

Que sait-on du système immunitaire ?

Entretien avec le Dr Pierre Youinou – Brest (29)

Le Dr Pierre Youinou dirige l'Unité d'Immunologie et de Pathologie de l'Université de Brest. Son équipe s'intéresse aux mécanismes de l'auto-immunité non spécifiques d'un organe dans les maladies suivantes : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé et syndrome de Gougerot Sjögren. Le rôle du lymphocyte B au sein de ces réaction auto-immunes est tout particulièrement étudié.

L'immunologie est-elle une discipline récente ou ancienne ?

L'immunologie est une discipline plutôt récente puisque les premières découvertes datent de Pasteur donc de la seconde moitié du 19^{ème} Siècle. A cette époque, l'immunologie se limitait à l'étude des maladies infectieuses chez les animaux ou les hommes et à la fabrication de vaccins. Avant 1900, on pensait qu'une réaction immunitaire d'un individu contre ses propres constituants était impossible et qu'un antigène était obligatoirement étranger.

Ensuite, au début du 20^{ème} Siècle, Karl Landsteiner, un biologiste autrichien, découvre l'existence des groupes sanguins ; on comprend alors pourquoi certaines transfusions sanguines se soldent par un échec. Dans la même période, en 1904, Donath et Landsteiner découvrent que l'**auto immunité** est à l'origine d'une maladie des globules rouges, l'anémie hémolytique.

La seconde maladie qui va être expliquée par un phénomène auto-immun est la thyroïdite : un biologiste anglais, Ivan Roitt met en évidence en 1956 des **auto-anticorps** contre la thyroglobuline, une des hormones thyroïdiennes.

Ensuite sont venues les prises de conscience sur le caractère auto-immun du lupus érythémateux disséminé, de la polyarthrite rhumatoïde et de bien d'autres maladies. On pense aujourd'hui qu'une grande majorité des maladies ont un caractère auto-immun, y compris l'athérosclérose.

Quelle différence existe-t-il entre les maladies auto-immunes, les maladies auto-inflammatoires et les maladies systémiques ? Pouvez-vous nous donner des exemples ?

Les maladies auto-immunes sont classées en deux grandes catégories, toutes les deux produisant une inflammation à un moment ou l'autre de leur évolution.

La première grande catégorie est celle des maladies auto-immunes qui sont spécifiques d'un seul organe. Dans ce cas, un seul organe est touché et on peut penser que l'anomalie réside dans cet organe ; le meilleur exemple est celui du diabète de type 1. Dans le diabète de type 1, seule la partie endocrine du pancréas est touchée : cela représente 1 à 2 % du volume total de l'organe et au sein de cette petite partie, seules les cellules produisant l'insuline sont la cible de l'attaque auto-immune. C'est donc une maladie auto-immune très spécifique.

La seconde grande catégorie est celle des maladies auto-immunes qui ne sont pas spécifiques d'un seul organe ; on les appelle aussi maladies systémiques. Dans ces cas là, c'est le système immunitaire lui-même qui présente une anomalie, même si pour des raisons encore mal comprises aujourd'hui cette anomalie va entraîner des dégâts au niveau des articulations. Ce

n'est pas l'articulation qui présente une anomalie. Le lupus et la polyarthrite rhumatoïde sont des maladies systémiques.

Voici les deux grandes catégories de maladies auto-immunes, complètement différentes l'une de l'autre.

Les mécanismes sont-ils les mêmes dans ces deux types de maladies ?

Les mécanismes (et donc les traitements de ces perturbations) sont radicalement différents dans le diabète juvénile insulino-dépendant, qui est une maladie auto-immune spécifique d'un organe et dans la polyarthrite rhumatoïde, qui est une maladie auto-immune non spécifique d'un organe.

Dans le premier cas, on comprend qu'une lésion de l'organe cible peut être occasionnée par un virus, que les cellules qui fabriquent l'insuline soient ainsi maquillées et que, ne les reconnaissant plus, le système immunitaire les détruit. Si les dégâts affectent un organe en particulier, c'est probablement parce que cet organe lance un signal d'appel et celui-ci peut très bien être d'origine virale.

Dans le deuxième cas, ce même mécanisme est impossible puisqu'il y a plusieurs organes qui sont atteints. C'est le système immunitaire lui-même qui est perturbé ; et parce qu'il est perturbé, il perd sa capacité à reconnaître les tissus de l'organisme auquel il appartient et il se met à les agresser.

Ces maladies auto-immunes ont-elles toujours une origine génétique ?

Oui, mais toutes les maladies, ou presque, ont une origine génétique. Certaines maladies sont à 100 % d'origine génétique comme l'hémophilie par exemple, d'autres ne le sont pas du tout comme la fracture du tibia. Entre les deux il y a toutes ces maladies avec une part variable de génétique et une part, également variable, environnementale. C'est le cas de la polyarthrite rhumatoïde.

Les modèles de souris de laboratoire qui développent une polyarthrite rhumatoïde illustrent bien ce propos : lorsque vous les élevez dans un milieu complètement stérile, complètement dénué de bactérie, elles développent une polyarthrite qui sera beaucoup moins grave, plus tardive et plus modeste que celle des souris élevées dans un milieu non stérile. On constate bien qu'il y a un rôle majeur de l'environnement dans cette maladie.

Que connaît-on aujourd'hui des causes du dérèglement du système immunitaire ? Des recherches sont-elles effectuées dans ce domaine ? Si oui, que nous apprennent-elles ?

Dans les réactions immunitaires, deux types de cellules entrent en jeu : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les lymphocytes T sont majoritaires, il en existe une très grande variété et leur complexité les a placés en tête de liste des études sur les maladies auto-immunes. À côté de ça, les lymphocytes B qui sont minoritaires et moins complexes dans leur fonctionnement ont été moins étudiés.

On a assisté récemment à un retournement de situation car on s'est aperçu que c'était le lymphocyte B et non le lymphocyte T qui était responsable des grandes maladies auto-immunes systémiques : le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec.

Cela a d'ailleurs débouché récemment sur une thérapeutique qui est efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Peut-on imaginer un jour l'existence d'un traitement commun à plusieurs (ou à toutes) les maladies auto-immunes ? Un traitement qui agirait sur le système immunitaire déficient.

Oui, si on a identifié la cellule défectueuse, même si elle est minoritaire, on peut tout à fait imaginer un traitement commun à toutes ces maladies. Le lymphocyte B semble réellement être le responsable de plusieurs de ces maladies auto-immunes et le traitement qui vise spécifiquement cette cellule (un anticorps qui va bloquer certains lymphocytes B) est efficace dans le lupus érythémateux disséminé, dans la polyarthrite rhumatoïde et dans le syndrome sec. C'est le même traitement car c'est la même cellule.

Certaines maladies auto-immunes sont-elles strictement corrélées aux facteurs environnementaux ? Par exemple, existe t-il des disparités géographiques ? Historiques ? Culturelles ? Avez-vous des exemples ?

Oui, il existe une réelle différence dans la fréquence des maladies auto immunes entre les pays occidentaux et les pays en voie de développement. Ces maladies sont beaucoup plus fréquentes en Europe, aux Etats-Unis, dans tous les pays où il n'y a quasiment plus de maladies infectieuses. A l'inverse, en Afrique où les gens meurent encore du paludisme ou d'autres maladies infectieuses, il n'y a pratiquement pas de maladies auto-immunes. Leur système immunitaire est trop occupé à lutter contre l'élément infectieux pour s'attaquer aux constituants de leur propre organisme ; le système immunitaire commence en effet par se débarrasser des dangers les plus sévères, les plus immédiats afin de maintenir la personne en vie.

La fréquence des maladies auto-immunes est donc inversement proportionnelle à celle des maladies infectieuses. Cela se vérifie dans la géographie mondiale, entre le Nord et le Sud mais également dans l'histoire : avant les vaccins et la médecine moderne il y avait des maladies infectieuses et pas de maladies auto-immunes, maintenant c'est l'inverse.

Les maladies auto-immunes seraient donc appelées à se développer dans nos civilisations modernes ?

Oui, bien évidemment ces maladies vont se développer et cela veut dire également qu'il est nécessaire de s'en préoccuper.

L'hérédité familiale pour les maladies auto-immunes existe t-elle ? Peut-on parler d'un risque familial accru lorsqu'il y a des membres de la famille atteints ?

Oui, à partir du moment où des gènes sont impliqués dans le développement des maladies auto-immunes, on peut parler d'hérédité.

Cependant, ce n'est pas aussi simple que dans certaines maladies purement génétiques ; par exemple un seul gène est responsable de l'hémophilie : on est hémophile ou on ne l'est pas, on transmet le gène ou pas, il n'y a que deux possibilités.

Dans le cas de ces maladies auto-immunes systémiques, il y a beaucoup plus de gènes qui entrent en jeu ; cela implique que tous ces gènes doivent être transmis par le père ET par la

mère pour provoquer la susceptibilité à la maladie chez l'enfant. En imaginant qu'il y ait 10 gènes en jeu, cela donne un risque de 1 sur 100 ou 1 sur 500 que l'enfant soit porteur de tous les gènes de susceptibilité.

L'hérédité existe donc mais elle est faible.

Un autre élément important est qu'il n'y a pas de « bons » ou de « mauvais » gènes. Voici une anecdote qui explique ce propos : il existait au 19^{ème} Siècle au Pays de Galle une espèce d'arbre à l'écorce blanche. Il y avait également une espèce de papillon dont il existe deux variantes de couleur : noir ou blanc. Les papillons blancs étaient donc favorisés lorsqu'ils se posaient sur les arbres de couleur claire car ils étaient moins visibles pour les prédateurs (les oiseaux). Le « bon » gène était donc le gène blanc. A cette époque est arrivée la révolution industrielle, le charbon, les fumées et l'écorce des arbres est devenue noire ; du jour au lendemain, les oiseaux ne voyaient plus que les papillons blancs et les papillons noirs étaient favorisés par leur couleur. ; le « bon » gène est devenu le gène noir.

Ce renversement de situation démontre de façon anecdotique qu'il n'y a pas de « bons » ou de « mauvais » gènes.

Si ce risque familial existe, est-il lié à l'auto-immunité en général ou bien à une maladie auto-immune bien spécifique ? Par exemple, est-ce qu'une femme polyarthritique a un risque quelconque d'avoir un enfant qui développe, par exemple, un lupus ?

Oui, si un des parents a une maladie auto-immune de type non spécifique d'un organe, l'enfant a une probabilité un peu plus grande d'avoir ce type de maladie auto-immune, il n'aura pas un diabète de type 1 ou une thyroïdite, une maladie qui ne touche qu'un seul organe.

A l'inverse, si les parents ont des maladies auto-immunes spécifiques d'un seul organe, la probabilité est augmentée pour les maladies auto-immunes spécifiques d'un seul organe.

Les découvertes récentes en matière d'immunologie permettent-elles aux patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques d'espérer de nouvelles thérapies prochainement ?

Oui, bien sûr, chaque réussite ou chaque échec fait avancer la connaissance que nous avons de ces maladies là.

Nous avons vécu une révolution avec l'arrivée des anti-TNF alpha, et aujourd'hui on commence à traiter des patients avec les anticorps anti-lymphocytes B qui semblent très prometteurs. D'autres pistes sont à l'étude, comme certains anticorps inactivant les Interleukines, les messagers des réactions immunitaires et inflammatoires.

Actuellement, on étudie de près une molécule particulière qui est le BAFF (B cell Activating factor) ou facteur d'activation des cellules B qui est une cytokine et dont le taux est augmenté chez les patients atteints de polyarthrite, de lupus ou de syndrome sec; on essaie donc actuellement de développer un anticorps anti BAFF qui pourrait inactiver cette cytokine.