

CHAPITRE VI :

DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le rôle du système immunitaire est de protéger l'organisme contre les différentes agressions externes et internes (infections par les agents pathogènes et développement tumoral). Cependant, dans certaines circonstances, le système immunitaire peut lui-même être impliqué dans diverses maladies qui peuvent être de 3 types :

- Les maladies auto-immunes (la réponse immunitaire est mal orientée ; elle est dirigée contre le Soi)
- Les réactions d'hypersensibilité (la réponse immunitaire est excessive/exagérée).
- Les immunodéficiences (le système immunitaire est défaillant, incapable de protéger l'organisme).

1. LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Normalement le système immunitaire reconnaît les antigènes étrangers (non-Soi) et réagit à leur égard, alors qu'il est tolérant *vis-à-vis* des constituants de son propre organisme (Soi) et ne réagit pas contre eux.

Les maladies auto-immunes se développent lorsque la tolérance au soi est rompue. L'auto-immunité est définie donc comme une réponse immunitaire spécifique dirigée contre des antigènes du soi (auto-antigènes). L'auto-immunité peut consister en la production d'anticorps contre des antigènes du soi (auto-anticorps) ou l'activation de cellules T réactives envers des autoantigènes. Les réponses induites peuvent être spécifiques d'organe (locales) ou touchant tout le corps (systémiques) (Tableau I).

Tableau I. Exemples de maladies auto-immunes humaines

Système biologique affecté	Maladie	Effet principal	Type de réponse immunitaire
Glandes endocrines			
Thyroïde	Thyroïdite d'Hashimoto	Destruction de la thyroïde	LT, auto-anticorps
Ilots de Langerhans (pancréas)	Diabète insulino-dépendant	Destruction des cellules β productrices d'insuline	LT, auto-anticorps
Système hématopoïétique			
Globules rouges	Anémie hémolytique auto-immune	Anémie	Auto-anticorps
Plaquettes	Thrombocytopénie auto-immune	Hémorragies	Auto-anticorps
Système nerveux			
Système nerveux central	Sclérose multiple	Paralysie progressive	LTh1, LTc, auto-anticorps
Peau			
Antigènes nucléaires	Sclérodermie	Fibrose de la peau	Auto-anticorps
Articulations			
Membrane synoviale	Arthrite rhumatoïde	Destruction progressive	Auto-anticorps
Reins			
Membrane basale	Syndrome de Goodpasture	Glomérulonéphrite	Auto-anticorps
Pas d'organe spécifique	LED (Lupus érythémateux disséminé)	Organes touchés : reins, cœur et vaisseaux artériels et veineux, poumons, articulations, système nerveux...	Auto-anticorps anti-nucléaires

2. LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

L'hypersensibilité est une réponse immunitaire disproportionnée par rapport à la dangerosité de l'antigène, qui peut être un pathogène ou un antigène inerte complètement inoffensif. Dans les réactions d'hypersensibilité, les lésions sont provoquées par la réponse immunitaire de l'organisme, plutôt que l'antigène lui-même.

Le mécanisme de l'hypersensibilité met en jeu deux étapes successives :

- 1) **Etape de sensibilisation** : lors du premier contact avec l'antigène, les effecteurs de l'immunité (anticorps et LT spécifiques) sont générés ; cette étape est asymptomatique.
- 2) **Etape de déclenchement** : lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réaction d'hypersensibilité se manifeste ; elle est basée sur l'action des effecteurs, c'est la phase effectrice.

Il existe 4 types de réactions d'hypersensibilité (Tableau II) :

Tableau II. Types des réactions d'hypersensibilité				
Type		Délai d'apparition	Mécanisme	Exemples
Hypersensibilité immédiate (Allergie) (Figure 1)	Type I	30 min	Réaction inflammatoire aigue induite par l'activation des mastocytes/basophiles suite à la fixation de l'allergène sur les IgE présents à leur surface	- Allergie saisonnière (rhume des foins) - Asthme - Allergies alimentaires - Eczema
Hypersensibilité cytotoxique (Figure 2)	Type II	8 h	Anticorps dirigés contre des antigènes à la surface de cellules induisant leur destruction par Cytotoxicité cellulaire par intermédiaire d'anticorps et du complément	- Réactions de transfusion sanguine - Anémie hémolytique auto-immune - Anémie hémolytique du nouveau-né
Hypersensibilité due à des complexes immuns (Figure 3)	Type III	8 h	Activation du complément par les complexes Ac-Ag et induction d'une réaction inflammatoire	- Arthrite rhumatoïde - LED - Malaise sérique - Réaction d'Arthus
Hypersensibilité retardée (à médiation cellulaire) (Figure 4)	Type IV	72 h	Réponse cellulaire impliquant les LTh1, LTc et macrophages	- Dermate de contact - Tuberculose - Rejet de greffe

Les figures 1 à 4 illustrent les mécanismes de ces 4 types d'hypersensibilité

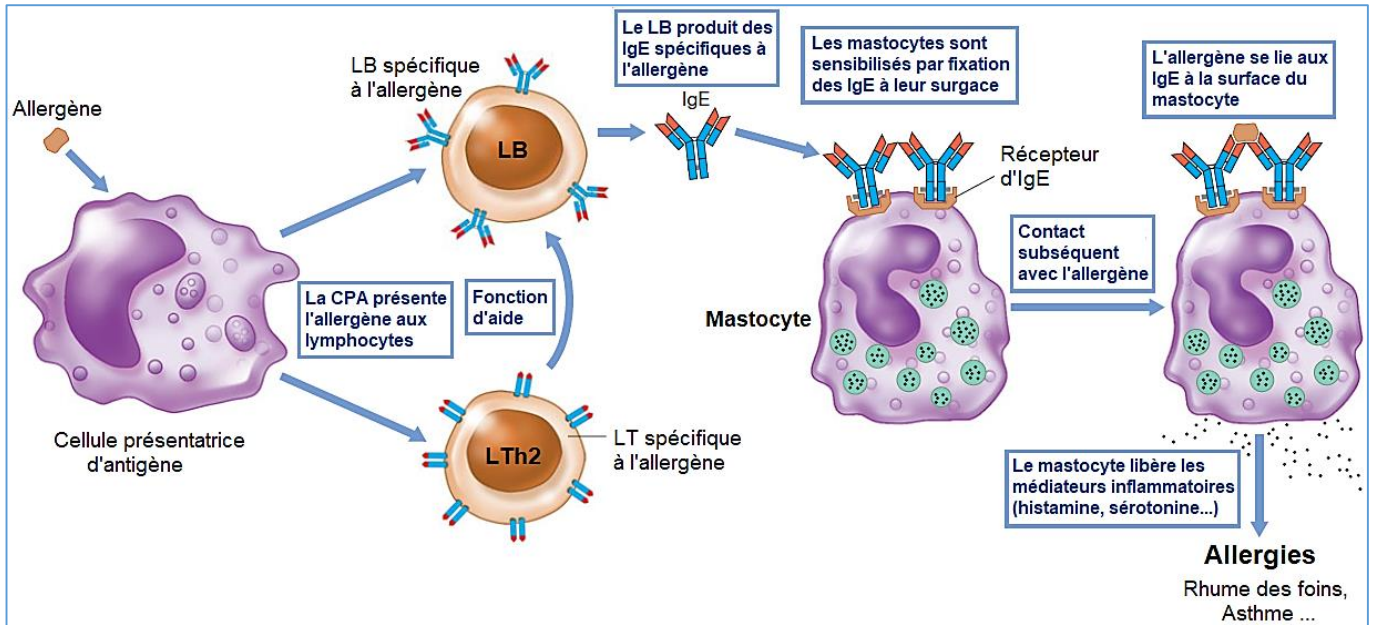


Figure 1. Hypersensibilité immédiate (de type I).

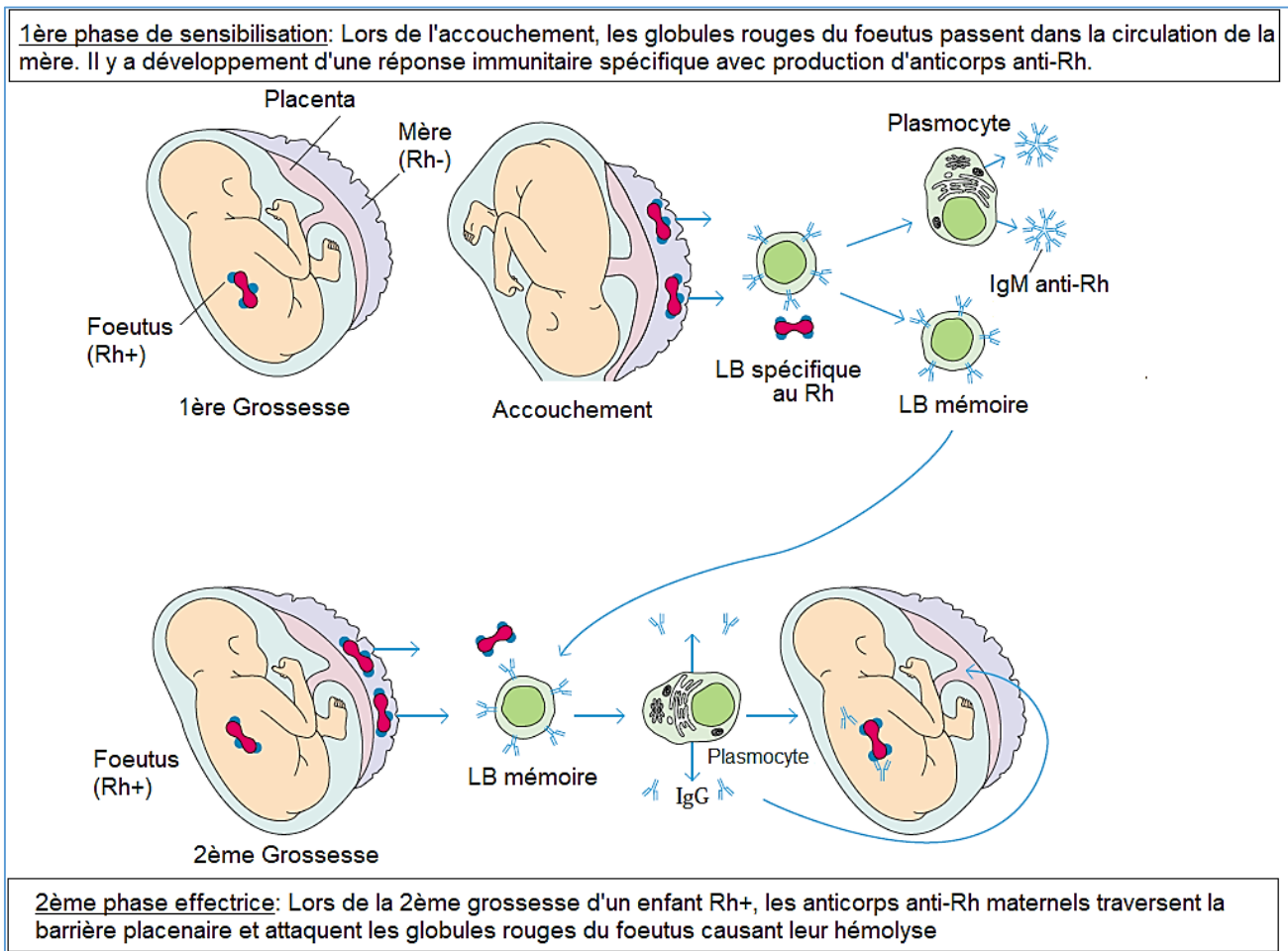


Figure 2. Mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau-né (Hypersensibilité de type II)

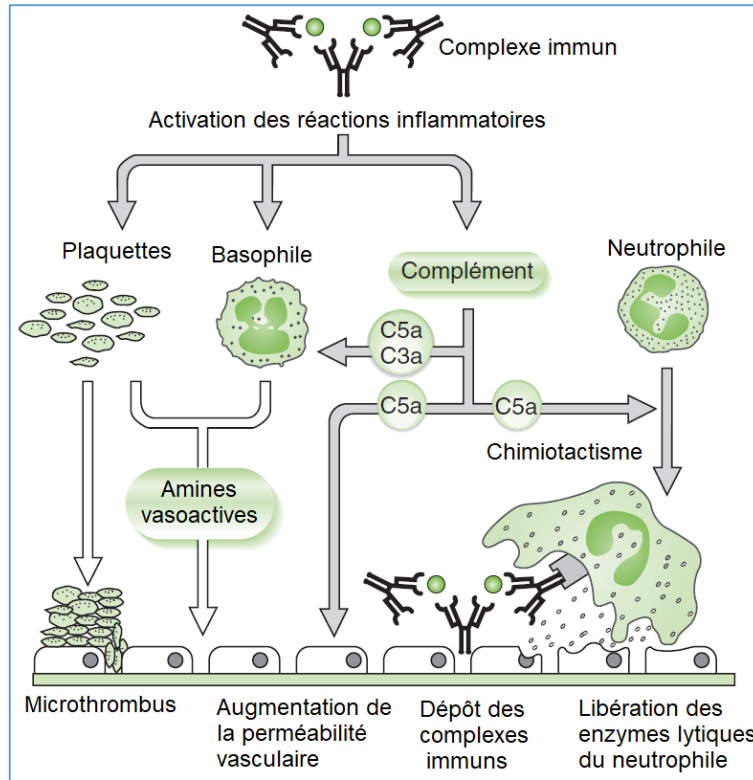


Figure 3. Hypersensibilité à complexes immuns (*Hypersensibilité de type III*).

Les complexes immuns circulants, formés en présence de quantités excessives d'antigène, se déposent dans différents organes (reins, articulations...). Ces complexes activent le complément, ce qui conduit au développement d'une réponse inflammatoire pathologique au niveau du site de dépôt des complexes immuns. Le dépôt des complexes immuns dans les vaisseaux sanguins induit la formation des microthrombus.

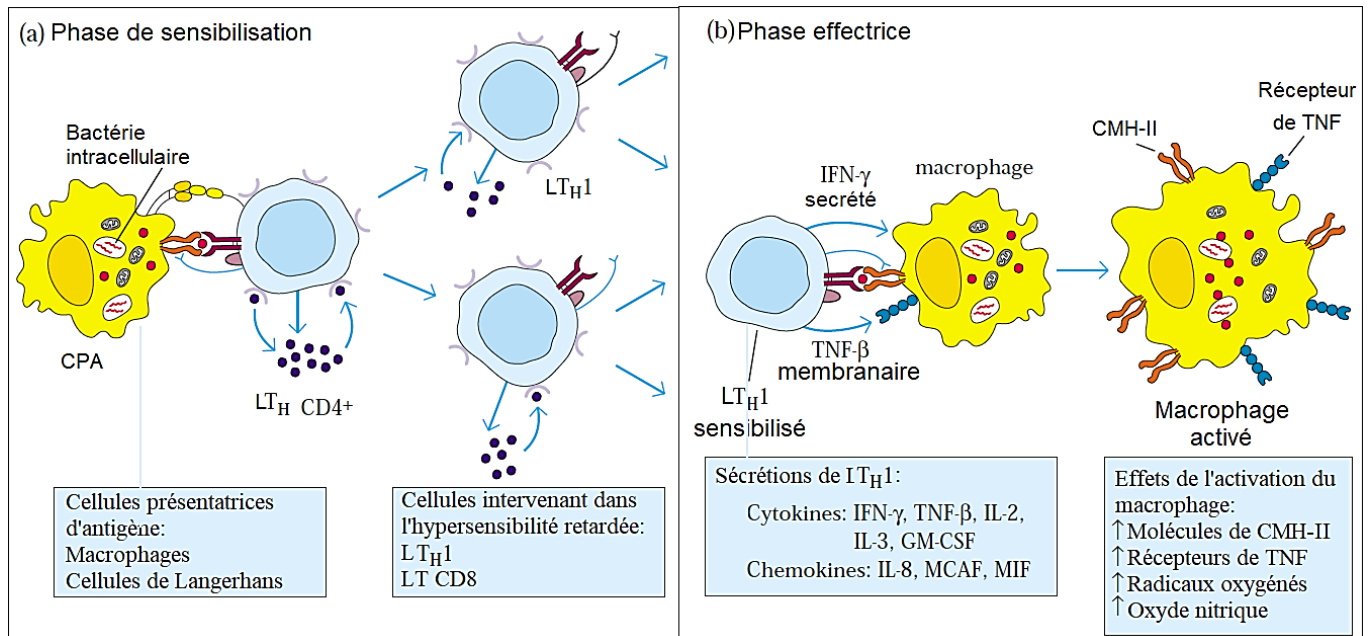


Figure 4. Hypersensibilité à médiation cellulaire (*Hypersensibilité de type IV*).

(a) Dans la phase de sensibilisation, après le premier contact avec l'antigène (ex. antigène bactérien), les LT CD4⁺ se différencient en LTh1. (b) Dans la phase effectrice, lors d'un contact ultérieur avec l'antigène, le LTh1 sécrète une variété de cytokines et chimiokines qui attirent et activent les macrophages. Les macrophages contribuent à l'amplification et à la perpétuation de la réaction d'hypersensibilité.

3. LES IMMUNODEFICIENCES

La défaillance d'un quelconque élément du système immunitaire peut rendre l'individu incapable de combattre l'infection de façon efficace. Ces maladies sont appelées « Déficiences immunitaires ». Elle sont classées en deux groupes :

3.1. Immunodéficiences primaires (congénitales) :

Correspondent à une anomalie génétique d'un ou de plusieurs éléments du système immunitaire. On distingue :

- a) Les Déficits primaires de l'Immunité Humorale qui représentent 70% ;
- b) Les Déficits primaires de l'Immunité Cellulaire qui en représentent 15%, avec le plus souvent une composante humorale : Déficits immunitaires combinés ;
- c) Les Déficits primaires de l'Immunité Innée [cellules phagocytaires (neutrophiles, macrophages) et complément].

3.2. Immunodéficiences secondaires (acquises) :

Les facteurs causant le déficit immunitaire acquis affectent principalement la fonction lymphocytaire et phagocytaire et inclut ce qui suit (Tableau III) :

Tableau III. Facteurs responsables des immunodéficiences secondaires	
Facteurs	Composant touché
Malnutrition	Malnutrition protéino-calorique et manque de certains éléments diététiques (fer, zinc) ; c'est la cause de déficit immunitaire secondaire la plus répandue.
Tumeurs	Effet direct des tumeurs sur le système immunitaire par les effets sur les molécules immuno-régulatrices ou la libération de molécules immunosuppressives, ex : TGFβ
Médicaments cyto-toxiques / irradiation	Largement utilisés dans le traitement des tumeurs, mais tuent également les cellules importantes aux réponses immunitaires, y compris les cellules souches, les progéniteurs des neutrophiles et les lymphocytes se divisant rapidement dans les organes lymphoïdes primaires.
Veillessement	Infections augmentées ; réponses réduites aux vaccinations ; réponses des cellules B et T diminuées et changement dans la qualité de la réponse.
Traumatisme	Infections augmentées probablement reliées à la libération de molécules immunosuppressives telles que les glucocorticoïdes.
Autres maladies telles que le diabète	Le diabète est souvent associé aux infections mais le mécanisme reste toujours inconnu.
Immunosuppression par les microbes	Les exemples incluent le paludisme, le virus de la rougeole mais plus spécialement le VIH. Mécanismes impliquant une diminution de la fonction de la cellule T et du processus de progression / présentation de l'antigène.