

Les maladies auto-immunes

Dr GR Sridhar MD DM FACE
Director, Endocrine and Diabetes Centre
Adjunct Professor, Bioinformatics
Andhra University College of Engineering
Visakhapatnam, India
grsridhar@hotmail.com

Le corps humain doit se protéger afin de demeurer en santé.

Contrairement aux premiers stades de l'évolution, lorsque des cellules indépendantes exécutaient individuellement l'ensemble des activités, les organismes cellulaires avaient besoin de moins de mécanismes de protection. Au fur et à mesure qu'ils se sont regroupés entre eux pour former des systèmes extrêmement complexes, comme l'être humain, il était nécessaire qu'ils se défendent contre les virus. Le système immunitaire est l'un des moyens les plus importants par lequel l'organisme détecte et élimine les corps étrangers. Lorsque le système immunitaire fait défaut et se met à attaquer les cellules saines du corps, l'auto-immunité se développe. Les maladies issues de cette réaction anormale sont donc des maladies auto-immunes.

Les maladies auto-immunes sont fréquentes. Certaines études laissent entendre qu'entre 10 et 50 millions de personnes sont atteintes d'une maladie auto-immune aux États-Unis. On ne connaît pas précisément la nature de leur étiologie, mais on a démontré que la susceptibilité génétique d'un individu et les facteurs environnementaux sont tous deux en cause. Il est pourtant possible de traiter les symptômes de ces maladies, mais elles demeurent incurables comme beaucoup d'autres maladies causant des désagréments, mais qui ne sont toutefois pas dangereuses pour la santé à court terme.

Afin de dépister les maladies et de trouver des remèdes, on doit d'abord comprendre comment elles se développent.

Si l'on retourne des années en arrière, la vie a commencé il y a de cela plus de 3,5 milliards d'années sous la forme d'organismes monocellulaires. Il y a 600 millions d'années, des organismes composés de plusieurs cellules (organismes multicellulaires) se sont formés grâce à l'oxygénation de l'atmosphère. Dès lors, ces cellules se sont diversifiées en différentes formes, ce qui a poussé certains chercheurs à désigner ce phénomène comme étant le « big bang de l'évolution ». Lorsque la complexité est apparue au sein de l'organisation cellulaire, des mécanismes ont été créés pour coordonner les fonctions de chaque partie de la cellule : des mécanismes de défense contre les autres cellules et les substances chimiques de l'extérieur susceptibles d'être toxiques constituent une composante majeure du développement cellulaire (Max et coll. 2006).

Pour ce faire, un système appelé « système immunitaire » s'est formé pour dispenser une protection sur de nombreux plans: l'immunité innée et adaptative; un système adaptatif décelait les substances étrangères à l'organisme et développait une mémoire de ces intrus afin que ceux-ci soient repoussés lorsqu'ils se présentaient une deuxième fois (Hoffmann et coll. 1999).

Une anomalie dans l'harmonie du fonctionnement de ce système amène les cellules du système immunitaire à déceler faussement les cellules de son propre organisme comme étant de nature étrangère et à les combattre, ce qui provoque des maladies auto-immunes.

Le système immunitaire s'est développé sur des millions d'années et comprend une panoplie de composantes lui permettant d'être efficace. Des erreurs peuvent donc survenir sur plusieurs plans et donner naissance à des maladies auto-immunes.

La réaction coordonnée de défense contre les substances étrangères a lieu dans les deux divisions fonctionnelles du système immunitaire: l'inné et l'acquis. L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes envahissants et est composée de barrières physiques, comme la peau, de facteurs solubles et de globules blancs responsables de la destruction des agents infectieux. Ceux-ci ne possèdent pas de mémoire inhérente leur permettant de se souvenir des agents pathogènes rencontrés auparavant. Ces derniers sont « identifiés par de vastes agencements moléculaires plutôt que par des caractéristiques détaillées d'agents pathogènes particuliers », comme les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (MAMP, en anglais *PAMP* pour *pathogen-associated molecular patterns*). Lorsque les cellules du système immunitaire inné rencontrent un tel motif, elles sécrètent des substances chimiques dans le corps avertissant les autres cellules du danger et se chargent souvent d'orchestrer la réponse inflammatoire afin de réprimer le danger.

L'immunité innée travaille de concert avec la prochaine étape de la défense, soit le système immunitaire acquis, qui prend plus de temps pour s'activer, mais qui dure plus longtemps et possède une « mémoire immunologique », c'est-à-dire qu'il se souvient des agents pathogènes rencontrés auparavant.

Une anomalie d'identification qui pousse l'organisme à déceler ses propres cellules entraîne une maladie auto-immune.

Contrairement à l'immunité innée, la plus ancienne sur le plan de l'évolution, l'immunité acquise est très spécifique et comprend des cellules sanguines, nommées lymphocytes, qui transportent chacune un récepteur cellulaire pour chaque protéine de type antigène (Hoffmann et coll. 1999). L'efficacité de l'immunité acquise devient apparente plusieurs jours suivant la détection d'une protéine étrangère. Si elle persiste, on la nomme « mémoire immunologique ». Cette mémoire veille à ce qu'une réponse immunitaire plus forte et plus efficace soit déployée lorsque l'organisme rencontrera à nouveau cette protéine.

Un des types de lymphocytes, le lymphocyte B, produit des substances chimiques que l'on nomme anticorps ou immunoglobuline (Ig). Cette substance interagit avec un antigène particulier. Elle agit de nombreuses façons: en liant les protéines et en les empêchant ainsi de se fixer aux cellules hôtes; en activant un autre système, appelé le système complémentaire, qui favorise la destruction des protéines étrangères. L'immunité à médiation humorale par les lymphocytes de type B se charge essentiellement des organismes pathogènes venant de l'extérieur.

D'autres cellules et protéines étrangères qui échappent aux cellules lymphocytaires B sont prises en charge par l'immunité à médiation cellulaire par le biais d'un autre type de cellules, soit les lymphocytes T. Les lymphocytes T émettent à leur surface des récepteurs membranaires spécifiques de l'antigène à combattre. Ils ne décèlent toutefois que les antigènes qui se sont déjà présentés à eux.

Une fois que l'information relative à l'infection d'une cellule est transmise aux lymphocytes T, ceux-ci sécrètent en surface un dérivé des peptides présents dans l'agent infectieux. Ces fragments de peptides sont acheminés vers la surface de la cellule et sont sécrétés en combinaison avec d'autres protéines appelé le complexe majeur d'histocompatibilité. L'ensemble est reconnu par les lymphocytes T.

Les agents pathogènes intracellulaires stimulent les lymphocytes cytotoxiques afin de détruire la cellule infectée. Les agents pathogènes existants à l'extérieur des cellules stimulent une réponse immunitaire à médiation par les lymphocytes T auxiliaires ou CD4+. Les lymphocytes CD4+ (ou lymphocytes T activés par les antigènes CD4+) sécrètent des cytokines dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité retardée (Calder 2007).

La communication à l'intérieur et entre les systèmes immunitaires innés et acquis s'effectue par un contact entre cellules, au moyen de protéines à la surface cellulaire, et par la production de messagers chimiques. Les cytokines, qui sont les principaux messagers produits, comprennent le facteur de nécrose tumorale et les interleukines, entre autres. Les deux groupes de substances chimiques ont un effet médiateur sur la réponse immunitaire, car une sécrétion insuffisante ou une surproduction pourrait s'avérer dangereuse.

Au départ, il a semblé inconcevable que le corps puisse tenter de détruire ses propres cellules et ainsi entraîner des troubles auto-immuns. Le système immunitaire était destiné à détruire les substances étrangères, alors pourquoi endommagerait-il ses propres cellules? On a rapidement compris que le système immunitaire pouvait recevoir des directives erronées l'amenant à considérer son « soi » comme étant un « non-soi » et entraîner un dommage ou une maladie. Pour ce faire, un dysfonctionnement de l'immunorégulation devait être présent. On a donc fini par constater que ce dysfonctionnement comportait des facteurs environnementaux ou parasites, ainsi qu'une susceptibilité génétique.

Il n'existe pas de gène unique ou de pathogène environnemental entraînant systématiquement une maladie auto-immune. Une constellation de susceptibilité génétique et d'exposition à des substances chimiques connues et encore méconnues mène à un processus immunitaire, processus qui se manifeste en retour sous la forme d'une maladie auto-immune une fois que l'équilibre des forces du corps (homéostasie) est perturbé.

On a obtenu le fondement génétique de la susceptibilité auto-immune en se basant sur de nombreuses données probantes : les maladies auto-immunes sont héréditaires, car les familles partagent les mêmes gènes et le même environnement (Davidson et Diamond 2001). Différents membres d'une famille peuvent être atteints d'une ou de plusieurs maladies auto-immunes, comme le diabète de type 1, la thyroïdite chronique de Hashimoto, le syndrome de Sjögren ou la polyarthrite rhumatoïde. Ensuite, des études auprès de jumeaux ont montré que les pairs qui

partageaient la même séquence génétique (jumeaux monozygotes) avaient un plus grand risque de développer une maladie auto-immune que ceux dont les séquences étaient différentes (jumeaux dizygotes). Le facteur de risque génétique compte pour près de la moitié de la susceptibilité aux maladies auto-immunes. Les femmes sont particulièrement prédisposées aux maladies auto-immunes, et ce, probablement en raison d'une différence sur le plan de la régulation hormonale différente de leur système immunitaire.

L'autre groupe de facteurs est de nature environnementale, c'est-à-dire qu'ils sont présents à l'extérieur du corps: il peut s'agir d'infections (une infection streptococcique entraînant une maladie rhumatismale), des rayons du soleil (un lupus érythémateux disséminé se déclenche parfois consécutivement à une exposition aux rayons solaires), l'apport alimentaire (un surplus d'iode entraîne une thyroïdite auto-immune). Les facteurs environnementaux ne suffisent pas à eux seuls à causer l'auto-immunité en l'absence de facteurs génétiques. Inversement, la prédisposition génétique est en elle-même insuffisante pour causer une maladie. Une combinaison de susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux de déclenchement est nécessaire pour causer une maladie (Goodnow 2007).

Ces constats permettent donc de percevoir clairement que les maladies auto-immunes, issues de la combinaison de la génétique et de facteurs environnementaux, touchent une multitude de tissus et produisent un groupe de maladies tout aussi diversifié. Le thème sous-jacent de la pathogenèse entraîne l'association d'une seule maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde) à une autre (diabète de type 1). Comme ce sont des médecins différents (spécialistes) qui traitent chacune de ces affections, ils doivent garder à l'esprit qu'une maladie auto-immune peut apparaître en cooccurrence avec une autre. Par exemple, une femme traitée pour une hypothyroïdie auto-immune peut être affectée sur le plan articulaire en raison d'une polyarthrite rhumatoïde ou perdre du poids par suite du développement d'un diabète de type 1. Il arrive qu'il y ait une superposition de ces maladies chez le même individu, de même que chez les membres de la famille élargie (soit les parents, les frères et les sœurs, etc.)

Peut-on faire en sorte d'avoir recours à un traitement adéquat des maladies auto-immunes? Certains conseils ont été prodigués pour surmonter ce « défi important » [In Focus vol. 10, numéro 2, juin 2002]: il est important de vérifier si d'autres membres de la famille sont atteints de maladies auto-immunes, et si tel est le cas, il faut établir de quelle maladie il s'agit. Comme il en a été question précédemment, les risques de développer une maladie auto-immune augmentent lorsque qu'un autre membre de la famille en est atteint. Il faut dresser une liste de « symptômes » qui d'emblée ne semblent pas associés à une maladie auto-immune: variation du poids corporel, douleurs articulaires, altérations cutanées, problèmes mentaux. Lorsqu'ils sont tous présents, un profil suggérant l'existence d'une maladie auto-immune peut devenir apparent. Il faut donc faire l'effort de consulter un médecin spécialisé dans le traitement des maladies auto-immunes ou un centre médical qualifié où l'on effectuera les évaluations appropriées, y compris un examen clinique.

On arrive à prendre en charge les maladies auto-immunes, mais on ne peut les guérir. C'est pourquoi le patient doit s'allier au médecin traitant dans cette prise en charge qui, on le comprend bien, génère énormément de stress. Malheureusement, le stress lui-même suffit pour aggraver les maladies auto-immunes en causant de l'interférence entre le cerveau et la réponse

immunitaire. Le fait de tenter de réduire le stress en ayant recours à la méditation ou autres pratiques de relaxation fait en sorte de diminuer les effets indésirables des affections auto-immunes.

Vivre avec une maladie auto-immune: en tenant compte du fait que la plupart des maladies auto-immunes sont incurables, qu'elles causent souvent un malaise physique et que le patient doit participer au traitement, existent-ils des méthodes d'adaptation pour ces affections? Il faut comprendre la nature et l'évolution de la maladie et suivre le traitement prescrit par le médecin à la lettre. Il faut également rester en contact avec le médecin afin de l'informer de l'apparition de nouvelles affections susceptibles de nuire à l'efficacité du traitement. Une prise en charge diététique peut s'avérer nécessaire dans certains cas. Il faut alors s'assurer que l'alimentation adéquate du patient n'est pas compromise. Il est important de consulter un médecin ou un psychologue clinicien si le stress menace de nuire à la capacité d'adaptation de la personne. Une réponse de stress n'est pas anormale, mais il importe de consulter lorsqu'elle menace de s'imposer.

Alors, que réserve l'avenir? On effectue actuellement des recherches afin de mieux comprendre le système immunitaire, ses perturbations et les raisons à l'origine des maladies auto-immunes. Des études translationnelles sont également en cours pour transformer le savoir existant sur le dépistage précoce de ces maladies et pour trouver un moyen de les guérir.

Bibliographie

Calder PC. 2007. Immunological parameters: What do they mean? *Journal of Nutrition* 773S-780S.

Davidson A, Diamond B. 2001. Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine* 345:340-50.

Goodnow GC. 2007. Multistep pathogenesis of autoimmune diseases. *Cell* 130:25-35.

Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RAB. 1999. Phylogenetic Perspectives in Innate Immunity. *Science* 284:1313-8.

Max D. Cooper MD, Alder MN. 2006. The Evolution of adaptive immune Systems. *Cell* 124:815-22.