

# MECANISMES DE L'AUTOIMMUNITE ETIOPATHOGENIE DES MALADIES AUTOIMMUNES

*Dr Hatem MASMOUDI*

## **I- INTRODUCTION :**

En conditions normales, le système immunitaire assure l'élimination des substances étrangères, notamment les agents infectieux, les cellules tumorales et les greffes, tout en épargnant les propres constituants de l'individu. La tolérance au soi peut s'établir par un mécanisme de délétion clonale, lors de leur ontogénèse, des cellules B et/ou T auto-réactives vis-à-vis des auto-antigènes exprimés par les cellules stromales thymiques ou par un mécanisme d'inactivation fonctionnelle permanente ou anergie des lymphocytes B et/ou T auto-réactifs qui auront échappé à la délétion clonale ou enfin par un mécanisme de suppression active des fonctions de ces cellules par des cellules T suppressives ou régulatrices. La délétion clonale des lymphocytes T lors de leur différenciation intra-thymique (le gène AIRE fait exprimer au niveau des cellules épithéliales thymiques de nombreux gènes codant pour des protéines d'autres organes/tissus) est probablement le mécanisme fondamental de l'établissement de la tolérance au soi, même si en périphérie, l'anergie, la suppression et d'autres mécanismes (AICD ou mort cellulaire induite par l'activation prolongée..) sont des verrous successifs renforçant la tolérance du soi et la prévention des maladies auto-immunes. Dans les maladies auto-immunes, cette tolérance au soi est rompue et selon les cas s'installe une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire contre un ou plusieurs antigènes (Ag) du soi ou auto-Ag. Cette réponse immunitaire est directement responsable des lésions tissulaires observées et des manifestations cliniques associées à la maladie.

L'auto-immunité peut toucher quasiment tous les organes ou tissus ; prises chacune à part, les maladies autoimmunes sont très rares mais dans son ensemble, l'auto-immunité représente le 3<sup>e</sup> processus grand pathologique chez

l'homme avec une prévalence globale de 6 à 7%.

## **II- ETIOLOGIE DES MALADIES AUTOIMMUNES :**

L'étiologie des maladies auto-immunes n'est pas encore bien élucidée mais plusieurs hypothèses restent possibles :

### **1) Anomalie de l'auto-antigène :**

La reconnaissance de l'auto-Ag dans les maladies auto-immunes se fait dans les mêmes conditions et selon les mêmes contraintes que pour l'Ag exogène dans les réponses immunes conventionnelles. La présence de l'auto-Ag est paradoxalement nécessaire aussi bien pour l'établissement de la tolérance au soi (pas de tolérance aux Ag séquestrés, l'hypophyse autologue prélevée à l'état larvaire est rejetée quand réinjectée à l'état adulte), que pour l'apparition de maladie auto-immune (les poulets obèses thyroïdectomisés à la naissance ne font pas d'Ac antithyroïdiens à l'âge adulte comme le font spontanément les animaux non thyroïdectomisés).

*a) Modification de la structure de l'auto-Ag par des agents extérieurs* chimiques (médicaments...) ou microbiens (virus...) faisant apparaître de nouveaux déterminants antigéniques.

*b) Introduction d'un Ag étranger ayant une réactivité croisée avec un auto-Ag*, donc portant à la fois des déterminants antigéniques communs avec l'auto-Ag et des déterminants antigéniques étrangers qui peuvent servir de déterminants porteurs.

Chacune de ces 2 situations (a, b) peut aboutir à une activation des clones B auto-réactifs par substitution aux cellules T auxiliaires auto-réactives donc tolérantes, de cellules T reconnaissant les nouveaux déterminants porteurs considérés comme étrangers ("*T cell by-pass*") qui pourront alors fournir l'aide nécessaire aux lymphocytes B auto-réactifs pour produire des auto-Ac.

### *c) Libération d'auto-Ag séquestrés dans la circulation générale :*

Certains auto-Ag sont inaccessibles aux lymphocytes circulants qui par conséquent ne leur sont pas tolérants. Un traumatisme de l'organe contenant ces

**TABLEAU 20.3 Imitation moléculaire entre les protéines des organismes infectieux et les protéines de l'hôte humain**

Protéine*	Résidu†	Séquence‡
{ Cytomégalovirus humain IE2	79	P D P L G R P D E D
{ Molécule HLA-DR	60	V T E L G R P D A E
{ Poliovirus VP2	70	S T T K E S R G T T
{ Récepteur de l'acétylcholine	176	T V I K E S R G T K
{ Papillomavirus E2	76	S L H L E S L K D S
{ Récepteur de l'insuline	66	V Y G L E S L K D L
{ Glycoprotéine du virus de la rage	147	T K E S L V I I S
{ Récepteur de l'insuline	764	N K E S L V I S E
{ Nitrogénase de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	186	S R Q T D R E D E
{ Molécule HLA-B27	70	K A Q T D R E D L
{ Adénovirus 12 E1B	384	L R R G M F R P S Q C N
{ $\alpha$ -Gliadine	206	L G Q G S F R P S Q Q N
{ P24 virus de l'immunodéficience humaine	160	G V E T T T P S
{ Région constante de l'IgG humaine	466	G V E T T T P S
{ P3 virus de la rougeole	13	L E C I R A L K
{ Corticotropine	18	L E C I R A C K
{ P3 virus de la rougeole	31	E I S D N L G Q E
{ Protéine basique de la myéline	61	E I S F K L G Q E

antigènes séquestrés peut alors entraîner une véritable réponse auto-immune dirigée contre ces auto-Ag authentiques suite à leur libération dans la circulation générale. C'est le cas des spermatozoïdes séquestrés dans les tubes séminifères et aussi du cristallin (le traumatisme d'un œil peut entraîner une uvéo-rétinite auto-immune des deux yeux appelée ophtalmie sympathique).

***d) Expression aberrante des Ag HLA classe II lors d'une infection virale:***

Un grand nombre de maladies auto-immunes sont accompagnées par une expression de molécules HLA II sur des cellules normalement HLA classe II négatives. De plus, il a été démontré dans certains modèles expérimentaux que l'expression ectopique des Ag HLA classe II au niveau d'un organe provoquée par une infection virale et plus particulièrement par la production importante d'INF $\gamma$  (l'INF $\gamma$  induit et stimule l'expression des molécules HLA) qui l'accompagne entraîne l'apparition d'une maladie auto-immune au niveau de cet organe chez les animaux prédisposés.

## **2) Anomalie des populations lymphocytaires :**

### ***a) Hyperactivité intrinsèque, non spécifique de l'Ag des cellules B :***

Ce mécanisme est évoqué surtout dans les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe notamment le lupus érythémateux disséminé (LED) où l'on observe la production d'une multitude d'auto-Anticorps (Ac) dans le contexte d'une augmentation globale de la production de toutes les immunoglobulines (Ig). Il est à noter que certains agents viraux (EBV) ou bactériens (SAC) sont des activateurs polyclonaux des cellules B chez l'homme.

### ***b) Emergence de clones B auto-réactifs par mutation somatique :***

La prolifération cellulaire très intense pour les lymphocytes ( $10^9$  lymphocytes sont renouvelés quotidiennement soit  $1/1000^{\text{ème}}$  du pool total de lymphocytes) couplée au mécanisme d'hyper-mutation actif sur les gènes VH et VL des Ig (1000 fois plus que les autres gènes), peut faire apparaître des clones de lymphocytes B auto-réactifs produisant des auto-Ac mutants. Il s'agit dans ce cas d'une anomalie touchant uniquement quelques cellules somatiques et non transmise génétiquement.

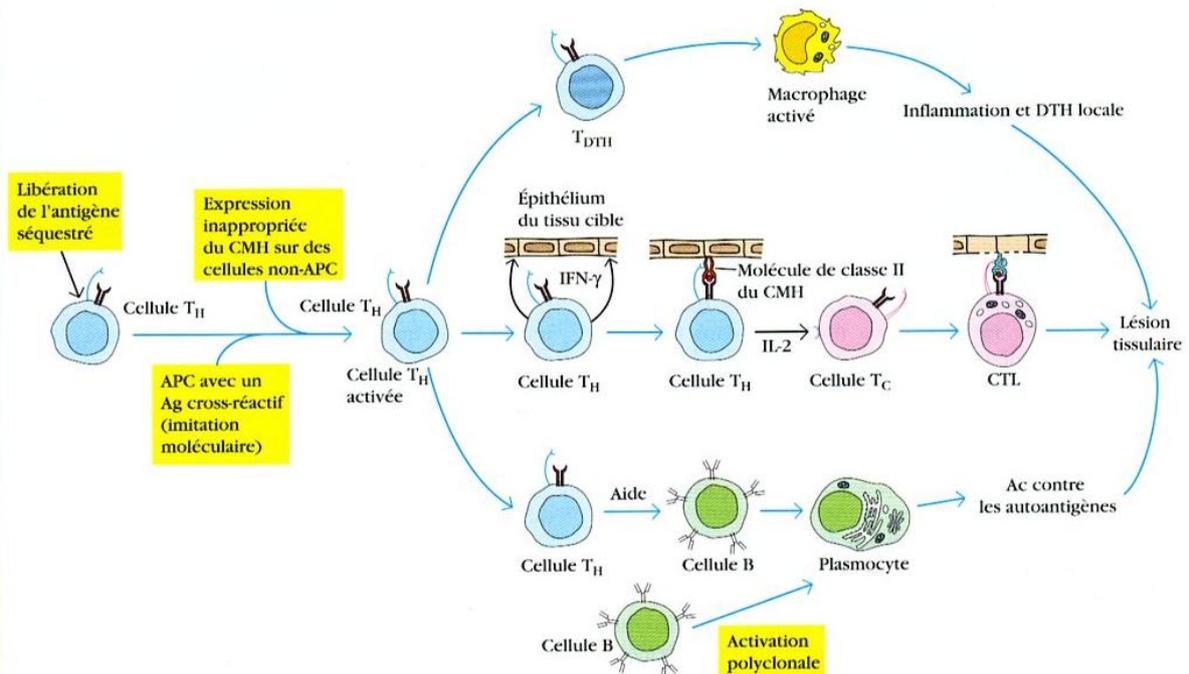
### ***c) Hyperactivité intrinsèque des cellules T auxiliaires :***

Dans cette hypothèse, les cellules T auxiliaires ("T helper") spécifiques d'un ou de plusieurs auto-Ag s'emballent et deviennent insensibles aux signaux de suppression.

### ***d) Déficit des cellules T suppressives :***

Dans cette hypothèse, l'hyperactivité des cellules B et/ou T auto-réactives est secondaire à une défaillance des cellules T suppressives ou régulatrices (Treg).

Ces hypothèses faisant intervenir une dys-régulation de l'activité des cellules B ou T à l'origine de l'auto-immunité s'appuient, entre autres, sur les modèles murins de LED : souris des lignées NZB/NZW ou B/W (diminution importante de l'activité des cellules T suppressives, la thymectomie néonatale entraîne l'aggravation de la maladie auto-immune), MRL/lpr (augmentation importante de l'activité des lymphocytes T helper, la thymectomie néonatale prévient l'apparition de la maladie) et BXSB (augmentation importante de l'activité des

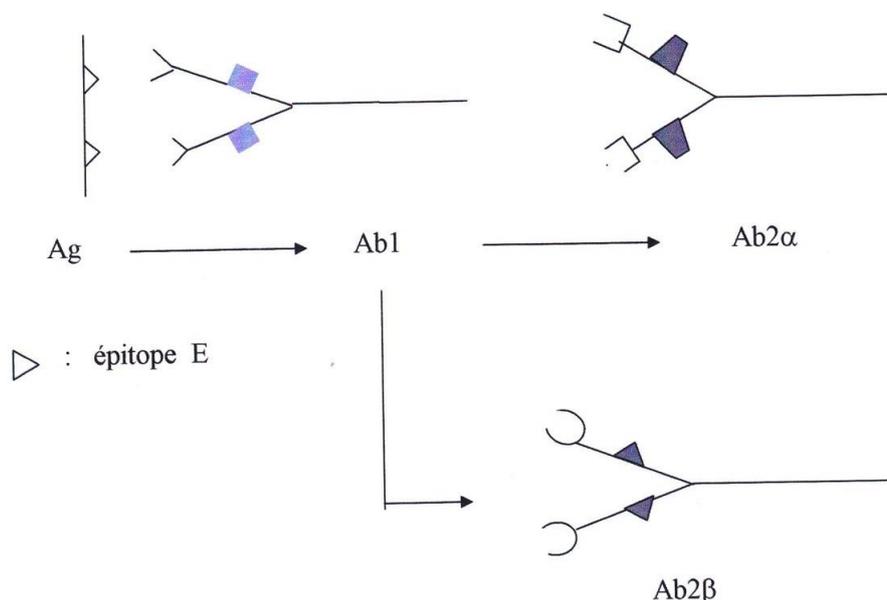


cellules B avec hyper-gammaglobulinémie). Le dysfonctionnement des cellules B ou T peut être dû à une anomalie au niveau des cellules souches lymphoïdes de la moelle osseuse ou à une anomalie au niveau de leur différenciation en rapport par exemple avec une défaillance du thymus.

### 3) Perturbation du réseau idiotypique :

Certains auteurs ont avancé l'hypothèse que les auto-Ac pourraient être des anticorps anti-idiotypiques ( $Ab_{2\alpha}$  ou  $Ab_{2\beta}$ ) d'Ac anti-virus. On peut par exemple imaginer que des Ac antiviraux portent un idiotope (déterminant idiotypique) similaire à l'épitope (déterminant antigénique) d'un auto-Ag, les Ac anti-idiotypiques de type  $Ab_{2\alpha}$  auront alors en même temps une activité auto-Ac. On peut aussi imaginer que les Ac anti-idiotypiques de type  $Ab_{2\beta}$ , image interne d'un épitope viral, ont une activité Ac dirigée contre un auto-Ag. Diverses autres situations de perturbation des interconnections idiotypiques par des Ag exogènes peuvent être imaginées.

**Régulation idiotypique de la production des anticorps  
(théorie du réseau idiotypique de Jerne)**



La régulation de la production des Ac est ainsi assurée par les interactions paratope-idiotope (effet inhibiteur) et idiotope-paratope (effet stimulateur) entre les Ac circulants et les Ig membranaires à la surface des LB

**4) Autres défaillances de mécanismes régulateurs :**

La perturbation du réseau des cytokines en faveur des cytokines pro-inflammatoires (IL1 - TNF $\alpha$  - IL6), l'incapacité de l'organisme à éliminer les complexes immuns (déficit en récepteurs de fragments Fc des Ig ou de fragments C3b du complément) ou la défaillance de signaux inhibiteurs (CTLA4, Fas...) nécessaires à la contraction lymphocytaire peuvent causer l'emballement incontrôlé de la réponse immune qui peut être dirigée contre le soi.

Ainsi, les enfants porteurs d'une mutation du gène Fas développent des maladies auto-immunes avec accumulation de lymphocytes : "*auto-immune lympho-*

*proliferative syndrome*", ce qui témoigne de l'importance de l'apoptose dans la régulation immunitaire et le maintien de la tolérance.

Le gène AIRE ("*auto-immune regulator*") code pour un facteur activateur de transcription qui fait exprimer dans le thymus certains auto-antigènes endocriniens et autres permettant ainsi la délétion clonale des lymphocytes T auto-réactifs spécifiques correspondants. Les mutations du gène AIRE sont à l'origine d'un syndrome auto-immun rare appelé APECED ("*auto-immune poly-endocrinopathy with candidiasis and ectodermal dysplasia*").

### **III- FACTEURS FAVORISANT L'AUTOIMMUNITE :**

Il s'agit d'un ensemble de facteurs endogènes (génétiques) et exogènes (environnement extérieur) qui sont très souvent associés aux maladies auto-immunes sans pouvoir à eux seuls en expliquer le déclenchement.

#### **1) Facteurs génétiques :**

##### ***a) Le sexe :***

La plupart des maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes en période d'activité génitale. Les manipulations hormonales chez les souris lupiques B/W ont montré le rôle néfaste des œstrogènes et le rôle protecteur des androgènes. Le mécanisme d'action des hormones sexuelles reste incertain mais semble s'effectuer en premier lieu au niveau de l'épithélium thymique et des macrophages. Certaines études suggèrent l'existence d'anomalies du métabolisme des hormones sexuelles chez les malades femmes et hommes atteints de LED (conversion accélérée de l'œstradiol en dérivés 16 hydroxylés plus œstrogéniques, baisse de la testostérone par augmentation de son hydroxylation..).

##### ***b) L'haplo type HLA :***

On considère qu'une maladie est associée à un allèle HLA lorsque ce dernier est retrouvé chez les personnes atteintes de la maladie avec une fréquence plus élevée que dans la population générale (augmentation du risque relatif). Ce qui sous-entend qu'on peut très bien être malade et ne pas porter

l'allèle en question, et inversement qu'on peut porter cet allèle sans être malade. La plupart des maladies auto-immunes sont associées au système HLA. Ainsi, la spondylarthrite ankylosante est associée à l'allèle HLA-B27, le LED et la maladie d'Addison à l'allèle HLA-DR3, le diabète insulinodépendant à l'allèle HLA-DR4 et surtout à la combinaison DR3/DR4 ...

**TABLEAU 7.4** Quelques associations significatives des allèles de l'HLA et du risque accru de diverses maladies

Maladie	Allèle de l'HLA associé	Risque relatif*
Spondylarthrite ankylosante	B27	90
Syndrome de Goodpasture	DR2	16
Entéropathie par intolérance au gluten (maladie cœliale)	DR3	12
Hémochromatose héréditaire	A3	9,3
	B14	2,3
	A3/B14	90
Diabète sucré insulino-dépendant	DR4/DR3	20
Sclérose en plaque	DR2	5
Myasthénie	DR3	10
Narcolepsie	DR2	130
Polyarthrite réactionnelle ( <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Gonococcus</i> )	B27	18
Syndrome de Reiter	B27	37
Arthrite rhumatoïde	DR4	10
Syndrome de Sjögren	Dw3	6
Lupus érythémateux disséminé	DR3	5

\*Le risque relatif est calculé en divisant la fréquence de l'allèle HLA dans la population des patients par la fréquence dans la population générale :

$$RR = \frac{\text{maladie}(Ag^+/Ag^-)}{\text{témoin}(Ag^+/Ag^-)}$$

Source : SAM CD : *A Comprehensive Knowledge Base of Internal Medicine*, DC Dale et DD Federman, eds., 1977, *Scientific American*, New York.

Certains auteurs ont soutenu l'hypothèse que l'association d'une maladie auto-immune à un allèle HLA témoigne de l'existence chez les sujets malades d'une **forme anormale de l'Ag HLA en question**. Cependant les analyses de la séquence du gène HLA-B27 chez les sujets atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) n'ont révélé aucune différence par rapport au gène HLA-B27 retrouvé chez les sujets sains. Il est intéressant de rappeler à ce propos que, parmi toutes les associations HLA-maladies auto-immunes, celle de l'Ag HLA-B27 avec la SpA représente de très loin la corrélation la plus significative avec une fréquence de 90 % chez les malades et de 9 % chez les sujets sains de l'Ag HLA-B27 et un risque relatif de 87.

Une deuxième hypothèse explique les associations HLA-maladies auto-immunes par l'existence d'une **réactivité croisée entre l'Ag HLA en question**

**et un Ag viral ou bactérien** ; ce qui peut conduire à une certaine tolérance immunitaire vis à vis de cet Ag microbien et donc à sa persistance prolongée dans certains sites de l'organisme et/ou à une rupture de la tolérance vis à vis de l'Ag HLA en question et donc au déclenchement d'une réponse auto-immune contre lui.

Une troisième hypothèse découle directement du rôle des molécules codées par le complexe majeur d'histocompatibilité dans la présentation de l'Ag aux lymphocytes T. L'association d'une maladie auto-immune à un allèle HLA témoigne de la **capacité de la molécule HLA correspondante à bien présenter l'auto-Ag en cause aux lymphocytes T spécifiques**. Les sujets qui n'ont pas cette molécule HLA n'arrivent pas à présenter l'auto-Ag aux lymphocytes T auto-réactifs et donc ne développent pas la maladie.

En fin pour la quatrième et dernière hypothèse, les gènes HLA n'interviennent pas directement dans le déclenchement des maladies auto-immunes. L'association d'une maladie auto-immune avec un allèle HLA témoigne plutôt d'un **déséquilibre de liaison entre un gène directement impliqué dans l'étiopathogénie de la maladie et l'allèle HLA (classe I ou II) en cause**.

***c) Autres gènes :***

- les gènes des régions variables des Ig et du TCR
- les gènes du complément et notamment les gènes des fragments C1q, C2 C4 et le gène du CR1 (récepteur du C3b)
- les gènes de certaines cytokines (IL1, IL6, TNF, IL4...), de certaines molécules d'adhésion (CTLA4, B7...) ou de certains facteurs pro-apoptotiques (Fas, Fas-Ligand...).

**2) Facteurs exogènes :**

***a) Infections virales, bactériennes et parasitaires :***

La présence de certains virus ou bactéries dans les sites lésionnels et le titre élevé de leurs Ac spécifiques dans le sérum des malades font suspecter à

ces agents infectieux un rôle de facteur favorisant le développement de maladies auto-immunes :

- Virus de type C avec sa gp70 dans le LED (lupus érythémateux disséminé)
- Virus lent dans la SEP (sclérose en plaque)
- Streptocoque dans le RAA (rhumatisme articulaire aigu)
- Yersinia dans la SpA (spondylarthrite ankylosante) ...

***b) Médicaments et autres substances chimiques :***

Certains médicaments sont connus pour être susceptibles d'induire un LED (hydralazine, procaïnamide...), une anémie hémolytique auto-immune (aldomet...), une hépatite...

Le mécanisme d'action de ces agents infectieux et chimiques a déjà été discuté.

**IV- CONCLUSION :**

L'étiopathogénie des maladies auto-immunes reste encore une des énigmes de l'immunologie. Il semble néanmoins que les maladies auto-immunes soient en règle générale des maladies multifactorielles souvent favorisées par des facteurs exogènes et survenant sur un terrain génétique particulier suite à certaines dysrégulations du système immunitaire.

Il est bien admis actuellement que l'auto-immunité ne signifie pas nécessairement maladie et qu'il faut donc distinguer l'auto-immunité pathologique définissant les maladies auto-immunes qui sont directement responsable de lésions tissulaires et l'auto-immunité physiologique qui, elle, n'entraîne pas de lésions. En effet, il existe dans le sérum de tout individu un grand nombre d'auto-Ac dirigés contre des auto-Ag très divers notamment des molécules très conservées (albumine, actine, tubuline, myosine..). Ces "auto-Ac naturels", se distinguent des Ac immuns, habituellement obtenus après immunisation avec un Ag exogène, par leur faible affinité et leur polyréactivité. Ils sont surtout de classe IgM tandis que les autoAc pathogènes sont en majorité de classe IgG.

## **V- PATHOGENIE DES MALADIES AUTOIMMUNES :**

On distingue classiquement les maladies auto-immunes spécifiques d'organes où la réponse immunitaire est dirigée contre un organe particulier (ex : thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, myasténie, diabète insulino-dépendant, anémie de Biermer, anémies hémolytiques auto-immunes) et les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe où la réponse immunitaire est dirigée contre plusieurs organes à la fois (ex : LED, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjogren ...).

La réponse immunitaire dans les maladies auto-immunes est nécessairement dirigée contre un auto-Ag ; ce qui exclut de ce cadre les lésions tissulaires provoquées par une réaction immunitaire dirigée contre un Ag exogène (ex : hépatite virale B..).

Elle doit être directement responsable des lésions tissulaires observées et des manifestations cliniques associées à la maladie, ce qui exclut de ce cadre les réponses auto-immunes secondaires associées à certains états pathologiques (ex : Ac anti-mitochondries, anti-muscle lisse et/ou anti-réticulum endoplasmique dans certaines hépatites virales ou médicamenteuses).

### **1) Pathogénie des auto Ac :**

Les auto-Ac peuvent avoir divers mécanismes d'action dans les maladies auto-immunes.

*a) Cytolyse faisant intervenir le complément, les cellules Killer et/ou les cellules phagocytaires :*

Dans les anémies hémolytiques auto-immunes par exemple, les globules rouges (GR) recouverts d'auto-Ac et de complément (C3b) sont phagocytés par les macrophages spléniques et les cellules de Kupffer du foie grâce à leurs récepteurs membranaires pour le fragment Fc des Ig (Fcγ-R) et pour le C3b (C3b-R ou CR1).

La cytololyse par cytotoxicité cellulaire dépendante d'Ac (ADCC) due aux cellules K ou "killer" pourrait intervenir dans certaines situations en particulier

les endocrinopathies auto-immunes par destruction des cellules productrices de l'hormone (ex: thyroïdite de Hashimoto, diabète insulino-dépendant, maladie d'Addison...).

***b) Dépôts dans les organes sous forme de complexes immuns :***

Les complexes immuns (ex : complexes ADN-auto-Ac anti-ADN dans le lupus, IgG-facteurs rhumatoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde...) activent le complément (par la voie classique) ce qui aboutit à la formation du complexe C5b-9 capable d'activer la phospholipase A2 membranaire et donc de faire libérer par les cellules cibles divers médiateurs de l'inflammation aiguë. L'activation du complément s'accompagne aussi et surtout de la libération des anaphylatoxines C3a et C5a aux propriétés pro-inflammatoires bien connues.

***c) Neutralisation d'une hormone ou d'un facteur :***

ex : neutralisation de l'insuline par des auto-Ac anti-insuline dans le pré-diabète, neutralisation de la thyroxine par des auto-Ac anti-thyroglobuline dans la thyroïdite de Hashimoto, neutralisation du facteur intrinsèque gastrique dans l'anémie de Biermer, neutralisation de certains facteurs de la coagulation dans le LED (Ac anti-phospholipides ou anti-cardiolipine).

***a) Blocage ou stimulation du récepteur pour une hormone ou un médiateur :***

ex : blocage du récepteur de l'insuline dans certains diabètes insulino-résistants, stimulation du récepteur de l'insuline dans certains syndromes hypoglycémiques, stimulation du récepteur de la TSH dans la maladie de Basedow, blocage du récepteur de l'acétylcholine dans la myasthénie ...

**2) Rôle de l'immunité à médiation cellulaire :**

Les maladies auto-immunes sont souvent associées à l'existence d'une infiltration de l'organe cible par des cellules mono-nucléées et d'une hypersensibilité retardée vis à vis des auto-Ag de cet organe. Le modèle de la glomérulonéphrite auto-immune (par injection de membrane basale glomérulaire) du poulet bursectomisé (la bourse de Fabricius étant, chez les

oiseaux, le site de différenciation et de maturation des lymphocytes B) est une démonstration éloquente du rôle important, souvent masqué par celui plus apparent des auto-Ac, de l'immunité à médiation cellulaire dans les maladies auto-immunes.

L'immunité à médiation cellulaire fait intervenir les lymphocytes T cytotoxiques (ex : endocrinopathies auto-immunes par destruction des cellules hormono-sécrétrices) et/ou les lymphocytes T helper de type Th1 sécréteurs de lymphokines et médiateurs des réactions d'hypersensibilité retardée (ex : encéphalomyélite allergique expérimentale, modèle présumé de la sclérose en plaque chez l'homme). Les lymphocytes Th1 et grâce aux lymphokines qu'ils produisent, induisent d'une part, leur prolifération (IL2) et celle des lymphocytes T cytotoxiques, d'autre part le recrutement (MIF, IL8) et l'activation ( $\text{INF}\gamma$ , GM-CSF,  $\text{TNF}\beta$ ) des macrophages qui sont avec les lymphocytes T cytotoxiques responsables de l'essentiel des lésions dues à l'immunité à médiation cellulaire.

**Tableau 1 : Principales pathologies associées au système HLA**

<i>Pathologie</i>	<i>HLA</i>	<i>RR</i>
Spondylarthrite ankylosante	B27	88
Syndrome de Reiter	B27	37
Arthrite réactionnelle	B27	38
Uvéite antérieure	B27	10
Diabète insulino-dépendant	DR3	3
	DR4	6
	DR3, DQ201/DR4,DQ302#	47
	DQB Asp57-/-#	107
Lupus érythémateux disséminé	DR3,C4AQ0	6
Syndrome de Sjögren	DR3	10
Thyroïdite d'Hashimoto	DR3	3
Maladie de Basedow	<b>DR3</b>	4
Maladie d'Addison	<b>DR3</b>	6
Dermatomyosite	DR3	4
Cirrhose biliaire primitive	DR3	8
Glomérulonéphrite extra membranaire	DR3	12
Syndrome de Guillain-Barré, forme chronique	<b>DR3</b>	5
Dermatite herpétiforme	<b>DR3</b>	15
Myasthénie	<b>DR3</b>	3
Néphropathie aux sels d'or	DR3	5
Syndrome néphrotique de l'enfant C.R	DR3	3
Syndrome néphrotique de l'enfant C.S	DR7	7
Arthrite rhumatoïde	DR401,Dw4	6-10
	DR404,Dw14	5-14
Arthrite rhumatoïde juvénile séropositive	DR401/DR404#	36
Maladie cœliaque	DR3	11
	DR7	5
	DQ2( $\beta$ 201, $\alpha$ 501)	60
Pemphigus vulgaris	DR6, DQ503	> 20
	DR402	> 20
Syndrome de Goodpasture	DR2	16
Sclérose en plaques	DR2	4
Maladie de Berger	DR4	4
Psoriasis	Cw6	13
Maladie de Behcet	B51	6
Thyroïdite de Quervain	B35	14
Narcolepsie	DR2(15)	135
Rétinopathie Birdshot	A29	100
Déficit en 21-Hydroxylase, classique précoce	B47*	16
Déficit en 21-OH, forme tardive	B14*	40
Hémochromatose idiopathique	A3*	8

*RR : risque relatif. # : hétérozygote. \* : liaison et association.*

# AUTOIMMUNITE EN PATHOLOGIE HUMAINE VALEUR DIAGNOSTIQUE DES AUTOANTICORPS

*Pr Hatem MASMOUDI*

## I- INTRODUCTION :

Diverses affections sont dues ou sont associées à des auto-anticorps (Ac) dont la valeur diagnostique n'est plus à démontrer.

Les auto-Ac peuvent être directement responsables des lésions observées (ex : auto-Ac anti-globules rouges dans les anémies hémolytiques auto-immunes) ou être simplement associés à la maladie sans jouer un rôle évident dans sa pathogénie, d'autres mécanismes faisant intervenir l'immunité à médiation cellulaire étant responsables des lésions tissulaires observées (ex : auto-Ac anti-thyroglobuline dans la thyroïdite de Hashimoto).

## II- AUTO-ANTICORPS AU COURS DES CONNECTIVITES :

### 1) Anticorps antinucléaires (AAN) :

#### *a) AAN globaux :*

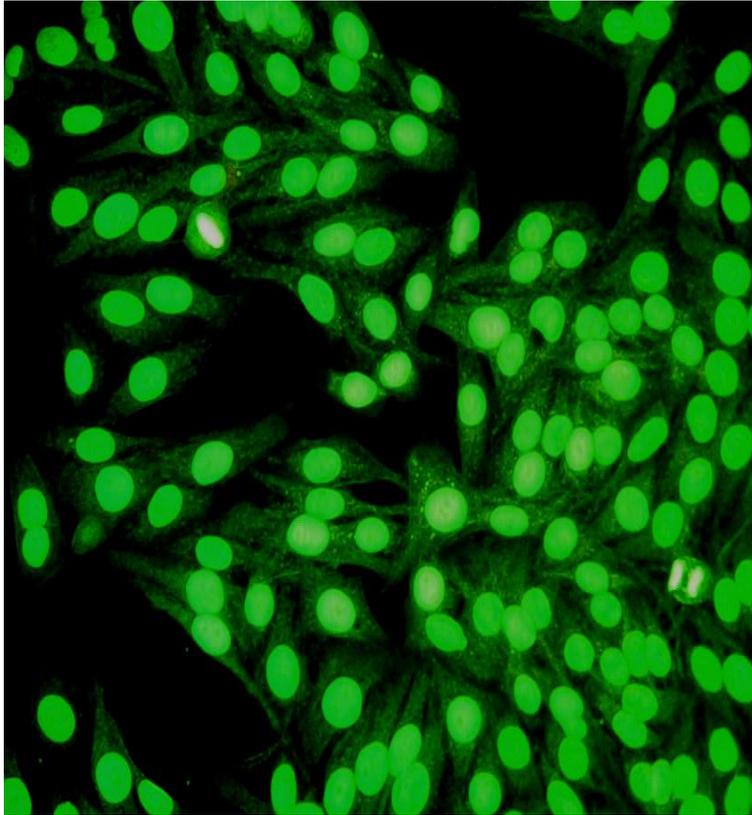
- Mis en évidence par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de foie de rat ou sur frottis de cellules HEP2

- Un résultat positif comporte le titre et l'aspect

- Seuil de positivité : 1/80 chez l'adulte, 1/40 chez l'enfant.

- **Bonne sensibilité** : positifs et à titre élevé dans la quasi-totalité des connectivites avec une fréquence variable (presque 100 % dans le LED)

L'aspect est évocateur mais non caractéristique du type de connectivité par ex : les aspects homogène et à renforcement périphérique se voient surtout dans le LED, l'aspect moucheté dans la connectivite mixte, le syndrome de Gougerot-Sjogren, la sclérodermie et le LED, l'aspect nucléolé dans la sclérodermie, la dermato-polymyosite et le LED. Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), les AAN sont positifs dans 25 à 75 % des cas, l'aspect est généralement homogène ou moucheté.



*AAN sur C Hep2*

- **Mauvaise spécificité** : positifs aussi, avec une fréquence non négligeable et souvent à des titres élevés, dans de nombreuses autres affections (fibroses pulmonaires, leucémies lymphoïdes et lymphosarcomes, hépatites chroniques..), positifs à titre faible chez un certain pourcentage de sujets normaux surtout âgés.

- Les AAN sont positifs dans 60 % des cas d'hépatite auto-immune de type I ou hépatite lupéïde, l'aspect étant habituellement homogène.

- La cirrhose biliaire primitive (CBP) s'accompagne dans 25 à 50 % des cas d'Ac anti-membrane nucléaire qui donnent un aspect cerclé autour du noyau.

- Attention : un aspect homogène peut masquer un aspect moucheté ou nucléolé.

- Le principal intérêt diagnostique des AAN est de pouvoir éliminer un LED devant un test négatif (surtout sur cellules Hep2) et de poursuivre les examens devant un test positif par la recherche d'Ac anti-ADN natif

(double brin) et anti-antigènes nucléaires solubles extractibles en milieu salin (anti-ENA).

**b) Ac anti-ADN natif :**

- Recherchés par IFI sur "*Chrithidia Lucialae*", immuno-enzymologie (ELISA ou immunodot), ou radio-immunologie en tube avec précipitation au sulfate d'ammonium (test de Far).

- Positifs dans 60 à 70 % des cas de LED dont ils constituent un bon marqueur diagnostique surtout quand leur titre est élevé.

- Permettent de suivre l'évolutivité de la maladie lupique mieux que les AAN globaux.

**c) Ac anti-histones :**

- Décelés par ELISA, immunodot ou par immunoblot (= "*western- blot*" ou Immuno-transfert).

- Retrouvés avec une fréquence élevée dans le LED, la PR, la CBP et l'hépatite lupoïde, mais leur intérêt majeur est qu'ils sont présents dans la quasi-totalité des cas de lupus induit où ils sont généralement associés à des Ac anti-ADN dénaturé (simple brin).

**d) Ac anti-nucléosomes :**

- Sont détectés par immunodot ou ELISA dès les phases précoces du LED : ce sont des Ac très sensibles et très spécifiques du LED.

**e) Ac anti-antigènes nucléaires solubles = anti ENA = anti ECT :**

- Ce sont des Ac dirigés contre des ribonucléo-protéines présentes dans le noyau et, pour certaines, dans le cytoplasme aussi.

- En IFI, ils donnent généralement un aspect moucheté.

- Leur recherche se fait par double immuno-diffusion d'Ouchterlony entre le sérum du malade et un extrait de cellules thymiques (d'où le nom d'anti-ECT) ou spléniques.

- Leur typage peut se faire avec la même technique en utilisant des sérums de référence de spécificité connue ou en immunoblot, technique qui permet

d'améliorer la sensibilité et de révéler les bandes caractéristiques de chacun des quatre antigènes Sm, RNP, Ro/SSA et La/SSB, ou aussi avec des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA qui permettent un dosage quantitatif ou de type immunodot qui permettent un dosage semi-quantitatif.

L'anti-Sm est spécifique du LED mais n'est retrouvé que dans 30 % des cas seulement.

L'anti-RNP présent seul et à titre élevé est le marqueur diagnostique caractéristique de la connectivite mixte (ou syndrome de Sharp), cependant il n'est pas spécifique de cette affection puisqu'il est retrouvé dans 20 à 40 % des cas de LED (où il est souvent associé à d'autres spécificités) et exceptionnellement dans le syndrome de Gougerot-Sjogren (ou syndrome sec systémique) et la sclérodermie systémique.

L'anti-SSA est présent dans 60 à 70 % des cas de syndrome de Gougerot-Sjogren mais aussi dans 30 à 40 % des cas de LED et dans certains cas de PR. Il est directement associé au bloc auriculo-ventriculaire congénital dans le lupus néonatal. L'anti-SSA est fortement associé aux formes cutanées du lupus. En outre, il rend compte des rares cas de LED avec AAN négatifs (la concentration de l'Ag SSA dans le noyau étant très faible).

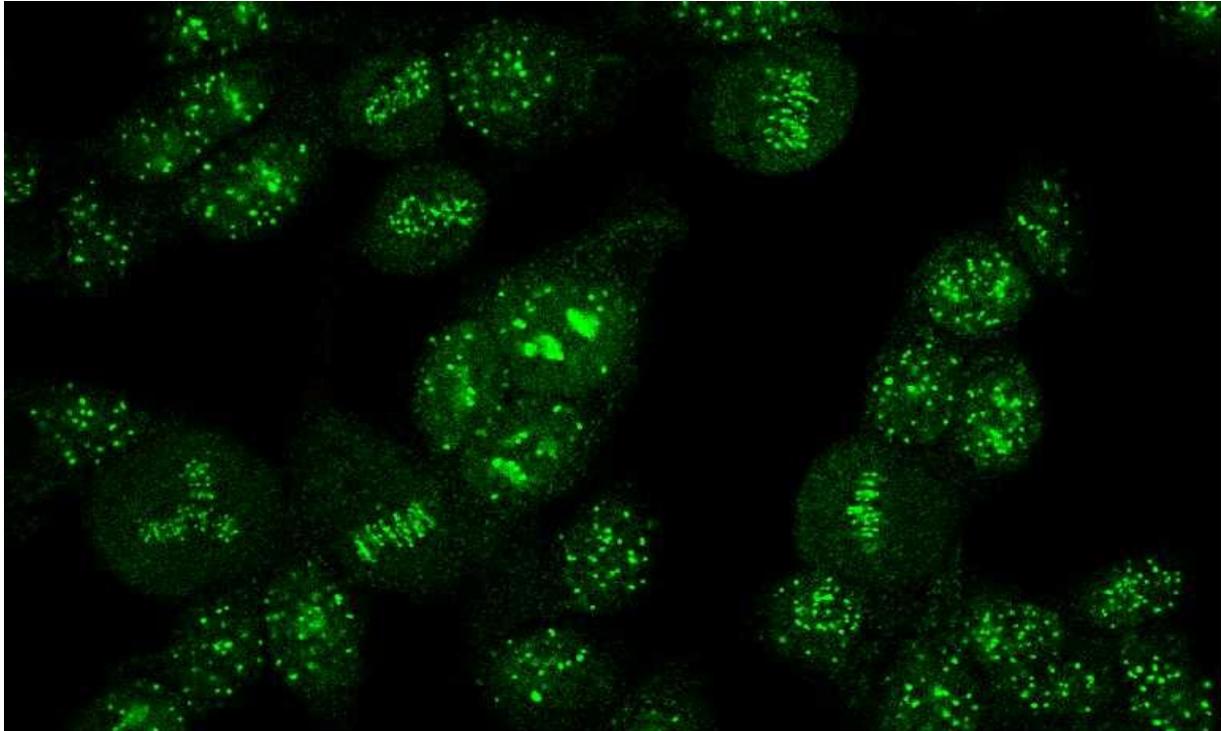
L'anti-SSB est présent dans 40 à 60 % des cas de syndrome de Gougerot-Sjogren et dans 15 % des cas de LED.

***f) Autres Ac anti-nucléaires :***

L'anti-centromère donne en IFI sur cellules Hep2 un aspect moucheté avec 46 points égaux qui se placent sur la plaque équatoriale dans les cellules en division. Il est retrouvé dans 70 à 90 % des cas de sclérodermie limitée ou distale encore appelée CREST-syndrome (calcinose, syndrome de Raynaud, œsophagite, sclérodactylie, télangiectasie). L'anti-centromère est spécifique du CREST-syndrome.

L'anti-Sc170 donne une fluorescence d'aspect moucheté ou nucléolé. Il est mis en évidence par immunoblot où il donne une bande de 70 kd ou par

immuno-enzymologie. Dirigé contre un fragment de dégradation de la topoisomérase 1, l'anti-Scl70 est retrouvé dans 70 % des cas de sclérodémie diffuse ou systémique.



*Ac anti-centromère sur C Hep2*

L'anti-PM-Scl est retrouvé dans 3 % des cas de sclérodémie et 8% des cas de dermato-polymyosite ; il donne un aspect nucléolé en IFI.

Les anti-synthétases (anti-JO1, anti-PL12, anti-PL7) sont caractéristiques des dermato-polymyosites avec atteinte pulmonaire.

## 2) Facteurs rhumatoïdes (FR):

- Ce sont des auto-Ac anti-IgG qui se lient avec une affinité généralement faible au fragment Fc des IgG humaines et celles des autres mammifères.

- En règle générale, ce sont des Ac de classe IgM, quoique des FR de classe IgG et IgA existent.

- Leur mise en évidence se fait par les deux techniques classiques du latex et de Waaler-Rose ou mieux par la technique d'immuno-néphélométrie qui permet d'avoir un résultat titré (quantitatif).

- Le facteur rhumatoïde est présent dans 85 % des cas de PR, mais il n'est

pas spécifique de cette affection puisque d'une part, 15 % au moins des PR n'ont pas de FR et de ce fait sont dites séronégatives, d'autre part, le FR est présent dans la quasi-totalité (90 à 100 % ) des cas de syndrome de Gougerot-Sjogren et avec une fréquence non négligeable dans d'autres connectivites (LED, sclérodermie, PAN...) et diverses affections inflammatoires chroniques (hépatites chroniques, lymphosarcomes, tuberculose, maladie d'Osler).

### 3) Les anti-CCP ("cyclic citrullinated peptide") :

Les anti-CCP sont très spécifiques de la PR, on les détecte dans les phases précoces de la PR où les FR sont généralement négatifs. Leur taux est associé à la sévérité de la maladie. Ils sont recherchés et dosés par des techniques ELISA.

## III-AUTOANTICORPS AU COURS DES AFFECTIONS HEPATIQUES ANTICORPS ANTICYTOPLASMIQUES

Ce sont des Ac non spécifiques d'organe dirigés contre des organites intra-cytoplasmiques et rencontrés surtout au cours des affections hépatiques.

### 1) Ac anti-mitochondries :

- Recherchés par IFI sur coupes de rein-foie-estomac de rat ou triple substrat.

- L'immunoblot permet de reconnaître différents types d'Ac anti-mitochondries : anti-M1, anti M2.....anti M9

- L'anti-M2 est le meilleur marqueur de la CBP (positif dans 96 % des cas et avec une bonne spécificité), l'antigène cible correspond au complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDH), les auto-Ac spécifiques peuvent maintenant être recherchés par des techniques immuno-enzymatiques.

- En plus de la CBP, les anti-mitochondries sont rencontrés au cours de la syphilis, de la myocardite primitive et de certaines hépatites médicamenteuses.

### 2) Ac anti-muscle lisse :

- Décelés par IFI sur coupe d'estomac de rat ou sur triple substrat.

- L'IFI sur frottis de cellules Hep2 ou mieux de fibroblastes mis en culture en présence de colchicine permet de les typer en anti-actine et anti-vimentine.

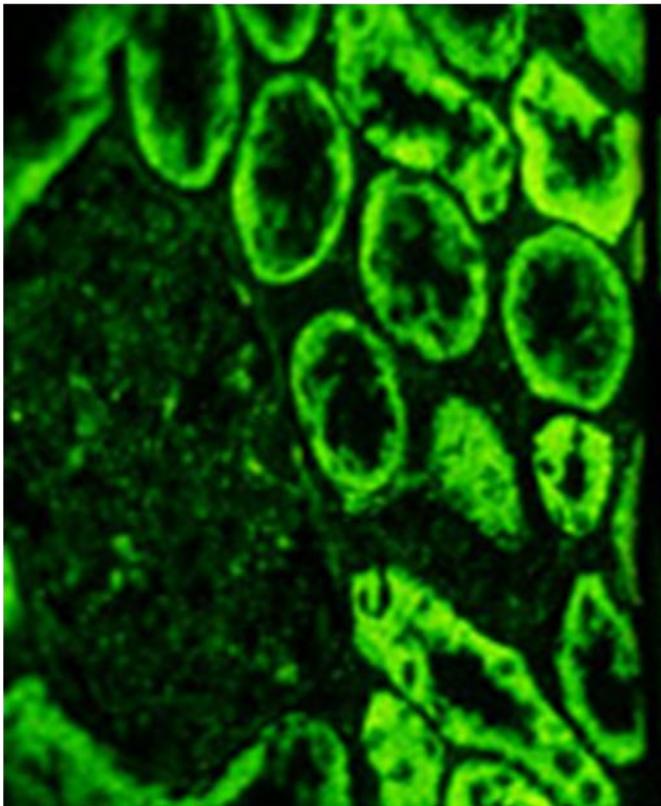
- Les Ac anti-actine sont retrouvés à des titres élevés (supérieurs au 1/100) surtout au cours de l'hépatite auto-immune de type I mais aussi au cours de certaines hépatites médicamenteuses imitant l'hépatite lupoïde (clométacine = dupéran, fénofibrate = lipanthyl,  $\alpha$  méthyldopa = aldomet)

- Les Ac anti-vimentine se rencontrent au cours de l'hépatite virale B

### 3) Ac anti-réticulum endoplasmique = Ac anti-microsome de foie et de rein (anti-LKM) :

- L'anti-LKM1 ("*liver-kidney microsome 1*") est caractéristique de l'hépatite auto-immune de type II.

- Les SLA ("*specific liver antibodies*") et les LC1 ("*liver cytosol 1*") sont parfois les seuls Ac présents chez les patients atteints d'hépatites auto-immunes.



*Ac anti-mitochondries sur coupe triple substrat rein-foie-estomac de rat*

## IV- AUTO-ANTICORPS SPECIFIQUES D'ORGANES :

### 1) Ac anti-microsome thyroïdien ou anti-TPO :

- Décelés par IFI sur coupe de thyroïde humaine, par hémagglutination

passive ou par immuno-enzymologie, l'Ag cible correspond à la "*thyroïd-peroxydase*" ou TPO d'où leur nom d'Ac anti-TPO.

- Retrouvés à des titres colossaux dans la quasi-totalité des cas de thyroïdite de Hashimoto et à des titres élevés dans la grande majorité des cas de myxœdème primitif.

- Observés avec une fréquence assez élevée au cours de la maladie de Basedow et plus rarement au cours de certains goitres.

## **2) Ac anti-thyroglobuline :**

- Recherchés avec les mêmes techniques que les anti-TPO.

- La valeur diagnostique et l'intérêt évolutif sont comparables à ceux des Ac anti-TPO avec une fréquence plus faible dans le myxœdème et la maladie de Basedow

- Le cancer thyroïdien et les thyroïdites autres que la thyroïdite de Hashimoto donnent exceptionnellement les deux Ac à la fois chez le même patient.

## **3) Les Ac stimulant la fonction thyroïdienne :**

- Encore appelés "*long acting thyroïd stimulator*" (LATS) ou Ac anti-récepteur de la TSH (anti TSH-R)

- Initialement décelés que dans des laboratoires spécialisés par des méthodes de compétition avec la fixation de la TSH radioactive à son récepteur ou de stimulation de cellules thyroïdiennes en culture avec mesure de la production d'AMP cyclique, leur dosage est maintenant plus accessible et réalisable avec des méthodes de type ELISA.

- Ces Ac sont spécifiques de la maladie de Basedow où ils sont retrouvés dans 75 % des cas au moins.

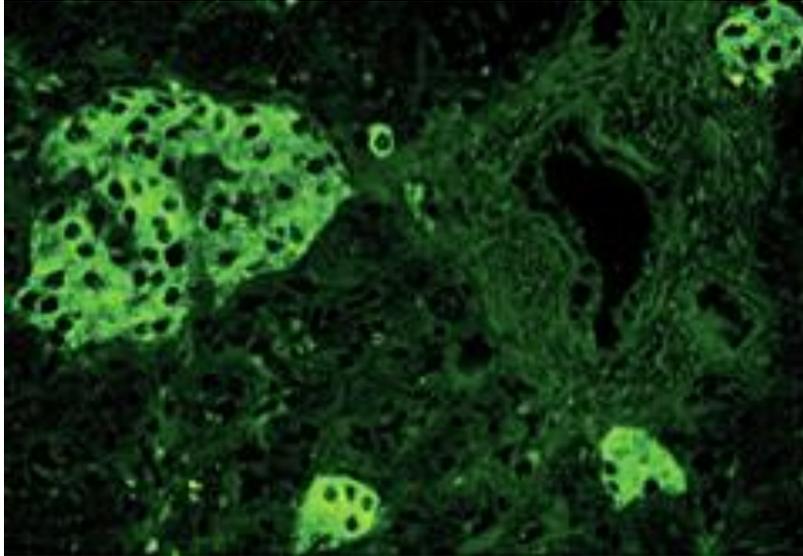
## **4) Ac anti-cellules $\beta$ des ilots de Langerhans du pancréas (ICA) :**

- Recherchés par IFI sur coupe de pancréas endocrine humain ou de singe

- Observés au cours du diabète insulino-dépendant (DID) où, de 85% des cas au cours de la 1ère année, ils ne sont plus présents que dans 15 % des

cas après 5 ans d'évolution.

- Représentent un bon marqueur sérologique du DID permettant dans une enquête familiale d'identifier les sujets susceptibles de développer la maladie (ont des Ac de titre élevé et fixant le complément).



*ICA sur coupe de pancréas de singe: seules les C $\beta$  des îlots sont fluorescentes*

En plus des ICA, d'autres auto-Ac sont présents au cours du DID : anti-GAD ("glutamic acide decarboxylase"), anti-insuline et anti-IA2 ("islet antigen2").

##### **5) Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (Ach-R) :**

- Mis en évidence par radio-immunologie dans des laboratoires spécialisés  
- Sont spécifiques de la myasthénie : présents dans 70 % des cas de myasthénie grave de l'adulte mais absents dans les formes congénitales et strictement oculaires de la maladie.

- Le titre d'Ac ne reflète pas nécessairement la gravité de la maladie

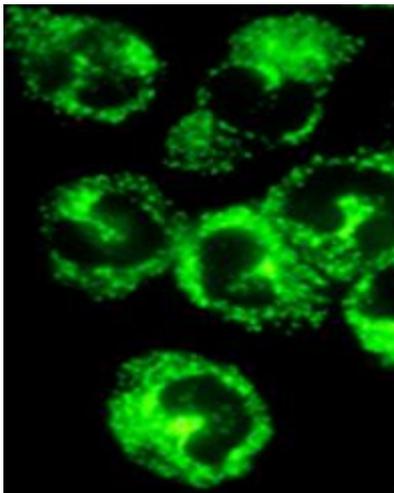
##### **6) Ac anti-érythrocytes :**

- Le test de Coombs direct reste l'examen essentiel pour le diagnostic des anémies hémolytiques auto-immunes (AHA).

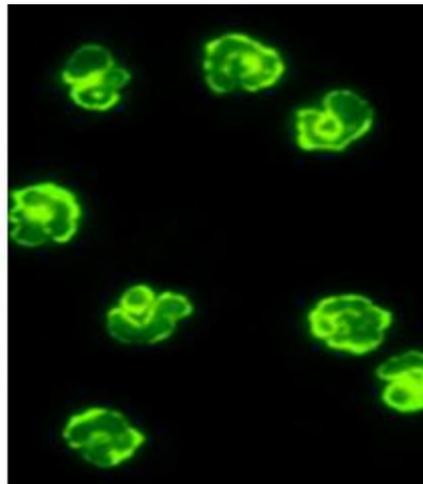
- Le test de Coombs direct avec anti-globulines anti-IgG et anti-C3 est positif dans 99 % des AHA mais aussi dans les anémies hémolytiques immuno-allergiques ( $\alpha$ -méthyldopa, pénicilline, phénacétine ...).

**7) Les Ac anti-cytoplasme des PNN (anti-CPN ou ANCA : "anti-neutrophil cytoplasm antibodies") :**

Ces Ac sont caractéristiques de certaines vascularites telles la granulomatose de Wegner (cANCA  $\Leftrightarrow$  anti-protéinase3 = anti-PR3) et la micro-angiopathie (pANCA  $\Leftrightarrow$  anti-myéloperoxydase = anti-MPO). D'autres types d'ANCA (appelés NANA ou xANCA) sont présents dans les maladies inflammatoires chroniques des intestins ou MICI (RCH et maladie de Crohn).



*cANCA*



*pANCA*

**8) Autres Ac :**

- Ac anti-facteur intrinsèque gastrique dans l'anémie de Biermer
- Ac anti-surrénale dans certains cas de maladie d'Addison
- Ac anti-parathyroïde dans certaines hypo-parathyroïdies primitives
- Ac anti-substance intercellulaire des épithéliums stratifiés kératinisés dans le pemphigus
- Ac anti-membrane basale des épithéliums stratifiés (malpighiens et par-malpighiens) dans la pemphigoïde bulleuse
- Ac anti-membrane basale glomérulaire dans le syndrome de Goodpasture
- Ac anti-réticuline, Ac anti-gliadine, anti-transglutaminase et Ac anti-endomysium dans la maladie cœliaque et la dermatite herpétiforme
- Ac anti-coagulant circulants, Ac anti-cardiolipine Ac anti- $\beta_2$ GP1et autres Ac

anti-phospholipides dans le syndrome des anti-phospholipides

- Ac anti-plaquettes dans les purpuras thrombopéniques idiopathiques...

- Ac anti-Hu et anti-Yo dans les syndromes paranéoplasiques

- Ac anti-myéline et anti-sphingolipides dans les syndromes neurogènes périphériques

## Références

- 1- Immunobiologie. Charles A. *Janeway*, Kenneth *Murphy*, Paul *Travers*, Marc *Walport*,. 3<sup>ème</sup> édition française, traduction de la 7<sup>ème</sup> édition anglaise par *Pierre L. Masson*. De Boeck, 2009.
- 2- Fondements de l'Immunologie. Peter J. *Delves*, Seamus J. *Martin*, Dennis R. *Burton*, Ivan M. *Roitt*, traduction de la 7<sup>ème</sup> édition anglaise par *Pierre Masson*. De Boeck, 2008.
- 3- Atlas de Poche d'Immunologie. G. *Burmester*, A. *Pezzutto*. Traduction française par P. V. *Endert*, 2<sup>ème</sup> édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2005.
- 4- Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. *Abul K. Abbas*, *Andrew H. Lichtman*. Traduction de la 2<sup>ème</sup> édition anglaise. Elsevier, 2005.
- 5- Immunologie. Aide-mémoire illustré. David *Male*. Traduction de la 4<sup>ème</sup> édition anglaise par *Paul Fonteneau*. De Boeck, 2002.
- 6- Immunologie. Jean Pierre *Revillard* avec la collaboration de l'Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française (ASSIM). De Boeck, 2001.
- 7- Immunologie. Le cours de Janis *Kuby*. Avec questions de révision. *Richard A. Goldsby*, *Thomas J. Kindt*, *Barbara A. Osborne*. Traduction de la 4<sup>ème</sup> édition anglaise par *Serge Weinman*. Dunod, 2001.
- 8- Immunologie Fondamentale. *Hatem Masmoudi* et *Amel Ben Ammar El-Gaaied*. Centre de Publication Universitaire, Tunis. 2000.
- 9- Immunologie. *I.M Roitt*, *J. Brostoff*, *D.K Male*. De Boek Université, 1994.
- 10- Immunologie clinique. *J. Brostoff*, *G.K Scadding*, *D. Male*, *I.M Roitt*. De Boek Université, 1993.
- 11- Les cytokines. *Jean Marc Cavaillon*. Masson, 1996.
- 12- HLA, Fonctions immunitaires et applications médicales. *Jacques Colombani*. John Libbey Eurotext, 1993.
- 13- Traité d'Immunologie. *Jean François Bach*. Flammarion Médecine Sciences, 1993.
- 14- Cours annuel de la Société Française d'Immunologie (SFI) 1991-1996, 2003.
- 15- Immunologie clinique ASSIM. *Meds/ Mc Graw-Hill*, 1990.
- 16- Immunologie générale ASSIM. *Meds/ Mc Graw-Hill*, 1990.

- 17- Méthodes en Immunologie. ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990
- 18- Cours d'Immunologie générale de l'Institut Pasteur de Paris. 1989, 1993.
- 19- Cours d'Immunopathologie de l'Institut Pasteur de Paris. 1988, 1992.

