

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie appliquée

Thème :

Contribution à l'étude bibliographique d'une maladie auto-immune :
Le lupus érythémateux

Présenté par : - Aouamri Abir

- Boucheribcha Marwa

- Oudini Marwa

Devant le jury composé de :

- Présidente : Mme Boukemara Hanane M.C.B Université 8 Mai 45 Guelma.

- Examinatrice : Mme Drif Fahima M.C.A Université 8 Mai 45 Guelma.

- Encadreur : Mr Hemici Ahmed M.C.B Université 8 Mai 45 Guelma.

Juin 2022.

Remerciements

Avant tout nous rendrons Grace A Dieu le tout puissant qui nous a donné la volonté et la force pour réaliser ce travail.

Avec tous nos respects et tous nos remerciements pour Mme Boukamara H. Qui a présidé notre jury.

Nos sincères remerciements à Mme Drif F. pour nous avoir fait l'honneur d'examiner notre travail.

Nous remercions profondément et sincèrement notre encadreur Mr Hemici A. Qui nous a soutenu et dirigé à accomplir notre travail de recherche.

Sans oublier de remercier tous les enseignants pour les efforts déployés pendant toutes les années de notre étude universitaire.

Ainsi que toutes les personnes qui nous ont aidés de prèsou de loin pour réaliser ce travail.

Dédicace

Je tiens tous d'abord à remercier ALLAH Le tout puissant et miséricordieux

Je dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur ;

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme parents.

Merci d'être toujours là pour moi,

A mes chers frères Anis et Wassim pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A ma chère amie Sara tu es pour moi une sœur sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble,

A mes binômes Marwa.B et Marwa.O Merci de votre patience et d'avoir pris la peine de compléter ce mémoire.

A ma collègue Chaima.A Merci de m'aider et de faciliter mes études et mon travail.

Toutes les personnes qui ont une place spéciale dans mon cœur et ma vie.

Abir A.

Dédicace

En ce jour discriminant, Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant Dieu Pour m'avoir protégé et aidé à achever ce travail.

Après de longues années d'études, j'ai le plaisir de dédier : A ma Mère ; le sert de mon existence et L'ensemble de sacrifice, de tendresse, de patience et d'amour, qui été pour moi Un cœur veillant pendant toute ma vie

" Choubaila"

A Mon père ; le plus adorable des papas, qui m'a transmis tout le savoir, symbole de courage et de tendres

"Houcine"

A mon frère Aymen. Mes soeur ; Sara et son mari Khair et ses enfants Allae et Adam, Yamina et son mari Chamsso, Noussa, et ma petite princesse Hawa.

La personne la plus chère pour moi "Dayou"

Mes tantes Nadia, Badia, Radia et ses enfant Amin et Zaid et mes oncles Yacine, Hani et ses enfants Aman et Amani, Farid et ses enfants Wail et Djihen, Toufik.

Spécialement a ma cinquième sœur Abir. A mes très chers amis Imen Chams, Assma, Amel, Ichraf, JiJi, Sisa, Bouchra, Chaima. A toutes mes collègues d'étude Youssra, Bouthaina, Khouloud, Rayen, Amira, Ibtesssem, Manel, Rayen, Hawa, Abir, Sihem. A mes copines de travail Abir et Marwa.

"Marwa B."

Dédicace

Je tiens tout d'abord à remercier ALLAH de m'avoir donné la volonté, la force et le courage.

Je dédie ce Modest travail à ...

A ma très chère mère Farida,

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père Salah,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Que dieu te protège mon cher papa.

A mon cher fiancé Khaled, qui a toujours encourager à continuer mes études je lui souhaite une heureuse vie. Ainsi que sa famille.

A mon très cher frère et sa femme Asma, Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous

A ma sœur, Hakima, son mari Aziz, et leur fille « Nour sine »,

A ma sœur, Ahlem, son mari Farid, et leurs enfants « faten, Nardjess et

Adem » je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes copines Abir. A, Marwa. B et Marwa. L pour tous les moments où nous avons vécu ensemble. Je vous souhaite une joyeuse vie.

Marwa O.

Sommaire

SOMMAIRE

- LISTE DES TABLEAUX
- LISTE DES FIGURES
- LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

CHAPITRE I : L'AUTO-IMMUNITÉ ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

1. L'auto-immunité	3
1.1. Définition.....	3
1.2. L'auto-immunité physiologique.....	3
1.3. L'auto-immunité pathologique	3
1.4. Les auto-antigènes	4
1.5. Les mécanismes pathogènes des auto-antigènes.....	5
1.5.1. L'auto-antigène initiateur de la réponse auto-immune	5
1.5.2. La séquestration de l'auto-antigène.....	6
1.5.2.1. La séquestration anatomique.....	6
1.5.2.2. La séquestration moléculaire.....	6
1.6. Les auto-anticorps.....	7
1.6.1. Anticorps anti-nucléaires	7
1.6.2. Anticorps anti-phospholipides	8
1.6.3. Les facteurs rhumatoïdes	8
1.6.4. Autres auto-anticorps.....	9
1.6.4.1. Les anticorps anti-actines et anti-LKM1	9
1.6.4.2. Les anticorps anti-filaggrines	9
1.6.4.3. Les anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles.....	9
1.6.4.4. Les anticorps anti-mitochondries.....	9
1.6.4.5. Les anticorps anti-gliadines et anti-thyroïdes.....	10
1.6.4.6. Les anticorps anti-neurones	10
1.7. Les mécanismes dépendant des auto-anticorps.....	10
1.8. Les lésions tissulaires d'origine auto-immune et leurs mécanismes.....	11
1.8.1. Effets lésionnels majeurs des auto-anticorps	11
1.8.2. Les effecteurs lymphocytaires T	12
1.9. Mécanisme de la rupture de la tolérance au soi.....	14
1.9.1. La tolérance centrale	15
1.9.2. La tolérance périphérique.....	16

2. Les maladies auto-immunes.....	17
2.1. Définition.....	17
2.2. Classification des maladies auto-immunes.....	17
2.2.1. Maladies spécifiques d'organes.....	17
2.2.2. Maladies non spécifiques d'organes (ou systémiques)	17
2.3. Facteurs favorisant les maladies auto-immunes	19
2.3.1. Facteurs génétiques.....	19
2.3.2. Facteurs environnementaux	19
2.3.3. Facteurs endogènes.....	19
2.3.3.1. Mimétisme moléculaire.....	19
2.3.3.2. Inflammation chronique.....	20
2.3.3.3. Hormones.....	21
2.3.3.4. Cytokines	21
2.3.4. Facteurs exogènes.....	22
2.3.4.1. Les virus.....	22
2.3.4.2. Les bactéries.....	23
2.3.4.3. Les médicaments.....	23
2.3.4.4. Les rayons UV	23
2.3.5. Transplantation	25

Chapitre II : Immunopathologie du lupus érythémateux

1. Définition	26
2. Historique du lupus	26
3. Etiologie du lupus	27
3.1. Facteurs génétiques.....	27
3.2. Facteurs environnementaux	28
3.3. Facteurs hormonaux.....	28
4. Les auto-anticorps dans le lupus	29
5. Physiopathologie du lupus	29
5.1. L'apoptose.....	30
5.2. Complexes immuns dans le lupus	30
5.3. Cellules dendritiques et lupus.....	31
5.4. Rôle des lymphocytes B.....	33
5.5. Rôle des lymphocytes T	33
5.6. Rôle des cytokines.....	33

5.6.1. L'interleukine-10.....	33
5.6.2. L'interféron- α	34
5.6.3. Le Tumor Necrosis Factor.....	34
6. Signes cliniques du lupus	34
6.1. Manifestations rhumatologiques.....	34
6.2. Manifestations dermatologiques.....	35
6.3. Manifestations cardiaques	35
6.4. Manifestations hématologiques.....	36
6.5. La néphropathie lupique	37
6.6. Manifestations neurologique.....	37
7. Examens biologiques	37
7.1. Examens permettant d'étayer le diagnostic.....	38
7.1.1. Anticorps anti-nucléaires	38
7.1.2. Anticorps anti-ADN natif	39
7.1.3. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles	41
7.1.4. Anticorps anti-phospholipides.....	42
7.1.5. Dosage du complément CH50 et les fractions C3 et C4.....	43
7.2. Examens d'exploration des atteintes dues au lupus	43
7.2.1. Atteintes cutanées	43
7.2.2. Atteintes ostéo-articulaires.....	44
7.2.3. Atteintes rénales	45
7.2.4. Atteinte neuropsychiatrique.....	46
7.2.5. Atteinte hématologique	47
7.3. Examens de diagnostic différentiel.....	48
7.3.1. Infections certaines.....	48
7.3.2. Polyarthrite rhumatoïde	49
7.3.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren.....	49
Conclusion.....	50
Résumé	
Abstract	
المخلص	
Glossaire	
Références bibliographiques	

*Listes des tableaux
et des figures*

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	page
01	Mécanismes lésionnels des auto-anticorps.	13
02	Les principales maladies auto-immunes.	18
03	Les antigènes microbiens et auto-antigènes impliqués dans le processus de mimétisme moléculaire.	20
04	Prévalence des principales maladies auto-immunes en France.	22
05	Principaux agents exogènes incriminés dans la survenue des maladies auto-immunes	24
06	Syndromes d'origines auto-immunes déclenchées par des médicaments.	24
07	Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003).	46

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
01	Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.	11
02	Exemples de mécanismes lésionnels auto-anticorps dépendants.	14
03	Mécanisme de la tolérance périphérique et centrale.	16
04	Physiopathologie du lupus érythémateux systémique	31
05	Rôle centrale des cellules dendritiques dans la physiopathologie lupique.	32
06	Photographies de lésions lupiques	37
07	Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.	38
08	Principe du test de Farr ou test radio-immunologique	40
09	Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA.	41
10	Principe de la technique « Western Blot »	42
11	Principe de la biopsie cutanée.	44
12	Observation microscopique d'une coupe de peau après la technique d'immunofluorescence direct.	44
13	« Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique.	45
14	Principe de la détection des auto-anticorps sur les hématies.	47
15	Principe de la recherche isotypique des anticorps.	48
16	Principe de la recherche de la spécificité antigénique des anticorps.	48

Liste des abréviations

Liste des abréviations

AAN : Anticorps Anti-Nucléaire.
AC : Anticorps.
ADCC : Cyto-toxicité Cellulaire Dépendante d'Anticorps.
ADN : Acide Désoxyribose Nucléique.
Ag : Antigène.
AIRE : Auto-Immune-Regulator Element.
AkA : Anticorps Anti-Kératine.
APF : Anti Péri-nucléaires Filaggrine.
APL : Anti-PhosphoLipides.
ARN : Acide Ribo-Nucléique.
BCR : Récepteur Lymphocyte B.
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
CPAg : Cellules Présentatrices d'Antigènes.
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines.
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbentAssay .
ENA : Extractable Nuclear Antigens.
FC : Fragment Constant.
HLA : Human Leucocyte Antigen.
IFI : ImmunoFluorescence Indirect.
IFN : InterFérons.
Ig IV : Immunoglobuline Intra Veineuse.
IgG : Immunoglobuline de type G.
Ig M : Immunoglobuline de type M.
IL : Interleukine.
LB : Lymphocyte B.
LE : Lupus Erythémateux.
LED : Lupus Erythémateux Disséminé.
LES : Lupus Erythémateux Systémique.
LT : Lymphocyte T.
LTc : Lymphocyte TCytotoxique.
MAI : Maladie Auto-Immune.
PR : Polyarthrite Rhumatoïde.
PVDF : Polyvinylidene Fluoride.

SAPL : Syndrome Anti-Phospholipides.

SSA : Sjögren's Syndrome related Antigen **A**.

SSB : Sjögren's Syndrome related Antigen **B**.

TCA : Temps de Céphaline Activé.

TCR : Récepteur Lymphocyte **T**.

TLR : Toll Like Receptor.

TNF : Tumor Necrosis Factor.

UV : Ultraviolet.

VHC : Virus de l'Hépatite **C**.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Acquisée **H**umaine.

Introduction

Introduction

Le système immunitaire permet de protéger l'organisme contre des corps étrangers : bactéries, virus, tout en n'agissant pas sur les cellules de l'organisme qu'il reconnaît comme lui appartenant. Dans le cas d'une maladie auto-immune, les mécanismes de tolérance sont défaillants, et des anticorps vont attaquer les propres cellules de l'organisme : on les appelle des auto-anticorps, qui vont engendrer une pathologie auto-immune. Les causes ne sont pas totalement identifiées dans le déclenchement de ce type de maladie, mais une part génétique ainsi que des facteurs hormonaux attribués à l'environnement (infections, toxicité de certaines molécules...) semblent jouer un rôle. Les maladies auto-immunes ont une évolution par poussées successives, imprévisibles, et elles peuvent se localiser à un seul organe, ou toucher l'ensemble de l'organisme. Du fait des mécanismes partagés dans leur survenue, il arrive fréquemment que plusieurs maladies auto-immunes soient associées chez un même individu [1].

Les maladies auto-immunes résultent d'un dérèglement du système immunitaire. Elles se manifestent par l'action pathogène (qui engendre une maladie) de cellules (lymphocytes) et d'anticorps sur certains organes, qui sont alors assimilées à des corps étrangers. Le malade fabrique des anticorps (auto-anticorps) contre ses propres tissus ou constituants « sains ». Il existe actuellement de nombreuses pathologies auto-immunes différentes affectant 5 à 8 % de la population (**wallace et al., 2013**).

Le lupus érythémateux disséminé (LED) ou systémique (LES) est une maladie encore peu connue par le grand public. Il y a de ça quelques années, cette maladie était considérée comme étant très grave et induisait un pronostic vital fatal. Avec l'avènement de la biologie moléculaire et le développement du secteur immunologique, cette maladie a pu être mieux comprise notamment au niveau clinique et physiopathologique. De plus, l'accroissement de l'apparition de nouvelles thérapeutiques a permis d'améliorer le pronostic vital des patients et ainsi de leur assurer une qualité de vie normale associée à une espérance de vie prolongée. On estime que 5 millions de personnes à travers le monde ont une forme de lupus touchant surtout les femmes en âge de procréer (15- 44 ans). Toutefois, les hommes, les enfants, les adolescents peuvent également développer un lupus [2].

Le LES est le prototype de la maladie auto-immune. Il est en effet caractérisé par la production d'auto-anticorps et le dépôt diffus de complexes immuns conduisant à une inflammation et à des lésions tissulaires responsable d'un grand polymorphisme clinique et de nombreux stigmates biologiques d'auto-immunité (**Mathian et al., 2014**).

L'étiologie de la maladie lupique reste indéterminée ; de nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux entreraient en jeu et aboutissent au déclenchement d'une réponse immune anormale dirigée essentiellement contre le noyau cellulaire et qui va être à l'origine de la maladie et de son histoire naturelle (**wallace et al., 2013**).

Les progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces dernières décennies ont changé considérablement le pronostic du LES. Le taux de survie à 10 ans dépasse 90% actuellement. Ces progrès thérapeutiques ont été globalement responsables d'une morbi-mortalité iatrogène non négligeable de nature infectieuse, mais surtout cardio-vasculaire.

Ce travail a pour but d'identifier les principales pathologies auto-immunes, en particulier pour le cas du lupus érythémateux, les facteurs de risque et les complications de cette maladie. Ce travail est structuré en deux chapitres :

- Le premier chapitre présente un rappel général sur l'auto-immunité et les maladies auto-immunes.
- Le second chapitre, dans lequel nous nous sommes trop étalés, passe en revue les différentes étiologies du lupus érythémateux, les facteurs favorisant le déclenchement des manifestations auto-immunes de la maladie ainsi que les aspects physiopathologiques et immunologiques permettant son développement.

Chapitre I

CHAPITRE I : LAUTO-IMMUNITE ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

1. L'auto-immunité

1.1. Définition

L'auto-immunité est un état pathologique au cours duquel le patient doit lutter contre ses propres constituants en fabriquant des anticorps contre ses propres tissus. Il s'agit de phénomènes physiologiques qui surviennent à la suite de plusieurs événements de façon concomitante conduisant à une rupture de la tolérance vis-à-vis des antigènes du soit (**Subra, 2004**). C'est donc la rupture des mécanismes de défense qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire contre des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune. Cette dernière peut être définie par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes (**Bonnotte, 2004**).

1.2. L'auto-immunité physiologique

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les LB, TCR pour les LT). L'activation et l'expression de ces cellules immunocompétentes est étroitement contrôlées dans les conditions physiologiques. Toutefois, la moindre défaillance des mécanismes de contrôle pourrait être à l'origine de la survenue de manifestations auto-immunes.

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre des clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie de système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production des clones auto-réactifs ou la production d'auto-anticorps (**Dighiero et Oppezzo, 2004**).

1.3. L'auto-immunité pathologique

L'auto-immunité est un phénomène physiologique, naturel, qui correspond à une tolérance constante du système immunitaire. Mais, lorsque le système de régulation de cette tolérance devient défaillant, il apparaît alors une auto-immunité pathologique, agressive, qui pourrait aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune (MAI), soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs, soit par la prolifération de LT auto-agressifs de forte affinité (**Korganow et al., 2002**).

Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et environnementaux comme par exemple le mimétisme moléculaire : un antigène exogène (en particulier bactérien ou viral) pouvant présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non-soi et un épitope du soi.

Ainsi, des LT reconnaissant un épitope étranger pourront coopérer avec des LB dirigés contre l'épitope commun au soi et à l'Ag exogène, permettant ainsi, aux LB de produire de grandes quantités d'anticorps auto-réactifs. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité (**Pasteur, 1982**).

De façon analogue, la modification physique (ultraviolet, chaleur) ou chimique (Médicaments) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation. L'expression anormale des molécules HLA-II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des LT ayant échappés à la délétion de reconnaître un auto-antigène. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une MAI, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués (**Chantal et al., 2013**).

Un défaut de contrôle par des cellules T suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation, comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T suppressives constatés dans certains nombres de maladie auto-immune (**Achour et al., 2014**).

1.4. Les auto-antigènes

Les auto-antigènes sont soit spécifiques d'organes, c'est-à-dire présents dans un seul organe ou à la surface d'un seul type cellulaire, soit ubiquitaires, c'est-à-dire qu'ils sont présents dans toutes les cellules (exemple : ADN, nucléoprotéines, mitochondries). Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces (**Chantal et al., 2013**).

Les auto-antigènes sont des constituants du soi reconnus par des auto-anticorps. Il s'agit avant tout de protéines nucléaires, cytoplasmiques ou extracellulaires qui sont, soit structurales (collagène, histones, filaments intermédiaires du cytosquelette), soit fonctionnelles (immunoglobulines, enzymes telles que la myéloperoxydase, la thyroperoxydase, etc...). Elles peuvent être ubiquitaires ; c'est le cas notamment des antigènes nucléo-cytoplasmiques. En revanche, elles sont, dans certains cas, spécifiques de certains organes, comme par exemple le collagène de type II ou la protéine gp39 du cartilage. Dans certains cas, ces auto-antigènes sont représentés par des ADN notamment ou des phospholipides sachant que la structure réagissant avec l'anticorps est souvent un complexe protéine/acide-nucléique (par exemple ADN/histone formant le nucléosome ou protéine/phospholipide comme la glycoprotéine dite cardiolipine) (**Machour et al., 2005**).

1.5. Les mécanismes pathologiques des auto-antigènes

Les MAI sont caractérisés par des manifestations pathologiques qui sont la conséquence directe de l'interaction des auto-antigènes cibles avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire (auto-anticorps et/ou lymphocyte Tcytotoxique CD8). Le rôle clef de l'auto-antigène lui-même dans l'initiation, la propagation et la pérennisation de la réponse auto-immune a été mis en exergue et cela, en raison de ses caractéristiques structurales, de sa localisation, de ses modifications, de son apprêtement ou de sa modalité de présentation aux cellules du système immunitaire (Mocci *et al.*, 2000; Zingernagel et Hengartner, 2001).

1.5.1. L'auto-antigène initiateur de la réponse auto-immune

Les arguments les plus directs du rôle de l'auto-antigène dans l'initiation de la réponse auto-immune sont issus de modèles animaux au cours desquels l'ablation ou l'élimination de l'organe cible prévient la mise en jeu de la réponse auto-immune. Ainsi, dans le modèle de la thyroïdite du poulet obèse, la thyroïdectomie du poulet à la naissance prévient l'apparition des auto-anticorps et des LT auto-réactifs dirigés contre les antigènes thyroïdiens tels que la thyroglobuline et la thyroperoxydase. De même chez la souris Non Obese Diabétique (NOD), la destruction sélective des cellules β de Langerhans par l'administration d'alloxane prévient l'apparition des auto-anticorps et des lymphocytes Tcytotoxiques dirigés contre les antigènes pancréatiques (Oksenberg *et al.*, 1993).

Chez l'homme, certaines observations suggèrent également que la suppression de l'auto-antigène s'accompagne de la diminution d'une réponse auto-immune établie. C'est ainsi qu'au cours du diabète type 1, la destruction complète des cellules β des îlots de Langerhans par le processus lésionnel, peut s'accompagner d'une diminution, voire d'une disparition des auto-anticorps ayant comme cible les antigènes pancréatiques cibles. Par ailleurs, on a également rapporté la diminution des taux d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase chez des malades souffrant de la maladie de Basedow et subissant une thyroïdectomie (Oksenberg *et al.*, 1993).

A ces arguments directs s'associent des arguments indirects fondés sur l'analyse des caractéristiques structurales des auto-anticorps et des récepteurs d'antigènes de lymphocyte T (TCR) exprimés par les lymphocytes T auto-réactifs au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organes et non spécifiques d'organes. Au cours des MAI spécifiques d'organe, ces arguments sont issus de l'analyse des chaînes β du TCR exprimées par les clones T sélectionnés sur leur capacité à reconnaître des auto-antigènes de l'organe cible. C'est ainsi que des clones TV β 13.1 dirigés contre un peptide immuno-dominant de la protéine basique de la myéline (MBP) et partageant une région déterminant la complémentarité(CDR3) ont été observés chez plusieurs malades atteints de sclérose en plaque (SEP) (Oksenberg *et al.*, 1993).

1.5.2. La séquestration de l'auto-antigène

1.5.2.1. La séquestration anatomique

Malgré la démonstration de la présence d'une multiplicité d'antigènes tissu-spécifiques dans le thymus humain, certains antigènes sont exclusivement exprimés au niveau d'un tissu et ne permettent donc pas la sélection négative des clones T auto-réactifs qui en fin, vont circuler en périphérie. Cette séquestration anatomique d'antigènes du soi peut rendre compte de la rupture de la tolérance lorsque ces molécules sont anormalement libérées, apprêtées par les molécules du CMH et présentées aux cellules T auto-réactives, avant d'être passées à la périphérie (**Sebzda, 1999**).

C'est le cas des antigènes séquestrés (antigènes portés par les spermatozoïdes ou le cristallin) dont la libération anormale à l'occasion d'un traumatisme ou d'une infection, peut induire la survenue d'une MAI spécifique d'organe (orchite auto-immune secondaire due à une vasectomie, ophtalmie sympathique consécutive due à une intervention sur l'œil). Par ailleurs, certains syndromes paranéoplasiques neurologiques pourraient relever d'un tel mécanisme en raison de l'expression anormale par les cellules tumorales de l'antigène qui était jusqu'ici ignoré par le système immunitaire avant son expression ectopique (**Darnell, 1996**).

1.5.2.2. La séquestration moléculaire

Il existe un autre type de séquestration présentée par certains auto-antigènes, dite séquestration moléculaire. En effet, au sein d'une protéine, certains peptides ont une forte affinité pour les molécules du CMH et sont présentés de façon privilégiée aux TCR par rapport à d'autres peptides de cette protéine. Il existe donc une hiérarchie peptidique des antigènes du soi qui peuvent être dominants, sous-dominants ou cryptiques selon leur capacité à s'associer aux molécules du CMH. Les principes de cette théorie impliquent que tout antigène protéique, notamment les antigènes du soi, présente une minorité d'épitopes immuno-dominants, engagés dans la sélection négative et responsables de la tolérance T efficace. A l'inverse, la majorité des déterminants d'une protéine sont cryptiques, c'est à dire qu'ils ne sont pas efficacement apprêtés et présentés aux clones T potentiellement auto-réactifs vis-à-vis de ces déterminants (**Moudgil et al., 2005**).

Ce mécanisme aboutit donc à un défaut de tolérance des LT spécifiques d'épitopes sous-dominants ou cryptiques qui gagnent alors la périphérie. Certaines circonstances contribuent à la présentation de déterminants antigéniques cryptiques aux cellules T et par conséquent, à l'induction d'une réponse auto-immune. Par exemple, lors d'infection virale ou bactérienne, un peptide porté par l'agent pathogène peut être identique structurellement à un épitope cryptique d'un antigène du soi (phénomène de mimétisme moléculaire) qui dans ce contexte, peut devenir immuno-dominant.

Une réaction inflammatoire peut aussi constituer une situation propice à l'apprêtement et la présentation d'épitopes cryptiques par les cellules présentatrices d'antigène (CPAg); au cours de l'inflammation, la formation de complexes immuns peut faciliter l'immunogénicité de peptides cryptiques étant donné que l'antigène complexe comme substrat de la machinerie cellulaire peut moduler l'apprêtement de l'antigène par rapport à sa forme libre et augmenter de 10 à 100 fois sa présentation par les molécules du CMH de classe II (**Vanderlugt et Miller, 2002**).

1.6. Les auto-anticorps

Les auto-anticorps sont dirigés contre des épitopes d'antigènes du soi, en général monomériques et souvent conservés entre plusieurs espèces animales. On peut les identifier à l'aide de cellules ou de tissus humains ou animaux, plus rarement en utilisant des antigènes purifiés ou recombinants. Par exemple, les facteurs rhumatoïdes dirigés contre des épitopes de la région Fc des IgG, peuvent être détectés par des réactions d'agglutination utilisant comme antigène des IgG [réaction de Waller-Rose(WR) ou test au Latex], alors que les anticorps anti-nucléaires sont détectables par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes de foie ou de rein de rat, sur frottis de leucocytes humains. En revanche, les anticorps anti-DNA natifs ont été détectés en pratique clinique par immuno-précipitation d'ADN radioactif (test de Far) ou par IFI sur *Crithidia luciliae* dont le kinétoscope est constitué d'ADN natif pur (**Korganow et al., 2002**).

1.6.1. Anticorps anti-nucléaires (AAN)

On entend par ce terme les anticorps dirigés contre des structures du noyau. On leur assimile ceux qui réagissent avec des molécules localisées dans le cytoplasme mais provenant du noyau. Ces auto-anticorps peuvent être retrouvés dans des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé (LED) presque 100% des cas, la polyarthrite rhumatoïde (PR)30%, le syndrome de Sjögren 37% et la sclérodermie 60%, mais également au cours de situations infectieuses comme l'hépatite aigüe virale et la mononucléose infectieuse plus de 50% des cas ou chez les sujets normaux (de 4 à 16%) (**Korganow et al., 2002**).

La recherche d'AAN commence par un dépistage suivi d'une analyse pour identifier tout ou partie des antigènes reconnus. L'IFI est la technique de choix qui permet d'orienter la caractérisation du type d'auto-Anticorps présent dans le sérum en fonction de l'aspect d'immunofluorescence observée: les images de fluorescence nucléaire périphérique correspondent en règle à des anti-ADN, de fluorescence nucléaire homogène à des auto-anticorps dirigés contre des nucléoprotéines nucléosomes (histones), de fluorescence mouchetée à des antigènes nucléaires solubles. Les anticorps anti-ADN natif sont les seuls recherchés en pratique courante, avec une fréquence de 54 à 79% dans le LED et une excellente spécificité (**Korganow et al., 2002**).

1.6.2. Anticorps anti-phospholipides (APL)

Les APL constituent une famille d'auto-anticorps plus hétérogènes puisqu'ils n'ont en commun que de reconnaître un ou plusieurs phospholipides. Ils sont détectés dans différents tests de laboratoire et classés selon leur méthode de détection à savoir, le test de venereal disease research laboratory (VDRL) reconnaissant un phospholipide cardiaque bovin, la mise en évidence par un test fonctionnel d'une activité anticoagulante dans le sérum des patients au départ atteints de lupus érythémateux, d'où un terme initial d'anticoagulant de type lupique des anticorps de type IgG, IgM ou IgA détectés par des tests immuno-enzymatiques (ELISA: Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay) avec un antigène cardiolipidique. Les anti-phospholipides ne réagissent pas uniquement avec les phospholipides mais nécessitent la présence d'un cofacteur et reconnaissent un complexe formé de phospholipides et d'une composante protéique. Les cofacteurs les plus fréquemment cités sont la bêta 2 glycoprotéine I(β 2GPI) et la prothrombine. Les APL sont fortement associés à des événements thrombotiques récurrents formant le syndrome anti-phospholipides (SAPL)(**Korganow et al., 2002**).

Si le SAPL apparaît au cours d'un lupus érythémateux systémique (LES), ou moins communément au cours d'autres pathologies auto-immunes, il est défini comme secondaire, si aucune maladie sous-jacente n'a pu être diagnostiquée, il est qualifié de primitif. Par ailleurs, ces anticorps peuvent être retrouvés au cours de pathologies infectieuses (ex:mononucléose infectieuse, endocardite bactérienne ...), néoplasiques et également chez certains sujets sains (1 à 5,6% suivant les études et les sous populations d'APL analysées) (**Roitt et al., 2002a**).

1.6.3. Les facteurs rhumatoïdes

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des auto-anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG, ou le plus souvent des isotypes IgM, détectés par les réactions de Latex et de waller rose (WR). On estime que cette dernière réaction est positive dans 0 à 6% des sérums de sujets normaux et le test au Latex dans 2 à 25%. La prévalence augmente avec l'âge. Des FR de classe IgG sont également détectés chez le sujet sain, d'autres dits agglutinants apparaissent dans 70% des cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte mais ce pourcentage augmente avec l'ancienneté de la maladie (30% pour les PR de moins de 6 mois, contre 80% après quelques années d'évolution). Au cours des polyarthrites, la sensibilité du latex est donc d'environ 75 à 80%. Cependant, des FR peuvent être détectés au cours d'autres maladies systémiques, comme au cours du syndrome de Sjögren primitif, du LED, des connectivites mixtes, des sclérodermies. Ils peuvent être retrouvés dans d'autres situations pathologiques: infectieuses chroniques, virales, néoplasiques (**Janeway et al., 2004**).

1.6.4. Autres auto-anticorps

De nombreux auto-anticorps ayant un intérêt en pratique clinique peuvent être cités :

1.6.4.1. Les anticorps anti-actines et anti-LKM1

Les anticorps anti-actine font partie des anticorps anti-muscles lisses, ils sont dépistés dans 60 à 90% des cas d'hépatite chronique auto-immune (type I), mais également dans 50% des cas de CBP (Cirrhose Biliaire Primitive). Ils sont détectés assez couramment dans le sérum de sujets normaux. Les anticorps anti-microsomes du foie LKM1 (Liver Kidney Microsomes) sont généralement dirigés contre le cytochrome P45 et définissent l'hépatite auto-immune de type II (Korganow *et al.*, 2002).

1.6.4.2. Les anticorps anti-Filaggrines

Les anticorps APF (Anti-Péri-Nucléaires Filaggrine) et les AKA (Anticorps AntiKératine) sont des auto- anticorps détectés dans 35 à 60% des PR pour les AKA et 49 à 87% pour les APF. Leur spécificité est supérieure à 80%, y compris au cours des polyarthrites sans FR. Leur déterminant antigénique est commun : en immunofluorescence les, AKA marquent la couche cornée de certains épithéliums et reconnaissent le filigrane épidermique humaine, les APF reconnaissent pour leur part, des protéines apparentées à la profilaggrine des cellules épithéliales (Janeway *et al.*, 2004).

1.6.4.3. Les anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA)

Les antigènes correspondants sont des enzymes caractéristiques des granules primaires ou secondaires des lysosomes et des monocytes. L'antigène qui prédomine parmi les cibles des anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles centrales (c-ANCA) est la protéinase 3. L'antigène dominant reconnu par les p-ANCA est la myéloperoxydase. Au cours de la maladie de Wegener, la sensibilité moyenne des anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles centraux(c-ANCA) sont de 66% et la spécificité est de 99%. Ils accompagnent 60% des syndromes de Churg et Strauss, 45% des cas de panartérite microscopique, 15% des PAN (périartérite noueuse) classiques. Des ANCA peuvent être détectés au cours du lupus, des poly-rhumatoïdes avec vascularités et des glomérulonéphrites (GN) extracapillaires(Korganow *et al.*, 2002).

1.6.4.4. Les anticorps anti-mitochondries

La CBP (Cirrhose Biliaire Primitive) n'a pas le monopole des anticorps anti-mitochondries. Ce sont les anticorps anti-mitochondries de type II qui sont les plus spécifiques de CBP, dont l'antigène correspondant est le pyruvate déshydrogénase.

1.6.4.5. Les anticorps anti-gliadines et anti-thyroides

Les anticorps anti-gliadine évoquent la maladie cœliaque et la dermatite herpétiforme, les anticorps anti-thyroïde la maladie de Basedow qui est caractérisée par des anticorps anti-récepteurs de TSH (Thyroid Stimulating Hormone).

Des anticorps anti-microsomes thyroïdiens (anti-thyroperoxydase) et anti-thyroglobuline sont retrouvés dans les pathologies auto-immunes thyroïdiennes (thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow) (**Janeway et al., 2004**).

1.6.4.6. Les anticorps anti-neurone

Des anticorps dirigés contre la myéline ou des structures de la myéline peuvent être retrouvés au cours de poly neuropathies auto-immunes. D'autres auto-anticorps peuvent être mis en évidence dans des manifestations neurologiques para néoplasiques (**Korganow et al., 2002**).

1.7. Les mécanismes dépendant des auto-anticorps

Les auto-anticorps agissent via des modes d'action similaires à ceux des anticorps classiques avec quatre mécanismes principaux : la cytotoxicité médiée par le complément ou CDC (Complement- Dependent Cytotoxicity), la cytotoxicité médiée par des cellules ou ADCC, la formation de complexes immuns et l'activation/blocage direct de récepteurs (**Putterman, 1996**).

Le système du complément est un composant important de l'immunité innée, composé de plus de 30 protéines, solubles ou présentes à la surface des cellules. La voie classique est activée par le complexe C1 qui se lie au fragment Fc des anticorps, et donne lieu à la formation de la C3-convertase puis de la C5-convertase, permettant en fin la formation du complexe C5b-9 ou complexe d'attaque membranaire. Le C5b-9 forme un pore qui, en s'insérant dans la membrane cellulaire, induit la lyse cellulaire (**Sarma et Ward, 2011**).

L'ADCC est principalement médiée par les cellules tueuses naturelles ou "Natural Killer" (NK) et les macrophages, mais aussi par les éosinophiles et neutrophiles. Lorsqu'un anticorps est lié à son antigène, une cellule cytotoxique peut le reconnaître via le récepteur (FcR). La cellule est alors activée et libère des enzymes lytiques, issues des lysosomes ou granules cytoplasmiques, qui induisent une lésion à la membrane de la cellule cible (**Fig. 1**). Du facteur de nécrose tumoral (TNF) peut également être sécrété et avoir un effet cytotoxique, de même que des perforines par certaines cellules (ex., éosinophile, NK) selon un mécanisme semblable aux lymphocytes T cytotoxiques (LTc) (**Rowley et Whittingham, 2015**).

1.8. Les lésions tissulaires d'origine auto-immune et leurs mécanismes

Les mécanismes effecteurs de l'auto-immunité peuvent faire intervenir l'immunité cellulaire et/ou l'immunité humorale. Les auto-anticorps, les cellules T cytotoxiques et d'autres effecteurs cellulaires ou moléculaires recrutés par les cellules auto-immunes, constituent les mécanismes lésionnels au cours des MAI.

1.8.1. Effets lésionnels majeurs des auto-anticorps

La preuve la plus éloquente du caractère pathogène des auto-anticorps est la capacité de transférer la maladie par le sérum des sujets ayant une MAI. Cette démonstration peut être faite, soit chez l'animal par le transfert passif du sérum à des animaux normaux, soit chez l'homme, par transfert trans-placentaire des auto-anticorps de classe G de la mère atteinte au fœtus. Ainsi, des MAI tels la myasthénie néonatale (**Gardnerova, 1997**), l'hyperthyroïdie (**Hollingsworth et Mabry, 1976**), le pemphigus vulgaire (**Anhalt et al., 1982**) peuvent être apparus suite au transfert d'auto-anticorps de la mère à son fœtus.

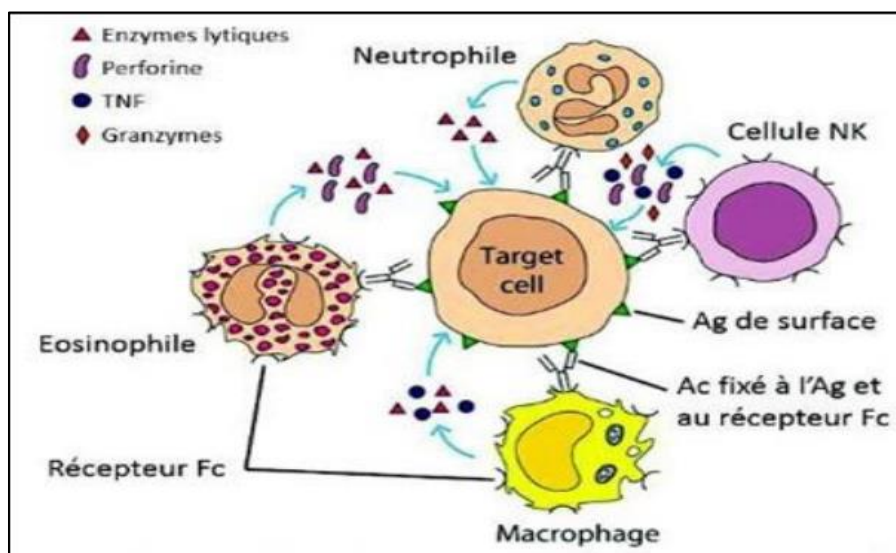


Figure 1 : Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (**kindt et al., 2007**).

Les mécanismes par lesquels les auto-Anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires sont divers. Quatre grands mécanismes peuvent être mis en jeu :

- **Cytolyse de la cellule cible**: c'est le cas des anémies hémolytiques où les anticorps anti-inflammatoires fixés à la surface des érythrocytes activent le complément via la voie classique, ce qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b9 qui forme des pores dans la membrane du globule rouge et induit la lyse cellulaire (**Mouquet et al., 2005**). En outre, l'ADCC constitue un second mécanisme lésionnel de cytolyse directe, exercée par des cellules

mononuclées, en particulier les cellules NK. Ce mécanisme interviendrait dans la destruction des cardiocytes au cours des myocardites (**Anand et al., 1983**) (**Fig. 2**).

- **Blocage des molécules ou des sites de fixation des effecteurs** : certains auto-anticorps ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'en modifier l'expression ou les fonctions biologiques. La myasthénie en fournit l'illustration la plus éloquente du blocage par des auto-anticorps qui modulent l'expression membranaire du récepteur de l'acétylcholine, ce qui altère la transmission neuromusculaire qui caractérise la maladie (**Eymard et Chillet, 1997**). La thyroïdite de Hashimoto illustre également le blocage par des auto-anticorps qui bloquent le récepteur de la TSH et provoquent une inhibition des fonctions thyroïdiennes (**Geenen et al., 2001**).

- **Formation de complexes immuns** : la formation de dépôts des complexes immuns conduit à l'activation du complément, à la libération d'anaphylatoxines, au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles qui participent aux lésions inflammatoires. Les glomérulonéphrites observées au cours du LED en constituent un bon modèle où les auto-anticorps se fixent à leurs cibles, notamment l'ADN et les constituants du nucléosome, conduisant à l'altération de la membrane basale glomérulaire suite au recrutement de polynucléaire neutrophile qui secrètent des enzymes digérant la membrane basale (**Clough, 1992**).

- **Stimulation et modification fonctionnelle** : des auto-anticorps sont capables de pénétrer à l'intérieur d'une cellule vivante, d'atteindre leurs cibles antigéniques, par exemple nucléaires, et ainsi de modifier les fonctions cellulaires. C'est le cas des anti-Anticorps RNP (anti-anticorps ribonucléoprotéides) et anti-ADN produits au cours du lupus érythémateux disséminé (LED) qui participent au dysfonctionnement de certaines catégories cellulaires et donc de certains organes (**Alarcon, 1996**). Les différents mécanismes lésionnels dus aux auto-anticorps sont regroupés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 1**).

1.8.2. Les effecteurs lymphocytaires T

Le diabète de type 1 et la sclérose en plaques représentent deux prototypes de maladie auto-immune médiées par les LT. La première démonstration du caractère auto-immun du diabète type 1 a été fournie par la détection d'auto-anticorps dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans dans les sérums d'individus pré diabétiques ou diabétiques. Les modèles de diabète type 1 spontané chez la souris non obèse diabétique (NOD) ou chez les rats bébés (BB) ont toutefois démontré que la destruction des cellules β , caractéristique de la maladie humaine,

est dépendante et assurée par les LT, les cellules T CD4+ et CD8+ étant toutes deux nécessaires (Tisch et Mcdevitt, 1996).

La spécificité du diabète type 1 chez l'homme est l'infiltration cellulaire des îlots pancréatiques. Les études immuno-histochimiques ont montré que ces cellules sont majoritairement des LT et, plus particulièrement, des LT CD8+ auxquels s'associent des macrophages et des LB. Le rôle prépondérant des cellules T dans le développement de la maladie est démontré par le fait que les LT purifiés à partir de la rat de souris diabétiques donatrices peuvent transférer le diabète, de manière adoptive, à des souris receveuses syngéniques et non atteintes, les souris non obèses diabétiques et Déficit Immunitaire Combiné Sévère (NOD-SCID), dépourvues de LB et LT, par exemple (Haskins et Wegmann, 1996).

Tableau 1 : Mécanismes lésionnels des auto-anticorps (Alarcon, 1996).

Mécanismes	Maladies auto-immunes
CYTOLYSE DIRECTE	
- Complément dépendante	LED
- Cellulaire dépendante des AC (ADCC)	Myocardite
BLOPAGE FONCTIONNEL	
- D'une molécule circulante	
- D'une molécule membranaire par :	
- Blocage stérique	Myasthénie, thyroïdite, anémie de Biermer
- Modulation antigénique	Myasthénie
STIMULATION FONCTIONNELLE	
- D'un récepteur	Myasthénie, hyperthyroïdie, encéphalite de Rasmussen
- D'une activité enzymatique	Pemphigus LED
INFLAMMATION	
- Complexes immunes	LED, glomérulonéphrites

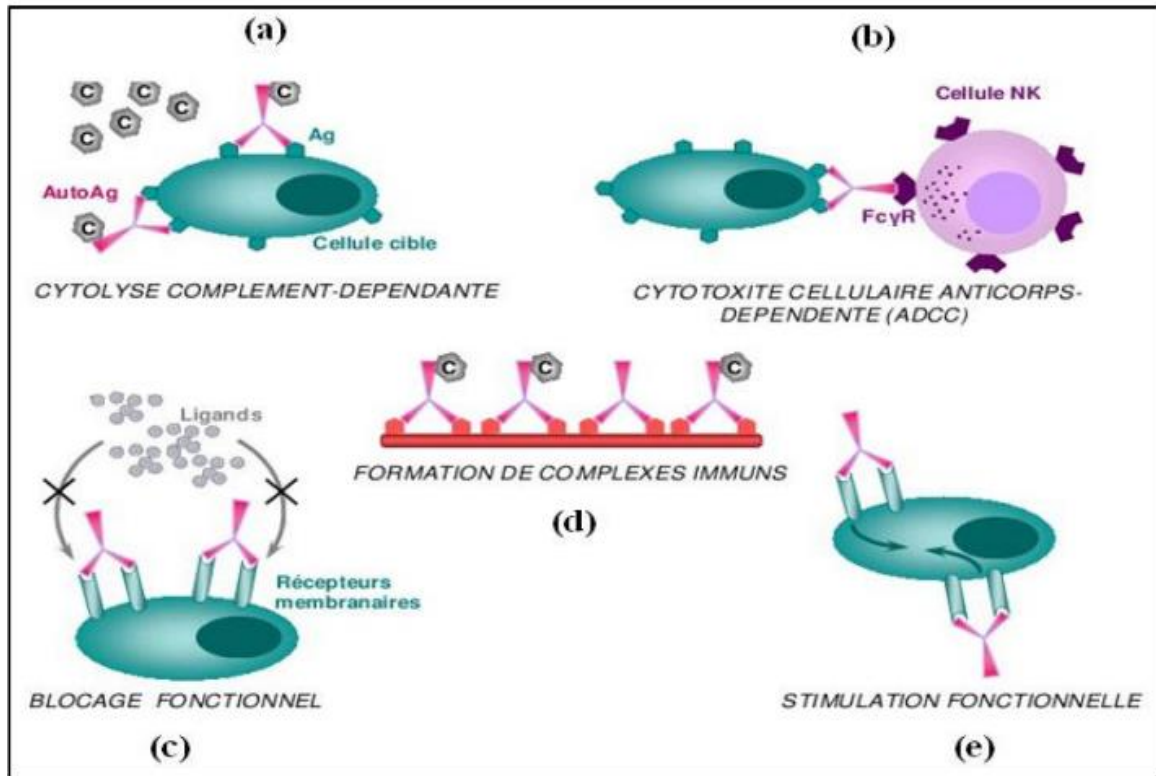


Figure 2 : Exemples de mécanismes lésionnels auto-anticorps dépendants (Mouquet et al., 2005).

Un mécanisme lésionnel médié par les LT est également impliqué dans le développement de la SEP (sclérose en plaques), et des modèles animaux d'EAE (encéphalomyélite allergique expérimentale). L'EAE peut être induite dans de nombreuses espèces animales par immunisation avec de la myéline du système nerveux central ou certains de ses composants comme la MBP, la PLP (protéine protéolipidique), et la MOG (protéine oligodendriale de la myéline) Cette affection peut également être induite passivement par le transfert de LT CD4+ auto-réactifs à des animaux syngéniques (Liblau et al., 1992).

1.9. Mécanisme de la rupture de la tolérance au soi

Des mécanismes de protection puissants préviennent l'apparition des maladies auto-immunes. Le système immunitaire est capable de générer des récepteurs antigéniques des lymphocytes T et des molécules d'immunoglobulines d'une grande diversité par recombinaison génétique. Ce processus aboutit à la production de nombreux récepteurs spécifiques capables de réagir avec des molécules du soi pour éviter les maladies auto-immunes. Les lymphocytes T et les lymphocytes B porteurs de ces molécules recombinant le soi doivent être éliminés ou leur activité doit être maîtrisée.

Puisque les lymphocytes T en particulier les lymphocytes T CD4 contrôlent presque toutes les réponses immunitaires, leur tolérance au soi est plus importante pour prévenir l'auto-immunité que la tolérance des lymphocytes B. En effet la plus part des lymphocytes B spécifiques du soi seront incapables de produire des auto-anticorps s'ils ne reçoivent pas l'aide approprié des lymphocytes T (**Helen et al., 2004**).

Il existe deux types de tolérance permettant au système immunitaire de se protéger contre ses clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver (**Fig. 3**).

1.9.1. La tolérance centrale

Les précurseurs T gagnent le thymus pour y subir leur différenciation et leur maturation en plusieurs Étapes :

- Les premières étapes se déroulent dans la zone corticale où le précurseur va devenir une cellule double positive CD4/CD8 puis simple positive CD4 ou CD8 : il s'agit de la sélection positive des lymphocytes T, leur récepteur est capable de reconnaître un peptide présenté par des molécules d'histocompatibilité du soi de classe I ou II exprimées sur les cellules stroma du thymus.
- Ils vont ensuite gagner la médullaire thymique où se fait la première étape de sélection— négative des lymphocytes T : l'élimination des lymphocytes T potentiellement auto réactifs (donc en théorie les lymphocytes T qui sortent du Thymus sont non auto réactifs).
- Sur les cellules stroma de la médullaire thymique les lymphocytes T immatures qui reconnaissent avec forte affinité un antigène du soi (présenté sous forme d'un peptide lié à une molécule du CMH) vont mourir par apoptose. Il s'agit du principal mécanisme de tolérance centrale (**Caillat-Zucman, 2006**).

Dans le thymus, seul le premier signal est nécessaire : lorsque un lymphocyte T avec un TCR donné d'une spécificité, ne voit tout simplement pas l'antigène correspondant dans la médullaire thymique, il est éliminé. Là on n'élimine pas le lymphocyte T portant le TCR qui a une trop forte affinité pour le peptide antigénique, on élimine celui qui ne correspond pas à un antigène présent dans le thymus (**Caillat-Zucman, 2012**). Les antigènes du soi (auto-antigènes) qui induisent une sélection négative sont présents à concentration élevée :

- Les protéines plasmatiques:Protéines cellulaires courantes, ubiquitaires.
- Les protéines spécifiques tissulaires : des protéines qui ne s'expriment que dans un organe spécifique en périphérie peuvent être existé dans le thymus.
- Une protéine qui s'appelle AIRE (Auto-immune Régulateur), découverte récemment qui est un facteur de transcription exprimé dans le thymus, en particulier dans les cellules stroma les épithéliales de la médullaire thymique (où se fait la sélection négative).

Ce facteur contrôle l'expression d'antigènes qui normalement sont fortement exprimés dans certains organes (Caillat-Zucman, 2012).

1.9.2. La tolérance périphérique

La tolérance périphérique aux auto-antigènes repose sur plusieurs mécanismes. Si les lymphocytes T reconnaissent le complexe peptide/CMH en l'absence de signaux de co-stimulation sur la cellule présentatrice d'antigène, ils ne peuvent pas développer de réponse immune, même s'ils sont restimulés ultérieurement avec des signaux de co-stimulation. Ces lymphocytes sont dits anergiques (Cotten et al., 2013).

Chez tous les individus, il existe dans l'organisme des lymphocytes T cytotoxiques (LcT) reconnaissant avec une affinité faible des antigènes du soi et qui sont exprimés par les cellules de l'organisme. Néanmoins dans la plupart des cas, les patients ne développent pas de MAI. Les deux raisons principales qui expliquent l'absence de ces maladies sont une présentation inefficace de l'auto-antigène par les cellules de l'organisme ne permettant pas l'activation des lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs et une régulation efficace du système immunitaire (Oppezzo et al., 2004).

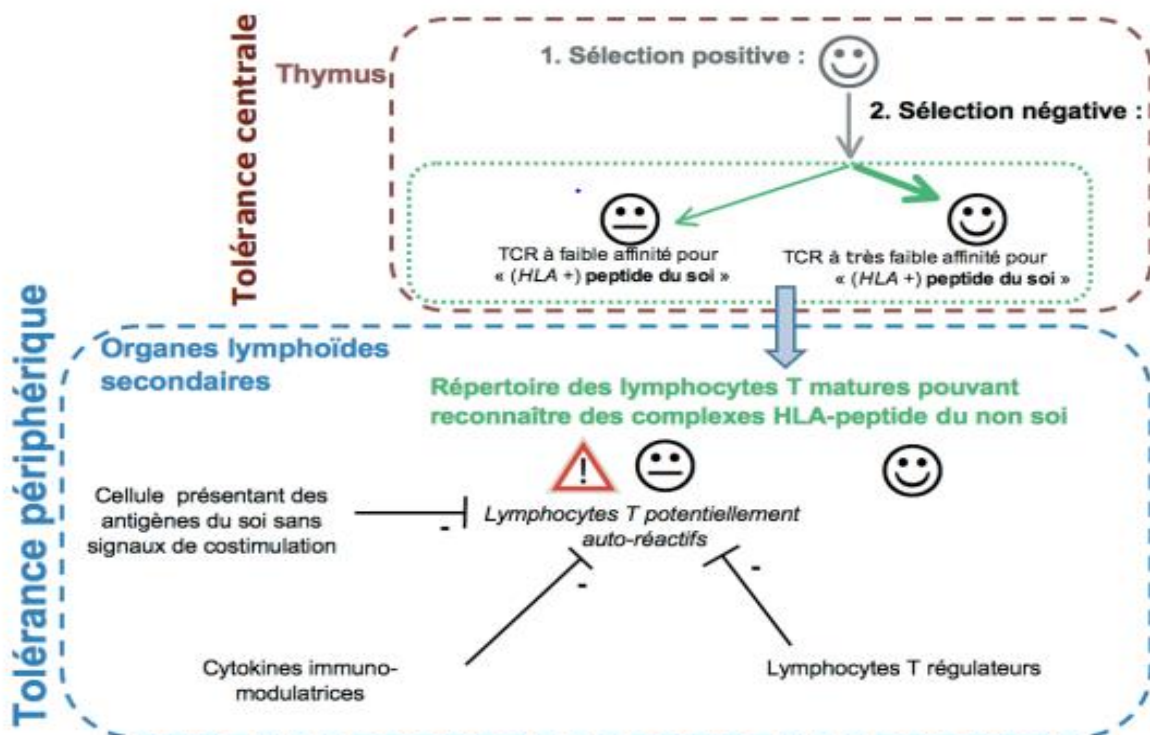


Figure 3 : Mécanisme de la tolérance périphérique et centrale [3].

2. Les maladies auto-immunes

2.1. Définition

Une maladie auto-immune (MAI) est caractérisée par un dysfonctionnement du système immunitaire de l'organisme, entraînant l'attaque par l'organisme de ses propres tissus. C'est une anomalie qui résulte d'une réponse immunitaire délétère contre les antigènes propres d'un individu. Cette réponse, appelée réaction auto-immune, induit des effets néfastes pouvant être constitutifs d'une MAI, dont les symptômes varient en fonction du développement du trouble et de la partie de l'organisme affectée [4].

Cependant, de nombreuses personnes ne produisent que de petites quantités d'auto-anticorps, au point que cela n'entraîne pas chez eux l'apparition et l'expression de ce type de maladie. Il existe de nombreuses maladies auto-immunes, parmi lesquelles on compte des affections graves, de traitement difficile. Certaines affections peuvent être déclenchées par des agents infectieux comme le rhumatisme articulaire aigu, d'autres impliquent la survenue d'un dérèglement interne du système immunitaire, sans intervention d'agents infectieux, comme les sarcoïdoses ou les atopies (Tsai et al., 2008).

2.2. Classification des maladies auto-immunes

On regroupe sous le nom de maladie auto-immune un ensemble hétérogène de pathologies selon la spécificité ou non d'organes (Tableau 2).

2.2.1. Maladies spécifiques d'organes

Les MAI spécifiques d'organes sont la conséquence d'une réponse dirigée contre un antigène dont la localisation est restreinte à un organe en particulier. Les cellules de l'organe cible peuvent être lésées directement par des mécanismes humoraux par le biais d'anticorps auto-réactifs ou à médiation cellulaire, en particulier par le biais de lymphocyte T auto-réactifs (Tsai et al., 2008).

C'est le cas d'un grand nombre de MAI, comme par exemple le diabète type I, la myasthénie, les thyroïdites et les pemphigus, caractérisées par une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes exprimés spécifiquement par l'organe cible (Matsumoto et al., 1999).

2.2.2. Maladies non spécifiques d'organes (ou systémiques)

Les maladies auto-immunes systémiques résultent d'une réponse dirigée contre des anticorps disséminés dans tout l'organisme. Ces maladies reflètent un déficit général de la régulation de l'immunité qui conduit à des cellules T et à des cellules B hyperactives. Les dommages tissulaires disséminés sont ainsi provoqués par des réponses immunitaires à médiation cellulaire causées par des auto-anticorps.

La majorité d'entre elles sont cependant causées par le dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux sanguins. C'est l'exemple du lupus érythémateux systémique (LES) qui résulte de la production excessive de complexes antigène-anticorps et de leur dépôt dans la paroi des vaisseaux sanguins de nombreux autres organes. La pathologie du lupus ainsi que de nombreuses MAI systémiques, est dictée par le ou les sites dans lesquels les complexes immuns se déposent et non par la source de l'antigène (Tsai et al., 2008).

Tableau 2 : Les principales maladies auto-immunes (Matsumoto et al., 1999).

Maladies auto-immunes		
Non spécifiques d'organe	Spécifiques d'organe et Organe cible	
-Lupus érythémateux disséminé	-Thyroidites -Maladie de Basedow -Hypoparathyroïdie -Maladie d'Addison -Diabète de type 1 -Certains hypogonadismes	GLANDES ENDOCRINES
Polyarthrite rhumatoïde	-Anémie de Biermer -Maladie de Crohn	TRACTUS GASTROINTESTINAL
-Syndrome de Gougerot-Sjögren	-Myasthénie -Rhumatisme articulaire aigu -Syndrome de Lambert- Eaton	MUSCLE
-Anémies hémolytiques, leucopénies et thrombopénies auto-immunes	Sclérose en plaques -Syndrome de Guillain- Barré	SYSTEME NERVEAUX
-Sclérodermie	-Syndrome de Goodspature	REIN
-Dermatomyosite, polymyosite	-Pemphigus -Maladies bulleuses autoimmunes sousépidermiques -Vitiligo -Pelade -Psoriasis	PEAU
	-Ophthalmies sympathiques -Uvéites	CEIL
	-Certaines stérilités	SPERMATOZOIDES

2.3. Facteurs favorisant les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

2.3.1. Facteurs génétiques

La conjonction de certains facteurs d'environnement et de certains gènes rend le développement de la maladie auto-immune possible, sans qu'il y ait pour autant de dysfonctionnement au niveau génétique sans anomalie de gène : on transmet un facteur de risque, pas une maladie (**Abid et al., 2006**).

L'association entre certains génotypes du CMH et certaines maladies auto-immune n'est pas fortuite, puisque la réponse auto-immune met en jeu des LT auto-réactifs dont le récepteur pour l'Antigène reconnaît des peptides complexés aux molécules de CMH. L'association HLA-MAI peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière de certains allèles HLA à présenter certains auto-antigènes aux lymphocytes T (**Servettaz, 2018**).

Plusieurs gènes peuvent intervenir dans la prédisposition à la maladie auto-immune. Parmi ces facteurs, on peut citer les gènes du complément, des récepteurs aux régions Fc des Immunoglobulines, des récepteurs de mort cellulaire, des cytokines, des récepteurs de l'immunité innée ou les gènes codant les enzymes de synthèse des hormones stéroïdiennes (**Servettaz, 2018**).

2.3.2. Facteurs environnementaux

L'implication de facteurs environnementaux dans la survenue des MAI est suspectée sur la constatation que l'incidence de ces maladies n'est pas la même chez les jumeaux monozygotes et est dépendante de la localisation géographique des malades et de leur mode de vie. Le rôle d'agents infectieux a été suspecté en particulier sur des différences de profils sérologiques entre malades et témoins (c'est le cas dans l'association sclérose en plaques et virus d'Epstein Barr), et sur la détection du génome de différents virus au sein des lésions (**Servettaz, 2018**).

2.3.3. Facteurs endogènes

2.3.3.1. Mimétisme moléculaire

Des similarités de structure entre des protéines provenant de μ -organismes et celles du soi peuvent être à l'origine d'une réaction auto-immune. Un peptide du soi, présent en faible concentration est dépourvu d'accès à des cellules présentatrices d'antigènes peut être l'objet d'une réaction croisée avec un peptide microbien de structure analogue (**Tableau 3**). Ainsi, lors d'une infection systémique, ces réactions croisées vont provoquer l'expansion des populations de

LT spécifiques qui peuvent alors reconnaître le peptide du soi si la situation locale comme une lésion tissulaire permet la présentation de ce peptide et l'accès des LT aux tissus. Ce processus appelé mimétisme moléculaire intervient activement dans l'expression des pathologies d'origine immunitaire (**Chapel et al., 2004**).

Tableau 3: Les antigènes microbiens et auto-antigènes impliqués dans le processus de mimétisme moléculaire (**Chapel et al., 2004**).

Antigènes microbiens semblables	Auto-antigène de structure	MAI provoquées par le mimétisme moléculaire
- <i>Protéine M des streptocoques du groupe A</i>	Antigène myocardique	Rhumatisme articulaire aigu
- <i>Protéines de stress des bactéries Myasthénie, etc.), mais nullement prouvés.</i>	Protéines de stress du soi	Liens suggérés par plusieurs MAI (diabète type 1, sclérose en plaques)
- <i>Protéine nucléaire du viruscoxsackie B4</i>	Glutamate décarboxylase des ilots pancréatiques	Diabète insulino-dépendant
- <i>Glycoprotéines de Campylobacter jejuni</i>	Gangliosides et glycolipides associés à la myéline	Syndrome de Guillain-Barré
- <i>Protéine de stress d'E-coli</i>	Sous-types de la chaîne α de HLA-DR.	Arthrite rhumatoïde

2.3.3.2. Inflammation chronique

Les MAI comme le lupus érythémateux disséminé (LED) est la conséquence d'une réponse immune contre l'organisme lui-même, anormalement considéré comme étranger. Elles se caractérisent par un état inflammatoire et des dommages cellulaires et tissulaires parfois graves. Des défauts de l'autophagie qui touchent les lymphocytes de souris et de patients lupiques ont été mis en évidence. Un peptide synthétique (P140/Lupuzor) qui cible les voies autophagiques, est un candidat-médicament efficace, capable de réduire la sur-activation de certaines voies autophagiques et la présentation de peptides antigéniques aux LT auto-réactifs (**Muller, 2017**).

2.3.3.3. Hormones

Il existe des différences liées au sexe dans la survenue de certaines pathologies du système immunitaire. Ainsi, l'incidence des MAI est plus forte chez les femmes que chez les hommes, suggérant que les hormones sexuelles comme les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, pourraient intervenir dans le contrôle de l'auto-immunité (**Guery et al., 2004**).

Cependant, le sex-ratio (**Tableau 4**) et l'âge de début sont variables d'une maladie à l'autre : il existe ainsi des formes à début pédiatriques et des formes dites «à début tardif» [5]. D'autre part, il a été rapporté qu'à partir de la puberté, le taux élevé d'œstrogène chez la femme inhibe l'expression d'AIRE (Auto-Immune Regulator) dans le thymus, augmentant la susceptibilité aux MAI (**Agathe, 2016**).

2.3.3.4. Cytokines

Les cytokines sont de petites molécules, de nature protéique, sécrétées par des cellules immunitaire, ayant un effet spécifique sur les interactions et les communications cellulaires. Elles ont plusieurs appellations, exemple lymphokines (cytokines produites par des lymphocytes), monokines (cytokines produites par des monocytes), chimiokines (cytokines dotées d'activités chimiotactiques), et interleukines (cytokines produites par un leucocyte et agissant sur d'autres leucocytes). Les cytokines peuvent agir sur les cellules qui les sécrètent (action autocrine), sur les cellules voisines (action paracrine) ou sur les cellules éloignées (action endocrinienne). Il existe des cytokines pro-inflammatoires et des cytokines anti-inflammatoires (**Zhang et An, 2007**).

Les cytokines participent au maintien de la tolérance immunitaire périphérique entre différents types de cellules immunocompétentes. Elles sont impliquées dans le développement, la régulation et la fonction des cellules immunes, et jouent un rôle important dans la pathogenèse des MAI (**Ferrari-Lacraz, 2004**).

Elles sont toutefois considérées comme des facteurs favorisant l'apparition des MAI, par exemple la production d'IL-12 en absence d'infection, peut prédisposer à une pathologie auto-immune (**Scott-Algara et al., 2000**).

Tableau 4 : Prévalence des principales maladies auto-immunes en France [5].

Pathologies	Prévalence (/100 000)	Sex-ratio (F/H)
Thyroïdite de Hashimoto	1000-1500	10:01
Maladie de Basedow	500-1500	07:01
Maladie cœliaque	500-1000	2-3:1
Polyarthrite rhumatoïde	300-800	04:01
Diabète de type	1200-300	01:01
Sclérose en plaques	50-120	03:01
Lupus systémique	40-50	09:01
Sclérodermie systémique	15-25	04:01
Artérite à cellules géantes	50	2-3:1
Syndrome de Sjögren	15	09:01
Cirrhose biliaire primitive	15	09:01
Maladie d'Addison	15	02:01
Maladie de Behçet	05	0,75:1
Myopathies inflammatoires	06	1-2:1
Myasthénie	05	03:01
Granulomatose avec Polyangéite	02	0,75:1
Polyangéite microscopique	02	02:01
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	01	0,6:1
Syndrome de Goodpasture	01	01:02

2.3.4. Facteurs exogènes (Tableau 5)

2.3.4.1. Les virus

Des études sur des modèles animaux atteints de LES ont montré que le virus Epstein-Barr (EBV) peut déclencher la production d'anticorps auto-réactifs avec le développement de manifestations similaires à celles présentées dans la maladie humaine. Chez les patients lupiques, on a observé une séroprévalence élevée de l'EBV comparativement aux témoins sains. En outre, il a été suggéré que les virus dits Rubéoles et Cytomégalovirus (CMV) peuvent induire la production d'auto-anticorps chez les patients atteints de LES. Le *Toxoplasma gondii* et l'*Helicobacter pylori* ont également des facteurs de risque des MAI (Anaya et al., 2013).

2.3.4.2. Les Bactéries

Il a été signalé que la réponse IgM à certaines infections bactériennes, par exemple *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* et *Proteus Mirabilis*, est associée au facteur rhumatoïde. Dans le cas de *P. Mirabilis*, une relation avec la maladie poly rhumatoïde (PR) a été établie par des similitudes structurelles entre les molécules auto-épitopes et bactériennes.

De plus, la PR a également été associée à la présence du virus de l'hépatite B, qui est plus élevée chez les patients atteints de PR que chez les témoins sains (**Anaya et al., 2013**).

2.3.4.3. Les médicaments (Tableau 6)

Les statines sont largement prescrites pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires en raison de l'athérosclérose, et on estime que plus de 25 millions de patients dans le monde prennent ces médicaments. Toutefois, les données récentes sur le suivi à long terme des patients qui présentent des statines pendant une longue période suggèrent que la prolongation de la période d'exposition aux statines peut déclencher des réactions auto-immunes, comme le LES, le lupus érythémateux sous-cutané, les dermatomyosite et polymyosite (**John et al., 2014**).

Les statines sont des agents pro-apoptotiques puissants qui augmenteraient l'apoptose cellulaire et libèrent l'antigène nucléaire dans la circulation. Cela induit la production d'auto-anticorps pathogènes (**Van-Heyningen, 2005**). De plus, le rôle des statines dans l'induction d'une réponse de stress réticulaire endoplasmique avec une régulation excessive associée des principales expressions complexes histocompatibilité-1 et de la présentation par les fibres musculaires a également été signalé (**Needham et Fabian, 2007**).

2.3.4.4. Les rayons UV

Il est bien connu que l'exposition aux rayons ultraviolets peut provoquer des inflammations cutanées et même parfois des atteintes systémiques chez les patients atteints de LED. Les rayons ultraviolet (UV) aggravent vraisemblablement des phénomènes auto-immuns préexistants et ne sont probablement pas des agents étiologiques véritables.

Ils pourraient amplifier les symptômes du LED par plusieurs mécanismes tels que la libération de radicaux libres qui modifient la structure des antigènes du soi et augmentent donc leur immunogénicité. De manière plus subtile, les UV peuvent également entraîner l'apoptose des cellules cutanées, ce qui s'accompagne de l'expression à la surface cellulaire d'auto-antigènes lupiques associés à la sensibilité (**Chapel et al., 2004**).

Tableau 5 : Principaux agents exogènes incriminés dans la survenue des MAI [5].

Facteurs environnementaux	Exemple d'association
Agents physiques	
Rayons ultraviolets	Association avec le lupus systémique
Agents chimiques	
Tabagisme	Association rapportée avec la PR, le lupus Systémique
Particules inhalées : - silice (travailleurs du bâtiment, mineurs, prothésistes dentaires), poussières de l'industrie textile	Associations rapportées avec la sclérodermie systémique, le lupus systémique et la polyarthrite rhumatoïde
Silicone (prothèses mammaires)	Possible à l'origine de connectivites en particulier la sclérodermie
Agents biologiques	
Virus : EBV, parvovirus B19, etc.	Rôle suspecté dans le lupus, le syndrome de Sjögren

Tableau 6 : Syndromes d'origine auto-immunes déclenchés par des médicaments (Chapel et al., 2004).

Syndrome	Médicament
<i>Hépatite chronique active</i>	Halothane (anesthésie générale)
<i>Anémie hémolytique</i>	Méthyl-dopa (antihypertenseur)
<i>Anti-membrane basale glomérulaire</i>	D-pénicillamine (arthrite rhumatoïde)
<i>Masthénie</i>	D-pénicillamine
<i>Pemphigus</i>	D-pénicillamine
<i>Lupus érythémateux disséminé</i>	Hydralazine Procainamide D-pénicillamine Minocycline (antibiotique contre l'acné)
<i>Glomérulonéphrite</i>	D-pénicillamine
<i>Syndrome de type sclérodermie</i>	Tryptophane (antidépresseur)

2.3.5. Transplantation

Le système immunitaire met au point des mécanismes élaborés et efficaces pour lutter contre les agents étrangers. Ces mécanismes sont également impliqués dans le rejet des organes transplantés, qui sont reconnus comme étrangers par le système immunitaire du receveur **(Prashant, 2015)**.

Le rejet de greffe peut être classé comme hyper aigu, aigu ou chronique. Le rejet hyper aigu est généralement causé par des anticorps spécifiques contre la greffe et se produit dans les minutes ou les heures suivant la greffe. Le rejet aigu survient des jours ou des semaines après la transplantation et peut être causé par des lymphocytes spécifiques chez le receveur qui reconnaissent les antigènes HLA dans les tissus ou les organes greffés.

Enfin, le rejet chronique survient habituellement des mois ou des années après la transplantation d'organes ou de tissus. Divers mécanismes impliquant une inflammation chronique, des réactions immunitaires humorales et cellulaires jouent un rôle essentiel dans l'immuno-pathogénèse du rejet chronique **(Angel et al., 2019)**.

Chapitre II

CHAPITRE II : IMMUNOPATHOLOGIE DU LUPUS ERYTHEMATEUX

1. Définition

Le Lupus Erythémateux Disséminé (L.E.D.) ou Systémique (L.E.S.), encore appelé maladie lupique, est une maladie auto-immune qui, sous forme d'inflammation chronique, affecte de nombreux organes et tissus comme la peau, les articulations, les reins, les poumons, le système nerveux, les séreuses et les cellules sanguines. Cette affection multi-système conduit à des expressions cliniques différentes d'un sujet à l'autre avec comme point commun des poussées entrecoupées par des périodes de rémission (**Clémence et al., 2010**).

Le LED est le prototype même de la maladie auto-immune, qui est caractérisé par une importante production d'auto-anticorps et de complexes immuns pouvant se déposer au niveau des différents organes cibles. Ces dépôts de complexes immuns entraînent généralement la destruction des tissus et l'apparition d'atteintes et des lésions ulcérentes du visage notamment, semblable à une morsure de loup. Le mot érythémateux (rouge en grec) traduit la couleur rouge de l'éruption cutané (**Kahn et al., 2006**).

Bien que le LED affecte préférentiellement les femmes jeunes, sa cause est encore mal inconnue ; mais quel qu'en soit le déclenchement, le problème de base demeure une altération du fonctionnement du système immunitaire qui réagit, chez les patients lupiques, de façon inadéquate en produisant des auto-anticorps dirigés contre des constituants du soi (**Clémence et al., 2010**).

2. Historique du lupus

A l'origine, le terme de « lupus » vient du mot latin désignant le loup. Il prend ensuite un nouveau sens au Moyen-âge pour désigner les lésions cutanées caractéristiques que provoque la maladie au niveau du visage (nez-front-pommettes), en faisant penser à un masque de loup.

Le nom de cette maladie a évolué au cours du temps tout comme les symptômes qui lui sont attribués. Dans un premier temps, le lupus était défini de par ses lésions dermatologiques facilement observables; plusieurs auteurs, comme Hebraen 1845, associent le symptôme du LED à l'expression « aile de papillon ».

Quelques années plus tard, en 1851, le terme de « lupus érythémateux » est créé par Caze nave en raison des symptômes cutanés qu'il observe. Il décide d'y associer le terme « disséminé » du fait de l'évolution de ces troubles dermatologiques à travers l'éruption cutanée notamment, alors qu'il n'y associe pas les atteintes multi-viscérales de la maladie qui ne sont pas encore connues. Ce n'est que plus tard lors du XIXe siècle que Kaposi remarque que le lupus cutané entraîne l'apparition de complications viscérales multiples.

En 1904, Jadassohn participe au remplacement du terme « lupus érythémateux disséminé » par le terme « lupus érythémateux systémique » bien que les deux termes existent encore à l'heure actuelle avant de regrouper ces deux termes sous le terme de « maladie lupique ». Quelques années après, En 1945, le premier cas de lupus médicamenteux a été observé par Gold.

L'année 1948 voit l'apparition d'une découverte majeure dans le lupus : la cellule LE (Lupus Erythematosus) découverte par une équipe de chercheurs permettant de diagnostiquer au niveau biologique le lupus. Ces travaux sont poursuivis deux ans plus tard, en 1950, par la découverte de Hasek qui rajoute l'importance primordiale des facteurs humoraux dans la formation de la cellule LE faisant naître au passage le concept de maladie auto-immune.

En 1951, le domaine de l'immunologie fait un grand pas avec l'élaboration de la technique d'immunofluorescence par Coons ; laquelle a pu réellement être applicable au diagnostic du lupus en 1957 grâce à Friou. Durant cette même année, Cepellini et Seligmann font une nouvelle découverte : les anticorps anti-ADN qui sont hautement spécifiques de la maladie lupique.

3. Etiologies du lupus

3.1. Facteurs génétiques

La forte prévalence féminine décrite dans le LED suggère que l'initiation et le développement de cette pathologie sont soumis à des prédispositions hormonales et génétiques. Cette hypothèse est soutenue par la forte prévalence familiale qui est observée, avec une héritabilité estimée à 44%. Le risque de développer le LED ainsi que d'autres MAI est augmenté dans les familles possédant un membre atteint de lupus (**Kuo et al., 2015**). Cette observation est confirmée par l'augmentation de ces risques entre jumeaux monozygotes (24-56%) contre (2-5%) pour des jumeaux dizygotes (**Deapen et al., 1992**).

Comme énoncé précédemment, le LED touche particulièrement les femmes (dans 90% des cas). Ceci peut s'expliquer en partie par l'influence importante du chromosome X dans cette pathologie. En effet, de nombreux gènes contribuant à la pathogénèse du LED se trouvent sur le chromosome X, comme CD40 ou les gènes codant pour les récepteurs de type Toll (TLR7 et TLR8). En 1977, il a été suggéré que le phénomène appelé inactivation du chromosome X peut jouer un rôle dans la forte prévalence féminine dans le LED. En 1998, il a été proposé que des jumeaux monozygotes ne développent pas la maladie de manière similaire car le mécanisme d'inactivation du chromosome X diffère entre les deux individus (**Stewart, 1998**).

3.2. Facteurs environnementaux

Il existe des facteurs environnementaux favorisant l'apparition ou le développement du LED: les rayons ultra-violet (UV), certains pathogènes comme les rétrovirus et plus particulièrement le virus d'Epstein-Barr (EBV), certains médicaments ou encore la silice. Le rôle de ces facteurs environnementaux ne suffit pas à déclencher la maladie. En effet, il faudra que le système génétique du patient soit prédisposé à déclencher un LED pour que ces facteurs jouent leur rôle. Les mécanismes d'action de ces facteurs environnementaux sont à ce jour partiellement connus :

- Les UV de par l'action des UV-B vont favoriser l'apoptose des cellules de la peau (kératinocytes) et ainsi augmenter la production de corps apoptotiques.
- En ce qui concerne l'EBV, l'antigène nucléaire-1 de ce rétrovirus semblerait posséder une séquence épitopique avec les auto-antigènes à liée au syndrome de Sjögren et Smith. Il s'agirait donc d'un phénomène de mimétisme moléculaire entraînant l'initiation de l'auto-immunité via une réaction croisée.
- Parmi les médicaments pouvant induire un lupus, on retrouve l'hydralazine et le procainamide (médicaments retirés du marché), qui favoriseront l'inhibition de la méthylation de l'ADN, entraînant une augmentation de l'expression de gènes particuliers au niveau des lymphocytes T. On parle alors de lupus iatrogène.
- Le mécanisme de la silice n'est à ce jour pas bien connu mais il semblerait passer par un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire (**Mathian et al., 2014**).

3.3. Facteurs hormonaux

La maladie touche essentiellement les femmes en période d'activité génital, ce qui laisse supposer un rôle potentiel des hormones sexuelles endogènes dans la prédisposition de la maladie, et plus particulièrement les œstrogènes.

Les concentrations physiologiques des œstrogènes facilitent les réponses humorales, conduisant à une augmentation de la prolifération des cellules B et à la production d'anticorps, Au contraire des doses élevées d'œstrogènes inhibent les réponses des cellules T, tel que la prolifération et la production d'interleukine 2, augmente également les niveaux des ARNm codant pour l'acalcineurine. Ces effets semblent spécifiques aux patients atteints de LES, ce qui indique que les lymphocytes T lupiques sont plus sensibles aux œstrogènes (**Mok et Lau, 2003**).

Les œstrogènes peuvent aggraver le lupus en prolongeant la survie des cellules auto-immunes, en augmentant la production de cytokines de type 2 (Th2) et enfin en stimulant les cellules B pour produire des auto-anticorps. L'inhibition de la réponse du LT helper 1 et l'amélioration de l'expression de CD40L sur les LT lupiques peuvent favoriser indirectement

la réponse du LT helper 2 et conduire à une hyperactivité supplémentaire des lymphocytes B **(Mok et Lau, 2003)**.

4. Les auto-anticorps dans le lupus

Les patients souffrant d'un lupus produisent des anticorps dirigés contre des molécules présentes dans le noyau des cellules. Parmi ces anticorps antinucléaires (ANA= Antinuclear Antibodies), on retrouve les anticorps anti-ADN très spécifiquement associés au lupus. Les anticorps antinucléaires sont positifs chez pratiquement tous les patients atteints de lupus, mais ils sont peu spécifiques car ces anticorps sont retrouvés habituellement dans d'autres affections rhumatologiques telles que le syndrome de Sjörgeren ou la polyarthrite rhumatoïde **(Rahman et Nirenberg, 2008)**.

C'est pourquoi il est essentiel de compléter ces informations par la caractérisation des différents types d'anticorps antinucléaires.

- Les anticorps anti-ADN spécifiques du LED, car présents chez 70% des patients atteints de lupus (contre 0.5% pour les personnes sans lupus). Le taux d'anticorps anti-ADN peut aussi refléter l'activité de la maladie dans certains cas **(Schneider, 2006)**.
- Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles.
- Les anticorps anti-U1-ribonucléoprotéines (RNP), également présents au cours des connectivites mixtes. Ils sont observés chez 40% des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénins, sans atteinte rénale grave.
- Les anticorps anti-Smith sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification. Ils sont très inconstants : 10 à 15% des lupus des sujets caucasiens, 30% des lupus des sujets noirs.
- Les anticorps anti-ribonucléoprotéique nucléaires solubles A (anti SS-A Ro) reconnaissent des protéines de poids moléculaire 60 KD, plus rarement 52 KD. Ils sont présents chez 30 à 50% des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques, en particulier le lupus érythémateux cutané subaigu **(Morel et al., 2007)**.

5. Physiopathologie du lupus

La compréhension de la physiopathologie du lupus reste encore incomplète. Elle s'explique par l'intervention de plusieurs facteurs immunologiques, génétiques, environnementaux et hormonaux dans le déclenchement et l'entretien de la maladie **(Dougl et Analg, 2007)**.

5.1. L'apoptose

L'apoptose semble être la source principale des auto-antigènes. Le système immunitaire inné et adaptatif, sont impliqués dans les interactions entre auto-antigènes, cellules dendritiques, lymphocytes B, lymphocytes T, aboutissant à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme [6].

Pour éviter que des antigènes tissulaires ne puissent entrer en contact en grande quantité avec des cellules présentatrices d'antigènes, les débris provenant de la destruction des tissus doivent être éliminés et détruits rapidement. L'organisme y parvient en recourant à l'apoptose qui évite une dispersion trop large du contenu des cellules mortes. Ce mécanisme de tolérance périphérique implique également la mort apoptique des lymphocytes auto-réactifs. On comprend donc aisément qu'un défaut d'apoptose pourrait jouer un rôle important dans le déclenchement des affections auto-immunes dont le lupus (**Fig. 4**).

Le rôle de phénomènes d'apoptose a également été souligné au niveau de certains tissus cibles de la réaction auto-immune du lupus. L'induction d'une apoptose de kératinocytes en culture *in vitro* par les ultraviolets ou une infection virale pourrait, en concentrant certains auto-antigènes nucléaires (nucléosome La, Ro et autres auto-antigènes nucléaires) au sein de vésicules apoptotiques, favoriser leur présentation par des macrophages aux lymphocytes auxiliaires auto-réactifs susceptibles d'activer ultérieurement le développement de la réaction auto-immune (**Chapel et al., 2004**).

5.2. Complexes immuns dans le lupus

Les complexes immuns circulants sont formés de façon transitoire lors de toute réponse des anticorps à une immunisation suite à l'infection bactérienne ou virale, mais leur présence transitoire n'a pas de conséquence pathogène. En revanche, dans certaines situations, des complexes immuns peuvent être formés de façon prolongée avec des répercussions pathologiques. C'est le cas au cours du lupus érythémateux où la disponibilité constante d'un auto-antigène, par exemple du fait d'une anomalie de clairance physiologique des corps apoptotiques, est responsable de la formation continue de complexes immuns circulants. Il existe d'ailleurs une corrélation entre le taux de ces complexes immuns et l'activité de la maladie.

Au cours du lupus érythémateux, la présence de taux élevés de complexes immuns circulants peut avoir différentes conséquences :

- L'induction de lésions tissulaires, notamment dans le cas des glomérulonéphrites lupiques. Les complexes immuns se déposent en effet au niveau des glomérules, activent le complément et sont alors responsables de lésions tissulaires ;

- L'activation du réseau des cellules dendritiques, mais aussi d'autres cellules du système immunitaire, via la reconnaissance du fragment Fc de l'immunoglobuline constituant le complexe immunitaire par un récepteur des Fc-g (Fcγ R) à la destruction tissulaire (Toong *et al.*, 2011).

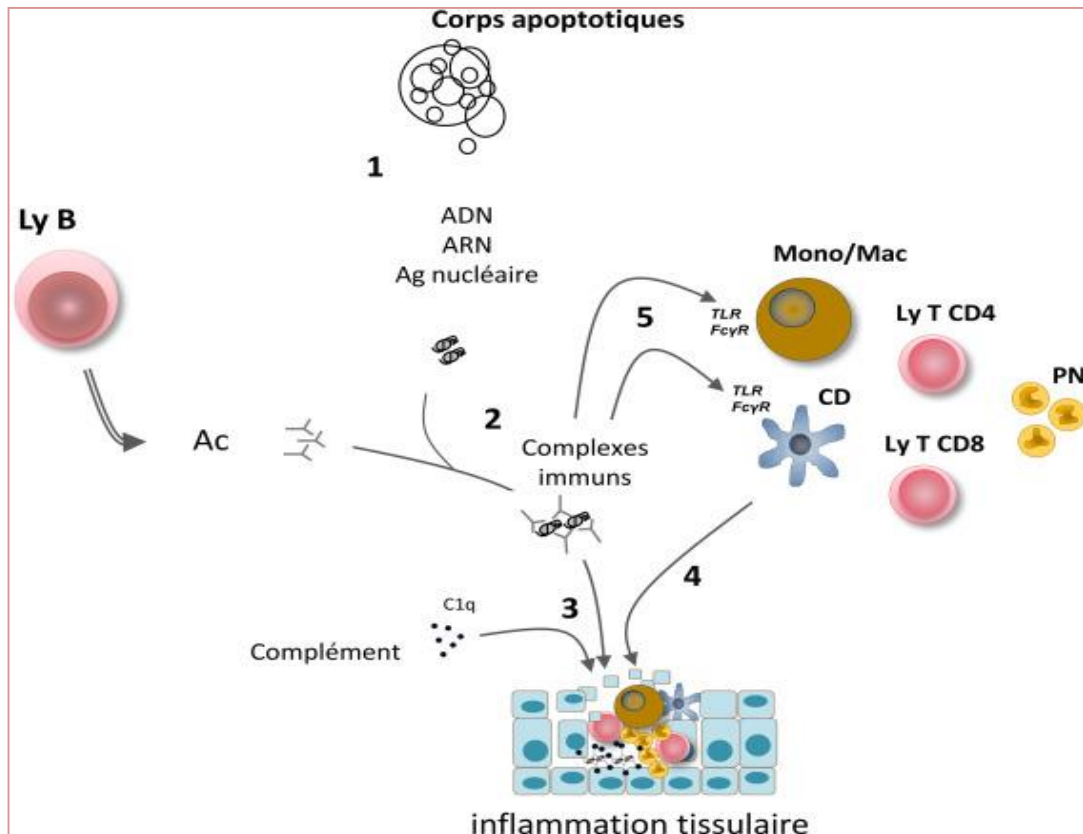


Figure 4 : physiopathologie du lupus érythémateux systémique (Mathian *et al.*, 2007).

5.3. Cellules dendritiques et lupus

Les monocytes normaux sont inefficaces pour initier une réponse immune primaire. En revanche, les monocytes de patients affectés de LES sont capables d'induire la prolifération de lymphocytes T CD4+ allo géniques naïfs. Ces résultats suggèrent que les monocytes de patients lupiques peuvent se comporter comme des cellules dendritiques et que le sérum des patients contient donc une cytokine, l'IFN- α capable d'induire la différenciation des monocytes en cellules présentatrices d'antigène professionnelles (fig. 5) (Blanco *et al.*, 2001).

L'IFN- α est présent en grandes quantités dans le sérum de patients lupiques, avec des taux corrélés à l'activité de la maladie. Des expériences menées chez la souris ont mis en évidence que l'IFN- α aggravait le LES ou à l'inverse que l'inactivation du gène du récepteur

des interférons de type I retardait considérablement les lésions spécifiques de la maladie (**Mathian et al., 2004**).

Un argument supplémentaire a récemment été apporté en utilisant la technique du gène array. Cette dernière a mis en évidence au cours du LES l'augmentation de l'expression des gènes liés à l'IFN- α définissant la signature IFN (**Bennet et al., 1999**).

Cette importante production d'IFN- α semble être principalement assurée par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Le sérum de patients lupiques contient un inducteur d'IFN- α agissant sur ces cellules dendritiques plasmacytoïdes CD11c- CD123+. En effet, les complexes immuns constitués de complexes nucléosomes-antinucleosomes ou corps apoptotiques-anti-ADN sont capables d'induire la sécrétion par les cellules dendritiques plasmacytoïdes de grandes quantités d'IFN- α via leur fixation à certains récepteurs capables de reconnaître la fraction Fc des immunoglobulines (récepteurs au Fc gamma de type IIa ou CD32) (**Cella et al., 2003**).

Ce CD32 permet l'internalisation puis l'acheminement des auto-antigènes vers les TLR endosomaux. Une fois activées, les cellules dendritiques plasmacytoïdes vont ensuite migrer vers les organes cibles. L'IFN- α sécrété en grande quantité par les cellules dendritiques plasmacytoïdes, induit alors l'activation des cellules dendritiques myéloïdes capables de phagocyter des corps apoptotiques. Ces cellules présentent alors des antigènes d'origine nucléaire aux lymphocytes T et B, à l'origine d'une réponse immunitaire auto réactive. Ceci aboutit à la production, par les lymphocytes B, d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires permettant la formation de complexes immuns qui vont à leur tour activer les cellules dendritiques plasmacytoïdes perpétuant la sécrétion d'IFN- α (**Cedeblad et al., 1998**).

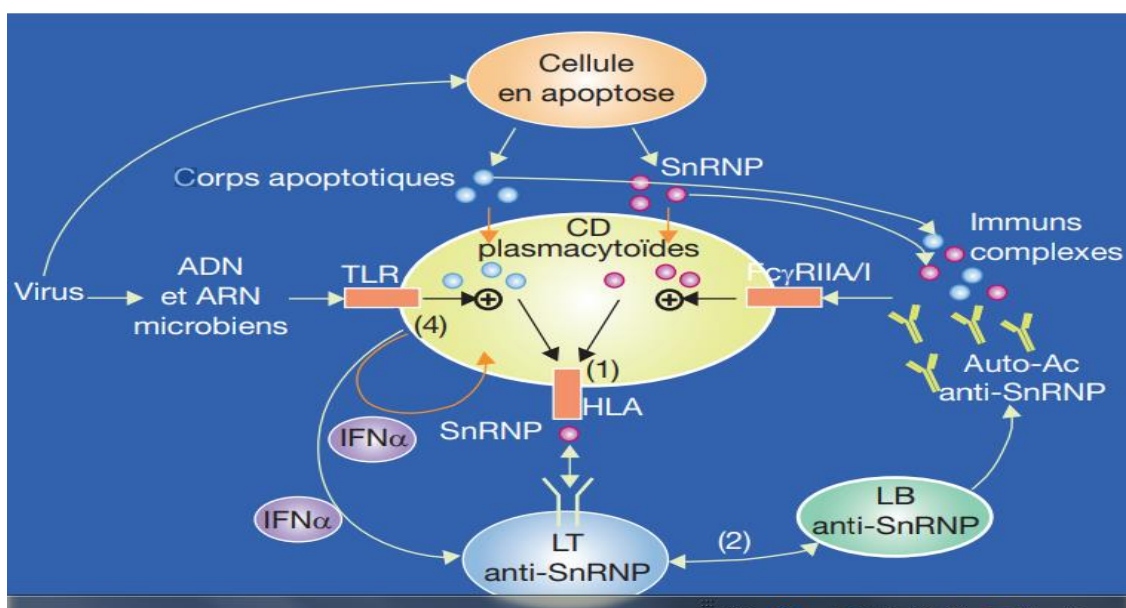


Figure 5 : Rôle central des cellules dendritiques dans la physiopathologie lupique [7].

5.4. Rôle des lymphocytes B

Le LES est caractérisé par une hyper activation des lymphocytes B dont les causes semblent multiples. Pour être activés, les lymphocytes B doivent recevoir une stimulation antigénique et un co-signal qui peut être la stimulation d'un Toll-like récepteur (TLR-7 ou 9), la stimulation par le ligand de CD40 ou par le BLyS (B Lymphocyte-Stimulator) ou la présence de cytokines dont l'interféron alpha.

Ces différents facteurs sont présents en excès au cours du lupus et stimulent ainsi de façon permanente l'activation des lymphocytes B. Cependant, l'implication des LB ne se limite pas à leur capacité à sécréter des auto-anticorps. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigènes moins efficaces que les cellules dendritiques (**Lebien et Tedder, 2008**).

5.5. Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes T des patients lupiques répondent de façon anormale à la stimulation de leurs récepteurs de surface et résiste à l'apoptose. Leur rôle dans la physiopathologie de la maladie pourrait s'expliquer par leur implication dans l'activité du lymphocyte B, par leur action cytotoxique et leurs sécrétions de cytokines. Les lymphocytes T CD8+ peuvent agir comme des effecteurs cytotoxiques, capables de lyser des cellules cibles et de générer de grandes quantité de nucléosomes et des fragments auto-antigéniques uniques reconnus par les auto-anticorps présents dans le sérum de patients et considérés comme potentiellement impliqués dans la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires (**Couzi, 2007**).

De manière intéressante, ces lymphocytes T pourraient être responsables directement de certaines lésions rencontrées dans le LES, notamment dans la néphrite lupique où ils ont une localisation péri glomérulaire et corrélent à la gravité de l'atteinte rénale (**Villard et al., 2007**).

5.6. Rôle des cytokines

Les cytokines ont une action d'amplification d'une réponse immunitaire normale.

5.6.1. L'interleukine-10

Si la production accrue d'IL-10 joue un rôle plutôt bénéfique dans la maladie poly rhumatoïde, elle est, dans le lupus, corrélée à des poussées de la maladie et à différents indices cliniques et biologiques d'activité. En effet, l'IL-10 agit comme un facteur de différenciation des LB en plasmocytes avec une orientation vers la production d'IgG (**Houssiauet et al., 1998**).

Chez des modèles murins classiques de lupus, l'administration d'un anticorps anti-IL-10 a permis de retarder l'apparition des manifestations en particulier rénales, et une meilleure survie couplée à une réduction des taux d'anti-DNA. L'extension de ces concepts à l'homme a été réalisée au cours d'une étude pilote portant sur six patients lupiques, chez qui l'administration

d'anticorps monoclonaux murins anti IL-10 a permis une rémission clinique chez 5 patients sur 6, mais sans modification du taux des anti-ADN (**Liorente et al., 2000**).

5.6.2. L'interféron- α

Des travaux sur la différenciation des cellules dendritiques ont confirmé l'importance de l'INF- α dans l'induction de la réponse immunitaire. Une étude menée sur des enfants lupiques a montré que le sérum du lupus permettait la différenciation des monocytes en cellules dendritiques et ce par l'intermédiaire de l'INF- α . Ces cellules dendritiques sont capables de présenter des débris auto-antigéniques en « excès » à des lymphocytes auto-réactifs qui vont induire et perpétuer les manifestations auto-immunes. Tout ceci renforce l'idée que l'INF- α constitue une cible intéressante pour l'immunothérapie (**Blanco et al., 2005**).

5.6.3. Le Tumor Necrosis Factor- α

Le TNF- α semble avoir un rôle protecteur vu que son inhibition favorise la production d'IL-10, elle-même impliquée dans la production d'auto-anticorps. Ce qui explique l'observation d'un tableau clinique lupique chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF- α pour une poly rhumatoïde. Paradoxalement, il a été observé une expression accentuée du TNF- α dans les lésions de glomérulonéphrite. L'inhibition du TNF- α pourrait donc être intéressante au cours des néphropathies lupiques (**Masutani et al., 2001**).

6. Signes cliniques du lupus

6.1. Manifestations rhumatologiques

Il s'agit surtout de douleurs articulaires de type inflammatoire pouvant toucher les petites et les grosses articulations. Le plus souvent ce sont des arthrites vraies (75%) pouvant évoluer sur un mode variable :

- Oligo ou polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique
- Arthrite subaiguë
- Arthrite chronique (plus rarement)

Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, les inters phalangiennes proximales, le carpe, les genoux et les chevilles. Les déformations des mains sont rares. Les radios ne montrent pas de destructions ostéocartilagineuses, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde. Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie. Pour la majorité des patients, la maladie articulaire ne progresse pas de la même façon que dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est-à-dire qu'elle épargne le cartilage et ne provoque pas d'érosions osseuses (**Weill et Batteux, 2010**).

6.2. Manifestations dermatologiques

Les lésions cutanées sont très évocatrices de la maladie et peuvent être schématiquement classées en deux catégories (**Fig. 6**): les lésions lupiques spécifiques et les lésions non spécifiques vasculaires ou non.

→ **Lésions lupiques spécifiques** : elles regroupent trois types de lupus cutané : Le lupus érythémateux aigu qui est le plus fréquemment observé, le lupus érythémateux subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans les trois cas, les lésions sont déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire.

→ **Lupus érythémateux aigu** : Les lésions se caractérisent par un aspect érythémateux dit « érythème malaire », en « aile de papillon », plus ou moins œdémateux ou finement squameux qui ne laisse pas de cicatrice. Ces lésions peuvent rester localisées (pommettes, nez, front, cou) ou plus rarement, être diffuses (zones photo exposées du visage, du décolleté, des bras ou du dos des mains). Des lésions des muqueuses sont aussi possibles touchant les gencives, le palais ou les joues. L'ensemble de ces atteintes a une évolution bénigne, parallèle à celle des poussées systémiques (**Saurat, 2009**).

→ **Lupus érythémateux subaigu** : Initialement, l'atteinte est maculeuse ou papuleuse puis l'évolution tend soit vers des lésions annulaires à bordure squameuse avec un centre hypo pigmenté soit vers une forme psoriasiforme. Les zones photo exposées sont les plus touchées.

→ **Lupus érythémateux discoïde** : Ce dernier type est la plus fréquente des formes de lupus chronique. Les lésions discoïdes sont des papules, plaques ou placards bien limités qui associent trois types de lésions : un érythème avec une obstruction caractéristique des follicules pileux, des squames épaisses et une atrophie cicatricielle laissée par les lésions. Le visage et notamment l'arête du nez, le cuir chevelu et les oreilles sont les localisations préférentielles (**Vera-Recabarren et al., 2010**).

→ **Lésions cutanées non spécifiques** : Soit des lésions vasculaires telles qu'un syndrome de Raynaud, un érythème palmaire, des télangiectasies péri-unguéal, livedo, purpura, ulcères de jambes, nécrose cutanée extensive et urticaire, soit des lésions non vasculaires telles qu'une alopecie des lésions bulleuses, des calcifications etc. (**Derksen et al., 2004**).

6.3. Manifestations cardiaques

Le LES peut toucher les trois tuniques du cœur avec prédilection pour le Péricardite qui est l'atteinte la plus fréquente (30% des cas), inaugurale ou tardive souvent récidivante et cortico-sensible. L'Endocardite lupique qui s'agit d'une endocardite aseptique qui touche le plus souvent la valve mitrale. L'échographie note un épaississement valvulaire et végétations à différencier d'une endocardite infectieuse pouvant survenir chez ces patients immunodéprimés. La

myocardite lupique qui est moins fréquente mais plus grave. Son pronostic est en général redoutable (**Guevara et al., 2008**).

6.4. Manifestations hématologiques

L'atteinte hématologique représente une des manifestations systémiques les plus fréquentes au cours du lupus érythémateux systémique. Les manifestations hématologiques observés au cours du LES sont nombreuses, variées et bien établies dans la littérature. Leurs expressions sont biologiques et/ou cliniques :

a) Manifestations biologiques

Les trois lignées sanguines peuvent être touchées et l'atteinte hématologique se manifeste par :

- Une anémie dont les deux types les plus fréquents sont l'anémie inflammatoire surtout au moment des poussées et l'anémie hémolytique auto-immune parfois révélatrice

(Kokori et al., 2006).

- Une leucopénie fréquente lors des poussées qui s'expliquent essentiellement par une lymphopénie ou une neutropénie.

- Une thrombopénie très rarement profondes qui peut se compliquer d'un purpura. Ces différentes atteintes peuvent rester isolées ou précéder de l'apparition de manifestations dermatologiques, articulaires ou viscérales (**Arnaud et Amoura, 2014**).

b) Manifestations cliniques

Au moment des poussées, il est fréquent d'observer :

- une augmentation presque constante de la vitesse de sédimentation (VS).

- une protéine C réactive (CRP) qui reste normale ou peu élevée, une augmentation importante doit faire rechercher une source d'infection.

- Une hyper gamma-globulinémie et hyper alpha-2 globulinémie.

- Une hypo albuminémie (**Somers et al., 2002**).

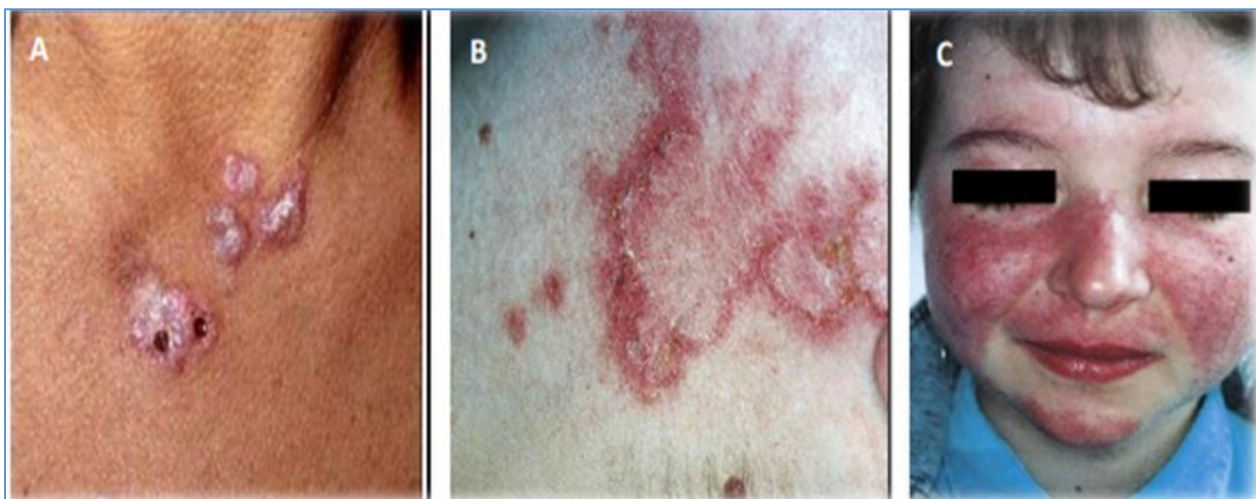


Figure 6 : Photographies de lésions lupiques. (A) lupus discoïde, (B) lupus subaigu (lésions annulaire) (C) lupus aiguai (**Saurat, 2009**).

6.5. La néphropathie lupique

La néphropathie est fréquente au cours du lupus systémique. En effet, les résultats des biopsies rénales systémiques réalisées chez des patients lupiques ont mis en évidence des atteintes du rein dans plus de 90% des cas. Cette atteinte rénale n'est cependant responsable de symptômes que dans 30 à 50% des cas. L'anomalie urinaire la plus fréquente est la protéinurie (80%), l'hématurie et/ou la pyurie (40%). La néphropathie, qui peut être révélatrice de la maladie, survient dans la majorité des cas au cours des cinq premières années. La plupart des patients ayant une néphropathie lupique ont une glomérulonéphrite à complexe immuns ou d'immunoglobulines (**Karras, 2005**).

6.6. Manifestations neurologiques

Les manifestations sont, là aussi, extrêmement variées et l'atteinte cérébrale est observée dans 25% des cas. Cette atteinte est difficile à diagnostiquer et encore plus à quantifier car l'expression clinique de ses manifestations neurologiques est très variable. Les manifestations cérébrales peuvent être dues à des phénomènes inflammatoires (vasculite) ou à des phénomènes thromboemboliques ou encore à des manifestations infectieuses (notamment chez les patients immunodéprimés). Sur le plan neurologique peuvent être observés des céphalées, des crises comitiales, des syndromes méningés récidivants, ou des syndromes cérébelleux (perte d'équilibre, incoordination, accident vasculaire...) (**Roldan et Brey, 2007**).

7. Examens biologiques

Une fois la description clinique effectuée, le rôle des examens paracliniques est d'étayer le diagnostic, de rechercher les atteintes les plus fréquentes et d'établir un diagnostic différentiel :

7.1. Examens permettant d'étayer le diagnostic

7.1.1. Anticorps anti-nucléaires

Rappelons que les auto-anticorps du LES sont principalement dirigés contre les éléments nucléaires, d'où la formation d'auto-anticorps anti-nucléaire (AAN). La recherche de ces derniers est donc primordiale afin de poser un diagnostic : 98% des patients atteints de LES présenteront ces AAN. Cependant si l'absence de ces derniers rend improbable le diagnostic de LES, leur présence n'est pas pour autant caractéristique de la maladie.

On peut ainsi les retrouver dans d'autres maladies systémiques, viroses (cytomégalovirus par exemple), prise de certains médicaments (hydralazine, isoniazide, procaïnamide...). La recherche de ces AAN se fait généralement par la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellule Hep-2 (HumanEpithelialcell line type 2).

Cette technique consiste à déposer le sérum du patient sur une lame contenant l'antigène des auto-anticorps recherchés. Après incubation et lavage de la lame, on ajoute des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par un fluorochrome. Ces anticorps iront alors se coupler avec les auto-anticorps nucléaires provenant du sérum du patient. Après un second lavage, la lecture est réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence qui captera l'émission de fluorescence du fluorochrome qui ne sera présente que s'il y a des auto-anticorps (**Fig. 7**).

Ce test se révèle positif dans le cas où le titre (inverse de la dernière dilution positive) sera supérieur au 1/80^{ème}. La spécificité des AAN doit alors être précisée. Le laboratoire d'analyse peut alors procéder à la recherche d'anticorps anti-ADN natif et ce même si la prescription d'examens biologiques ne le prévoit pas [8].

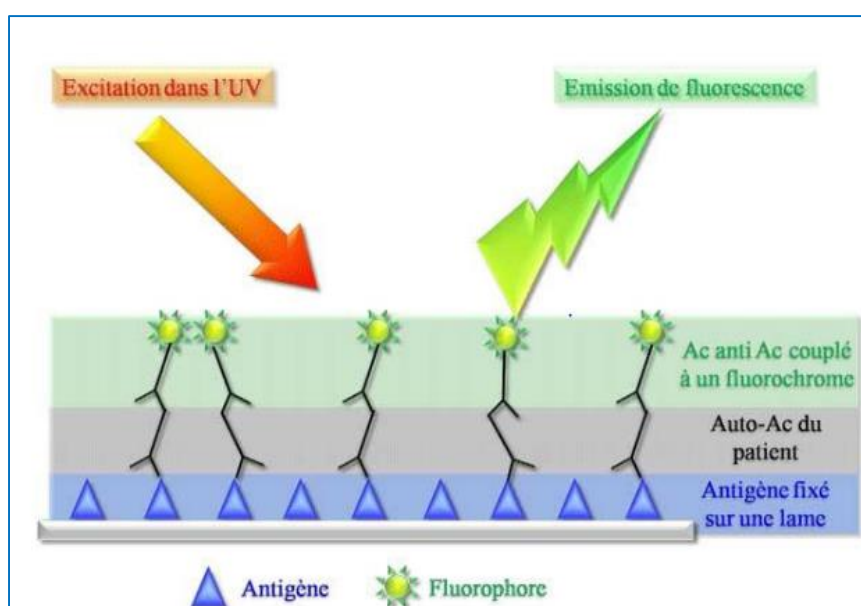


Figure 7 :Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte [9].

7.1.2. Anticorps anti-ADN natif

Bien que leur recherche soit plus souvent négatif que les précédents, en cas de positivité ils sont beaucoup plus significatifs. Il existe trois tests principaux pour rechercher ces anticorps. Ces tests sont réalisés par ordre de spécificité décroissante: test de Farr, immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* et enfin test ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay).

a) Le test de Farr

C'est le test de référence à l'heure actuelle de par sa forte spécificité. Il utilise de l'ADN double brin marqué par un radio-isotope. Dans une première étape le sérum du patient sera mis à incuber avec cet ADN double brin marqué. Si le sérum contient des anticorps anti-ADN natif il se formera alors des complexes immuns [8].

La seconde étape consiste à ajouter un réactif capable de précipiter les complexes immuns qui sont alors récupérés après centrifugation, cette étape servant à éliminer le surnageant contenant de l'ADN double brin marqué, non lié à un anticorps.

La dernière étape consiste à effectuer la lecture par mesure de la radioactivité du précipité, laquelle présente une proportionnalité entre la mesure observée et le taux d'anticorps anti-ADN natif. Il est à noter que bien que cette méthode soit la méthode de référence, ce test présente des inconvénients liés à l'emploi des radioéléments et reste donc réservé à certains laboratoires spécialisés (Fig. 8).

b) Le test IFI-*Crithidia luciliae*

Le test d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* est un test souvent utilisé par les laboratoires n'ayant pas l'agrément pour l'utilisation des radioéléments. Ce test présente une bonne spécificité ainsi qu'un coût très faible. Le principe est le même que le test utilisé pour la recherche des AAN.

On utilisera comme substrat initial un protozoaire flagellé: *Crithidia luciliae*. Ce parasite a la particularité de posséder un kinétoplaste riche en ADN bicaténaire qui peut être comparé à une mitochondrie.

Les anticorps anti-ADN natif viendront alors se fixer sur cet ADN bicaténaire. Cette technique permet un dosage semi-quantitatif des anticorps. Cependant des inconvénients ont pu être décrits comme : la présence de faux positifs liés à la présence d'anticorps anti-histones, la spécificité inférieure à celle du test de Farr, la difficulté de lecture de la fluorescence entre noyau, base du flagelle et kinétoplaste pouvant générer de faux positifs (Salingue et al., 2001).

c) Le test ELISA

L'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est un test immuno-enzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité rendant ce test uniquement utilisable devant un contexte clinique évocateur de LES. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient.

Le principe de ce test est d'utiliser une microplaque contenant des puits recouverts d'ADN bicaténaire. On dépose alors le sérum du patient dans ces puits et on laisse incubé. Puis dans une seconde étape, on effectue un lavage des puits avant d'y ajouter des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme.

Enfin dans une dernière étape, après avoir effectué un nouveau lavage des puits, on ajoute un substrat incolore de l'enzyme qui générera un produit coloré. La lecture s'effectuera via un spectrophotomètre avec une proportionnalité entre l'intensité lumineuse lue et la quantité d'anticorps présente (Salingue et al., 2001) (Fig. 9).

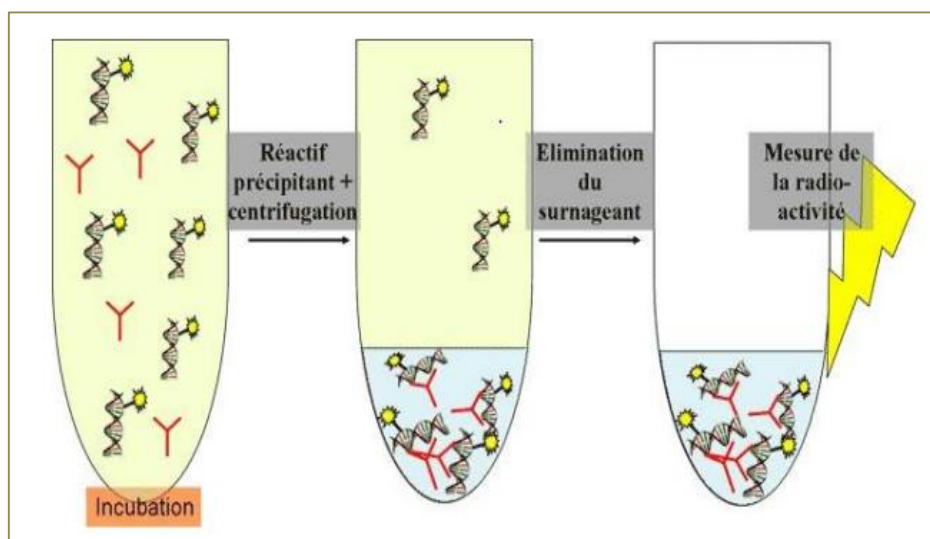


Figure 8 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique (Faurnel et al., 2000).

7.1.3. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles

Aussi appelé Anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens), ces anticorps sont le plus souvent dirigés contre certains éléments particuliers du noyau: les ribonucléoprotéines nucléo-cytoplasmiques. Il en existe trois principaux types : les anti-Smith, anti-Ro/SSA et anti-La/SSB.

a) Les anti-Smith : font référence à l'antigène Smith baptisé ainsi car il fut découvert chez une patiente présentant un LES en 1959. Cet antigène est en fait un complexe d'acide

ribonucléique (ARN) associé à de nombreuses protéines. Chez les patients atteints de LES, 30% d'entre eux développeront ces anticorps-anti-Smith, hautement spécifiques du LES [8].

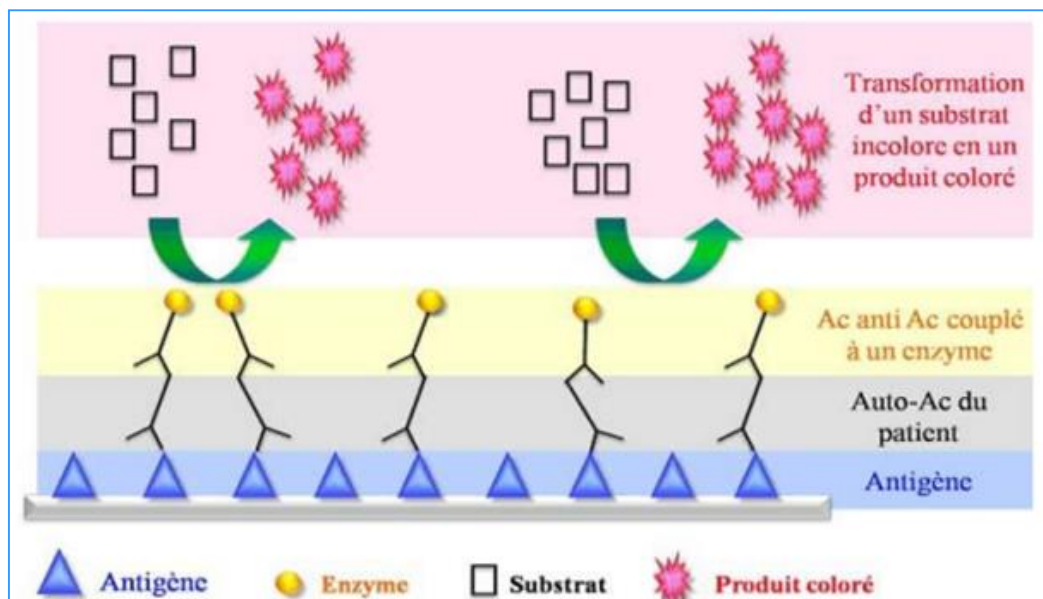


Figure 9 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA [10].

b) Les anti-Ro/SSA et anti-La/SSB : font référence à deux protéines particulières : la protéine SSA mesurant 60kDa et la protéine phosphorylée SSB de 48 kDa. Ces deux protéines sont associées au complexe ribonucléo-protéique et jouent un rôle dans la transcription et l'élongation des ARNm. Les anti-SSA sont présents dans 30 à 50% des cas de LES. Ils sont très peu spécifiques de la maladie car on peut également les retrouver dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le syndrome de Gougerot-Sjogrën. Il en va de même pour les anti La/SSB que l'on retrouve à hauteur de 18 à 28% au cours d'un LES (Salingue et al., 2001).

Ces anticorps peuvent être détectés par la technique d'immuno-empreinte aussi couramment appelé « Western Blot ». Cette technique présente l'avantage d'associer deux méthodes: le pouvoir de séparation de l'électrophorèse et la sensibilité de l'immuno-détection. Dans un premier temps différentes protéines jouant le rôle d'antigène sont mises sur un gel d'électrophorèse. Après application d'un courant électrique les divers éléments seront séparés selon leur poids moléculaire. Une fois cette étape réalisée les protéines sont transférées sur une membrane de nitrocellulose ou de PVDF (Polyvinylidene fluoride). Par la suite, on réalise le blocage de la membrane afin de limiter les interactions non spécifiques entre anticorps et membrane (Salingue et al., 2001).

On ajoute alors le sérum du patient sur la membrane puis on laisse incuber. Il se crée alors des liaisons entre les protéines jouant le rôle d'antigène et les anticorps éventuels présents dans le sérum du patient. Enfin dans une dernière étape, des anticorps secondaires marqués dirigés contre les anticorps que l'on souhaite observés sont ajoutés afin de révéler leur position sur le gel (Fig. 10).

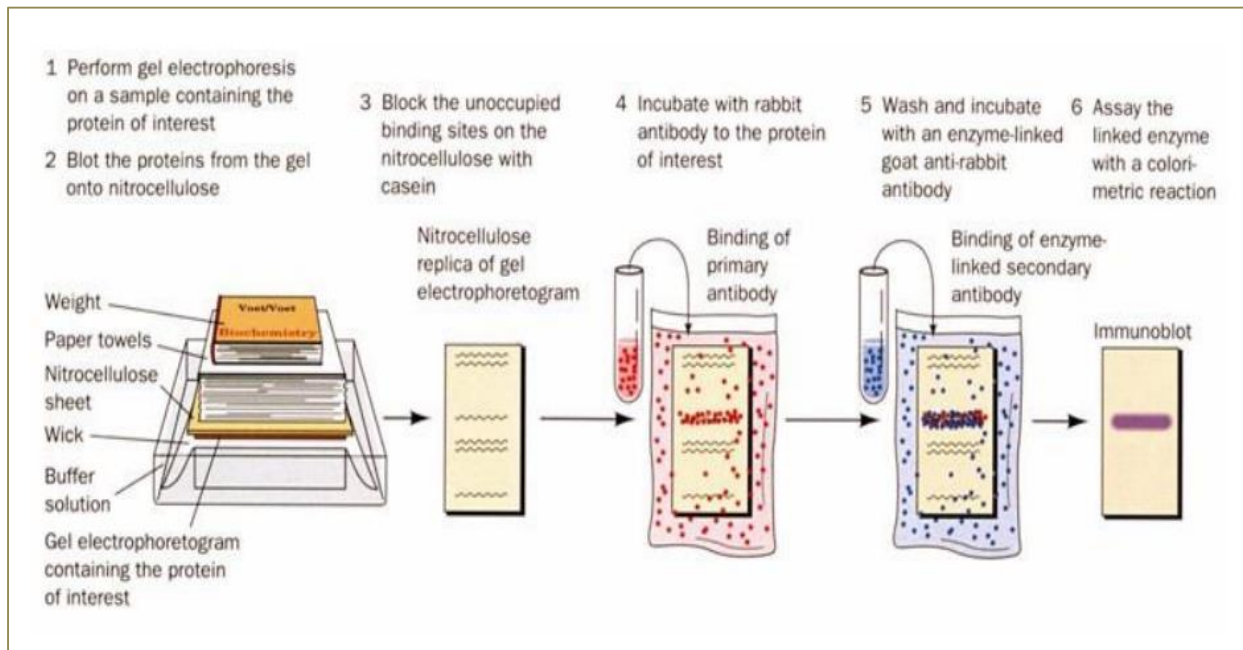


Figure 10 : Principe de la technique "Western Blot"(Faurnel et al., 2000).

7.1.4. Anticorps anti-phospholipides

Environ 30% des patients lupiques présentent un type particulier d'anticorps : les anticorps anti-phospholipides (AAP). Pour rappel, les phospholipides sont des composants normaux des membranes cellulaires de l'organisme. Le développement de ces anticorps induit la survenue de thromboses artérielles et veineuses, d'avortements répétés ainsi que de thrombopénies. Tous les phénomènes cliniques ou biologiques induits par ces anticorps sont regroupés sous un terme défini par Harris en 1987 : le syndrome des antiphospholipides (SAPL). Il est important de souligner que ce SAPL n'est pas retrouvé que dans le LES mais peut également survenir de manière autonome : on parle alors de syndrome primaire des antiphospholipide par opposition avec le syndrome secondaire des antiphospholipides retrouvé lors d'un LES [8].

Le groupe des AAP est composé d'un groupe large et multiple d'immunoglobulines directement dirigées contre des structures phospholipidiques et/ou contre des protéines associées aux phospholipides. Il existe trois types principaux d'anticorps retrouvés dans le SAPL associé à un lupus :

- **Anticoagulant circulant de type lupique** : dans la population générale cette anomalie est retrouvée à hauteur de 2%. La présence de ces anticorps est détectée par allongement du temps de céphaline activé (TCA), c'est-à-dire, par un allongement du temps de saignement (**Godeau et al., 2006**). Cette anomalie n'est alors pas corrigée par un excès de plasma normal mais par un excès de phospholipides. Paradoxalement, ces personnes auront un risque accru de thromboses.

- **Anticorps anticardiolipine d'isotype IgG et IgM** : ces anticorps portent le nom d'« anti-cardiolipine » car on utilise un antigène particulier pour les détecter durant les tests ELISA : la cardiolipine. Ces anticorps, tout comme les suivants, sont potentiellement thrombogènes.

- **Anticorps anti-b2glycoprotéine 1 d'isotype IgG et IgM** : ces anticorps sont eux aussi détectés par le test ELISA et peuvent être à l'origine de thromboses (**Besson et al., 2013**).

7.1.5. Dosage du complément CH50 et les fractions C3 et C4

Le système du complément est un ensemble composé d'au moins 20 protéines, impliqué dans la réponse immunitaire non spécifique. Dans la maladie lupique on recherche une hypocomplémentarité qui aura pour conséquence principale, une diminution de la clairance des complexes immuns, lesquels se déposeront directement dans les tissus. Elle est retrouvée fréquemment et peut être due à deux mécanismes principaux :

- un déficit constitutionnel primaire, le plus souvent familial, de l'une des fractions du complément : ce déficit prédispose le patient à un déficit secondairement acquis ;

- un déficit constitutionnel secondaire : ce déficit est dû à une consommation élevée du complément qui sera fixé puis activé par les complexes immuns du LES. On observera donc une chute du complément hémolytique total associé ou non à une chute des fractions C3 et C4 notamment lors des poussées lupiques [8].

7.2. Examens d'exploration des atteintes dues au lupus

Tous ces examens ne seront réalisés qu'en présence de lésions de l'organe pouvant faire suspecter un LES. Les principaux examens réalisés porteront sur les atteintes cutanées, ostéo-articulaires, rénales, neuropsychiatriques, cardiaques, respiratoires et hématologiques.

7.2.1. Atteintes cutanées

En cas d'atteintes cutanées, l'examen de référence sera la biopsie cutanée. Cet examen est fortement recommandé dans les cas suivants : purpura vasculaire, ulcération, lésions atrophiques. Cette biopsie cutanée consiste à récupérer une « carotte » transversale de la peau contenant l'épiderme, le derme et l'hypoderme (**Fig.11**).

Par la suite, on utilisera une méthode immunologique : l'immunofluorescence cutanée directe. Son objectif sera de rechercher l'éventuelle présence d'auto-anticorps et/ou du complément présent au niveau cutané. En cas de présence de ces éléments, cette technique permettra de confirmer ou d'infirmer la nature lupique de la lésion. Une observation d'une coupe histologique de la peau (**Fig. 12**) peut également aider à déterminer la nature lupique de la lésion [8].

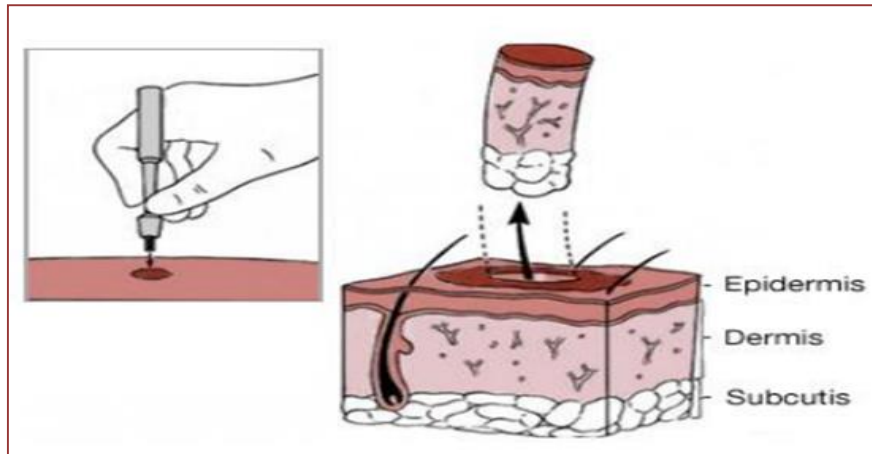


Figure 11: Principe de la biopsie cutanée [11].

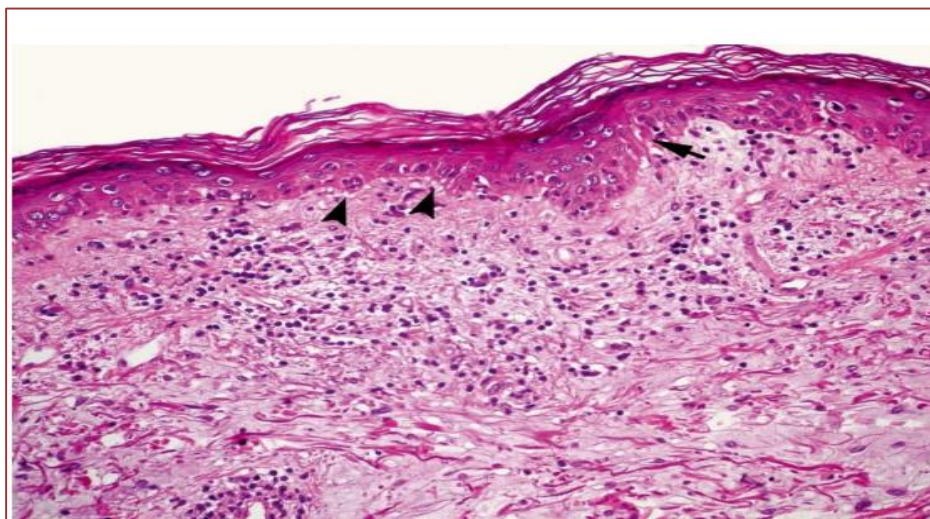


Figure 12 : Observation microscopique d'une coupe de peau après la technique d'immunofluorescence directe [12].

7.2.2. Atteintes ostéo-articulaires

Au niveau des atteintes articulaires, la radiographie ne présente que très peu d'intérêt du fait que le LES n'induit pas de destruction ou de déformations de l'articulation. Au niveau osseux, la recherche d'une ostéonécrose de la tête fémorale peut être réalisée avec différentes techniques : radiographie de la hanche, scintigraphie osseuse, scanner ou IRM [8].

7.2.3. Atteintes rénales

La surveillance des urines est la première étape dans le diagnostic de l'atteinte rénale. Les facteurs de suivi seront donc la créatininurie ainsi que la protéinurie. On définira alors un ratio protéinurie/créatininurie ainsi que la protéinurie des 24 heures. En pratique, la protéinurie des 24 heures est beaucoup plus utilisée. En parallèle, une étude du sédiment urinaire via ECBU (Examen CytoBactériologique des Urines) permettra de mettre en évidence une éventuelle hématurie, leucocyturie et de cylindres urinaires.

Dans le cas où une protéinurie des 24 heures serait supérieure à 0,5 g/jour et que le contexte infectieux a été écarté, il est alors recommandé d'effectuer une biopsie rénale. Une fois le prélèvement récupéré, la biopsie rénale devra comporter un examen en microscopie optique (**Fig. 13**) et un en immunofluorescence. L'étude histologique montre principalement des atteintes glomérulaires même si toutes les parties du rein peuvent être touché par le LES (**Karras et al., 2005**).

Depuis 2003, la Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) a élaboré une classification des glomérulonéphrites lupiques (GNL) présentant six classes principales. Ces classes sont définies selon les observations en microscopie optique et/ou en immunofluorescence (**Tableau 7**).

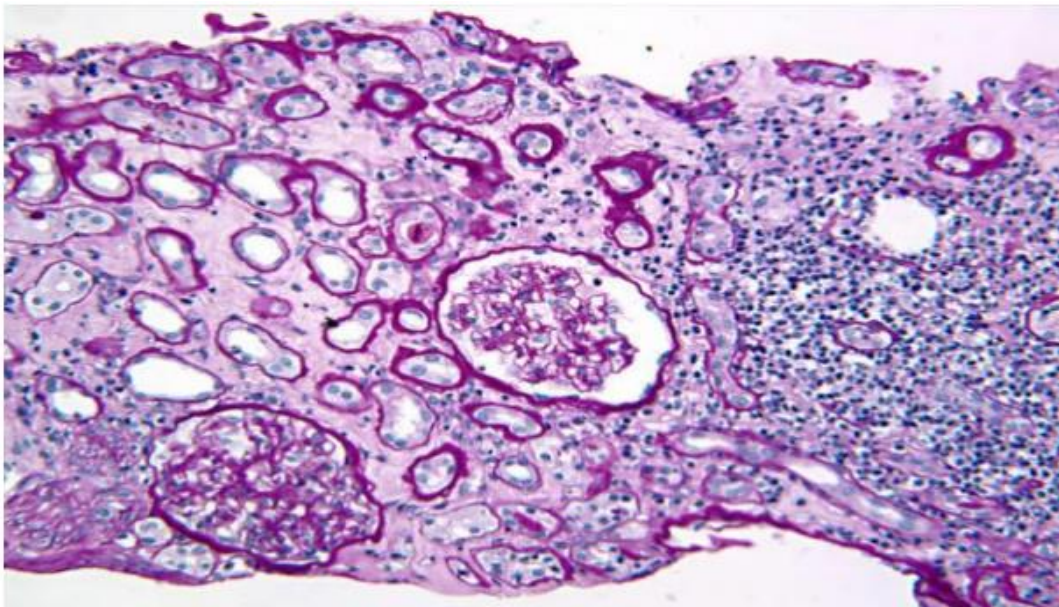


Figure 13 : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique [13].

Tableau 7: Classification des glomérulonéphrites lupiques selon (ISN/RPS) (Karras *et al.*, 2005).

Classe	Nom	Description
I	GNL mésangiale minime	Glomérule normal en microscopie optique Dépôts immuns dans le mésangium en IF
II	GNL mésangio proliférative	Hyper cellularité mésangiale pure en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
III	GNL focale	Prolifération endo et extra capillaire touchant moins de 50% des glomérules en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
IV	GNL diffuse	Prolifération endo et extracapillaire touchant plus de 50% des glomérules en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
V	GNL extra membraneuse	Dépôts immuns sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires en MO ou en IF. Doit toucher plus de 50% des glomérules et plus de 50% de la surface glomérulaire
VI	GNL scléreuse avancée	Plus de 90% des glomérules sont complètement sclérosés, sans activité résiduelle

7.2.4. Atteintes neuropsychiatriques

Il n'existe pas de réels examens biologiques permettant de confirmer un neurolupus en raison de l'absence d'auto-anticorps spécifiques de ces atteintes. Certaines études tendent à montrer l'implication des anticorps Anti-Actin-Related Proteins (Anti-ARP) en cas de troubles cognitifs et psychiatriques mais leur valeur diagnostic doit encore être étudiée. Le diagnostic repose donc essentiellement sur l'aspect clinique.

Cependant il est important d'exclure une éventuelle infection en réalisant le plus souvent une ponction lombaire avec étude du liquide céphalo-rachidien. De même en cas d'atteinte centrale du système nerveux, une IRM ou un scanner cérébral seront réalisés dans le but de rechercher d'éventuelles atteintes de la substance blanche. Un électroencéphalogramme peut également aider à confirmer le diagnostic mais les altérations du tracé ne seront que peu spécifiques (Madrane *et al.*, 2012).

7.2.5. Atteintes hématologiques

Dans le cas d'une anémie, on réalise un hémogramme avec numération des réticulocytes afin de définir le type d'anémie observée. Si l'on suspecte une anémie hémolytique d'origine immunologique, on peut réaliser un test de Coombs direct aussi appelé test direct à l'antiglobuline humaine. Ce test a pour but de mettre en évidence la présence d'anticorps fixés à la surface des hématies du patient. Pour ce faire, on réalise trois étapes distinctes. La première consiste à détecter la présence d'anticorps à la surface des hématies, on amène donc des anti-globulines polyspécifiques sur le sérum du patient. Si une agglutination est observée alors le test est positif [8] (Fig. 14).

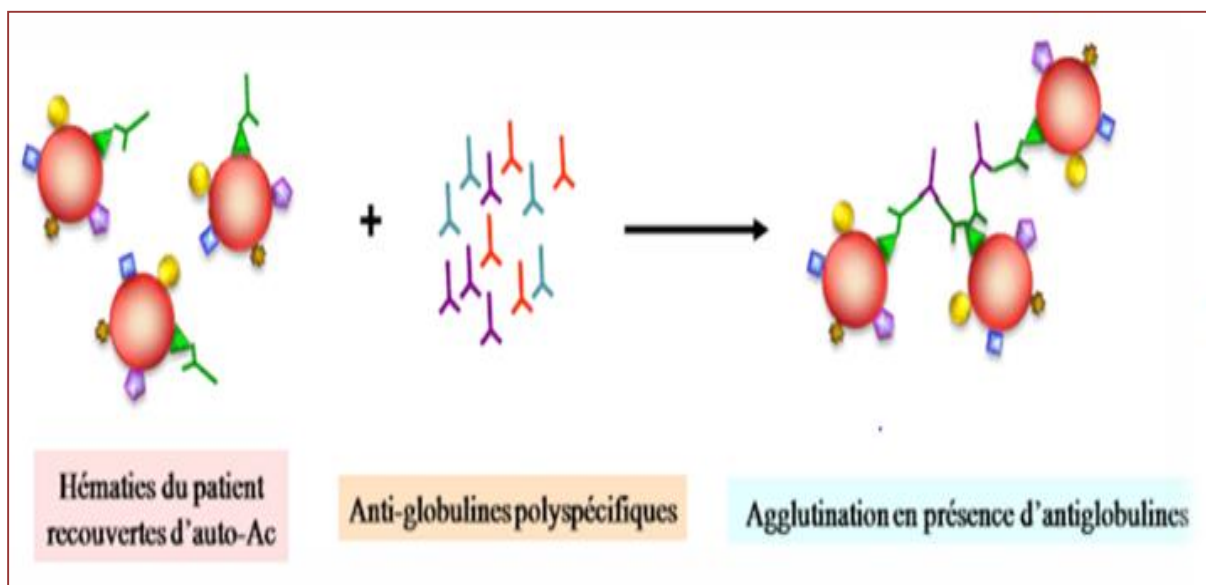


Figure 14 : Principe de la détection des auto-anticorps sur les hématies [14].

La deuxième étape consiste à déterminer le type d'anticorps fixés sur les hématies. Pour ce faire, des anti-globulines mono spécifiques (anti- IgG, anti- IgM, anti-Complément) sont ajoutées au sérum du patient. De la même façon que précédemment si on observe une agglutination le test se révèle positif et on connaîtra alors la spécificité isotypique des anticorps (Fig. 15).

La dernière étape aura pour but de déterminer la spécificité antigénique des anticorps, c'est-à-dire sur quel antigène se fixent-ils. Cette fois ci, on réalisera une élution des anticorps présents sur les hématies du patient que l'on mettra en contact directement avec des hématies présentant un phénotype connu. En cas d'agglutination, on saura alors à quel antigène les anticorps se fixent (Fig. 16).

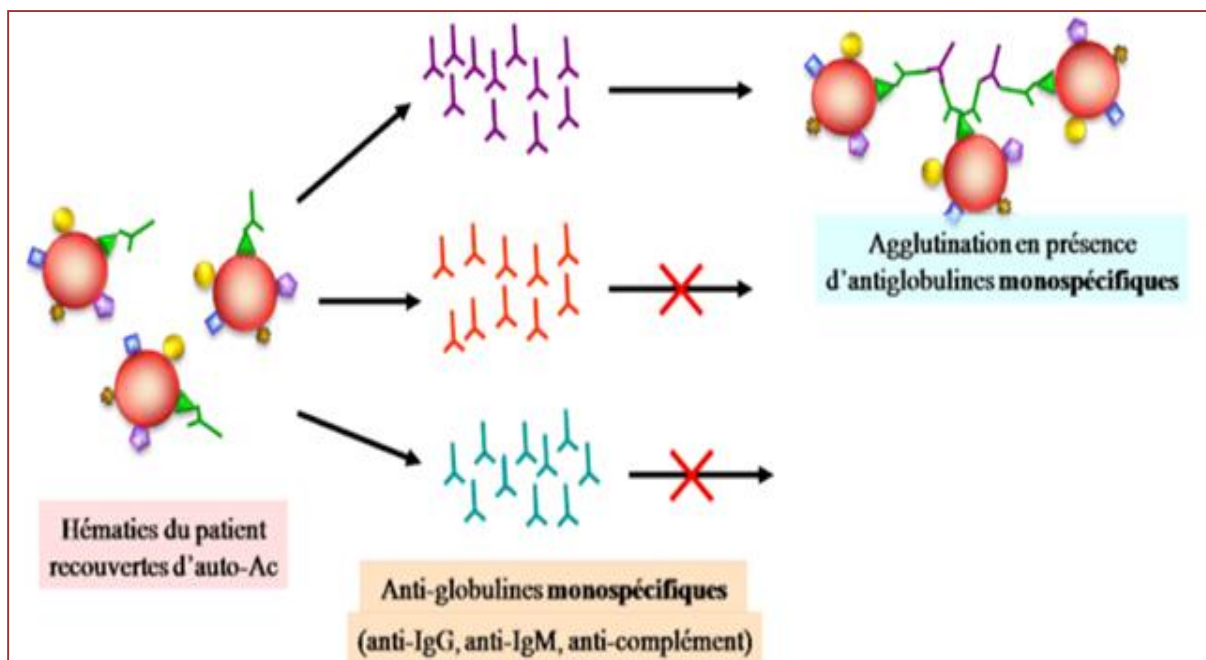


Figure 15 : Principe de la recherche isotypique des anticorps [15].

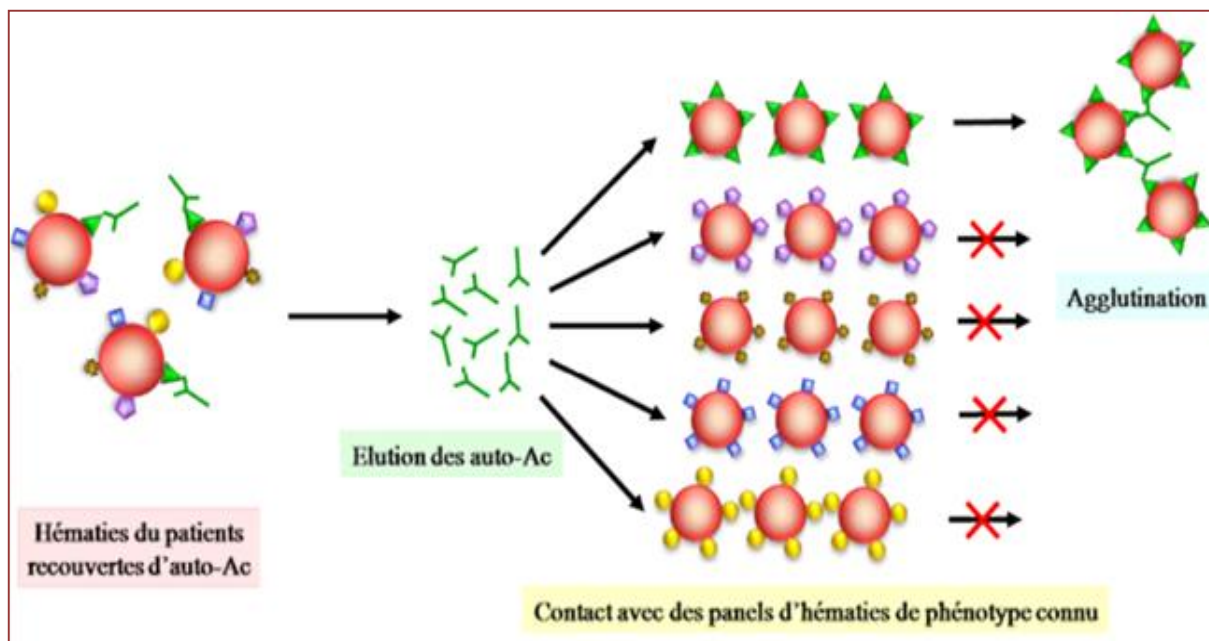


Figure 16 : Principe de la recherche de la spécificité antigénique des anticorps [16].

7.3. Examens de diagnostic différentiel

Un LES peut être confondu avec d'autres maladies et/ou infections, il est donc important d'effectuer des examens aidant à exclure ces diagnostics différentiels.

7.3.1. Infections certaines

Des infections peuvent mimer les effets d'un LES. Il s'agit donc d'effectuer des sérologies du Virus de l'Immunodéficience Acquise Humaine (VIH), Virus de l'Hépatite C (VHC) ainsi que du Parvovirus B19 afin d'exclure une éventuelle infection par ces virus.

7.3.2. Polyarthrite rhumatoïde

Il peut être parfois difficile de dissocier un LES d'une polyarthrite rhumatoïde. Pour ce faire, on recherche alors la présence d'anticorps anti-protéine citrulinée (Anti-CCP). Ce type d'anticorps sera retrouvé uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde ce qui permettra de poser le diagnostic [8].

7.3.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren

Ce syndrome et le LES présentent des points communs notamment la présence d'anticorps anti-SSA et SSB. Pour les dissocier il faut effectuer une biopsie des glandes salivaires accessoires et rechercher une sialadénite lymphocytaire focale histologique caractéristique de cette maladie auto-immune [17].

Conclusion

Conclusion

Une fonction majeure du système immunitaire consiste à distinguer le soi du non soi. Cependant, toute défaillance dans ce système conduit à une attaque immunitaire contre des cellules et des organes de l'hôte pouvant aboutir à une maladie auto-immune.

Les maladies auto-immunes sont un ensemble de maladies très compliquées, prises en charge dans différentes spécialités thérapeutiques ; en Rhumatologie, en Dermatologie, en Neurologie, en Gastro-entérologie et en Médecine interne. Elle représente la 3^{ème} cause de souffrance après les affections cardio-vasculaires et les cancers.

Elles touchent environ plus 5% de la population. Elles se définissent par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes. Ces maladies résultent de mécanismes physiopathologiques divers impliquant l'intrication de facteurs génétiques et environnementaux.

Le lupus érythémateux est une maladie complexe nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire. Sa physiopathologie est encore à l'heure actuelle mal connue même si de nombreux progrès ont été fait grâce à la biologie moléculaire et à l'immunologie. Le diagnostic de cette maladie repose à la fois sur l'examen clinique et biologique ; et peut ne pas être évident dans un premier temps.

Les anticorps antinucléaires et les anti-ADN natifs représentent un marqueur sérologique majeur du LES du fait de leur fréquence au cours de la maladie et leur spécificité.

Le traitement a pour objectif d'inhiber l'activité du système immunitaire, réduire l'inflammation, diminuer l'activité de la maladie lupique, prévenir les dégâts tissulaires, obtenir une rémission et contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Résumés

Résumé

Le système immunitaire a pour une fonction de lutter contre les agressions extérieures au corps, mais parfois et souvent même le système immunitaire se tourne contre lui-même. C'est ce qu'on appelle les maladies auto-immunes.

Il en existe deux types : celles qui touchent spécifiquement un organe, et celles qui touchent tous les parties du corps humain comme la maladie de lupus érythémateux qui peut toucher la peau, les articulations etc..

Ces maladies auto-immunes touchent entre 5 à 8% de la population mondiale. On le connaît pas encore très bien, et sont encore difficiles à traiter.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. Il existe plusieurs traitements « suspensifs », qui limitent l'expression des symptômes mais qui ont leurs limites en raison de leur toxicité pour le système immunitaire et certaines cellules.

De nouveaux traitements sont envisagés pour bloquer l'effecteur même. Ce sont souvent les mêmes médicaments que ceux utilisés pour éviter les rejets de greffe d'organes

Mots clés : Système immunitaire ; Maladies auto-immunes ; Lupus érythémateux.

Abstract

The fonction of the immune system is to fight against attacks from outside the body, but sometimes, and often even, the immune system turns against itself. This is called auto-immune diseases. There are some of these auto-immune diseases. They are classified according to the type of organs they will affect. There are two major parties:

Those that specifically affect the whole of a part of the human body such as lupus erythematosus which can affect everything that can affect the skin, joints etc...

These autoimmune diseases affect between 5 and 8% of the world's population. We don't know it very well yet, and are still difficult to treat.

Today, there is no curative treatment. There are several « suspensive » treatments, which limits the expression of symptoms but which have their limitations due to their toxicity to the immune system and certain cells.

New treatments are being considered to block the effectors itself. These are often the same drugs used to prevent organ transplant rejection.

Keywords: Immune system; Auto-immune diseases; Lupus erythematosus.

المخلص

في بعض الأحيان وظيفة الجهاز المناعي هي محاربة الهجمات من خارج الجسم، ولكن في كثير من الأحيان ينقلب الجهاز المناعي ضد نفسه، وهذا ما يسمى بأمراض المناعة الذاتية. هناك بعض من أمراض المناعة الذاتية يتم تصنيفها وفقا لنوع الأعضاء التي ستؤثر عليها. حيث تنقسم إلى نوعين:

تلك التي تؤثر بشكل خاص على العضو، وتلك التي تؤثر على جزء من جسم الإنسان بالكامل مثل الذئبة الحمامية التي يمكن أن تؤثر على كل ما يمكن أن تؤثر على الجلد والمفاصل وما إلى ذلك...

تصيب أمراض المناعة الذاتية هذه ما بين 5 و8% من سكان العالم. لا نعرفه جيدا حتى الآن، ولا يزال من الصعب علاجه.

حتى الآن لا يوجد علاج فعال. هناك العديد من العلاجات « المعلقة » التي تحد من التعبير عن الأعراض ولكن لها حدود بسبب سميتها بالجهاز المناعي وخلايا معينة.

يتم النظر في علاجات جديدة لمنع الاستجابة لنفسه. غالبا ما تكون هذه الأدوية هي نفسها المستخدمة لمنع رفض زرع الأعضاء.

الكلمات المفتاحية: الجهاز المناعي ; أمراض المناعة الذاتية ; مرض الذئبة.

Glossaire

Glossaire

Anticorps : Globuline plasmatique (immunoglobuline) ayant la propriété de réagir spécifiquement avec un antigène.

Antigène : Substance douée de la propriété de provoquer dans un organisme une réponse immunitaire (anticorps susceptible de réagir spécifiquement avec elle ou réaction à médiation cellulaire).

Auto-anticorps : Ce sont des anticorps dirigés contre le « soi ». ce sont donc eux que l'on va trouver dans les maladies auto-immunes.

Autoantigène : Substance capable de susciter l'apparition d'anticorps (autoanticorps) au sein même de l'organisme dont elle est issue.

Auto-immunité : Le système immunitaire réagit au « soi »

Apoptose : Mort cellulaire programmée induite par la stimulation de récepteurs de membrane spécialisés qui traduisent un signal conduisant à l'activation de caspases intracellulaires des enzymes qui fragmentent l'ADN.

Lymphocytes B : Cellules lymphoïdes productrices d'anticorps et leur précurseur se différencient sous l'influence de la bourse de Fabricius chez les oiseaux et dans la moelle osseuse chez les mammifères.

lymphocytes T : Cellules effectrices de l'immunité à médiation cellulaire et cellules modulant les réponses immunitaires (cellule T auxiliaires et cellules T régulatrices) dont la différenciation se fait sous l'influence du thymus.

Lupus érythémateux : Le lupus érythémateux (dit plus simplement lupus) est une maladie auto-immune chronique où le système immunitaire s'attaque aux tissus conjonctifs du corps.

Lupus érythémateux disséminé (LED) : est une maladie systémique auto-immune chronique, de la famille des connectivites, c'est-à-dire touchant plusieurs organes, du tissu conjonctif, qui se manifeste différemment selon les individus. L'adjectif associé est lupique.

Maladies auto-immunes : résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme.

Récepteur de type Toll (TLR):appartiennent à la famille des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires. En tant que tels, ils interviennent au cours des mécanismes de l'immunité innée en reconnaissant des « motifs moléculaires conservés » chez de nombreux pathogènes.

Tolérance immunitaire:Suppression de la réaction immunologique d'un organisme spécifique d'un antigène donne consécutivement à un contact préalable avec cet antigène.

Waller rose : réaction de détection du facteur Rhumatoïde dans le sérum, basée sur l'agglutination d'hématies de mouton (ou d'homme) préalablement soumises à l'action d'une dose sub agglutinante de sérum de lapin immunisé contre ces hématies.

Références bibliographiques

Références bibliographique

-A-

Abid M., Ayadi H., Chabchoub G., Maalej A., Mnif M., Charfi N. (2006). Étude épidémiologique des maladies auto-immunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'Endocrinologie*. 67:591-595.

Achour. A., Jamin. C., Olivier. J., Youinou. P. (2014) Les lymphocytes régulateurs. Une nouvelle coopération entre cellules T et B pour un contrôle plus efficace de la réponse immunitaire. *Médicale*. 43:18-26

Alarcon S D., Llorente L., Ruiz AA. (1996 a). The penetration of autoantibodies into cells may induce tolerance to self by apoptosis of autoreactive lymphocytes and cause autoimmune disease by dysregulation and/or cell damage. *J Autoimmun* 9; 295- 300.

Anand I S., Ganguly N K., Khanna A K., Chakravarti R N., Wahi P. L. (1983). Pathogenesis of immune-mediated carditis in monkeys. *AdvMyocardiol* 4 : 215-226.

Anaya J. M., Roger A. L., Adriana R-V., Yehuda S.(2013) : Autoimmunity: From Bench to Bedside. Ed El Rosario University Press ; 855pages

Anhalt, G. J., Labib R. S., Voorhees J. J., Beals T. F., Diaz L. A. (1982). Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 306:1189-1196.

Angel A., Justiz V., Michael M. (2019) : Chronic Transplantation Rejection
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535435/> (consulté le 22 février 2019).

-B-

Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001 ; 294 (5546) : 1540-3. Epub 2001/11/17.

Blanco P, Viallard JF, Shaefferbecke T et al. Rôle des cellules dendritiques et de l'interféron alpha dans le lupus érythémateux systémique. *RevRhum*2005;72:130-3.

Bonnotte B. (2004). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Médecine Interne*. 25:648-658.

-C-

Caillat-Zucmans,S.(2006).physiopathologie de l'auto immunité.*NatRevImmunol* ;3 :145-148.

Cederblad B, Blomberg S, Vallin H, Perers A, Alm GV, Ronnblom L. Patients with systemic lupus erythematosus have reduced numbers of circulating natural interferon-alpha-producing cells. *J Autoimmun*1998 ; 11 (5) : 465-70.

Chantal A., Frédéric B., Sophie D J., Marie A D., Sylvain D., Guy G., Lionel P. (2013). Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. Médecine interne. 30:1-8.

Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N. (2004). Immunologie Clinique. De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. Edition De Boeck Université, Edition française Traduit de la 4ème édition anglaise par Pierre L. Masson, Bruxelles, 356 pages.

Clough J. D. (1992). Role of autoantibodies and immune complexes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Apher 7: 151-152.

Clémence Herbin. Problèmes méthodologiques dans le développement clinique d'un immunomodulateur dans le lupus. Université Henri Poincaré-Nancy1-(2010).

Cotton.A, Hachulla. E, Launay .D, Lefebvre. G, Mouly. J.2013. Chapitre 7 Maladies systémiques et vascularites. Imagerie Musculosquelettique. 41 :219-258.

-D-

Darnell R.(1996). Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc Natl Acad Sci U S A 93 : 4529-4536.

Dighiero.G.,Oppezzo.P. (2004). Auto anticorps, tolérance et auto-immunité. Pathologie Biologie 51: 297-304.

Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. 2004. Management of the obstetric anti phospholipid syndrome. Arthritis Rheum. 45-57.

-E-

Eymard B., Chillet P. (1997). Autoimmune myasthenia: recent physiopathological data. Presse Med 26, 872-879 Mukhtar E D., Smith B R., Pyle G A., Hall R., Vice P. (1975). Relation of thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine, and antithyroid drugs. Lancet 1, 713-715.

-F-

Ferrari-Lacraz S. (2004) : Intérêt des thérapies biologiques dans les maladies autoimmunes. Med Hyg ; 2471: 443-9.

-G-

Gardnerova M., Eymard B., Morel E., Faltin M., Zajac J., Sadovsky O., et al. (1997). The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. Neurology 48, 50-54.

Geenen V., Warzee E., Moutschenf M., Legros J. J. (2001). Auto-immunethyroïdites. Rev Med Liege 56, 72-78.

Guery J-C., Tostain J, Rossi D. (2004) : Androgènes, hématopoïèse et immunité - Androgènes et immunité. Prog Urol ;14 : 801-804.

Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. 2008. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumat*, [Magazine Article].30-36.

-H-

Haskins K., Wegmann D. (1996). Diabetogenic T-cell clones. *Diabetes* ;**45**: 1299- 1305.

Hollingsworth D.R., Mabry C.C(1976). Congenital graves' disease. Four familial cases with long-term follow-up and perspective. *Am J Dis Child* ;**130**: 148-155.

Houssiau FA, Lefebvre C, VandenBerghe M, Lambert M, Devogelaer JP etRenauld JC. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus* 1995;**4**:393–5.

-J-

Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. (2004). Immunobiologie. Le système immunitaire fondamental et pathologique. Edition De Boeck, 2ème édition française, Université Louis Pasteur, 781 pages.

John S. G., Thorn J., Sobonya R. (2014) : Statins as a Potential Risk Factor for Autoimmune Diseases. *American Journal of Therapeutics* ,**21** : 94 – 96.

-K-

Kahn M.F.,Peltier A.P,Meyer O,Piette J.C. (2006). Les maladies systemiques . Paris .Flammation .MedecineScience.pages 131-368.

Karras A, Martinez F. 2005. Rein et lupus : données récentes. *Revue du Rhumatisme* **72** : 162–167.

Kindt T.J., Goldsby R.A., OSBORN B.A. (2007). Immunologie le cours de Janis kuby avec questions de révision, 6ème édition traduite, 675 pages.

Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. 2006. Autoimmunehaemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. p284.

Korganow A, Pasquali J.L, Marti T. (2002). Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Nat Rev Immunol* ;**23** : 53-84.

Kuo, C-F., Grainge, M.J.Valdes, A.M., See, L.-C., Luo, S.-F., Yu, K.-H., Zhang, W., and Doherty, M.(2015). Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families.*JAMA Intern. Med.* **175**,1518-1526.

-L-

Liblau R., Tournier L E., Hauw J. J. (1992) Encéphalomyélite allergique expérimentale Flammarion Méd-Sci, Ser Allergologie, Paris.

Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, Claret Emmanuel et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin 10. Monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1790-9

-M-

Machour N., Gilbert D., Vittecoq O., Costa O., Tron F., Charlionet R. (2005).Protéomique et autoanticorps. Med Sci (Paris). **21**(8-9):759-64.

Mathian A, Arnaud L, Amoura Z Physiopathologie du lupus systemique : le point en (2014) La revue de medecine interne **35**(2014)503-511.

Matsumoto, I., Staub, A., Benoist, C., and Mathis, D. (1999).Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. Science, **286**: 1732-1735.

Masutani K, Akahoshi M, Tsuruya K, Tokumoto M, Ninomiya T, Kohsaka T, et al. Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. ArthritisRheum2001;**44**:2097–106

Mocci S., Lafferty K., Howard M. (2000). The role of autoantigens in autoimmune disease. Curr Opin Immunol **12**: 725-730.

Mok CC, Lau CS Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J. Clin Pathol **2003**, **56**, 481-490

Moudgil .K. D., Sercarz. E. E. (2005). Understanding crypticity is the key to revealing the pathogenesis of autoimmunity. Trends Immunol **26**, 355-359.

Mouquet H., Gilbert D., Musette P., Tron F, Joly P. (2005). Molecular advances in pathogenesis of autoimmune blistering skin diseases. Ann Dermatol Venereol **132**, 231-242.

Muller S. (2017) : Autophagie, auto-immunité et maladies auto-immunes. Médsciences ;**33**(3) : 319–327.

-N-

Needham M., Fabian V. (2007) : Progressive myopathy with up-regulation of MHC-1 associated with statin therapy. Neuromuscul Disord, **17**:194–200.

-O-

Oksenberg J., Panzara M., Begovich A., Mitchell D., Erlich H., Murray R., Sherritt M. (1993) Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. Nature ; **362** :68-70.

Oppezzo.P.2004. Auto anticorps, tolerance et auto-immunité. Pathologie Biologie. **51**: 297-304.

-P-

Pasteur G. (1982). « A classificatory review of mimicry systems », Annual Review of Ecology and Systematics, **13**: 169–199.

Prashant M. (2015) : Immunology of Transplant Rejection.
<https://emedicine.medscape.com/article/432209-overview>(consulté le 30 décembre 2015).

Putterman C. (1996). Pathogénicité des auto-anticorps anti-SRP et anti-HMGCR au cours des myopathies nécrosantes auto-immunes. Biologie cellulaire. Normandie Université. France ; 235page.

-R-

Rahmen A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus :mecanisme of disease.N Engl J med **2008; 358** :929-39.

Roitt I, Brostoff J., Male D. (2002a).Immunologie: Immunité antibactérienne et fongique. 3ème édition De Boeck, Traduction de la 6ème édition anglaise par Pierre L. Masson, Bruxelles, 480 pages.

Roldan.JF,Brey.RL. 2007 May. Neurologic manifestations of the antiphospholipidsyndrome.CurrRheumatol Rep. **2**: 109- 15.

Rowley M., Whittingham S. (2015). The Role of Pathogenic Autoantibodies in Autoimmunity. Antibodies **4**, 314–353.

-S-

Sarma.J.V.,Ward.P.A. (2011).The complement system. Cell Tissue Res. **343** :227–235.

Saurat.J.2009. UNIVERSITECLAUDE–BERNARD LYON (medcinepharmacie) /étude et gestion d'un cas de lupus érythémateux cutané chronique chez une jument et comparaison avec le lupus érythémateux cutané de l'homme. p 30.

Schlienger J.L. (1998). SOS thyroïde : toute la vérité sur une glande peu ordinaire. 1 ère édition. Paris: Editions Frison-Roche, 253 pages.

Scott-Algara D., Dighiero G., Guenounou M. (2000) : Rôle des cytokines dans les pathologies auto-immunes : Apport des modèles murins transgéniques. Revue Française Des Laboratoires ; 2000(328) : 57–60.

Sebzda E. Mariathasan S. Ohteki T. Jones R. Bachmann M. Ohashi P(1999) : Selection of the T cell repertoire. AnnuRevImmunol;**17** : 829-874.

Servettaz A., Lelièvre J-D., Sibilia J. (2018) :Immunopathologie. Edition ElsevierMasson , 360pages.

Shakoor N, Michalska M, Harris CA et Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. Lancet 2002;**359**:579–80.

Stewart ,J J,(1998) . The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus .Immunol.Today**19**,352-357.

Somers E, Magder LS, Petri M. 2002.Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. **76**.

Subra. J. (2004). Silice et auto-immunité. Française des Laboratoires. **23**.

-T-

Tisch R., McDevitt H. (1996).Insulin-dependentdiabetesmellitus. Cell ; **85** : 291-297.

Toong C, Adelstein S, Phan TG. Clearing the complexity : immune complexes and their treatment in lupus nephritis. International journal of nephrology and renovascular disease 2011 ;4 : 17-28. Epub 2011/06/23

Tsai S., Shameli A., et al. (2008). "CD8+ T cells in type 1 diabetes." Adv Immunol 100: 79-124.

-V-

Vanderlugt C., et Miller S. (2002). Le rôle de l'auto antigène dans les maladies autoimmunes: Etude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. Immunologie. Thèse de doctorat. Université de Rouen, France ; 328page.

Van-Heyningen C. (2005) : Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with a torvastatin and ezetimibe. Ann Clin Biochem.; 42 :402–404.

Vera- Recabarren MA, Garcia- Carrasco M, Ramos- Casals M, Herrero C. 2010. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus : clinical and immunological study of 270 patients. Br J Dermatol. 1: 91

-W-

Weill B et Batteux F. Janvier 2010. HAS / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. 17-18.

Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia : Saunders ; 2013. Pp. 25e34.

-Z-

Zhang J. M., An J. (2007) : Cytokines, Inflammation, and Pain. International Anesthesiology Clinics ; 45 : 27–37.

Les sites web

[1]. <https://sante-medecine.journaldesdesfemmes.fr/faq/36650-systeme-immunitairedefinition> Avril 2018Publié par jeff. Journal des Femmes Santé(santemedecine.journaldesfemmes.fr).

[2]. <https://www.chu-nimes.fr/federation-maladies-dysimmunitaires/patients-le-lupus-erythemateux-systemique>).

[3]. <http://papyrus.bib.umontreal>

[4]. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaire/r%c3%a9actionsallergiques-et-autres-troubles-d-%E2%80%99hypersensibilit%C3%A9/maladiesauto-immunes>

[5]. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement <http://www.lecofer.org/item-cours-1-15.php>

[6]. <https://www.sciencedirect.com>

[7]. <https://www.sciencedirect.com>

[8]. Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne]. In: France. Site disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf (Page consultée le 11/07/2015).

[9]. Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/ifi.jpg>

[10]. Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/elisa.jpg>

[11]. LAPVSO : http://www.lapvso.com/wp-content/uploads/punch_schema.jpg

[12]. Collège Français des Pathologistes : http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_54/site/html/images/fig1.jpg

[13]. CHR Citadelle Néphrologie : <http://www.nephro-liege.chr.be/img/photos/5ac0d441d34f06e139d028c5dba1579a.jpg>

[14]. Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombschai.gif>

[15]. Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombsiso.gif>

[16]. Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombspe.gif>

[17]. CAMPUS CERIMES. Le cathétérisme cardiaque droit. [En Ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/semiologiecardiologique/enseignement/catheterismedroit/site/html/cours.pdf> (Page consultée le 09/11/15).