

## Chapitre 4 : Les maladies auto-immunes d'origine toxiques

### 1. Conception des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes (MAI) traduisent une anomalie de la reconnaissance du soi, notre vision actuelle de l'immunité et qu'il existe au repos un réseau en équilibre mettant en jeu des systèmes souvent antagonistes de reconnaissance et quand un antigène pénètre dans un organisme, il va rompre cet équilibre pour aboutir au développement d'une réaction immunitaire classique, cet équilibre physiologique est aussi caractérisé par l'existence d'une tolérance indispensable vis à vis du soi permettant d'éviter le développement d'une réaction auto-immune et il est évident que le développement de telles affections passe par la rupture de la tolérance de soi et par conséquent à l'activation de clones de lymphocytes B ou T auto-réactifs normalement anergisés.

### 2. Classification des MAI

Les MAI sont classées en fonction de :

#### a) De l'organe

On distingue les maladies auto-immunes localisées et dont l'expression clinique dépend de l'atteinte d'un organe cible unique ; ce sont des MAI spécifiques d'organes (exemple : diabète de type I, myasthénie....) on distingue également les maladies à expression multiples, liées à l'atteinte simultanée de plusieurs organes ; ce sont des MAI non spécifiques d'organes ou MAI diffuses ou MAI systémiques (exemple : polyarthrite rhumatoïde, LED.....).

#### b) De mécanisme effecteur

Il existe des maladies auto-immunes à auto-anticorps (exp : Basedow) ; à lymphocytes T autoréactifs (exp : sclérose en plaque), et à complexe -immun (exp : LED).

#### c) De CMH

Cette classification est fondée sur la connaissance partielle du terrain génétique de ces maladies ainsi on distingue des MAI associées aux CMH I (exp : Spondylarthrite ankylosante) et d'autres associées aux CMH II (exp : PR).

### 3. Modèles expérimentaux

Les modèles expérimentaux permettent de progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'auto-immunité afin de mettre au point des traitements.

#### 3.1 Exemples de modèles auto-immuns expérimentaux induits

Le principe de l'induction d'une maladie auto-immune repose sur l'injection d'un extrait d'organe contenant les auto-antigènes « cibles » associés à de l'adjuvant de Freund dont le rôle est d'augmenter la réponse auto-immune.

**a) La thyroïdite auto-immune expérimentale** : est obtenue après injection à la souris, de thyroglobuline associée à l'adjuvant de Freund complet, elle reproduit assez fidèlement la thyroïdite d'Hashimoto observée chez l'homme, elle a cependant une évolution cyclique et guérit spontanément, ce qui la distingue de la maladie humaine.

**b) L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EME)** : induite chez des animaux de laboratoire on leur injectant la protéine basique présente dans la myéline du système nerveux central, l'immunisation contre cette protéine provoque une paralysie et une inflammation de la région du cerveau et de la moelle

épineière où les fibres sont gainées de myéline, cette affection expérimental est le meilleur modèle actuel de la sclérose en plaque.

Les lymphocytes réagissant spécifiquement contre la protéine de la myéline ont été isolés et il s'agit de cellules T cytotoxiques, qui injectait à des rats provoquait une EME.

#### **4. Etiologies des MAI : Multifactorielles**

##### **4.1. Facteurs génétiques :**

Parmi les nombreux gènes prédisposant, les plus importants, contribuant à environ 50% du risque génétique, sont les gènes du CMH : il y a une notion d'association HLA-MAI.

Les molécules HLA présentent des peptides antigéniques aux Ly T, elles ont un rôle :

- dans la sélection positive et négative des clones auto-réactifs
- dans la présentation des peptides (y compris auto-antigènes)

Certains allèles des gènes HLA confèrent un risque à développer telle ou telle maladie mais on ne connaît pas forcément le mécanisme précis. Il est probable que cette molécule HLA a une meilleure capacité à présenter l'antigène du soi aux lymphocytes auto-réactifs et donc à favoriser le démarrage de la réponse auto-immune.

Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes ont initialement concerné certains phénotypes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Leur implication comme terrain génétique favorisant l'émergence de maladies auto-immunes est variable selon les maladies étudiées.

On connaît par exemple chez l'homme l'association avec le génotype DQβ dans le DID, cette chaîne lorsqu'elle comporte en position 57 un résidu non chargé (val, ser, ala...), le sujet est prédisposé au DID de type I, lorsqu'elle comporte un résidu chargé comme l'ASP, on observe une corrélation négative entre cette chaîne et la survenue de la maladie, la nature du résidu en position 57 affecte la configuration stéréochimique du complexe HLA-DQ-pep et sa reconnaissance par les lymphocytes T auto-réactives.

Les déficits en fractions précoces du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4) sont associés à une incidence accrue de maladies auto-immunes : déficit homozygote en C4 (75 % de lupus), en C1q (90 % de lupus). Le déficit en immunoglobulines A est également fréquemment associé à des désordres auto-immuns (maladie cœliaque, par exemple). Actuellement d'autres gènes sont en étude au cours des maladies auto-immunes, comme les gènes de certains récepteurs des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T, des gènes de cytokines et des gènes régulant les phénomènes d'apoptose (Fas ligand, bcl2...) ou l'activation lymphocytaire (CTLA-4, CD40 ligand...).

##### **4.2. Les facteurs de l'environnement**

Ont aussi un effet sur la prédisposition à une maladie auto-immune exp : si l'un de deux jumeaux identiques fait un diabète, l'autre ne développera pas automatiquement la maladie, les facteurs environnementaux tels qu'une infection, l'état nutritionnel (alimentation et les médicaments jouent un rôle dans la pathogénie de l'auto-immunité).

L'exposition professionnelle à des substances toxiques a été impliquée dans la survenue d'une sclérodermie. L'exposition à la silice est parfois retrouvée chez les patients présentant une sclérodermie. Les sujets en contact avec du chlorure de vinyle peuvent développer un syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée et une acro-ostéolyse. La recherche d'un facteur d'environnement doit donc être systématique lors du diagnostic de sclérodermie, surtout si elle survient chez un homme.

##### **4.3. Les facteurs hormonaux**

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance. La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation peuvent aggraver un lupus érythémateux systémique (grossesse ou post-partum immédiat). De façon générale, les œstrogènes sont impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité, avec les mêmes réserves que celles déjà citées concernant le rôle des infections : ce sont probablement des facteurs déclenchant qui révèlent la présence d'un terrain auto-immun sous-jacent.

#### 4.4. Facteurs infectieux

Ni le génotype, ni le sexe, ni l'environnement ne suffisent à expliquer la survenue d'une MAI, ainsi qu'en témoignent les nombreuses discordances observées entre des jumeaux homozygotes élevés dans les mêmes conditions.

Il n'a cependant jamais été possible d'isoler un germe responsable d'une MAI, car si une infection amorce une réaction auto-immune, elle peut passer inaperçue.

Seules quelques situations morbides exemplaires permettant de rattacher une infection à des manifestations auto-immunes ; exemple, l'infection par *Borrelia burgdorferie* consécutive à une piqûre de tique encore appelé ixode( acarien parasite vivant sur la peau des ruminants, du chien, parfois l'homme, dont il puise le sang) peut être suivie d'arthralgie, de névrite et de méningite, plus tardivement, peut survenir une atteinte articulaire semblable à la PR, ces manifestations s'accompagnent parfois de l'apparition de FR (facteur rhumatoïde) et plus rarement d'anticorps antinucléaires.

#### 5. Les instruments de la réponse auto-immunitaire

Ils impliquent l'**ensemble des acteurs de l'immunité**. Il y a des maladies où il y a préférentiellement un rôle des auto-anticorps, d'autres où il y a préférentiellement un rôle pour des LyT CD4.

##### 5.1. Rôles des auto-anticorps

Les auto-anticorps peuvent agir de différentes manières :

###### a) Action directe sur la cellule cible par :

- Liaison directe sur l'antigène à la membrane cellulaire (*ex : anémie hémolytique auto-immune conduisant à la destruction des globules rouges*).
- Destruction par cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac, où l'anticorps fait un pont entre la cellule cible et la cellule effectrice qui va la tuer.

###### b) Action directe sur l'antigène cible :

- Blocage de la fonction par l'anticorps (*c'est ce qui se passe au cours de la myasthénie avec apparition d'anticorps dirigés contre l'Acétyl Choline entraînant un blocage fonctionnel musculaire pouvant entraîner la mort*)
- Stimulation de l'activité de l'antigène par l'anticorps (*c'est ce qu'on voit dans le cas de l'hyperthyroïdie avec des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH qui le stimule en permanence*)

###### c) Production de Complexes Immuns Circulants (anticorps reconnaissant des **Ag extracellulaires**), il y a

- Formation de CIC avec l'antigène
- Ce qui facilite la fixation et l'activation du complément
- Réaction inflammatoire (*qui va attirer d'autres cellules sur le site*)
- Dépôts de CIC sur la cellule cible (*ils peuvent même avoir un rôle toxique direct*)
- Cytolyse par activation du complément in situ (*exemple : le lupus érythémateux disséminé*)

## 5.2. Rôle pathogène des lymphocytes T

- Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central dans les réponses auto-immunes:
  - Rôle direct (production de cytokines inflammatoires elles même délétères)
  - Indispensables à la production d'auto-anticorps (coopération T-B) et aident les Lyt CD8 à effectuer leur fonction cytotoxique.
- Analyse beaucoup plus complexe que pour les auto-AC car ils agissent par pleins de mécanismes différents, il y a une contribution de différentes sous-populations T CD4 (Th1/Th2/Th17, Treg), une production de différentes cytokines et leur spécificité antigénique est difficile à caractériser.

## 6. Diagnostic biologique

### 6.1. Les auto-anticorps les plus pertinents

Les auto-Ac sont les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes. Ils sont utiles dans trois circonstances : établir un diagnostic difficile, poser le diagnostic étiologique d'un syndrome ou suivre l'évolution d'une maladie auto-immune sous traitement. Par contre, ils ne peuvent pas servir d'outil de dépistage d'une maladie auto-immune donnée au sein de l'ensemble d'une population du fait de la faible prévalence de la maladie considérée et de la présence de quelques porteurs sains d'auto-Ac dans la population normale.

L'existence de l'auto-immunité « physiologique », qui se traduit par des taux faibles ou très faibles d'aAc chez l'individu normal, permet de bien comprendre la notion de seuil : un titre d'aAc inférieur à ce seuil n'aura pas de signification pathologique. Ce seuil est variable d'un aAc à un autre, selon la technique utilisée pour sa détection et, éventuellement, selon le sexe et l'âge ; il doit être signalé par le biologiste et pris en compte par le clinicien.

-La recherche d'aAc anti-noyaux des cellules (AN) est le test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les maladies auto-immunes systémiques. La positivité du test indique la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires que l'on pourra ensuite caractériser par d'autres techniques.

Il faut aussi apprécier le titre des AN qui se définit par l'inverse de la dernière dilution du sérum

## 7. Xénobiotiques et MAI

Les MAI provoquées par des xénobiotiques sont la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire, consistant en une réponse dirigée contre les constituants du soi.

Des médicaments peuvent enfin être responsables de réactions plus ou moins comparables aux maladies auto-immunes spontanées ;

### ➤ Principaux médicaments incriminés dans les MAI

#### Lupus induits

Hydralazine, Chlorpromazine, isoniazide, méthyl-dopa, pénicillamine, captopril, acébutolol

Retirés du marché : Procaïnamide, practolol (bêta-bloquant)

#### Hépatites auto-immunes

Halothane, dihydralazine, interféron-alpha, diphenylhydantoïne, carbamazépine

Retirés du marché : acide tiénilique.

#### Thyroïdites

interleukine-2, interféron-alpha, iode, lithium, interféron-bêta, amiodarone, pénicillamine

#### Troubles hématologiques auto-immuns

Méthyl-dopa (plaquettes, GR), Fludarabine (GR), diclofénac (GR), héparine (plaquettes), Procaïnamide (GR), quinine/quinidine (plaquettes), sulfonamides (plaquettes), diurétiques thiazidiques (plaquettes)

#### Phemphigus

Spironolactone, captopril, D-pénicillamine.

Les produits chimiques et les toxiques de l'environnement n'ont été que rarement mis en cause dans les maladies auto-immunes, parmi ceux-ci les métaux lourds et l'or sont connus pour leur capacité d'induire des glomérulonéphrites et certains pesticides organochloré et organophosphorés peuvent induire des anémies hémolytiques.

### **8.Mécanismes possibles d'induction de maladies auto-immunes par les xénobiotiques :**

Les mécanismes impliqués dans l'induction des MAI est encore mal connus.

- La liaison du xénobiotique à des molécules endogènes démontré dans les anémies hémolytiques ; dans ces conditions, deux types d'AC sont produits, des AC dirigés contre le xénobiotique (ou un de ses métabolites) fixé à la membrane des hématies et des AC dirigés contre un constituant de la membrane des hématies.
- La présence de néo-AG est démontrée dans certaines hépatites auto-immunes induites par l'halothane et l'acide tiénilique.
- L'activation de clones de cellules T auto-réactives.
- La fixation du Xénobiotique sur les molécules CMH démontrées dans certains modèles animaux.