

LE POURQUOI ET LE COMMENT
DE L'AUTO-IMMUNITÉ

Pierre Youinou ^{a,*}, Yves Renaudineau ^a

Résumé

Le processus auto-immun résulte d'une rupture des mécanismes du maintien de la tolérance vis-à-vis des auto-antigènes. De multiples facteurs, innés et acquis, ont été incriminés. Cette rupture de tolérance se traduit par une sélection et un maintien des lymphocytes B et T auto-réactifs. C'est ainsi que des auto-anticorps de forte affinité, des complexes immuns ou des lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs peuvent contribuer à la symptomatologie clinique.

Maladies auto-immunes – réponse immunitaire – rupture de tolérance – lymphocytes – auto-anticorps.

Summary : The “why” and the “how” of autoimmunity

Autoimmunity results from a break down of mechanisms responsible for maintaining tolerance to self-antigens. Multiple factors, innate and acquired, have been implicated. This tolerance break-down conducts to the selection and to the rescue of autoreactive B and T lymphocytes. Then, high-affinity autoantibodies, immune complexes and autoreactive cytotoxic T lymphocytes may contribute to the clinical symptomatology.

Autoimmune diseases – immune response – tolerance break down – lymphocytes – autoantibodies.

^a Laboratoire d'immunologie
Centre hospitalier universitaire – B.P. 824
29609 Brest cedex

* Correspondance
youinou@univ-brest.fr

article reçu le 7 janvier, accepté le 12 avril 2006.

© Elsevier SAS.

1. Introduction

L'auto-immunité résulte de l'immunisation d'un organisme contre ses propres constituants. Pourtant, le plus normal d'entre nous possède les lymphocytes B et/ou les lymphocytes T qui en sont responsables. Comme leur dévergondage se solde par des auto-anticorps et/ou par des cellules cytotoxiques auto-réactives, il est évident que ces effecteurs sont tenus en respect par plusieurs systèmes de contrôle. La situation devient pathologique si des agents aussi dangereux qu'auto-anticorps et cellules auto-réactives s'en affranchissent. C'est l'éventualité qui correspond à la notion d'auto-immunité agressive, le seul contexte qui permette à des maladies auto-immunes (MAI)

ABRÉVIATIONS

BCR	: B cell receptor
CG	: centre germinatif
CI	: complex immun
CMH	: complexe majeur d'histo-compatibilité
CPA	: cellule présentatrice d'antigènes
CSF	: colony-stimulating factor
FR	: facteurs rhumatoïdes
G	: granulocyte
GM-CSF	: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GR	: globules rouges
HLA	: human leucocyte antigen
HSP	: heat shock proteins
IL	: interleukine
INF	: interféron
LED	: lupus érythémateux disséminé
LLC	: leucémie lymphoïde chronique
LPS	: lypopolysaccharides
MAI	: maladie auto-immunes
PR	: polyarthrite rhumatoïde
RAG	: recombination activating genes
SRH	: système réticulo-histiocytaire
SSA	: sicca syndrome a
TCR	: T cell receptor
TNF	: tumor necrosis factor
TSH	: thyreo-stimulin-hormone
VEB	: virus d'Epstein-Barr
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine

de se développer. Effectivement, quand Donath et Landsteiner [10] ont osé imputer certaines manifestations pathologiques (l'hémogloburie paroxystique au froid) au premier auto-anticorps d'une longue série, ce fut une révolution !

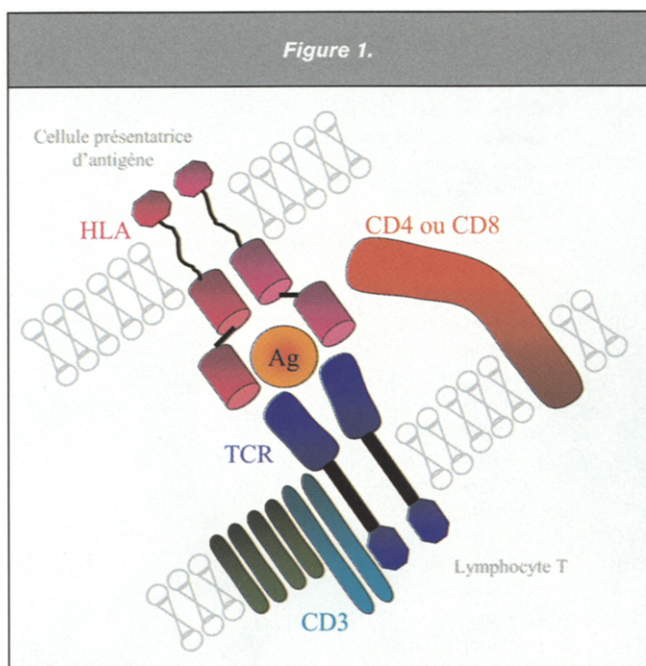
Ivan Roitt [19] a classé en deux catégories les MAI qui en résultent : d'une part, les affections spécifiques d'organe (comme la myasthénie, le pemphigus, les anémies hémolytiques auto-immunes, AHA, le diabète juvénile insulino-dépendant, et la thyroïdite d'Hashimoto) ; de l'autre, les affections non spécifiques d'organe (comme le lupus érythémateux disséminé [LED], le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde [PR]). Il est logique d'incriminer les antigènes de l'organe cible dans le déclenchement des troubles du premier type, alors que, dans celui des troubles du second, c'est forcément le système immunitaire que l'on doit suspecter.

Dans un cas comme dans l'autre, la tolérance au « soi » vole en éclats. Trois conditions doivent être remplies pour que cette rupture soit consommée. De multiples facteurs la déclenchent (l'étiologie), leurs effets se pérennisent (la physiopathologie) et des dommages sont occasionnés (la pathogénie). Aussi, d'innombrables facteurs ont-ils été accusés de favoriser de tels troubles. Au départ, on distingue les influences acquises et leurs fondements innés. Plus tard, les dévoiements de la physiologie empêchent la tolérance immunologique de s'exercer. Au bout du compte, des lésions se développent dévoilant l'effet pathogène des derniers acteurs de la cascade.

2. Les concepts élémentaires

2.1. Traitement de l'antigène avant sa présentation

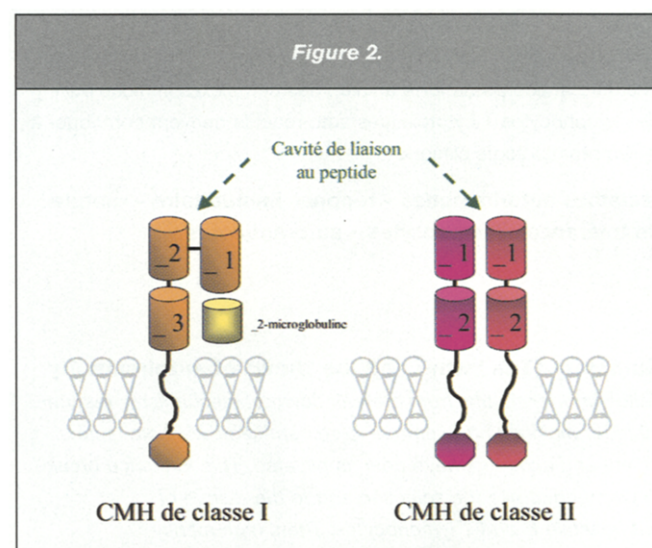
La réponse immunitaire dépend des rapports que deux systèmes de reconnaissance entretiennent l'un avec l'autre (figure 1). Du côté de la cellule présentatrice d'antigènes (CPA), s'activent les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans lesquelles se sont



Les molécules HLA transportent les peptides résultant du débitage de l'antigène à la surface de la cellule présentatrice d'antigène et le tendent au *T cell receptor* (TCR) d'un lymphocyte T. Ce TCR est flanqué d'une molécule CD4 sur les T auxiliaires, mais c'est une molécule CD8 sur les T suppresseurs et sur les T cytotoxiques.

coulés les peptides qui persistent après le débitage de l'antigène. De l'autre côté, celui de la cellule effectrice, s'activent des récepteurs d'antigènes, les immunoglobulines de membrane du *B cell receptor* (BCR) s'il s'agit d'un lymphocyte B, les hétérodimères $\alpha\beta$ du *T cell receptor* (TCR) si c'est un lymphocyte T.

Le scénario est toujours le même. Les reliquats de protéine sont rétro-cédés aux lymphocytes T par les molécules du CMH (figure 2). On distingue les molécules *human leukocyte antigen* (HLA) de classe I préposées aux auto-antigènes sur la totalité des cellules de l'organisme, et les molécules HLA de classe II chargées des exo-antigènes à la surface des seules CPA. Elles sont toutes extraordinairement polymorphes. Les structures de classe I unissent une glycoprotéine α formée de trois domaines à l'immuable β 2-microglobuline par une liaison non covalente. Le polymorphisme du complexe se réduit donc à une ou plusieurs zones d'hypervariabilité situées de préférence dans le domaine le plus externe de la chaîne α . En revanche, les molécules HLA de classe II se présentent sous la forme d'hétérodimères associant deux chaînes, α et β , pourvues de deux domaines. La première est relativement constante, la seconde extrêmement variable. En effet, c'est là que se trouvent la majorité des déterminants allotypiques, ceux qui font la différence entre une molécule HLA-DR1 par exemple, et une molécule HLA-DR5 par exemple.



Molécules HLA de classe I (la chaîne α est formée de trois domaines et associée à une chaîne de β 2-microglobuline) et molécules HLA de classe II (hétéro-dimères unissant une chaîne α 1/ α 2 à une chaîne β 1/ β 2). La cavité de liaison au peptide figure de part et d'autre.

Trois observations permettent d'appliquer ces notions au cas particulier de l'auto-immunité. D'abord, si un lymphocyte B capte un antigène, c'est par ses immunoglobulines de membrane. Il peut évidemment provenir du soi et les auto-peptides qui en dérivent être pris en charge par des molécules HLA de classe II, et non par des molécules HLA de classe I, comme le prévoit la règle. Ensuite, l'excès d'expression des molécules HLA propre à toute MAI désynchronise la synthèse des molécules de classe II de celle des chaînes invariantes, les secondes étant censées assurer le contrôle des premières. Ce débordement de la synthèse des molécules HLA les émancipe : il n'y a plus de contrôle. Ce qui leur permet de charger des auto-antigènes, et non pas des exo-antigènes comme d'habitude. Enfin, les glycoprotéines de la membrane de la cellule, comme les substances qu'elle synthétise et sécrète, peuvent, elles aussi, être apprêtées par des molécules HLA de classe II, bien qu'il s'agisse d'auto-antigènes authentiques, cette fois encore.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7665864>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7665864>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)