

Peut-on rappeler ce qu'est une maladie auto-immune ?

Il s'agit d'une réponse immunitaire anormale dirigée contre des constituants de l'organisme, quels qu'ils soient. On parle de « spécificité autoréactive » des acteurs du système immunitaire. Ces acteurs, notamment des cellules – des lymphocytes T – et des anticorps, patrouillent partout. Quand les composants du soi qu'ils reconnaissent sont circonscrits, par exemple, à un tissu, la maladie reste limitée à un organe. Au contraire, lorsque les déterminants de l'auto-immunité sont disséminés, la pathologie est systémique.

Un exemple ?

Prenons le cas du lupus. Une des grandes caractéristiques de la maladie consiste en des anticorps anti-ADN. Lorsque ces protéines rencontrent de l'ADN, ils s'assemblent en de gros complexes moléculaires qui se déposent dans les vaisseaux sanguins, créant des vascularites, ou dans les reins, conduisant à une néphrite lupique.

D'où vient cet ADN ?

Beaucoup de cellules meurent et libèrent ainsi de l'ADN dans le sang ou les tissus. C'est là que les anticorps les reconnaissent. Normalement, quand une cellule s'autodétruit par apoptose, les fragments qui en résultent sont pris en charge par des cellules phagocytaires et disparaissent. Mais dans le lupus, parmi les mécanismes impliqués figure un défaut de phagocytose de ces corps apoptotiques qui entraîne une accumulation de matériel, lequel devient alors accessible à la réponse immunitaire et, en particulier, aux anticorps anti-ADN.

La présence d'anticorps autoréactifs (ou autoanticorps) est-elle systématique dans les maladies auto-immunes ?

Elle est souvent utilisée comme marqueur, mais n'est pas forcément associée au développement de la pathologie. Paradoxalement, nous fabriquons tous des anticorps ou des lymphocytes T autoréactifs, et dans une proportion non négligeable. Ainsi, on estime que la moitié des lymphocytes T qui sortent du thymus sont dotés d'une autoréactivité plus ou moins importante, et cela vaut autant pour les jeunes que pour les adultes, chez qui cet organe conserve une activité résiduelle. Tout le monde vit avec des lymphocytes T à autoréactivité intermédiaire ! Puisque les maladies auto-immunes affectent environ 5 % de la population, on en déduit que des mécanismes particuliers, réunis sous le nom de « tolérance périphérique », régulent ces lymphocytes autoréactifs, ainsi que les autoanticorps, d'ailleurs.

L'auto-immunité se traduirait plus par une susceptibilité aux infections que par l'attaque de nos tissus

Quel serait le rôle de cette autoréactivité modérée ?

On peut y voir un mécanisme de régulation de la réponse immunitaire. Par exemple, au moment d'une infection, l'organisme produit beaucoup d'interféron pour mettre en branle le système de défense, mais son emballement pourrait être maîtrisé par des anticorps anti-interféron. Tout est affaire d'équilibre, et, dans ce cadre, un taux trop important de ces anticorps anti-interféron neutraliserait la réponse antivirale. Ainsi, l'auto-immunité se traduirait plus par une susceptibilité aux infections que par l'attaque de nos tissus.

Un bon exemple est donné par le syndrome d'immunodérégulation, de polyendocrinopathie et d'entéropathie lié au chromosome X (le syndrome IPEX). Parmi les lymphocytes T, ceux dits « régulateurs » contrôlent l'activité de ceux dits « effecteurs », c'est-à-dire qui ont une fonction immunitaire directe (mémoire, cytotoxique...). La reconnaissance entre les deux types de lymphocytes T est essentiellement autoréactive : les régulateurs qui reconnaissent des déterminants du soi pourront inhiber l'activation des effecteurs autoréactifs reconnaissant les mêmes déterminants.

Le syndrome IPEX, une pathologie auto-immune extrêmement sévère, est lié à des déficits de production des lymphocytes T régulateurs, à la suite notamment des mutations d'un gène de facteur de transcription, le gène *FOXP3*. La maladie se déclare dès la première année de vie, voire dès la naissance, parfois même *in utero*. Elle se traduit par un diabète et surtout une attaque des cellules du système digestif ayant pour conséquence des diarrhées dramatiques parfois fatales. Ainsi, une absence de lymphocytes T régulateurs qui reconnaissent les déterminants du soi conduit à une auto-immunité précoce, presque généralisée.

Un autre exemple est à chercher dans les maladies endocrines, le diabète, l'attaque des surrénales, la thyroïdite... cette dernière étant probablement chez la femme adulte une des pathologies auto-immunes les plus fréquentes. Parmi les différentes hypothèses expliquant pourquoi les organes qui produisent des hormones sont particulièrement touchés, l'une stipule que la fonction physiologique de ces molécules, notamment la stimulation du système immunitaire, est équilibrée par une réponse autoréactive. On peut tout à fait imaginer que des autoanticorps ou des lymphocytes T autoréactifs permettent de contrôler le niveau de production de ces hormones.

Le lupus, le syndrome IPEX et ces maladies endocrines sont des pathologies assurément auto-immunes. Mais pour d'autres, on ne fait que le soupçonner.

Une définition des maladies auto-immunes est liée à la présence d'autoanticorps connus