments biologiques:

- Perturbations de l'hémogramme
- Troubles de la coagulation
- Hypergammaglobulinémie
- Syndrome inflammatoire
- Signes biologiques témoins d'une souffrance viscérale
- Anémie, leucopénie et thrombopénie sont fréquentes.

b) Diagnostic clinique:

- ✓ Lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) ou lupus érythémateux systémique:
LES: prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes.
- ✓ La symptomatologie clinique du LES est très variable d'un individu à l'autre
- ✓ Tous les organes peuvent être touchés
- ✓ La maladie évolue habituellement par poussées -rémissions.
- ✓ Les atteintes viscérales s'associent lors des poussées à des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement).
- ✓ Manifestations dermatologiques
- ✓ Manifestations rhumatologiques
- ✓ Manifestations rénales
- ✓ Manifestations neurologiques
- ✓ Manifestations vasculaires
- ✓ Manifestations cardiaques
- ✓ Autres manifestations : atteinte respiratoire (pleurésie, infiltrats parenchymateux), hypertension artérielle pulmonaire, adénopathies périphériques, splénomégalie, atteinte abdominale (pancréatite, perforation digestive) et atteinte oculaire (rétinite, névrite optique).
- **Sur le plan immunologique:**
 - ✓ Présence d'anticorps anti-nucléaires.
 - ✓ l'aspect en immunofluorescence est le plus souvent homogène ou moucheté.
 - ✓ Anticorps anti-ADN natif, résultat biologique le plus spécifique de cette maladie.
 - ✓ Des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles: peuvent être observés.

6. Traitement des maladies auto-immunes:

Plusieurs objectifs :

- ✓ Prévenir les poussées de la maladie.
- ✓ S'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales.
- ✓ Préserver l'insertion socioprofessionnelle et guérir la maladie.
- ✓ Eviter les effets indésirables des traitements.
- ✓ Traitement à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.
- ✓ Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique propre