

Radio France / Christophe Abramowitz

Partenariat avec France Inter
Retrouvez ce dossier dans « La tête au carré » de Mathieu Vidard.

LUNDI 15 AVRIL.

© iStock

MALADIES AUTO-IMMUNES :

quand le corps se retourne contre lui-même

Les maladies auto-immunes 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. **Mieux comprendre les mécanismes en cause est indispensable au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.**

— PARRAIN : PR PATRICK BLANCO —

Quelques données d'épidémiologie



Plus de **80** maladies auto-immunes sont recensées.



Elles touchent **5 à 8 %** de la population mondiale



C'est le **3^e** groupe de maladies les plus fréquentes après les cancers et les maladies cardiovasculaires.



8 patients sur 10 sont des femmes.

Source : Inserm

Le système immunitaire, avec sa diversité de cellules, d'**anticorps** et autres molécules, est le rempart indispensable de notre organisme contre les virus, bactéries et parasites. Il arrive que ce système se dérègle et engendre une pathologie. Il peut réagir de façon excessive contre un agent extérieur non pathogène et déclencher une allergie,

par exemple. Au contraire, il peut ne pas être assez réactif face aux microbes : on parle alors de déficit immunitaire (d'origine génétique, ou bien acquise comme le sida).

Enfin, il arrive que le système immunitaire se « retourne » contre des constituants normaux du corps et qu'il les détruit : c'est une maladie auto-immune. « *Il en existe une grande variété, plus ou moins chroniques. Selon la cible attaquée,*

un tissu ou un organe précis (pancréas, foie, articulations...) ou l'ensemble du corps, on parle de maladie auto-immune d'organe ou de maladie auto-immune systémique. Les symptômes sont donc extrêmement divers. Et pour une même maladie, ils peuvent aussi fortement varier d'un patient à l'autre », explique le Pr Jean Sibilia, du CHU de Strasbourg. Ce sont des maladies aussi diverses que le diabète de type I, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou la sclérose en plaques, par exemple.

Une perte de tolérance immunitaire

Naturellement, le système immunitaire tolère les composants de notre corps (cellules, ADN...). Cela lui permet de distinguer le « soi » du « non-soi » (cf. infographie p. 23), et ainsi

PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD :

trouble de la circulation sanguine au niveau des pieds et des mains, le plus souvent sans gravité. C'est aussi très souvent la première manifestation clinique de la sclérodémie.

ANTICORPS :

protéine qui détecte et neutralise les agents pathogènes de manière spécifique.



3 QUESTIONS AU PARRAIN DU DOSSIER

PR PATRICK BLANCO

Chef du service
d'immunologie et immunogénétique,
CHU Bordeaux

Beaucoup de recherches portent aujourd'hui sur la sclérodémie. Pourquoi ?

C'est une maladie auto-immune systémique (qui touche tout l'organisme, NDLR), et contre laquelle nous sommes assez démunis si elle n'est pas diagnostiquée tôt. Elle provoque une fibrose, c'est-à-dire un épaississement et une rigidification des tissus au niveau de la peau, des poumons, du tube digestif, des reins, du système cardiovasculaire... Les symptômes sont très variables d'un malade à l'autre.

Comment est-elle diagnostiquée ?

Les premiers symptômes sont peu spécifiques, ce qui induit souvent un retard de diagnostic très dommageable pour le patient. Néanmoins, un **phénomène de Raynaud** inexpliqué doit alerter tout médecin et conduire à la prescription d'examen complémentaires. Une simple prise de sang permet notamment de rechercher la présence d'anticorps spécifiques : il en existe au moins trois types, permettant de définir des sous-groupes de patients avec des formes différentes de la maladie. Certains anticorps permettent également d'apporter des informations pronostiques, notamment sur la vitesse d'évolution de la fibrose.

Sur quoi repose la prise en charge ?

Depuis une dizaine d'années, on dispose de traitements permettant d'éviter une atteinte de l'artère pulmonaire : s'ils sont mis en œuvre assez tôt, cela améliore considérablement le pronostic vital des malades. Par ailleurs, des médicaments ciblant spécifiquement le système immunitaire peuvent être efficaces à condition d'intervenir avant ou pendant la grosse poussée initiale de la maladie. Là encore, cela sous-entend un diagnostic précoce. Malheureusement, contre la fibrose elle-même, nous n'avons aucun traitement et c'est là-dessus que se concentrent aujourd'hui les recherches : il s'agit de mieux comprendre ce phénomène et d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

d'attaquer et d'éliminer les agents pathogènes mais aussi de réagir lorsque ces composants du « soi » sont défaillants. Parmi les acteurs du système immunitaire, on retrouve les lymphocytes B, qui produisent les anticorps, et les lymphocytes T, qui s'attaquent aux microbes, les détruisent et produisent par ailleurs des molécules qui favorisent l'**inflammation** comme les cytokines. L'inflammation est l'une des premières réponses du système immunitaire contre une infection : elle permet en effet d'établir une barrière efficace contre la dissémination d'éventuels agents infectieux.

« Il existe une vingtaine de points de contrôle du système immunitaire, détaille le Pr Sibilgia. Il suffit qu'un seul soit perturbé massivement ou, le plus souvent, que plusieurs défaillances surviennent en différents points, pour qu'une maladie auto-immune survienne. Et pour chaque maladie, ces dysfonctionnements sont spécifiques. » Par exemple, le diabète de type I est dû à des lymphocytes T dits auto-réactifs car ils ciblent des compo-

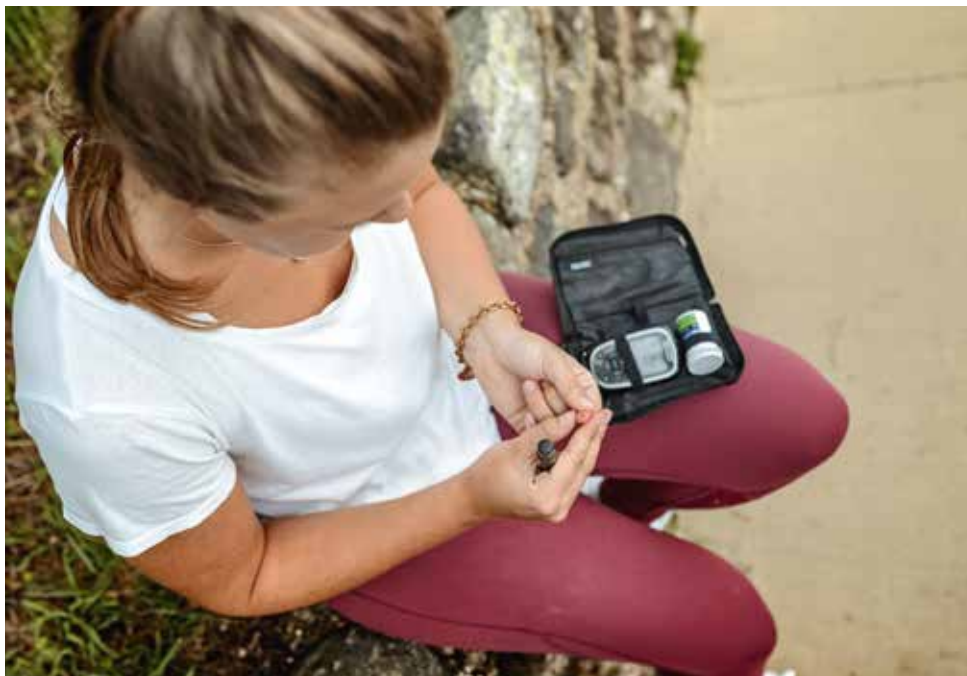
« Dans la très grande majorité des cas, il est impossible de déterminer l'origine d'une maladie auto-immune. »

Pr Sibilgia, CHU de Strasbourg

sants 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. Dans la polyarthrite rhumatoïde, des auto-anticorps aussi sont impliqués mais, cette fois, dans la destruction du cartilage ; on constate également une activité insuffisante des lymphocytes T dits régulateurs, qui sont indispensables au maintien de la tolérance immunitaire. Dans le lupus systémique, il s'agit d'une production anormale d'anticorps dirigés contre les constituants du noyau des cellules responsables d'inflammation dans différents organes (peau, cœur, nerfs, etc.).

De multiples facteurs impliqués

« Dans la très grande majorité des cas, il est impossible de déterminer l'origine d'une maladie auto-immune car elle associe des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux », explique le Pr Sibilgia. Du côté de l'hérédité, on retrouve souvent des prédispositions, c'est-à-dire des particularités génétiques qui

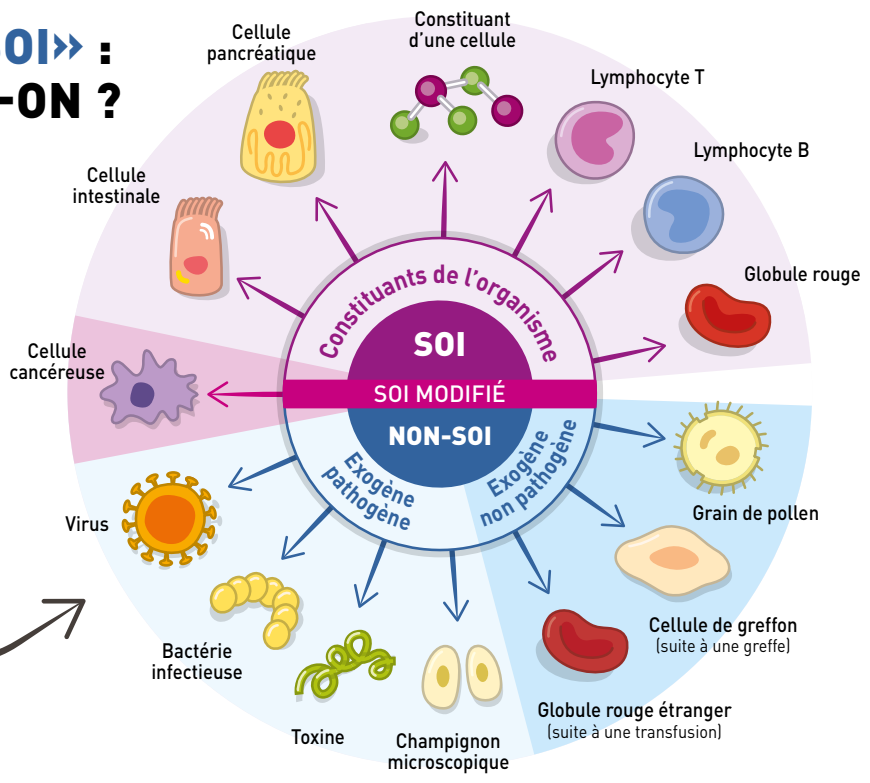
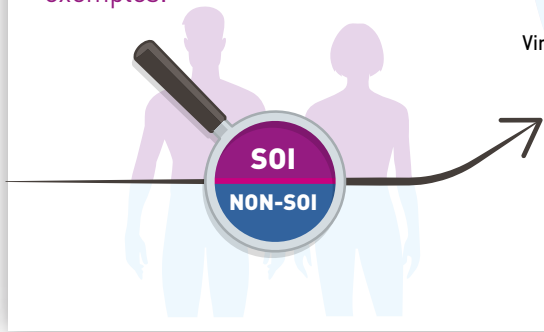


→ **Le diabète de type I** est dû à des lymphocytes T dits auto-réactifs car ils ciblent des composants du corps lui-même et non des pathogènes. Ils s'attaquent alors aux cellules du pancréas produisant l'insuline. Dans cette maladie, le patient contrôle régulièrement son taux de glucose dans le sang grâce à un lecteur de glycémie (cf. photo).

© iStock

«SOI» ET «NON-SOI» : DE QUOI PARLE-T-ON ?

Notre système immunitaire s'éduque progressivement à reconnaître le "soi" du "non-soi": il tolère les constituants normaux de l'organisme tout en étant capable de reconnaître et d'attaquer les agents extérieurs et pathogènes, voire même un constituant du « soi » défaillant, comme c'est le cas d'une cellule cancéreuse. En voici quelques exemples.



© Lorenzo Timon

augmentent le risque d'être atteint. Le plus souvent, il s'agit de mutations qui affectent les gènes du CMH, un complexe de protéines qui permet à l'organisme de distinguer le « soi » et le « non-soi ». D'autres variations génétiques concernent des points de régulation du système immunitaire, mais leur influence est moindre. Par ailleurs, la sévérité des symptômes dépend aussi de la sensibilité propre de chaque organe aux attaques du système immunitaire. Les hormones féminines et le **microbiote intestinal** (lire ci-contre) jouent aussi un rôle important car ils ont une incidence sur le fonctionnement même du système immunitaire. Ainsi, tous ces paramètres, propres à chaque individu, influent sur l'évolution de chaque pathologie chez un malade donné, et notamment l'alternance des phases de poussée, où les symptômes s'amplifient de façon importante, puis des phases de rémission, où la maladie semble comme stoppée. Enfin, « on observe parfois un ou plusieurs éléments déclencheurs, comme une infection (virus, par exemple), une substance toxique ou

INFLAMMATION : réaction de défense de l'organisme face à une agression qui met en jeu des phénomènes immunologiques. Elle se manifeste par une douleur, une rougeur, de la chaleur et un gonflement.

MICROBIOTE INTESTINAL : auparavant appelé flore intestinale. Ensemble de micro-organismes (principalement des bactéries) présents dans le tube digestif.

Et si le microbiote jouait un rôle ?

Ces millions de milliards de bactéries qui vivent naturellement dans nos intestins jouent un rôle important dans notre digestion mais aussi dans l'éducation et l'entretien de notre système immunitaire. De fait, de plus en plus d'études révèlent que le microbiote intestinal serait impliqué dans la survenue de certaines maladies chroniques. Des études ont ainsi montré qu'un déséquilibre du microbiote pouvait jouer un rôle dans les maladies auto-immunes de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, voire dans le diabète de type I. L'année dernière, une équipe américaine de l'Université Yale a quant à elle montré que, chez les souris, la bactérie intestinale *Enterococcus gallinarum* favorise les réactions auto-immunes, notamment celles observées dans le lupus. De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour en comprendre les mécanismes sous-jacents, préalable obligatoire avant de proposer des stratégies thérapeutiques.

la pollution environnementale », précise le Pr Sibilía. Dans le cas de la sclérodermie (voir l'intervention du parrain p. 21), l'exposition à la silice dans un contexte professionnel est reconnue comme un facteur de risque important. La sclérodermie peut d'ailleurs constituer une maladie professionnelle.

Depuis une vingtaine d'années, des progrès importants ont été réalisés grâce à l'essor des biothérapies.

Améliorer les outils de diagnostic

Le diagnostic d'une maladie auto-immune repose sur plusieurs éléments : les symptômes (examens cliniques), les **biomarqueurs** de l'auto-immunité comme la détection d'auto-anticorps, et parfois les données d'imagerie médicale ou génétiques. « Pour certaines maladies, on dispose de tests biologiques qui permettent facilement de confirmer la maladie. Par exemple on détecte des auto-anticorps spécifiques dans le diabète de type I ou la polyarthrite rhumatoïde », explique le Pr Sylvain Dubucquoi, du CHU de Lille. Pour d'autres, c'est

plus compliqué : le diagnostic de la sclérose en plaques repose essentiellement sur les symptômes cliniques et les résultats d'**IRM**.

« Aujourd'hui, on connaît certains biomarqueurs pour quelques maladies, détaille le Pr Dubucquoi. L'objectif de la recherche est d'en découvrir de nouveaux grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de chaque pathologie. Les questions sur lesquelles s'interroger sont multiples : peut-on identifier les malades qui répondent ou non aux traitements, prévoir les rechutes, dépister la maladie chez les personnes les plus à risque avant les premiers symptômes ? »

Des traitements sur mesure

La prise en charge des maladies auto-immunes repose en partie sur une amélioration des symptômes, spécifiques à chaque maladie. Par exemple, l'administration d'insuline dans le diabète de type I, de thyroxine dans l'hypothyroïdie auto-immune, etc. Il convient aussi de contrôler tant que possible l'auto-immunité. « Selon la maladie et le degré d'atteinte, on utilise différents traitements anti-inflammatoires,

Grossesse et maladies auto-immunes : des risques particuliers

Pendant des années, la grossesse a été contre-indiquée chez les femmes atteintes de maladies auto-immunes. Il s'agit en effet d'un moment particulier d'un point de vue hormonal mais aussi immunitaire, et les conséquences sur les maladies auto-immunes sont nombreuses et diverses : déclenchement de poussées (lupus, maladie de Behçet...), ou au contraire une sorte de « gel » de la maladie, mais qui risque en contre-coup de s'aggraver après l'accouchement (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, sclérodermie...). Selon les maladies, il peut aussi y avoir des risques de complications pour l'enfant à naître car la mère peut transmettre ses auto-anticorps au fœtus en fin de grossesse. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de ces pathologies et à une prise en charge pluridisciplinaire, il ne persiste que très peu de contre-indications formelles à la grossesse. La recherche s'attache à mieux comprendre les mécanismes en cause afin de permettre aux femmes de procréer malgré ces maladies.



© iStock



© iStock

→ Les données d'imagerie médicale comme l'IRM sont parfois nécessaires pour diagnostiquer une maladie auto-immune.

immunomodulateurs (qui contrôlent l'immunité) ou immunosuppresseurs (qui diminuent globalement la réponse immunitaire) », explique le Pr Estibaliz Lazaro, du CHU de Bordeaux. Objectif : contrôler l'évolution de la maladie en rééquilibrant le système immunitaire.

Depuis une vingtaine d'années, des progrès importants ont été réalisés grâce à l'essor des biothérapies : elles ciblent spécifiquement le dérèglement immunitaire impliqué dans une pathologie donnée. Aujourd'hui, on dispose d'une dizaine de biothérapies différentes. Il s'agit par exemple de « cibler spécifiquement les lymphocytes B qui produisent des auto-anticorps dans certaines formes de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, de bloquer certaines molécules pro-inflammatoires comme le TNF-alpha dans la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, l'interféron alpha dans le lupus... Mais, poursuit le Pr Lazaro, si les résultats sont parfois spectaculaires, cela ne marche pas chez tous les patients. Et nous sommes souvent incapables de le prévoir. »

BIOMARQUEUR :
molécule biologique que l'on peut doser, caractéristique d'un état ou d'une pathologie.

IRM :
technique d'imagerie utilisant les propriétés de résonance magnétique nucléaire. Cet examen permet de visualiser avec une grande précision les organes et tissus mous dans différents plans de l'espace ou en 3 dimensions.

CHROMOSOME X :
chaque cellule renferme, dans son noyau, de l'ADN organisé en 23 paires de chromosomes, dont une paire de chromosomes sexuels : XX pour les femmes, et XY pour les hommes. Pour chaque paire, un chromosome vient du père, et l'autre vient de la mère.

ÉCLAIRAGE DE CHERCHEUR

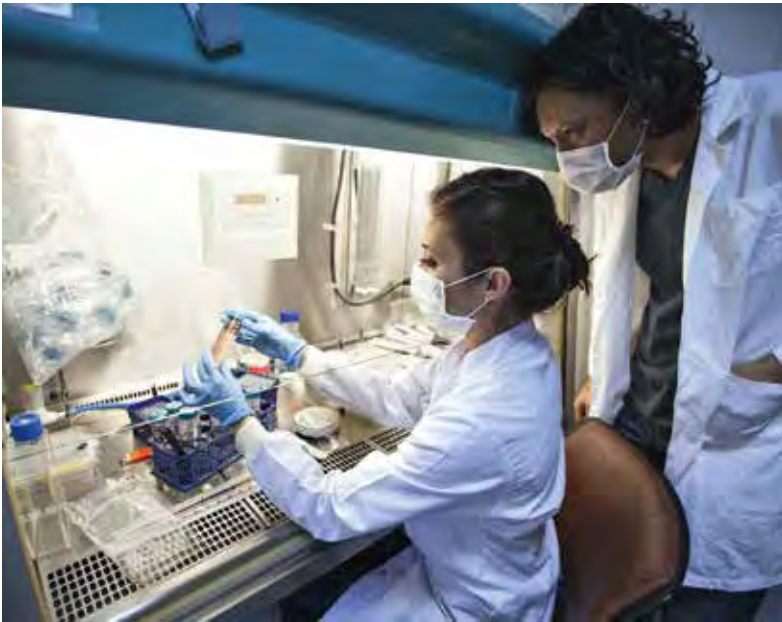


© Nicolas Six

JEAN-CHARLES GUÉRY,
chercheur Inserm au Centre de physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP)

Des recherches sur le chromosome X

« Les données épidémiologiques sont formelles : les femmes développent plus de maladies auto-immunes que les hommes. En cause, un système immunitaire plus réactif, et donc plus à risque de dysfonctionnement. Avec mon équipe, nous nous sommes intéressés aux gènes portés par le **chromosome X**, et plus particulièrement au gène TLR7, dont on sait qu'il joue un rôle majeur dans le déclenchement du lupus chez la souris. Normalement, dans les cellules féminines, l'un des deux chromosomes X est inactivé et ses gènes ne s'expriment donc pas. Cependant, certains gènes échappent à ce processus. Nous avons montré que dans 30 % des cellules immunitaires de femmes, le gène TLR7 était activé sur les deux chromosomes X. Par ailleurs, nous avons aussi montré que les lymphocytes B, qui produisent les anticorps, sont plus réactifs lorsqu'ils expriment le gène TLR7 sur les deux chromosomes X et donc plus susceptibles de déclencher des réactions auto-immunes. La surexpression de TLR7 pourrait expliquer une partie du risque supérieur des femmes d'être atteinte de lupus. »



© iStock

→ **Recherche fondamentale, études épidémiologiques, nouvelle classification...** Les pistes à explorer ne manquent pas pour identifier de nouvelles thérapies.

Des pistes de recherche foisonnantes

Aujourd'hui encore, la recherche fondamentale étudie les mécanismes impliqués dans les maladies auto-immunes. C'est indispensable pour identifier de nouvelles cibles pour des biothérapies « sur mesure », et ce d'autant plus qu'il existe bien souvent différents sous-types d'une même pathologie. « *Certaines maladies sont tellement hétérogènes qu'il est très difficile de démontrer l'effet d'une biothérapie* », déplore le P^r Lazaro. En parallèle, il est essentiel de découvrir des biomarqueurs robustes, permettant par exemple d'évaluer l'efficacité de tel ou tel traitement sans se référer uniquement aux symptômes cliniques. « *Certaines équipes concentrent leurs recherches sur le microbiote intestinal ou sur les hormones pour comprendre quel rôle ils jouent dans le déclenchement de la maladie*, explique le P^r Christophe Richez, du CHU de Bordeaux. *Car le véritable enjeu est de pouvoir prévenir ces maladies, et pas seulement d'en contrôler les mécanismes et les symptômes.* » Des études épidémiologiques sont en cours pour comprendre pourquoi la prévalence de

« Le véritable enjeu est de pouvoir supprimer l'origine même de ces maladies, et pas seulement d'en contrôler les mécanismes et les symptômes. »

P^r Christophe Richez, du CHU de Bordeaux

Hypothèse mimétique versus hypothèse hygiéniste



© iStock

Deux grandes hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer l'origine des maladies auto-immunes. La première, dite du mimétisme, prétend qu'il existe des similitudes moléculaires entre certains agents infectieux, de type viral ou bactérien, et des composants de l'organisme lui-même. Le corps, en tentant de combattre ces agents reconnus comme étrangers et dangereux, déclencherait donc une réaction immunitaire contre lui-même, aboutissant à la destruction d'un ou plusieurs organes. Quant à l'hypothèse hygiéniste, elle repose sur l'hypothèse que l'excès de certaines pratiques médicales (antibiotiques, césarienne...) et certaines habitudes de vie (hygiène accrue, moindre exposition aux animaux et à l'environnement, alimentation déséquilibrée...) ne permettraient pas au système immunitaire de se développer correctement durant l'enfance et de s'autoréguler par la suite. Celui-ci réagirait alors de façon inappropriée contre l'organisme lui-même. Loin de s'opposer l'une à l'autre, il est probable que ces deux hypothèses aient un poids variable dans les différentes maladies auto-immunes.

ces maladies augmente, et pourquoi certaines affectent des patients de plus en plus jeunes. Enfin, le consortium européen PRECISADS, impliquant notamment des chercheurs français de l'Inserm, souhaite établir une nouvelle classification des maladies auto-immunes, non plus basée sur les symptômes mais sur des signatures biologiques. Ce qui devrait permettre d'envisager un nouvel éclairage sur les mécanismes en jeu, et donc d'identifier les cibles thérapeutiques potentielles. ■

VRAI FAUX

Le tabac est impliqué dans la survenue des maladies auto-immunes.

VRAI Les liens entre exposition au tabac et risques accrus de maladies auto-immunes sont connus de longue date. Ainsi les femmes qui fument ont deux fois plus de risque de développer un lupus que les non-fumeuses. Pour la polyarthrite rhumatoïde, et toujours chez les femmes, le risque augmente de 37 %. Comment expliquer cela ? Le tabac augmente la production de molécules favorisant l'inflammation et affaiblit par ailleurs le système immunitaire. D'ailleurs, chez les fumeurs, les maladies auto-immunes sont plus difficiles à traiter et les rechutes plus fréquentes.

Les maladies auto-immunes sont toujours spécifiques d'un organe.

FAUX On distingue deux grandes familles de maladies auto-immunes, celles dites d'organe, où seul un organe ou un tissu est touché (par exemple le pancréas dans le diabète de type I ou les articulations dans la polyarthrite rhumatoïde), des maladies dites « systémiques », qui peuvent attaquer l'organisme en différents points et provoquer ainsi une très grande variété de symptômes. C'est le cas par exemple du lupus systémique, qui touche la peau, les nerfs, les articulations, les reins, les globules rouges... ou de la sclérodermie qui affecte la peau, le système digestif, le système cardiovasculaire, etc.



© iStock

Les femmes sont plus touchées que les hommes.

VRAI

De façon générale, environ 8 malades sur 10 sont des femmes, mais cette proportion varie beaucoup selon le type de maladies : pour la sclérose en plaques, on dénombre deux fois plus de femmes touchées que d'hommes. Et pour le lupus, cela grimpe même à neuf femmes touchées pour un homme. Il y a plusieurs pistes d'explication à cela. Il y aurait notamment une influence des hormones sexuelles sur le fonctionnement du système immunitaire : l'hormone mâle, la testostérone, agirait comme facteur de protection face aux maladies auto-immunes, alors que les estrogènes, des hormones féminines, stimuleraient au contraire le système immunitaire, et donc ses dysfonctionnements.

Les maladies auto-immunes sont héréditaires.

VRAI FAUX Il existe quelques rares maladies auto-immunes, souvent à début pédiatrique, qui sont exclusivement héréditaires, c'est-à-dire liées uniquement à la transmission d'une mutation génétique. Mais dans l'immense majorité des cas, on parle de terrain génétique prédisposant, c'est-à-dire de petites variations de gènes qui vont augmenter la susceptibilité aux maladies auto-immunes. En effet, le fonctionnement du système immunitaire est régulé par de nombreux gènes, et lorsque l'un d'eux est affecté par des mutations, cela peut influencer sur le risque de développer une maladie auto-immune.

Le stress est impliqué dans la survenue des maladies auto-immunes.

VRAI L'origine des maladies auto-immunes est multifactorielle : prédispositions génétiques, facteurs environnementaux, habitudes de vie... Au milieu de tout cela, le stress peut jouer un rôle déclencheur non négligeable. En juin dernier, des chercheurs américains ont établi un lien entre des problèmes psychiatriques liés au stress et le développement d'une maladie auto-immune : les personnes souffrant de stress post-traumatique auraient ainsi 46 % de risque supplémentaire d'être atteintes. En cause, des perturbations répétées du système immunitaire qui provoqueraient notamment une inflammation chronique. D'autres études avaient déjà montré que chez les malades souffrant d'une pathologie auto-immune, le stress peut déclencher des rechutes ou des poussées de la maladie.