

RECHERCHES SUR LES MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES en France
 19/11/2005 - Association Pemphigus France
 Intervention du **Professeur Pascal Joly**
 CHU de Rouen - Coordonnateur du groupe français de recherche
 sur les maladies bulleuses auto-immunes

2 - MECANISME DU PEMPHIGUS
Comment le pemphigus s'installe-t-il dans notre corps ?

Dans la peau, il y a une couche superficielle qu'on appelle les kératinocytes. Ces cellules composent **les cellules de l'épiderme**. Elles **sont attachées entre elles** par des systèmes qu'on appelle des desmosomes. C'est grâce à cela que, quand vous appuyez sur votre peau, elle tient le coup, elle ne part pas.

Ces systèmes de jonction entre les cellules sont liés à des protéines dont certaines sortent en dehors de la cellule. C'est cette extrémité qui sort de la cellule qui va « coller » à l'autre molécule de protéine de la cellule d'à côté

Dans le pemphigus, le système immunitaire est dérégulé. Nos globules blancs (lymphocytes) vont fabriquer des anticorps contre ce système de collage. Ces anticorps vont se fixer tout autour des cellules de la peau.

Quand on regarde au microscope électronique avec un fort grossissement, on voit que les anticorps se fixent sur les desmosomes qui collent les cellules les unes aux autres. Ils vont commencer à faire craquer le système de jonction... et les cellules vont s'écarter les unes des autres. Les cellules de l'épiderme commencent à « flotter ». C'est ça qui va être **à l'origine d'une bulle parce que les anticorps ont fait craquer l'épiderme**. C'est le mécanisme de la maladie.

L'épiderme se sépare en deux, et la partie supérieure de la peau s'en va. Dans les muqueuses où la peau est très fine, on ne voit même plus la bulle mais une érosion parce que la partie supérieure de la muqueuse est partie. Il n'y a plus de cellules qui protègent et ça fait mal : vous avez du mal à avaler par exemple.

Question dans la salle : Les kératinocytes sont-elles les mêmes pour la peau et les muqueuses ?

Réponse : Oui, à peu près. Le nombre de couches est seulement plus important pour la peau qui est épaisse, que pour les muqueuses qui sont fines.

Question : Qu'est-ce que les CD20 ?

Réponse : Le dérèglement du système immunitaire fait que vous fabriquez des anticorps qui viennent « reconnaître » votre peau. Ces anticorps sont formés par des globules blancs qu'on appelle des lymphocytes. Ces lymphocytes qui fabriquent les anticorps portent à leur surface un certain nombre de molécules dont la molécule CD20. Donc avec un anticorps anti-CD20 on va tuer les globules blancs qui produisent les anticorps. Les anticorps ne se fixeront plus sur la peau puisque les globules blancs qui les produisaient sont tués.

C'est d'ailleurs aussi l'effet de la cortisone et des immunosuppresseurs que d'aller inactiver les globules blancs qui fabriquent les anticorps qui vous rendent malade.

Question: Pourquoi peut-on encore être malade alors qu'on n'a plus d'anticorps circulants ?

Réponse : C'est qu'on n'a plus d'anticorps circulants détectables par les méthodes qu'on possède. Mais, probablement, il **reste des anticorps circulants dans le sang**. On a des méthodes de détection de plus en plus sensibles, la plus grossière étant l'immunofluorescence.

Maintenant on a **des techniques qui s'appellent E.L.I.S.A.**, qui permettent une détection encore **plus fine**. On sait qu'il y a des gens qui n'ont plus d'anticorps circulants et qui gardent une maladie, en général, pas très active.

Tous les services en France ne disposent pas encore des tests E.L.I.S.A. qui **sont chers** à l'achat et dans ces temps de restrictions... ! Le financement de l'achat de ces tests est l'objet d'une partie des financements reçus par les Centres de références, par exemple en Ile de France.

Mais ne vous leurrez pas, **cela ne va pas changer radicalement le suivi et le traitement !**

Plus vous avez d'anticorps, plus la maladie est sévère (bulles, érosions), et moins vous avez d'anticorps, moins la maladie est sévère. On se base donc sur les lésions de la peau, de la bouche... pour apprécier le niveau de gravité de la maladie, même s'il n'y a plus d'anticorps circulants détectables.

Ce qu'il y a de très particulier dans les maladies bulleuses, c'est que ce sont les anticorps qui vous donnent directement la maladie. C'est très rarement le cas pour les maladies auto-immunes. Dans la plupart des maladies auto-immunes, comme le diabète ou la maladie de Basedow (maladie de la thyroïde), les gens ont des anticorps mais ces anticorps ne sont pas pathogènes (ils ne rendent pas malade).

Le fait que ce soit les anticorps qui vous rendent malade est suggéré par les éléments suivants :

- 1°) la corrélation entre le taux d'anticorps dans le sang et l'état de gravité de la maladie
 - 2°) les gens qui gardent des anticorps dans le sang ont plus tendance à rechuter que ceux qui n'ont plus d'anticorps dans le sang
 - 3°) l'existence de cas de pemphigus néo-nataux (nouveaux-nés) chez des femmes qui accouchent en ayant un pemphigus. Elles transmettent la maladie de façon transitoire à leur nouveau-né parce que les anticorps qu'elles ont dans le sang passent dans le placenta et rendent le bébé malade le temps que les anticorps de la mère soient épurés (éliminés). Ensuite, le pemphigus guérit spontanément chez le nouveau né
 - 4°) quand on prend du sang avec anticorps, de gens qui ont un pemphigus, et qu'on l'injecte à une souris, la souris refait un pemphigus.
- C'est la démonstration que le sang contient des anticorps qui rendent malade.

De l'autre côté, qu'est-ce qui est reconnu par les anticorps comme devant être attaqué dans la peau ? C'est, nous l'avons vu, les systèmes de collage entre les cellules de la peau. Ce sont eux, et certaines des protéines qu'ils comportent, qui vont être reconnus (et attaqués). Il y a plusieurs protéines qui seront reconnues et qui vont engendrer des tableaux cliniques un peu différents. De là, les dénominations de **pemphigus vulgaire ou de pemphigus superficiel, ou même de pemphigus paranéoplasique**. Cela dépend un peu du type de protéines de collage qui est « reconnu » parce que, dans les systèmes de collage, il y a 5, 6,...10 protéines différentes. Et selon que vous avez des anticorps contre une sorte de protéine ou une autre ou contre plusieurs, ça va entraîner des tableaux cliniques différents avec des lésions muqueuses ou sur la peau ou bien sur les deux à la fois.

Ces protéines peuvent être détectées dans le sang par différentes méthodes. On a vu la technique de l'immunofluorescence indirecte. On a vu aussi d'autres méthodes qui s'appellent le bloc et les techniques E.L.I.S.A., les plus sensibles.

Question : Ces protéines sont des desmosomes ?

Réponse : Ces protéines du pemphigus sont appelées desmoglénines. Elles constituent le desmosome.

Les anticorps dirigés contre la desmoglénine 1 donnent le pemphigus superficiel

Les anticorps dirigés contre la desmoglénine 3 donnent le pemphigus vulgaire.

On peut développer des anticorps contre l'une, l'autre, ou les 2 à la fois car elles se ressemblent beaucoup.

Comme la répartition de ces protéines n'est pas la même dans les muqueuses et dans la peau, selon que vous avez plus des unes ou des autres dans la bouche ou sur la peau, ça expliquera que ayez soit surtout des lésions muqueuses soit surtout des lésions sur la peau soit les deux à la fois en fonction de ce que « reconnaissent » vos anticorps.

Voyons maintenant une des questions fondamentales : **pourquoi notre système immunitaire se met-il à dérailler et pourquoi nos globules blancs se mettent-ils à produire des anticorps qui vont se fixer sur notre peau ?**

Normalement, notre système immunitaire est fait pour nous défendre contre les bactéries, les virus, et contre nos propres cellules qui se mettraient à dérailler (les cellules tumorales). Le système immunitaire est là aussi pour éliminer ces cellules tumorales.

Quand on va utiliser les immunosuppresseurs qui vont diminuer l'activité du système immunitaire, ces médicaments vont favoriser les infections et favoriser l'émergence des maladies tumorales.

Dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire se met donc à « dérailler », et « reconnaît » nos propres constituants [comme des éléments contre lesquels il faut se défendre]. Il peut « reconnaître » la thyroïde et ça donne une thyroïdite, ou « reconnaître » le pancréas et c'est le diabète, il peut aussi « reconnaître » la synoviale et ça donne une polyarthrite, ou bien il peut « reconnaître » la peau et ça donne les maladies bulleuses auto-immunes.

Une des explications fondamentales, c'est qu'il y a **une susceptibilité génétique** dans ces maladies. N'importe qui ne fait pas ces maladies-là. Elles sont favorisées par le fait d'avoir certains gènes dans notre constitution. **Ces maladies auto-immunes bulleuses résultent vraisemblablement de l'interaction de notre système génétique (et en particulier de nos molécules HLA) avec des facteurs environnementaux .**

Comment interviennent les facteurs génétiques ? Comment les a-t-on suspectés ?

- 1°) Parce qu'il y a des cas familiaux de maladie.
- 2°) Parce qu'il y a des cas décrits de maladie chez 2 jumeaux vrais.
- 3°) Parce qu'il y a des groupes ethniques où la maladie est plus fréquente que dans l'ensemble de la population (japonais, juifs ashkénazes, certaines populations sud américaines).

Normalement, ces protéines dont je vous ai parlé, le système immunitaire les tolère, puisqu'il ne doit pas « reconnaître » nos propres constituants. Mais, quand vous avez certains gènes (en particulier certains gènes HLA), ils sont capables de présenter ces protéines au système immunitaire qui les « reconnaît » et va essayer de les détruire !

Donc, selon que vous avez une molécule HLA particulière ou non, vous allez présenter ces protéines d'adhésion des kératinocytes au système immunitaire, ou pas. Et il va les « reconnaître » ou les tolérer ! C'est parfois à cause de la variation d'un seul acide aminé sur des protéines comme les chaînes de molécules HLA (qui en font des milliers et des milliers). Un seul acide aminé d'écart et vous devenez capable de présenter les desmogléines (qui sont les protéines du pemphigus) à votre système immunitaire qui va les « reconnaître » et fabriquer des anticorps qui vont les attaquer.

Il existe probablement aussi **des facteurs environnementaux** de ces maladies. Ceci est suggéré par le fait que, notamment au Brésil et également en Tunisie, il existe des foyers où la maladie est beaucoup plus fréquente qu'en France (10 à 50 fois plus fréquente qu'en France).

Par exemple, il y a certaines régions forestières au Brésil où la maladie représente 3% de la population ! Alors qu'en Europe ou aux Etats-Unis, je vous l'ai dit, c'est un cas par million d'habitants. Et quand on va regarder les anticorps qui donnent la maladie, on les trouve non seulement chez les malades, mais aussi chez 50% des gens qui vivent dans ces régions et qui n'ont pas la maladie. Il a été montré que probablement ces gens sont piqués par une mouche et que cette mouche leur fait produire des anticorps contre les protéines de collage.

La question est : pourquoi est ce que tout le monde n'est pas malade parmi ces 50% de gens qui ont ces anticorps ?

C'est là que survient la susceptibilité génétique. Selon les molécules HLA que vous avez, d'une part, vous ne produisez pas les mêmes anticorps et d'autre part, les anticorps que vous produisez ne vont pas reconnaître la même portion de la protéine. En effet, une protéine c'est très, très gros, avec de multiples régions qui peuvent être « reconnues » par les anticorps. Et toutes les régions ne vont pas entraîner la maladie.

On pense donc que ces maladies résultent de facteurs environnementaux (exemple la mouche au Brésil) et du fond génétique qui est fondamental.

La maladie est tellement fréquente au Brésil qu'il y a des hôpitaux entiers consacrés seulement à cette maladie ! Quand on fait de la déforestation, la maladie de ces gens guérit spontanément. Quand ils quittent leur forêt, la maladie guérit. La maladie n'existe pas au Brésil dans les zones où il n'y a pas d'humidité.

En Tunisie, il n'y a pas d'humidité comme au Brésil. Mais on pense qu'il y a probablement, là aussi, un insecte piqueur. Il est possible que les gens soient piqués, en particulier dans les campagnes, par un moucheron qui leur fait fabriquer des anticorps. Si vous avez les mauvais gènes, vous devenez malade.

Question : Quelle sorte de pemphigus ont ces gens ?

Réponse : Au Brésil et en Tunisie, ce sont des pemphigus superficiels.

Voyons le dernier chapitre de ce mécanisme d'installation de la maladie. **Comment les anticorps arrivent-ils à faire craquer le système de collage ?**

En fait, on pense que l'anticorps, quand il se fixe sur les protéines de collage, va perturber les cellules de la peau. Il va modifier la conformation de la protéine, ce qui fait que finalement, elle ne va plus coller. C'est une modification fonctionnelle de la protéine. Elle n'est pas détruite. Elle est simplement modifiée dans sa structure et les sites de collage ne marchent plus. Ce qui entraîne la maladie.

Le pemphigus, c'est une des maladies auto-immunes dans laquelle on a été le plus loin dans l'identification des mécanismes qui sont à l'origine de la maladie. Aussi bien l'identification de ce qui est « reconnu » par les anticorps, que la susceptibilité génétique et le mécanisme par lequel les anticorps arrivent à détacher les cellules de la peau les unes des autres.

Vous pouvez donc voir que, malgré leur rareté, il y a une recherche très active, non seulement sur les mécanismes de ces maladies, mais aussi sur les différents traitements possibles, les facteurs de risque, et les facteurs pronostiques de ces maladies.

Suite de l'intervention du PR JOLY : Les traitements du pemphigus