

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des pathologies complexes et très variées, qui peuvent s'attaquer à un seul ou à plusieurs organes. Elles ont cependant en commun d'être toutes provoquées par un dysfonctionnement du système immunitaire. On classe habituellement les maladies auto-immunes en deux groupes principaux : les maladies auto-immunes spécifiques d'organes caractérisées par des lésions limitées à un tissu, à l'opposé des maladies auto-immunes systémiques, caractérisées par des lésions bien plus étendues. En général :

- La glande thyroïde, les surrénales, l'estomac et le pancréas sont les organes cibles généralement atteints dans les maladies spécifiques d'organe.

- La peau, les reins, les articulations et les muscles sont touchés de manière caractéristique dans les maladies non spécifiques d'organe ou maladies auto-immunes systémiques.

Les MAI sont des affections secondaires à la mise en jeu des effecteurs immunitaires contre des antigènes (Ag) du soi caractérisé par la présence dans le répertoire de clones lymphocytaires auto-réactifs et/ou auto-anticorps (Ac). La MAI est la production par le système immunitaire adaptatif de l'hôte d'effecteurs cellulaires (LT) et ou d'anticorps (LB) dirigés spécifiquement contre ses propres antigènes. La contre-sélection des clones B et T auto-réactifs protège de la survenue des MAI, via des mécanismes de tolérance.

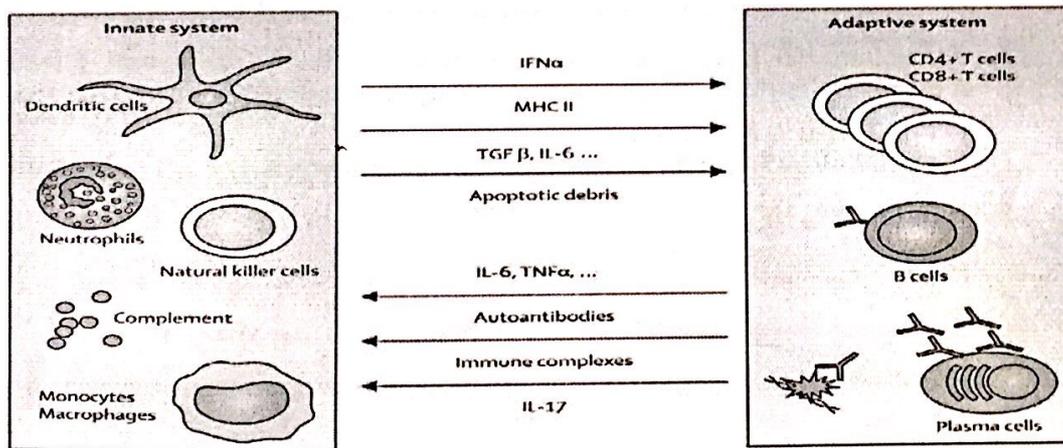


Figure 2 : Interactions entre immunité innée et adaptative dans les MAI

### 1.1 Caractéristiques des auto-antigènes

- Un peu comme pour les allergènes on ne trouve pas de caractéristique communes. (page 11)
- Ce sont des protéines comme la majorité des antigènes, mais aussi des acides nucléiques,
- Ils sont : membranaires, (souvent des récepteurs) ou solubles mais aussi intracellulaires et même intranucléaires. D'où une quasi impossibilité de les classer, parfois les épitopes des auto-antigènes sont partagés (=mimétisme moléculaire signifie que certains antigènes microbiens peuvent partager des motifs communs avec des antigènes du soi et être à l'origine de l'activation de cellules auto-réactives.).

### 1.2 Facteurs de risque de développer une MAI

- Age (plutôt adulte, jeune).
- Sexe majoritairement les femmes (pour certaines pathologies).
- Génétique : mono ou multigénique (implication particulière de HLA et du complément).
- Environnement infectieux bénéfique ou néfaste suivant les cas.
- Alimentaire.
- Médicament (MAI induites).
- Tabagisme.
- Cancer (cause ou conséquence).

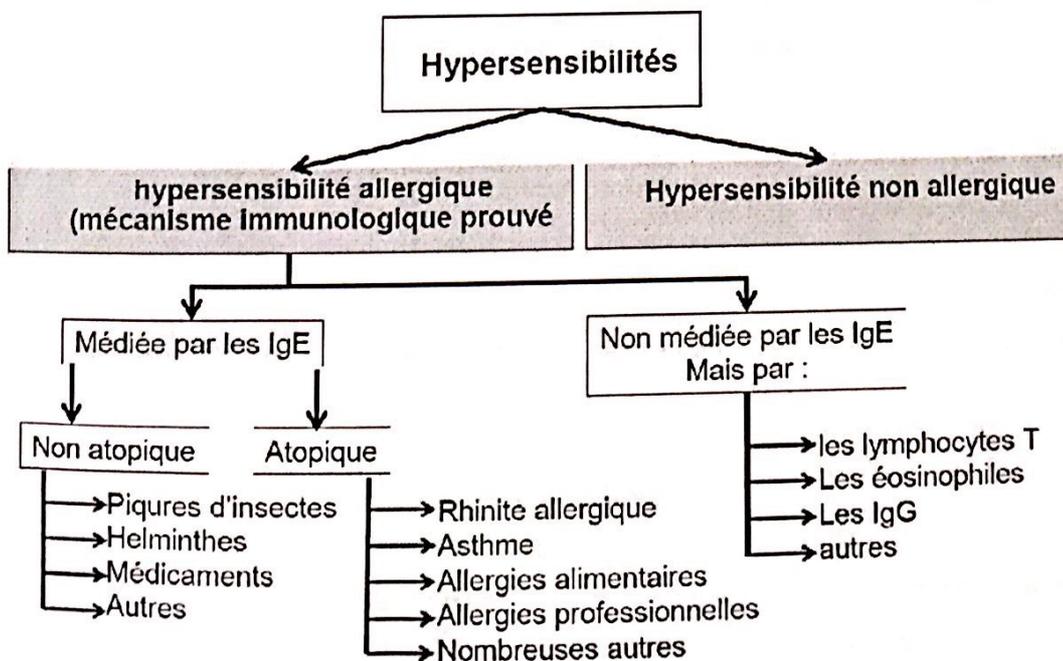
### 1.3 Exemple de MAI

Le diabète de type I est dû à des lymphocytes T dits auto-réactifs car ils ciblent des composants du corps lui-même et non des pathogènes. Ils s'attaquent alors aux cellules du pancréas produisant l'insuline. Chez ces patients diabétiques, on retrouve aussi des anticorps, appelés auto-anticorps, qui ciblent spécifiquement des constituants de ces cellules pancréatiques, ce qui entraîne leur destruction

## 2. Hypersensibilité et ses types

Réactivité particulière, immunologique ou non, d'un sujet à des molécules tolérées par la majorité des autres sujets.

### 2.1 Classification des hypersensibilités : Classification "actuelle" de Johanson



**a) Atopie :**

Prédisposition héréditaire à produire des IgE en réponse à des faibles doses d'allergènes. L'atopie est considérée comme un facteur de risque de développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate (asthme, rhino-conjonctivite (écoulement nasal, éternuements, yeux rouge, yeux ou nez qui pique, ...), dermatite (maladie de peau))

**b) Allergie :**

L'allergie (du grec « alios ergo », un autre état) est une réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques médiée par des anticorps ou par des cellules.

**2.2 Hypersensibilités faisant intervenir un mécanisme immunologique**

Gell et Coombs, en 1963, ont proposé une classification de l'hypersensibilité en quatre types (figure 5).

**a) Hypersensibilité de type 1 ou hypersensibilité immédiate :**

Type de réaction le plus souvent en cause dans l'allergie, médiée par les IgE spécifiques d'un (ou plusieurs) allergènes qui se fixent à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles, puis activent ces cellules suite à la reconnaissance de cet (ou ces) allergène(s). La rhinite et l'asthme sont les deux manifestations respiratoires associées à ce mécanisme.

**b) Hypersensibilité de type 2 ou réaction de cytotoxicité liée aux anticorps :**

Parfois observée dans les réactions médicamenteuses (ex : cytopénie médicamenteuse (déficit quantitatif d'un certain type de cellule du sang)), médiée par des IgG ou des IgM, qui reconnaissent un allergène et se fixent ensuite sur une cellule cible. L'activation du complément et une phagocytose conduisent ensuite à la destruction de la cellule cible.

**c) Hypersensibilité de type 3 ou réaction à complexes immuns :**

Un des mécanismes impliqués dans les pneumonies d'hypersensibilité (poumon de fermier par exemple), repose sur l'existence de complexes antigènes/anticorps solubles circulants qui se déposent dans certains tissus et y provoquent des lésions dues à l'inflammation et l'activation du système du complément qu'ils génèrent.

**d) Hypersensibilité de type 4 ou hypersensibilité retardée :**

Impliquée dans certaines allergies dermatologiques comme les eczémas de contact, certaines allergies médicamenteuses ou les pneumonies d'hypersensibilité où ce mécanisme intervient également, médiée par les lymphocytes T qui reconnaissent un allergène et qui contribuent ensuite à une réaction de type cytotoxique 48 à 72 heures après.

Type	I	II	III	IV
Effecteur	IgE	IgG(M)	IgG(M)	Cellules
Délais	immédiate	intermédiaire	intermédiaire	retardée
Cellules	Mastocyte basophile	(Phagocyte)	(Phagocyte)	Lympho macrophage
Médiateurs	Histamine leucotrienes	Complément	complément	cytokines
Traitement urgence	Adrénaline Anti histamine		Anti inflammatoire	corticoïdes

Figure 5 : Classification de Gell et Coombs

### 3. Hypersensibilité médicamenteuse

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques ressemblant cliniquement à de l'allergie induites par la prise d'un médicament.

#### 3.1 Définitions

a) **Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM)** regroupent les effets indésirables des médicaments qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques.

b) **Allergies médicamenteuses** peuvent être définies comme des HSM pour lesquelles un mécanisme **immunologique** clair est démontré. Les allergies médicamenteuses sont des réactions indésirables dans lesquelles les anticorps et/ ou des cellules T activées sont dirigés contre les médicaments ou contre l'un de ses métabolites.

Les réactions d'hypersensibilité font partie des effets secondaires les plus fréquents liés aux médicaments, avec une prévalence estimée à environ 10 cas pour 1000 introductions de traitement.

c) **Haptène**: cible d'un anticorps mais n'induisant de réponse que fixé sur une autre molécule

#### 3.2 Classification des HSM

Les HSM sont classifiées en immédiates ou non-immédiates/ retardées en fonction du délai d'apparition au cours du traitement :

- **Les HSM immédiates** se déclarent entre 1-6 heures après la dernière administration du médicament (survenant dans les heures qui suivent l'exposition à un médicament).

- **Les HSM non-immédiates** peuvent survenir à tout moment à partir d'une heure suivant la première administration du médicament (retardées survenant au bout de plusieurs heures, jours, voire semaines d'exposition).

a) **Les réactions d'HSM immédiate** résultent de la production d'IgE par les lymphocytes B spécifiques de l'antigène après sensibilisation (LB activées). Lors de la seconde exposition à ce

même médicament, l'antigène (probablement un complexe protéique-haptène) va spécifiquement reconnaître et se lier sur les IgE (spécifiques de l'haptène) présentes sur la surface des mastocytes et des basophiles. La fixation spécifique de l'haptène sur l'IgE stimule la dégranulation des mastocytes et basophiles induisant la libération de médiateurs préformés (par exemple, l'histamine, certaines cytokines, ...) et la production de nouveaux médiateurs (d'autres cytokines).

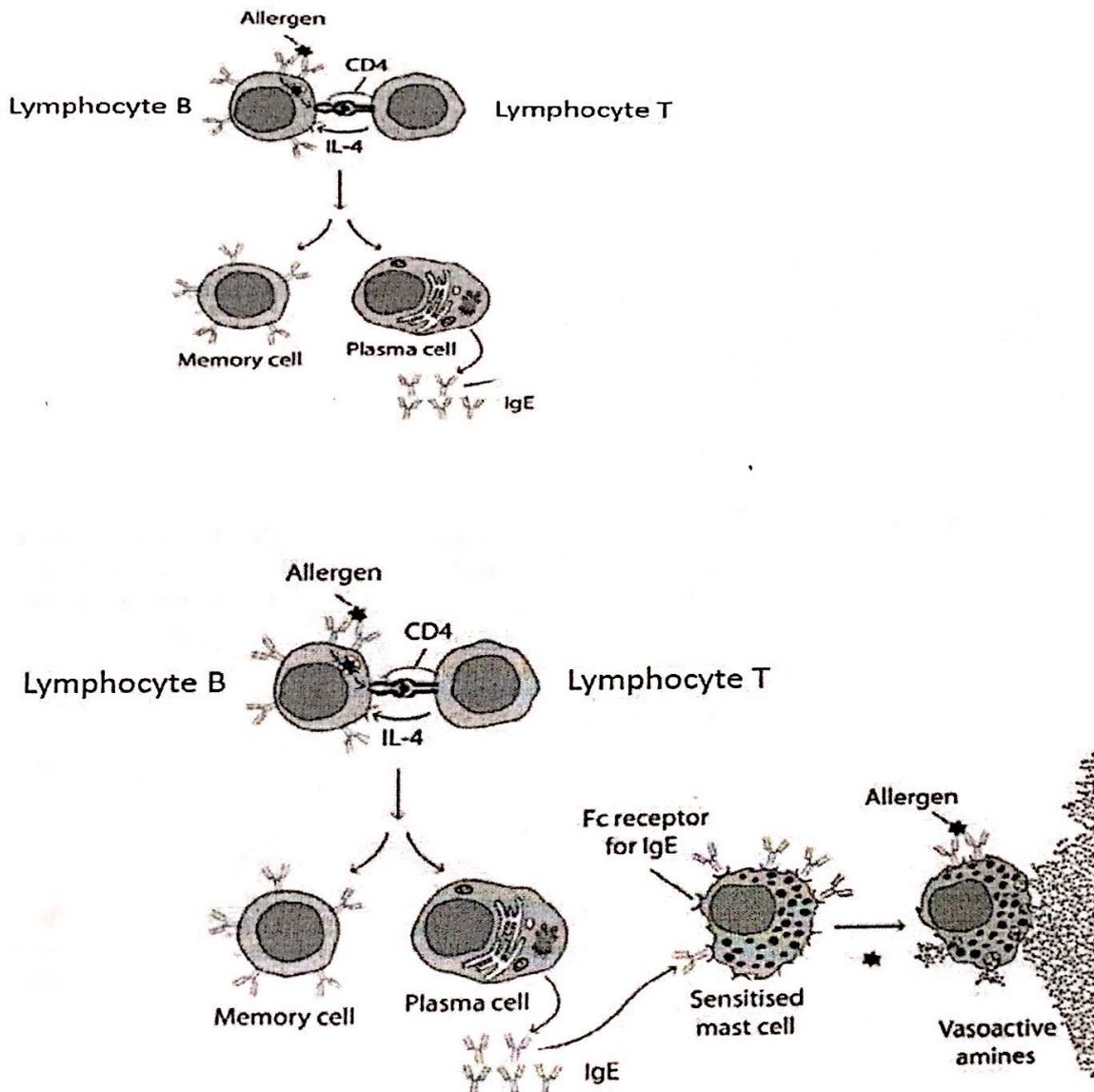


Figure 6 : Hypersensibilité immédiate (protéine, autres molécules ...)

b) **Les réactions d'HSM non-immédiate** sont principalement induites par l'action des lymphocytes T. Selon l'hypothèse de l'haptène, afin de stimuler une réaction immunitaire, un médicament doit agir en tant qu'haptène et se lier de manière irréversible à une protéine pour former un complexe antigénique. Une hypothèse alternative, le concept d'interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires, suggère que les médicaments peuvent interagir

directement avec les récepteurs immunitaires (récepteurs des cellules T ou des molécules HLA du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)) et ainsi activer les cellules T en modifiant la structure du sillon de liaison du CMH.

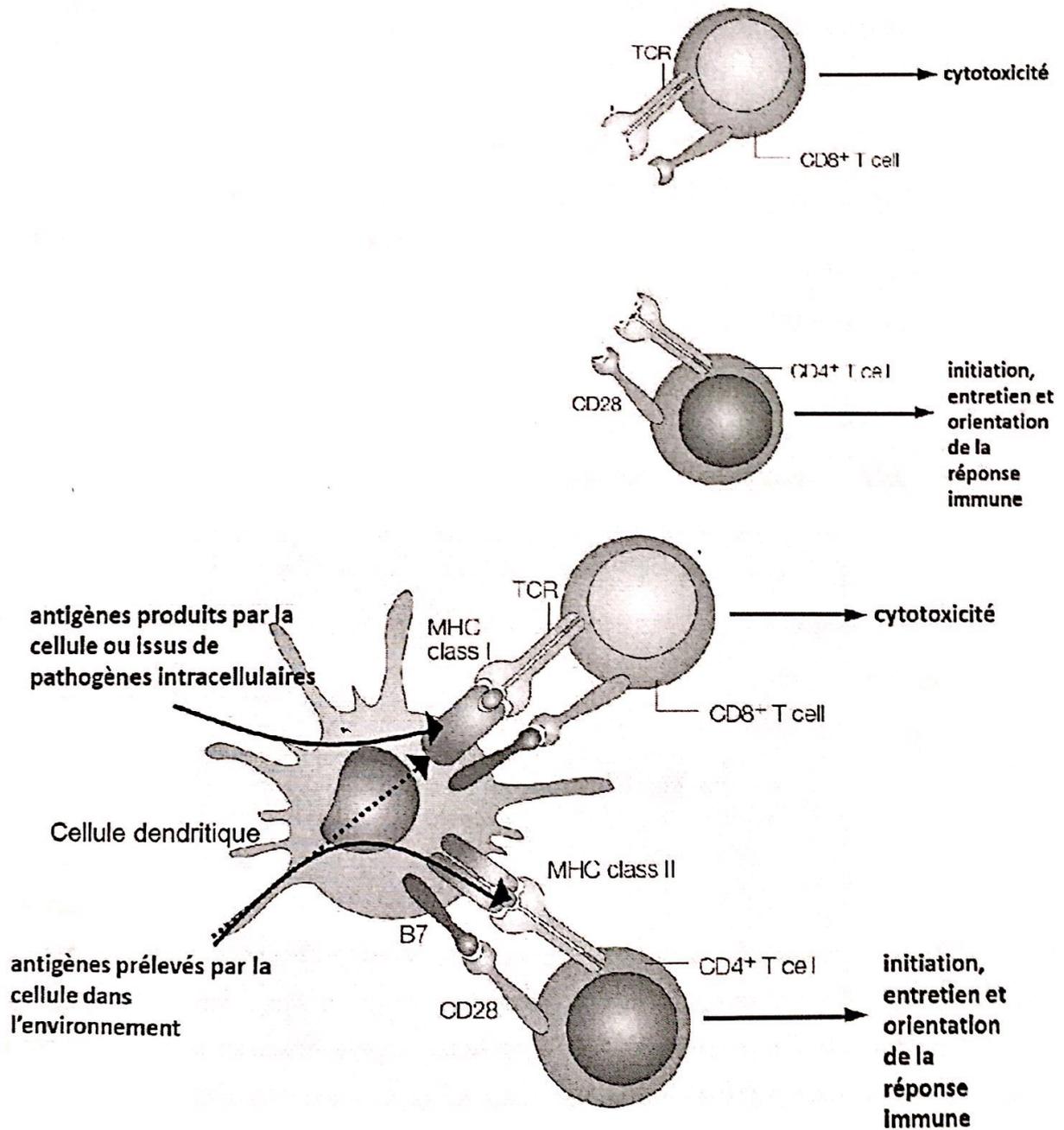


Figure 7 : Présentation d'antigènes aux lymphocytes T (origine : protéines essentiellement)

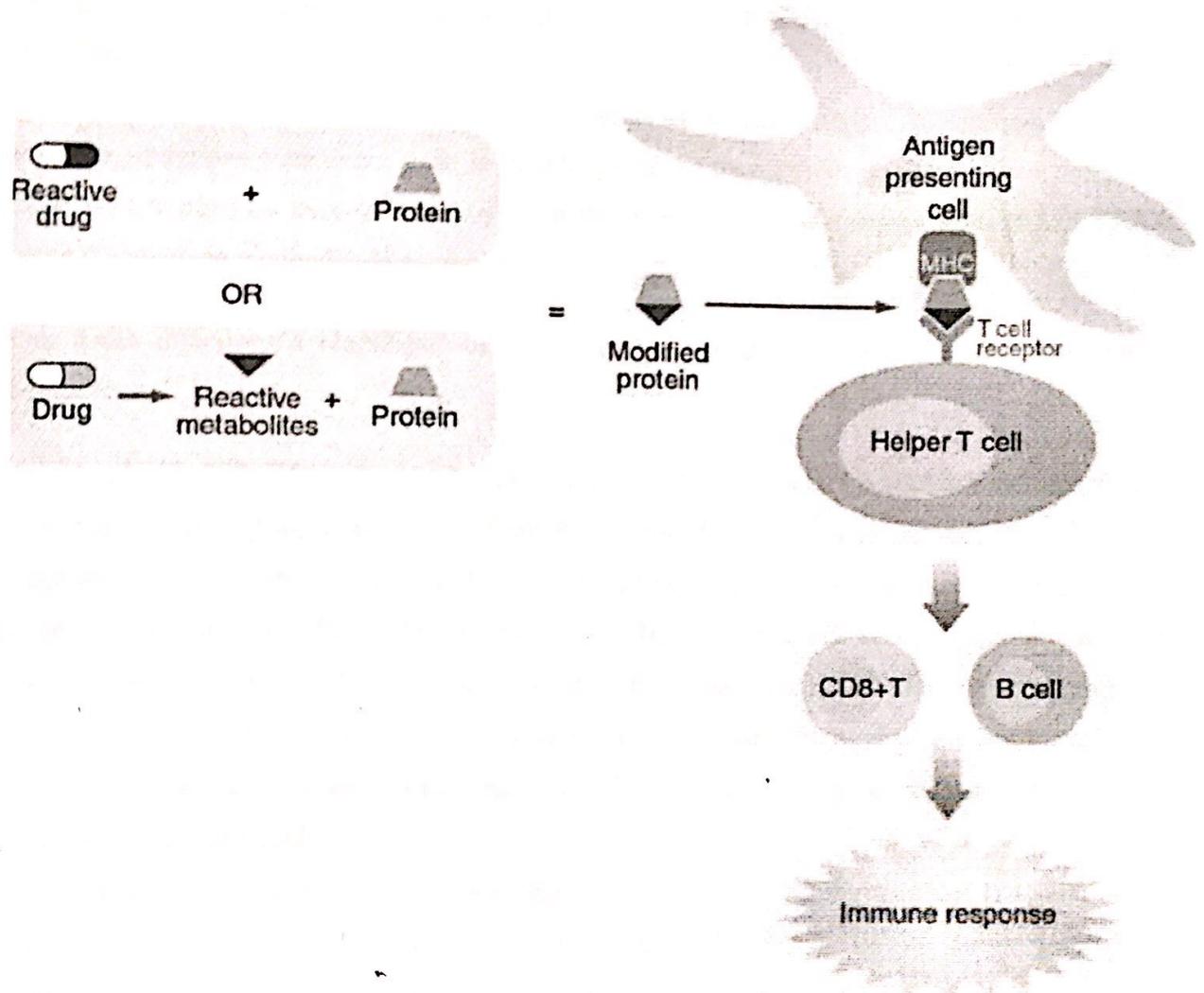


Figure 8 : théorie de l'Haptène

#### 4. Déficiets Immunitaires

##### 4.1 Définition

Le système immunitaire (SI) est composé d'éléments cellulaires et humoraux dont la fonction est de défendre l'organisme contre les agents pathogènes et le développement d'infections. Le système immunitaire est soumis à une régulation complexe, dont l'altération ou anomalie peut conduire à un défaut de fonction (déficiets immunitaires), un excès de fonction (maladies auto-immunes, maladies auto-inflammatoires et allergies), ou les 2 à la fois. Les déficiets immunitaires (DI) comprennent un vaste ensemble d'affections du système immunitaire pouvant associer à des degrés variables une susceptibilité accrue aux infections et des manifestations immuno-pathologiques : allergie, inflammation, auto-immunité, lymphoprolifération, tumeurs malignes.

##### 4.2 Classification des déficiets immunitaires : primitifs et secondaires, innés, adaptatifs (B ou T)

Les déficiets immunitaires peuvent être primitifs, d'origines génétiques, ou secondaires, acquis.

Ils peuvent toucher le système immunitaire inné (complément, phagocytes, lymphocytes NK) ou adaptatif (lymphocytes B et/ou T).

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les déficits immunitaires primitifs résultent de mutations interférant avec le développement (absence d'une ou plusieurs lignées du système immunitaire) ou avec la fonction des différentes cellules du système immunitaire (défaut ou excès d'activation, anomalie de migration).

Face à des infections à répétition notamment chez l'enfant, se pose la question d'un déficit immunitaire.

Il existe plus de 200 déficits immunitaires primitifs (DIP) différents. Ce sont des maladies liées à des anomalies génétiques, dues au dysfonctionnement de certaines composantes du système immunitaire (principalement les cellules et les protéines), le plus souvent à des déficits enzymatiques responsables d'arrêt de maturation de la lignée lymphoïde et/ou myéloïde. On estime qu'environ une personne sur 5000 est atteinte d'un DIP, cependant certains DIP sont beaucoup plus rares que d'autres. Certains déficits immunitaires sont relativement bénins, quand d'autres sont sévères. Les déficits les plus sévères se manifestent dès la naissance. Les autres peuvent se déclarer plus tard, même à l'âge adulte.

Par ailleurs, comme la régulation du système immunitaire est impliquée dans la tolérance aux antigènes du soi, aux antigènes de l'environnement (allergènes), de la surveillance de la transformation maligne des cellules, les DIP peuvent s'associer ou se révéler par des affections auto-immunes, de l'allergie et des cancers (10 à 200 fois plus fréquents que dans la population générale).

On distingue :

- les Déficiets primitifs de l'Immunité Humorale qui représentent 70 % des DIP,
- les Déficiets primitifs de l'Immunité Cellulaire qui en représentent 15 %, avec le plus souvent une composante humorale : Déficiets immunitaires combinés.
- les Déficiets primitifs de l'Immunité Non Spécifique ou Immunité Innée (en particulier des anomalies de la phagocytose (cellules phagocytaires : PN, macrophages) et des déficits en complément), Ces déficits sont surtout responsables d'infections répétées.
- Il existe aussi des déficits immunitaires secondaires (acquis) :
  - associés à d'autres affections : l'exemple le plus célèbre est le **SIDA** (qui est un déficit immunitaire acquis, causé par un virus (HIV) qui détruit les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les macrophages qui portent le co-récepteur CD4), **hémopathies malignes** (maladies du sang) est un autre exemple d'affections.
  - ou déficits immunitaires secondaires associés aux traitements immunosuppresseurs.

## 5. Immunothérapie

L'immunothérapie repose sur l'utilisation du système immunitaire pour combattre une maladie.

### 5.1 Immunothérapie dans le cancer

Aujourd'hui, l'immunothérapie s'impose comme l'approche la plus prometteuse dans le traitement des cancers. Les traitements développés agissent en stimulant le système immunitaire du patient pour que celui-ci identifie et détruise les cellules cancéreuses présentes dans l'organisme.

Pour se développer les cellules cancéreuses ont nécessairement besoin d'échapper au système immunitaire. Cela signifie qu'en stimulant le système immunitaire il est possible de contrecarrer le développement de ces cellules. C'est le principe de l'immunothérapie anti-cancéreuse ou immunoncologie

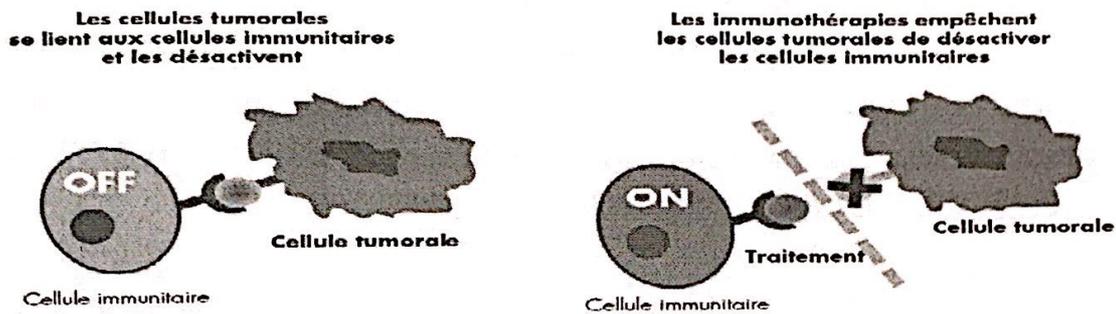


Figure 9 : principe de l'immunothérapie anti-cancéreuse

### Objectifs de l'immunothérapie dans le cancer

- Aide à reconnaître les cellules tumorales comme non soi
- Stimuler la réponse immunitaire
- Lever de l'inhibition du système immunitaire qui contrôle la croissance tumorale
- stimuler les LT pour détruire les cellules tumorales

### 5.2 Immunothérapie dans le SIDA

Contre le cancer, l'immunothérapie fait ses preuves depuis plusieurs années maintenant. Les chercheurs semblent envisager cette stratégie thérapeutique dans la lutte contre le VIH/SIDA. Le VIH est un virus qu'aucun traitement antirétroviral n'a permis à ce jour d'éliminer totalement de l'organisme. Toutefois, chez certains patients infectés, des anticorps particuliers ont été identifiés pour leur capacité à bloquer la réplication de très nombreuses souches de virus.

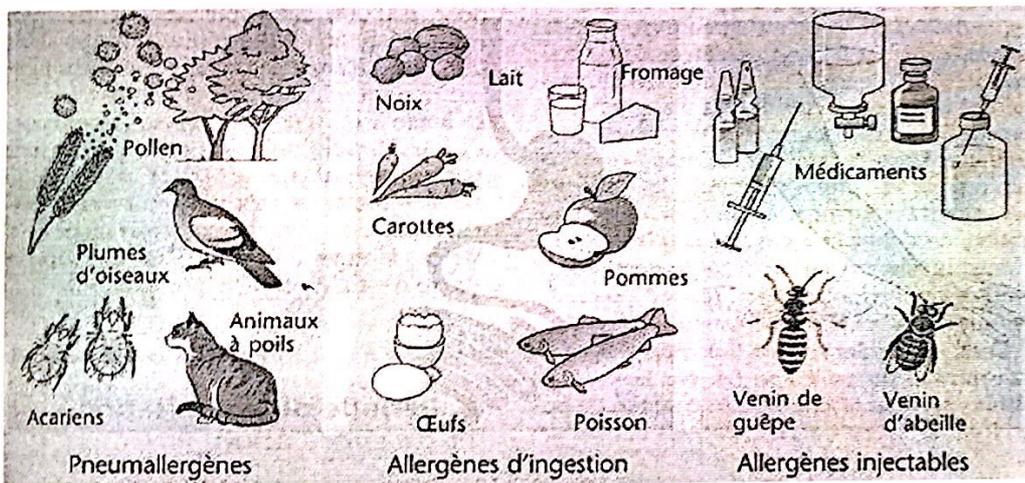
L'objectif de l'immunothérapie est de rétablir l'immunité des lymphocytes T CD8, ces cellules vont retrouver leur activité cytotoxique, c'est-à-dire qu'elles vont pouvoir à nouveau détruire les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus. Dans le cadre de l'infection par le VIH, les cellules infectées sont les lymphocytes T CD4. Il est possible alors que l'immunothérapie augmente la destruction des lymphocytes T CD4 (infectées par le VIH) par les lymphocytes T CD8. Cette

destruction va provoquer la libération dans le sang du patient de particules du VIH (jusque-là contenues dans les lymphocytes T CD4) et peut conduire à une augmentation de la charge virale VIH sanguine. Il est donc également possible que l'immunothérapie joue un rôle sur l'élimination d'une partie du réservoir du VIH. Il est important de préserver le rôle des CD8 et des CD4 dans l'infection par le VIH.

### 5.3 Immunothérapie dans l'allergie

L'allergie constitue une réponse démesurée du système immunitaire à au moins un antigène (que l'on nomme alors allergène) et qui, autrement, est inoffensif. Certains allergènes sont retrouvés dans les aliments, alors que d'autres sont transportés dans l'air (aéroallergènes). Parmi ces derniers figurent le pollen d'herbes ou d'arbres, les fèces d'acariens et les squames d'animaux qui sont connus pour causer une rhinite allergique, une conjonctivite allergique ou une rhino-conjonctivite allergique.

**Allergènes :** antigènes capables d'induire une réaction d'hypersensibilité.



### Allergènes saisonniers (Calendrier pollinique)

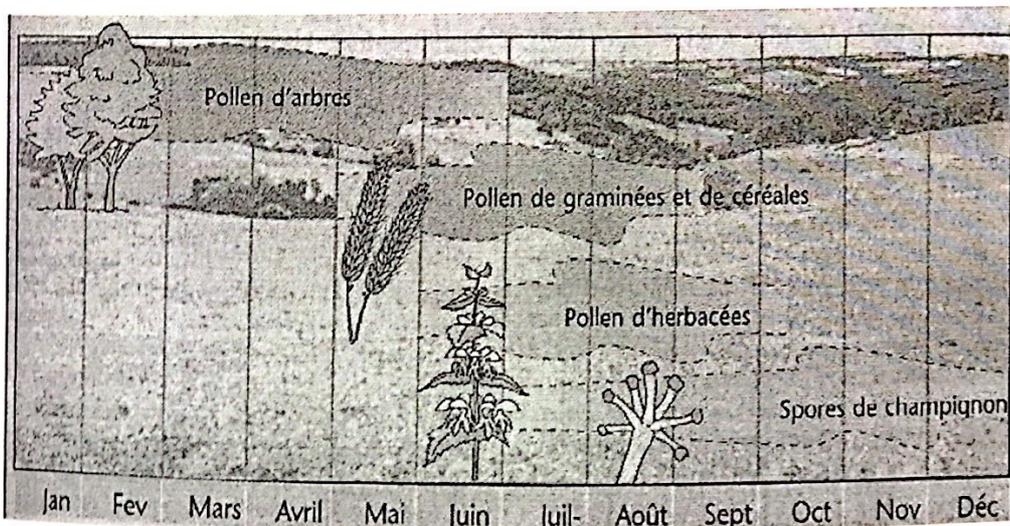


Figure 4 : Différents types d'allergènes

## LAOUFI H

Lorsque ni l'évitement de l'aéroallergène ni une pharmacothérapie (à base d'antihistaminiques, par exemple) ne suffisent à contrôler les symptômes des allergies respiratoires, on peut avoir recours à un traitement qui vise à rendre l'organisme tolérant à l'allergène en question. Il s'agit de l'immunothérapie, soit par voie sous-cutanée (ITSC), soit par voie orale, comme c'est le cas de l'immunothérapie sublinguale (ITSL).

Cette dernière consiste à placer, sous la langue et à une certaine fréquence, un ou plusieurs allergènes sous forme liquide (gouttes) ou solide (comprimés) afin que le système immunitaire y devienne de moins en moins sensible. L'ITSL représente un traitement de désensibilisation qui est plus simple que l'ITSC.

L'immunothérapie spécifique consiste à administrer de façon discontinue des doses croissantes d'un vaccin allergénique à un patient allergique dans le but de diminuer les symptômes et les besoins médicamenteux nécessaires au contrôle de la maladie lors des expositions allergéniques ultérieures.