

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Université 08
Mai 1945- Guelma-
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de L'univers
Département des Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

- Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
- Filière : SNV
- Spécialité/Option: Immunologie appliquée
- Département: Biologie.

Thème

Auto-immunité et maladies auto-immunes

Présenté par

BEN KRINAH DHIKRA
SEBTI TEYMA

Devant Le Jury Compose De

-Président : YOUNSI. M	(MCB)	Université 8 Mai 45, Guelma.
-Examineur: BOUDEN. I	(MCB)	Université 8 Mai 45, Guelma.
-Encadreur : Mairif. S	(MCB)	Université 8 Mai 45, Guelma.

Juin 2023

Remerciements

Avant Tout Nous Rendrons Grâce A ALLAH Qui Nous A Donné La Volonté Et La Force Pour Réaliser Ce Travail

Tout gratitude à Notre Encadreur **Dr Mairif S.** d'avoir accepté d'être l'encadreur de modeste travail, pour les efforts, les conseils, la patience et les heures qu'elle a sacrifié pour nous tenons à la remercier les membres de jury :

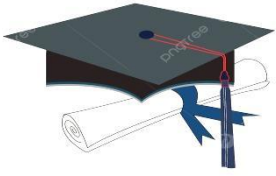
Dr Younsi M, chargée de cours au département de biologie, pour nous avoir honoré de présider le jury.

Dr Bouden I, chargée de cours au département de biologie, d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous remercions chaleureusement tous les membres de département de biologie à l'université de Guelma.

Sans Oublier de remercier Tous Les Enseignants pour Les Efforts Déployés Durant Les Années De Notre Formation Universitaire...Ainsi Que Toutes Les Personnes Qui Nous Ont Aidés De Près Ou De Loin Pour L'élaboration De Ce Travail.





DEDICAC

Je tiens tout d'abord à remercier **ALLAH** Le tout puissant et miséricordieux. Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail, Après de longues années d'études. Je dédie se modeste travail :

PAPA MOHAMED, MAMAN FATIMA

Je suis si fière et honorée d'être votre fille. Vous m'avez portée, aimée, soutenue, à travers toutes les épreuves et dans tous mes choix, y compris les plus difficiles. Vous m'avez aussi aidée, consolée, conseillée, et les mots seuls ne peuvent retranscrire mon infinie reconnaissance. Merci pour votre amour inconditionnel. Ce travail vous est dédié.

A ma deuxième maman **DJAMILA**, Mon troisième pilier... 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. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer

A ma cristal Sœur **HOUDA** et son marie **AZIZE** et sa fille **ANIA** et Ma Sœur **DOUAA** et mon chère Frère **HAKIM**

Qui ont été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon cher mari **ZAKI**, qui a toujours été de mon côté et qui m'a chargé de terminer ce travail. Et à sa famille.

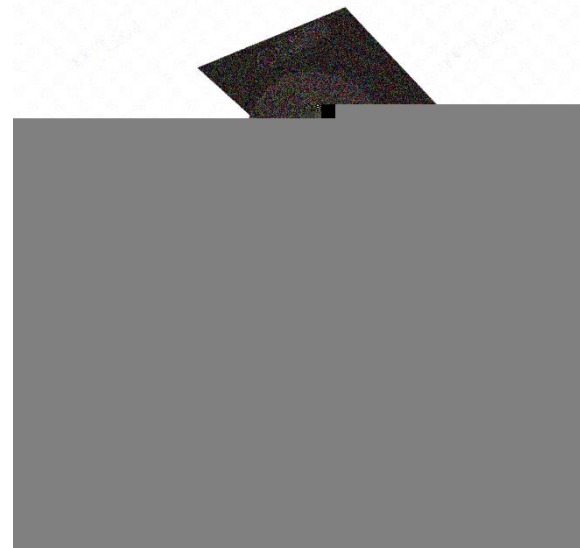
A Mes chères amies **DHIKRA, ABIR, CHAIMA, YOUSRA** et **ROUFAIDA**

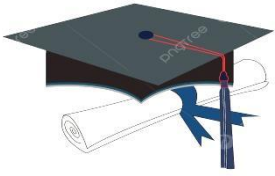
Merci pour tous les bons moments que j'ai passés avec vous. Les mots ne sauraient jamais exprimer l'étendue de mon affection et ma gratitude.

A toute ma famille et mes proches chacun en son nom.

A toutes mes collègues d'étude. A tous les enseignants du département du Biologie A tout qui mon aidée de loin ou de près pour réaliser ce travail.

SEBTI TEYMA





DEDICAC

Je tiens tout d'abord à remercier **ALLAH** Le tout puissant et miséricordieux. Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail, Après de longues années d'études. Je dédie se modeste travail :

PAPA ABD ALTIF, MAMAN SOURIYA

Je suis si fière et honorée d'être votre fille. Vous m'avez portée, aimée, soutenue, à travers toutes les épreuves et dans tous mes choix, y compris les plus difficiles. Vous m'avez aussi aidée, consolée, conseillée, et les mots seuls ne peuvent retranscrire mon infinie reconnaissance. Merci pour votre amour inconditionnel. Ce travail vous est dédié.

À mes très chères sœurs **NAJLA** et **SALSABIL**

Qui ont été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Mon cher Frère **HAMZA**, Mon troisième pilier... 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. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer.

A mon cher mari **HOUSSAM**, qui a toujours été de mon côté et qui m'a chargé de terminer ce travail. Et à sa famille.

A Mes chères amies **TEYMA, ABIR, CHAIMA, YOUSRA** et **ROUFAIDA**

Merci pour tous les bons moments que j'ai passés avec vous. Les mots ne sauraient jamais exprimer l'étendue de mon affection et ma gratitude.

A Toute Ma Famille et Mes Proches Chacun en Son Nom.

A toutes mes collègues d'étude. A tous les enseignants du département du Biologie A tout qui mon aidée de loin ou de près pour réaliser ce travail.

BEN KRINHDIKRA



Sommaire	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction	01

Chapitre 1 : Le système immunitaire

1. Définition du système immunitaire	03
2. Les organes du système immunitaire	03
2.1. Les Organes lymphoïdes primaires ou centraux	04
2.1.1. Moelle osseuse	04
2.1.2. Thymus	05
2.2. Les organes lymphoïdes Secondaires ou périphériques	06
2.2.1. Ganglion lymphatique	07
2.2.2. Rate	08
2.2.3. Formations lymphoïdes associées aux muqueuses.....	09
3. Cellules immunitaires	09
3.1. Lignée myéloïde	09
3.1.1 Cellules monocytes	10
3.1.2. Lignée granulocytaire	10
3.1.3. Mastocytes	11
3.1.4. Les cellules dendritiques	12
3.2. Lignée lymphoïde	13
2.1. Lymphocytes T.....	13
2.2. Lymphocytes B	13
2.3. Cellules NK	13
4. Substances solubles	14
4.1. Les immunoglobulines	14
4.2. Complément	14
4.3. Les cytokines	14
5. Réponse immunitaire	14
5.1. Réponse immunitaire innée.....	14
5.2. Réponse immunitaire adaptative	15

Chapitre 2 : L'auto-immunité

1. Définition de l'auto-immunité	16
2. L'auto-immunité physiologique	16
2.1. La tolérance du Soi	16
2.2. Tolérance centrale	17
2.2.1. La tolérance centrale des lymphocytes T	17
2.2.2. La tolérance centrale des lymphocytes B	18
2.3. Tolérance périphérique	19
2.3.1. La tolérance périphérique des lymphocytes B	19
2.3.2. La tolérance périphérique des lymphocytes T	20
3. L'auto-immunité pathologique	22
3.1. Les auto-antigènes	23

3.2 Les mécanismes pathologiques des auto-antigènes	24
3.2.1. L'auto-antigène initiateur de la réponse auto-immune	24
3.2.2. La séquestration des auto-antigènes	25
3.2. Les auto-anticorps	26
3.2.1. Anticorps anti-nucléaires (AAN)	26
3.2.2. Anticorps anti-phospholipides (APL)	27
3.2.3. Les facteurs rhumatoïdes	27
3.2.4. Autres auto-anticorps	28
4. Les mécanismes dépendant des auto-anticorps	30
5. Mécanismes de l'auto-immunité	30
5.1. Activation des cellules ignorantes auto-réactives	30
5.2. Rupture de la tolérance des LT	31
5.3. Rupture de la tolérance des LB	31

Chapitre III : Les maladies auto-immunes

1. Définition	33
2. Facteurs contribuant au développement de la maladie auto-immune	33
2.1. Facteurs génétiques	33
2.2. Facteurs environnementaux	33
2.2.1. Les hormones	34
2.2.2. Infection	34
2.2.3. Médicaments	34
2.2.4. Les rayons ultraviolets	35
3. Classification des maladies auto-immunes	35
3.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	35
3.2. Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes.....	36
4. Traitement des affections auto-immunes	37
4.1. Contrôle métabolique	37
4.2. Médicaments anti-inflammatoires	37
4.3. Médicaments immunosuppresseurs.....	37
4.4. Plasmaphérèses	38
4.5. Vaccination par des cellules T	38
4.6. Manipulation de médiateurs régulateurs	38
4.7. Contrôle d'idiotypes par des anticorps	38
4.8. Thérapie génique	39
4.9. Traitement par anticorps monoclonaux	39
4.10. Manipulation par l'antigène	39
5. Exemple d'une MAI : la maladie cœliaque	40
5.1. Définition de la maladie cœliaque.....	40
5.2. Physiopathologie de maladie	41
5.3. Symptômes de la maladie cœliaque	41
5.4. Diagnostic de la maladie cœliaque	42
5.5. Traitement de la maladie cœliaque	42
Conclusion.....	43

Résumé

Abstract

الملخص

Références bibliographiques

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 01	Organes et tissus lymphoïdes majeurs.	04
Figure 02	Anatomie d'un os long contenant la moelle osseuse.	05
Figure 03	La structure d'un lobule thymique.	06
Figure 04	La structure d'un ganglion lymphatique.	07
Figure 05	Structure de la rate.	08
Figure 06	Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : plaque de Peyer.	09
Figure 07	les cellules monocytes.	10
Figure 08	Les granulocytes (Neutrophiles, Basophiles, Éosinophiles).	11
Figure 09	Cellule mastocyte.	12
Figure 10	Cellule dendritique.	12
Figure 11	Réponse immunitaire (innée et adaptative).	15
Figure 12	Tolérance centrale des lymphocytes T.	18
Figure 13	Tolérance centrale des lymphocytes B immatures.	19
Figure 14	Anergie des lymphocytes T.	21
Figure 15	Suppression des réponses immunitaires par les LT.	22
Figure 16	Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque.	42

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 01	Enzymes comme des auto-antigènes	24
Tableau 02	Exemple de pathologie auto-immune médiées par des auto-anticorps	29
Tableau 03	Les principales maladies auto-immunes	36

Liste Des Abréviations

AAC :Auto-anticorps

AAN :anticorps anti-nucléaires

AC: anticorps.

ADCC :cytotoxique cellulaire dependante d'anticorps. (antibodydependant cellular cytotoxicite).

ADN : l'acide desoxyribonucleique

AG: antigène

AKA: anticorps anti-keratine

ANTI-B2GPI: anti-beta2-Glycoprotein I

APF : anti-peri-nucleairesfilaggrine

ApI :anticorps anti-phospholipides

B7 : Facteur de Co-stimulation

BCR: récepteur lymphocyte b

C1 :complement component 1

CBP : cirrhose biliaire primitive

CD 25 : sous-unite alpha du récepteur a l'il2

CD1 : cluster de différenciation 1d.

CD16 : cluster de différenciation 16

CD28 : cluster de différenciation 28

CD4 : complementarity determining type 4

CD56 : un marqueur pour les cellules nk (anglais : natural killer cell) ainsi que certains lymphocytes T

CD8 : complementarity determining type 8

CD80 : cluster de différenciation 80

CD86 : cluster de différenciation 86

CDC : complement- dependent cytotoxicity

CDR3 : complementarity determining regions 3

Liste Des Abréviations

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité.

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CTLA-4 : cytotoxique-t-lymphocyte- antigène 4 protéine

DC : cellules dendritiques

EAE: Entretien annuel d'évaluation

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay.

ESPGAN: la Société Européenne pour la Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques

FAS : Gène de protéine pro-apoptotique.

FASL : le ligand de fas.

FC: fragment constant des immunoglobulines.

FOXP3 : forkhead box P3 est le marqueur des lymphocytes T régulateurs,

FR : facteurs rhumatoïdes

FRC: fibroblastic reticular cells

GN : glomérulo néphrite

HLA : Human Leukocyte Antigen

IDO: indoleamine 2,3-dioxygénase

IFI : Immunofluorescence indirecte

IFN β : L'interféron β

IFN γ : L'interféron gamma

Ig : immunoglobuline

IgA : immunoglobuline de type A

IgD : immunoglobuline de type D

IgE: immunoglobuline de type E

IgG : immunoglobuline de type G

IgM: immunoglobuline de type M

IL-10 : l'interleukine 10

IL-2 : l'interleukine 2

Liste Des Abréviations

IL-35 : l'interleukine 35

LB : lymphocytes b.

LEAD : Le lupus systémique (LS) ou lupus érythémateux aigu disséminé

LED : lupus érythémateux disséminé

LKM1 : Liver Kidney Microsomes

LT : lymphocytes t.

LTC: cell lymphocyte T cytotoxique

MAI : maladie auto-immune.

MALT : muqueuse associée lymphoïde tissues .

MBP: major basic protéine

MC : la maladie cœliaque

NASPGHAN : la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique

N-CAM : neural cell adhésion molecule

NK : Natural killer

OLS : organes lymphoïdes secondaires

PAN :Poly arteritis nodosa

P-ANCA : Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

PR : La polyarthrite rhumatoïde

SAPL : syndrome anti- phospholipides

SEP : la sclérose en plaques

TCR: récepteur lymphocyte t.

TCR: récepteur lymphocyte T

TGF-B : le tgf-beta stimule la synthèse des composants de la matrice extracellulaire

Th : lymphocytes t auxiliaires en anglais t helper .

Th1/Th2: Cellule T Helper.

TNF: Le facteur de nécrose tumorale

Liste Des Abréviations

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TREG : les lymphocytes t régulateurs.

TSH : thyroid stimulating hormone

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

β 2GPI : beta2-Glycoprotein I

Introduction

Le système immunitaire joue un rôle dans la majorité des pathologies présentes chez un individu. Sa manifestation la plus fréquente et la plus visible est l'inflammation mais son implication va au-delà. Les pathologies infectieuses résultent d'une déficience immunitaire, la cancérisation est un manquement dans le contrôle immunitaire des multiplications cellulaires et de nombreuses maladies trouvent leur origine ou leur manifestation par des phénomènes inflammatoires. Les maladies immunitaires en tant que telles résultent d'un dysfonctionnement primaire de ce système (**Bachelet, 2013**).

L'immunité est l'ensemble des mécanismes biologiques qui veillent au maintien de l'intégrité de l'organisme contre un nombre indéfini d'agresseurs (antigènes) d'origine exogène ou endogène (**Calas et al., 2016**). Elle est d'un part non spécifique (innée) c'est-à-dire qu'elle est naturellement efficace dès le contact avec un antigène et d'autre part spécifique où l'antigène peut entraîner selon sa nature et sa voie d'introduction deux type de réponse immunitaire humorale et cellulaire (**Croisier et Croisier, 2011**).

L'auto-immunité se définit comme la rupture de la tolérance aux antigènes du soi et se traduit par une stimulation (anormale) du système immunitaire par des auto-antigènes ou par l'induction d'une réponse à l'encontre des auto-antigènes (**Korganow et al., 2002**).

L'auto-immunité physiologique, provenant de la génération aléatoire de lymphocytes T et B dont le récepteur à l'antigène est potentiellement auto-réactif. Ces lymphocytes possèdent un potentiel délétère, mais ils restent contrôlés par différents mécanismes de tolérance. Il existe tout d'abord des mécanismes de tolérance centrale, survenant lors de l'ontogénie des lymphocytes au sein de la moelle osseuse pour les lymphocytes B et dans le thymus pour les lymphocytes T ; puis des mécanismes de tolérance périphérique. Cette tolérance est médiée par différents effecteurs comme des cellules régulatrices (lymphocytes T régulateurs) ou des cytokines anti-inflammatoire (IL-10, TGF- β), permettant le contrôle ou l'élimination des cellules auto-réactives. A la faveur d'une rupture de la tolérance vis-à-vis du soi, les lymphocytes auto-réactifs peuvent persister et devenir pathogènes en induisant une réponse inappropriée envers les antigènes du soi, conduisant alors à des dommages cellulaires puis tissulaires (**Bettacchioli, 2021**).

Les maladies auto-immunes (MAI) correspondent à un ensemble de pathologies caractérisées par une réaction du système immunitaire contre des auto-antigènes. Ces

Introduction

maladies sont d'étiologies complexes, présentant des manifestations cliniques et biologiques hétérogènes, et dont l'évolution se fait sur un mode chronique (**Bettacchioli, 2021**).

Les MAI sont généralement classées en spécifiques d'organes et en non spécifiques ou MAI systémiques ; sont en général d'étiologies précises inconnues, de déterminisme multifactoriel avec notamment une part environnementale et des gènes de susceptibilité (**Attal, 2012**).

C'est dans ce cadre général que notre travail a été mené pour les objectifs suivants :

- ✓ d'expliquer, à travers le premier chapitre, les notions fondamentales concernant le système immunitaire et ces principaux composants ; Parce que l'auto-immunité pathologique ou maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme.
- ✓ Dans le second chapitre abordera le thème central de ce mémoire à savoir en premier lieu de présenter et définir certains concepts relatifs à l'auto-immunité et le développement physiologique et pathologique de l'auto immunité, des mécanismes effecteurs de la réponse auto-immune.
- ✓ Le troisième et dernier chapitre dans lequel nous sommes profondément expliqués les maladies auto-immunes et facteurs contribuant au développement de la maladie auto-immune , nous avons pris un exemple la maladie cœliaque .

1. Définition du système immunitaire

Le système immunitaire d'un organisme est un système biologique complexe qui peut distinguer le « soi » du « non soi » (**Costentin, 2008**). Ce système se développe pendant la vie fœtale. À la naissance l'immunité spécifique humoral et cellulaire ainsi que l'immunité non spécifique vont se développer pour pouvoir faire face aux multiples contacts antigéniques avec les micro-organismes et les différents antigènes (**Guirand, 2000**). Il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de micro-organismes étrangers (**Bergereau, 2010**). Le système immunitaire remplit deux fonctions principales : reconnaissance et réponse. Ses cellules reconnaissent tout ce qui ne constitue pas un élément normal du corps. La substance étrangère, aussi appelée antigène, peut être un agent infectieux, un cancer ou un organe transplanté. Une fois l'envahisseur identifié, le corps développe rapidement une contre-attaque pour l'éliminer ou le neutraliser. Le système immunitaire mémorise l'information propre à l'envahisseur, et si celui-ci rapplique, il répondra avec force et rapidité pour l'éliminer (**Daoudi, 2016**).

2. Les organes du système immunitaire

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes (Figure 1) dévolus à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques (**Collège des Enseignants d'immunologie, 2018**). Les lymphocytes sont issus des cellules souches de la moelle osseuse et se différencient dans les tissus lymphoïdes primaires les cellules T dans le thymus et les cellules B dans la moelle. Les cellules mûres exprimant les récepteurs pour l'antigène colonisent les tissus lymphoïdes secondaires, la rate, les ganglions lymphatiques et l'ensemble des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) (**Male, 2005**).

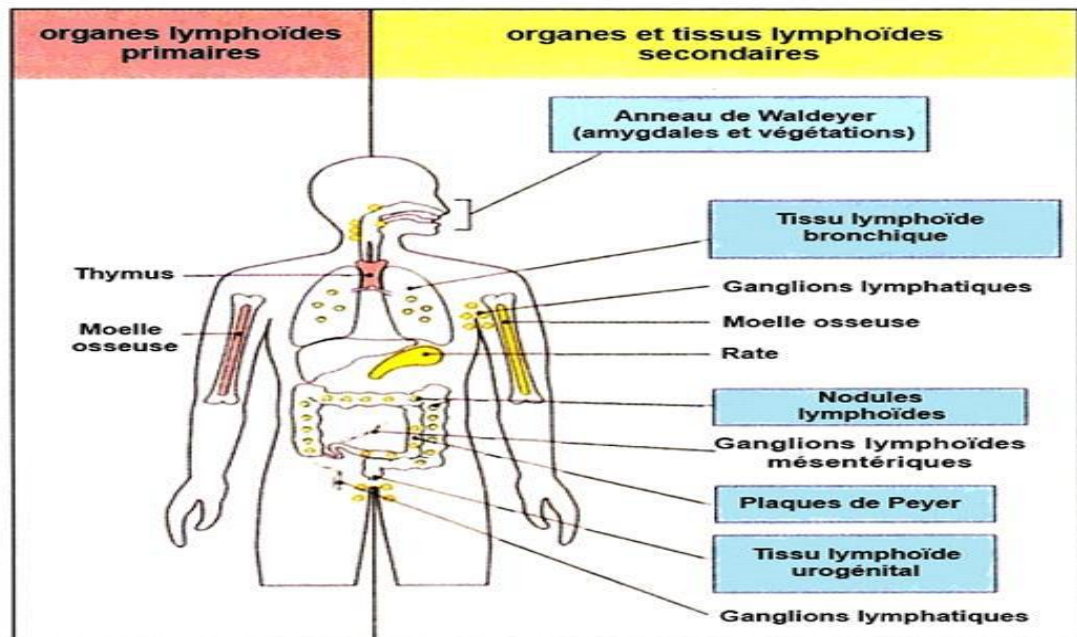


Figure 1 : Organes et tissus lymphoïdes majeurs (Roitt *et al.*, 2001).

2.1. Les Organes lymphoïdes primaires ou centraux

Les organes lymphoïdes primaires assurent la production de toutes les lignées cellulaires du système immunitaire et notamment des lymphocytes matures. La moelle osseuse et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires chez l'Homme. La moelle osseuse produit toutes les cellules du système immunitaire et assure la maturation des lymphocytes B. La maturation des lymphocytes T est assurée par le thymus. Les précurseurs de cellules T quittent la moelle osseuse pour finir leur maturation dans le thymus (Espinosa et Chillet, 2006).

2.1.1. Moelle osseuse

La moelle osseuse n'est pas un organe anatomique mais un des tissus composant l'os (Poirien, 1980). C'est un organe hématopoïétique contenant des lignées sanguines, est un site de maturation des lymphocytes B (Chatenoud et Bach, 2012). On distingue la moelle osseuse rouge (appelée ainsi car elle contient de nombreux vaisseaux et érythrocytes) et la moelle osseuse jaune (qui est majoritairement composée d'adipocytes) (Figure 2). Seule la moelle osseuse rouge a une fonction immunitaire. Elle est présente dans tous les os à la naissance puis régresse peu à peu au cours de la vie et est remplacée par de la moelle osseuse jaune. Chez l'adulte, seuls les os plats et les vertèbres contiennent de la moelle osseuse rouge (Espinosa et Chillet, 2006). La moelle osseuse est composée de cellules hématopoïétiques de

différentes lignées et maturités concentrées entre les cellules graisseuses, les bandes minces des tissus osseux (trabecules), les fibres de collagènes, les fibroblastes et les cellules dendritiques. Toutes les cellules hématopoïétiques dérivent de cellules souches multipotentiels qui génèrent non seulement toutes les cellules lymphoïdes trouvées dans les tissus lymphoïdes, mais également toutes les cellules trouvées dans le sang (Lydyard *et al.*, 2001).

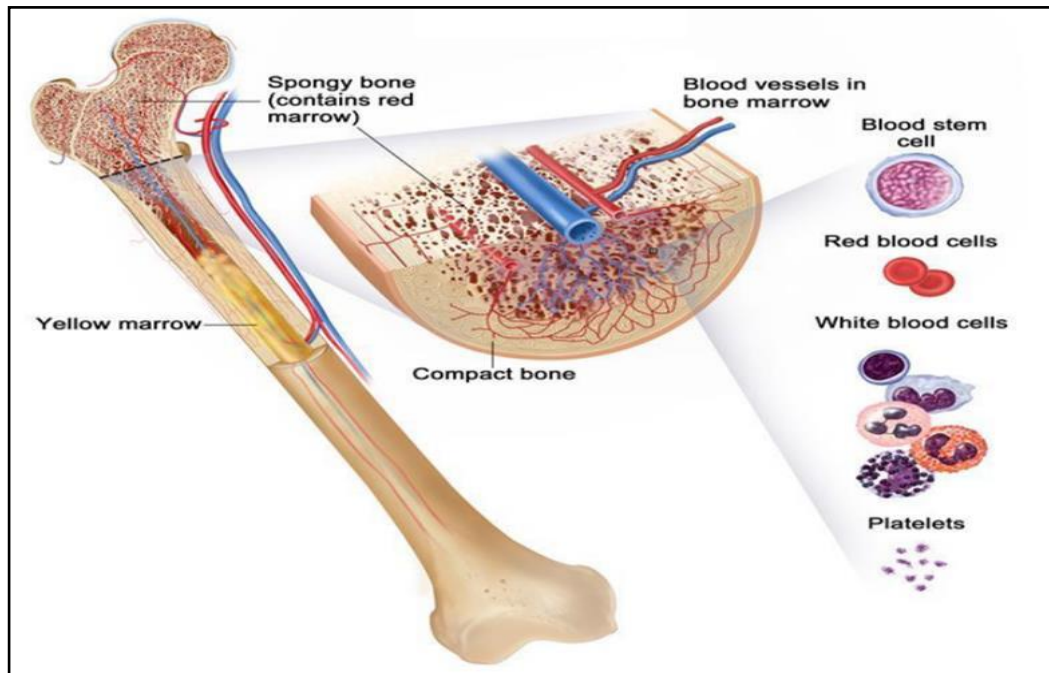


Figure 2 : Anatomie d'un os long contenant la moelle osseuse [1].

2.1.2. Thymus

Le thymus est un organe riche en lymphocytes, encapsulé, bilobé situé en arrière du sternum, au-dessus et en avant du cœur. Il est essentiel pour la maturation des cellules T et le développement de l'immunité par médiation cellulaire (Lydyard *et al.*, 2001). Le thymus est composé de deux grands lobes, chacun d'entre eux étant organisé en lobules séparés par des cloisons de tissu conjonctif (septum ou trabecules). Chaque lobule est constitué d'une zone centrale, la médulla, et d'une zone périphérique, le cortex (Male, 2014) (Figure 3). Les thymocytes sont les lymphocytes thymiques. Durant la maturation dans le thymus. Par interaction avec les CPA le répertoire des récepteurs des cellules T pour l'antigène est établi et les cellules T auto-réactives sont éliminées. Ce processus implique une prolifération des cellules immatures mais aussi la mort (par apoptose) d'un grand nombre de cellules au cours de la sélection :

Le cortex thymique : La zone extérieure contient environ 85 % des thymocytes. Ces cellules sont immatures, se divisent rapidement et expriment l'antigène CD1 chez l'homme. La plupart des thymocytes corticaux expriment à la fois CD4 et CD8.

La zone médullaire thymique (médulla) : contient relativement peu de lymphocytes, mais ils sont plus murs que ceux du cortex et les populations de cellules T périphériques (CD4+ ou CD8+) commencent à apparaître. Les cellules épithéliales thymiques forment un réseau de CPA présentant les antigènes de classe II du CMH, réparties dans le cortex et la médulla, et qui sont impliquées dans la sélection du répertoire des cellules T.

Les corpuscules de Hassal : sont des structures en spirale, probablement constituées de cellules épithéliales, qu'on rencontre dans la zone médullaire. Leur fonction est inconnue (Male, 2004).

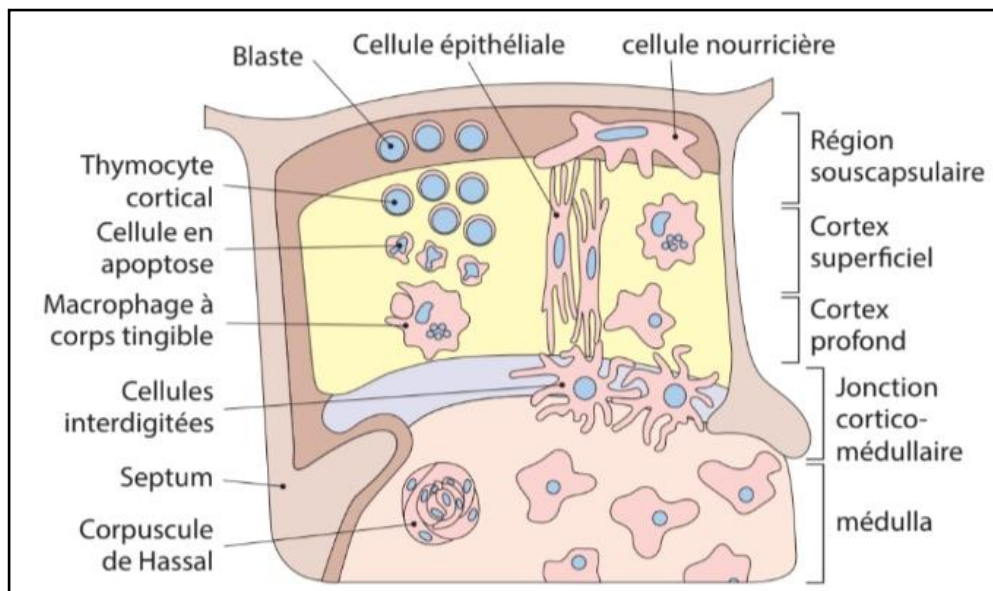


Figure 3 : La structure d'un lobule thymique (Male, 2014).

2.2. Les organes lymphoïdes Secondaires ou périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques (OLS) comprennent les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses de l'intestin, du tractus respiratoire et nasale, du tractus urogénital et d'autres muqueuses ; au niveau des OLS les cellules matures et naïfs sont retenus ou la réponse immunitaire acquise débute, mais avant cela l'infection déclenche une réponse immunitaire innée (Janeway *et al.*, 2009).

2.2.1. Ganglion lymphatique

Les ganglions lymphatiques sont des organes encapsules qui ponctue réseau lymphoïde et qui contiennent des agrégats de lymphocytes cellules présent l'antigène. Ils sont placés de façon stratégique afin d'intercepter les antigènes provenant de la périphérie. C'est la raison laquelle il y a de nombreux ganglions dans les aisselles, les aines et le cou ; Les ganglions mésentériques sont très gros et situés de façon à protéger l'organisme des antigènes et des pathogènes venant de l'intestin (Male, 2004). Les ganglions sont constitués de trois régions principales ; La zone corticale (zone B) contient des follicules lymphoïdes, riches en lymphocytes B. La zone paracorticale (zone T) contient essentiellement des lymphocytes T interagissant avec des cellules dendritiques qui leur présentent des antigènes. Enfin, au centre, les sinus ou cordons médullaires riches en macrophages sont le site de capture des antigènes particulières amenés par la lymphe. La lymphe et les cellules qu'elle contient sortent des ganglions par un canal efférent. L'ensemble du réseau lymphatique est collecté par le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière. Cette organisation singulière avec une circulation hémolymphatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire (Collège des Enseignants d'immunologie, 2018).

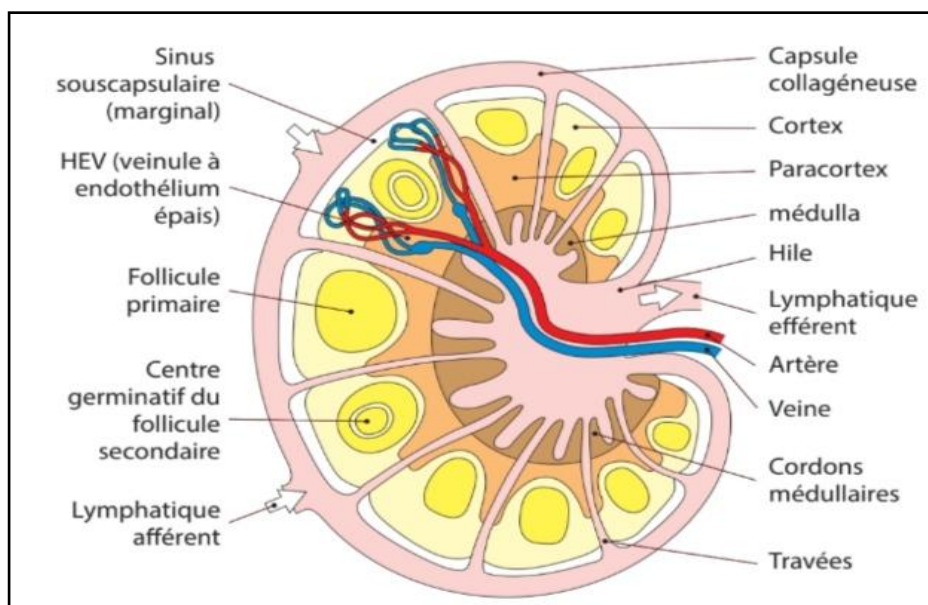


Figure 4 : La structure d'un ganglion lymphatique (Male ,2014).

2.2.2. Rate

La rate est un organe lymphoïde secondaire volumineux, ovoïde, situé en haut et à gauche de la cavité abdominale. Elle joue un rôle majeur dans le développement de réponses immunitaires contre des antigènes présents dans la circulation sanguine (Judy *et al.* , 2013) .La rate renferme deux sortes de tissus (Figure 5):

La pulpe rouge : formée de tissus réticulaire, d'érythrocytes, des macrophages, de sinus veineux, qui jouent un rôle dans la phagocytose et la destruction des globules rouges endommagés ou sénescents.

La pulpe blanche : zone à fonction immunitaire, composée de fibres réticulaires et de nombreux lymphocytes groupés autour des branches de l'artère splénique (Brooker, 2001).

La rate est un organe abdominal qui joue un rôle dans la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes transportés par voie sanguine que celui des ganglions lymphatique dans les réponse dirigées contre les antigènes transportés par la lymphe, les antigène transportés par le sang sont capturé et concentrés par les cellule dendritiques et les macrophages, la rate contient un nombre important de phagocytes qui ingèrent et détruisent les microbes du sang (Abul et Lichtman, 2008) .

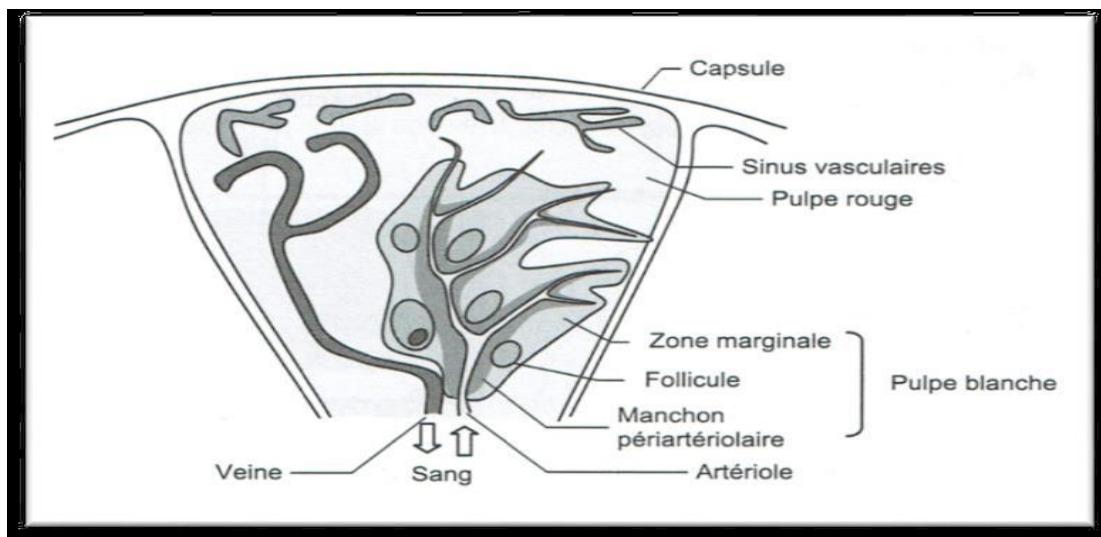


Figure 5 : Structure de la rate (Espinosa et Chillet, 2010).

3.1.1 Cellules monocytes

Les monocytes sont de grosses cellules (15 à 30 μm) au noyau en fer à cheval caractéristique (figure 7). La membrane plasmique présente des contours irréguliers. Le cytoplasme contient de nombreux lysosomes. Ces cellules sont très mobiles grâce à des pseudopodes. Les monocytes représentent 3 à 10% des globules blancs. Leur demi-vie dans le sang est d'une dizaine d'heures, ils migrent ensuite dans les tissus en se différenciant en deux types cellulaires distincts: les macrophages et les cellules dendritiques myéloïdes. Les monocytes ont une fonction majoritairement phagocytaire et plus accessoirement de cellule présentatrice de l'antigène (**Espinosa et Chillet ,2006**).

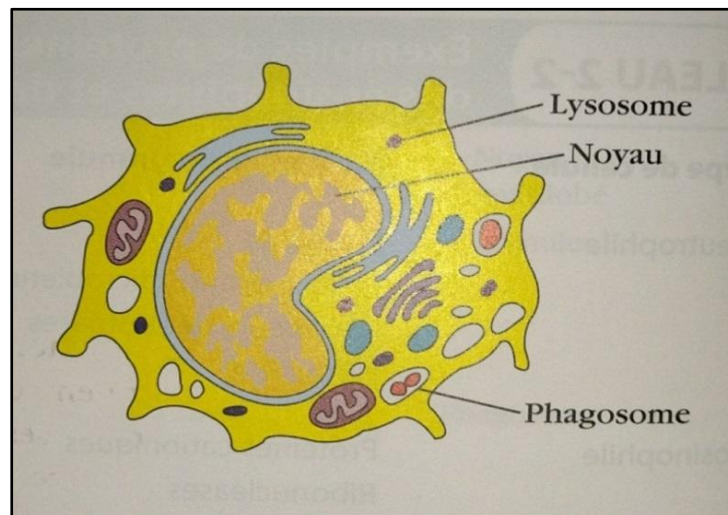


Figure 07 : Les cellules monocytes (**Judy, 2014**).

3.1.2. Lignée granulocytaire

Les granulocytes se divisent en trois lignées distinctes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

Les granulocytes Neutrophiles

Les granulocytes neutrophiles sont les plus nombreux dans la circulation sanguine et sont reconnaissables par leur noyau polylobé. Ils jouent un rôle majeur dans la défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë par leur fonction de cellules phagocytaires et le contenu de leurs granules cytoplasmiques (plus de 100 enzymes différentes). Sous l'effet de

facteurs chimiotactiques ; les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules de l'immunité innée à être recrutées dans les tissus en cas d'infection bactérienne, où elles auront une durée de vie très brève (Lee et Sinha, 2005).

Les granulocytes Éosinophiles

Ils ne représentent que 2 à 5% des leucocytes sanguins ; Leurs granules contiennent un cœur cristalloïde principalement constitué d'une protéine basique (la protéine basique majeure) qui une fois libérée par exocytose endommage un certain nombre de pathogènes, en particulier les vers parasites. Ils contiennent également une histaminase et une arylsulfatase, qui modèrent les réactions inflammatoires (Male, 2014).

Les granulocytes Basophiles

Ils constituent moins de 0,5% des leucocytes sanguins. Leur fonction est quelque peu similaire à celle des mastocytes ; et leurs granules contiennent des médiateurs de l'inflammation (Male, 2014).

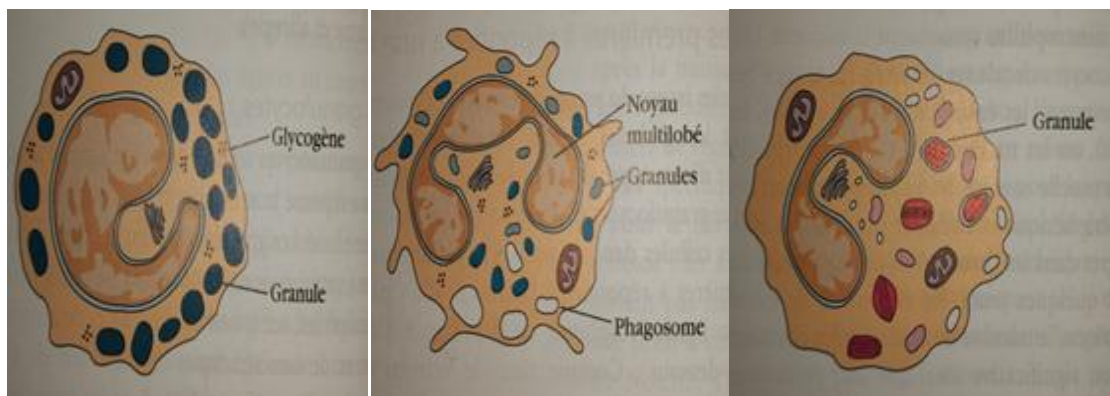


Figure 08 : Les granulocytes (Neutrophiles, Basophiles, Éosinophiles)
(Judy, 2014)

3.1.3. Mastocytes

Les mastocytes (figure09) sont rélargies dans le sang à partir de la moelle osseuse sous forme de cellules indifférenciées; elles parviennent à maturité seulement après avoir quitté le sang. Les mastocytes peuvent être trouvés dans une large variété de tissus, incluant la peau, les tissus conjonctifs de divers organes et les tissus épithéliaux des muqueuses respiratoire, génito-urinaire et digestives. Tout comme les basophiles, ces cellules possèdent un grand nombre de granules cytoplasmiques qui contiennent de l'histamine et d'autres substances

pharmacologique actives. Les mastocytes jouent également un rôle important dans les allergies (Judy, 2014).

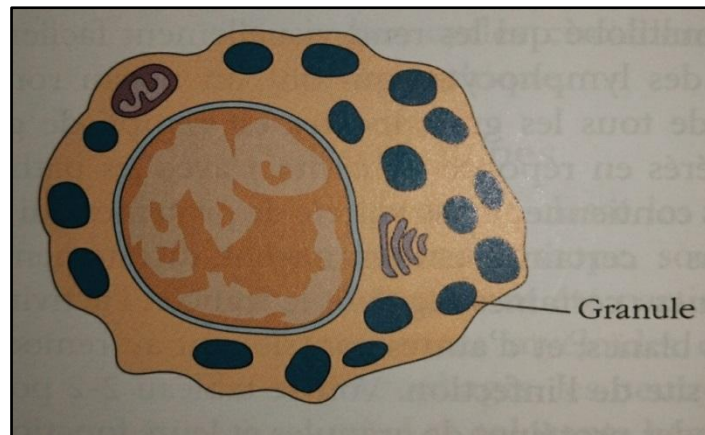


Figure 09: Cellule mastocyte (Judy ,2014).

3.1.4. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques répondent aux microbes en produisant de nombreuses cytokines qui exercent deux fonctions principales; elles déclenchent l'inflammation et stimulent les réponses immunitaires adaptatives. En détectant les microbes et en interagissant avec les lymphocytes, spécialement les cellules T, les cellules dendritiques constituent un pont important entre l'immunité innée et adaptative (Figure 10) (Abulk et al ., 2013).

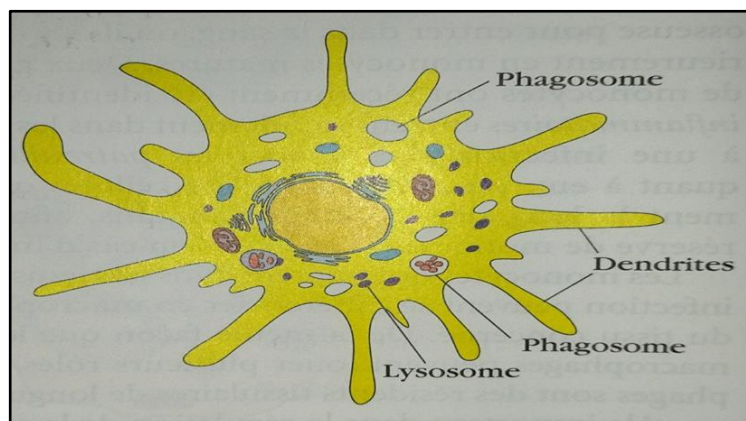


Figure 10 : Cellule dendritique (Judy, 2014).

3.2. Lignée lymphoïde

Les lymphocytes sont les principaux acteurs cellulaires de la réponse immunitaire adaptative. Ils représentent 20 % à 40 % des globules blancs circulant dans le sang et 99 % des cellules de la lymphe. Les lymphocytes peuvent être globalement divisés en trois grandes populations sur la base de différences fonctionnelles et phénotypiques : les lymphocytes B (cellules B), les lymphocytes T (cellules T) et les cellules naturel killer (NK) (**Judy,2014**).

2.1. Lymphocytes T

Les cellules T sont des lymphocytes qui se différencient dans le thymus. Cet organe est colonisé par des cellules souches lymphoïdes provenant de la moelle pendant le développement embryonnaire. Ces cellules expriment ensuite leur récepteur pour l'antigène (TCR) et se différencient en deux sous-populations principales que l'on retrouve à la périphérie, l'une portant le marqueur CD4, l'autre portant le marqueur CD8 .Le rôle essentiel des cellules T est de reconnaître les antigènes provenant de l'intérieur des cellules de l'hôte. (**Male, 2005**).

2.2. Lymphocytes B

Ils naissent et atteignent leurs maturations au niveau de la moelle osseuse. Ils sont responsables de l'immunité humorale par la production des anticorps après différenciation en plasmocytes et des cellules mémoires, et pour cela les macrophages doivent leur présenter des fragments d'antigène. Chaque LB mature porte a sa surface des immunoglobulines pour un antigène (BCR) (**Male, 2005**).

2.3. Cellules NK

Les cellules NK (de Natural Killer) circulent en permanence dans le sang et représentent en moyenne 15 % des lymphocytes sanguins. On trouve aussi des cellules NK dans l'utérus et les sinus sanguins du foie et de la rate. Leur demi-vie est d'une dizaine de jours. Les cellules NK sont des cellules de l'immunité innée qui possèdent un jeu de récepteurs leur permettant d'identifier leurs cellules cibles: les récepteurs des cellules NK (NKR). De plus, elles possèdent des marqueurs caractéristiques tels que CD16 (ou RFCRIII) et CD56 (ou N-CAM). Les cellules NK sont des cellules cytotoxiques spécialisées dans la lyse des cellules tumorales ou infectées par des virus. (**Espinosa et Chillet ,2006**).

4. Substances solubles

4.1. Les immunoglobulines

Sont des glycoprotéines qui se fixent aux antigènes avec une grande affinité et une grande spécificité. Ils sont produits par les plasmocytes. Les anticorps sont composés de deux paires identiques de chaînes légères (L) et lourdes (H). Chez l'homme, il existe 5 isotopes (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) (Lydyard *et al.*, 2001).

4.2. Complément

Est un ensemble de plus de trente protéines plasmatiques et membranaires jouant un rôle essentiel dans l'élimination des micro-organismes. Il participe à l'opsonisation, à la réponse inflammatoire, à l'élimination des complexes antigène-anticorps et à la destruction des pathogènes. Ces protéines sont synthétisées majoritairement par le foie. Les monocytes et les macrophages synthétisent certains composants. . (Espinosa et Chillet, 2006).

4.3. Les cytokines

Les cytokines, produites par les leucocytes et dans certains cas par d'autres types cellulaires, sont des éléments très importants dans le contrôle de la réponse immune. Elles modulent la différenciation et la multiplication des cellules souches hématopoïétiques ainsi que l'activation des lymphocytes et des phagocytes. Elles contrôlent la balance entre les réponses humorales et cellulaires. D'autres cytokines peuvent intervenir dans l'inflammation ou encore avoir une fonction des cytotoxiques ; la plupart des cytokines ont un effet pléiotropie (activités multiples) et différents types cellulaires produisent différents cocktails de cytokines (Male, 2005).

5. Réponse immunitaire

La réponse immunitaire est constituée de l'interaction de grands nombres de cellules et de facteurs solubles, qui proviennent de la réponse adaptative et innée (Figure 11) (Male, 2005).

5.1. Réponse immunitaire innée

Est le fait de mécanismes effecteurs divers qui ne sont ni spécifiques d'un agent infectieux particulier, ni plus efficaces après de multiples rencontres avec le même agent. En pratique, il existe de nombreux recouvrements entre ces 2 types d'immunités, puisque le système immunitaire adaptatif peut contrôler certains éléments du système inné, comme les

phagocytes ou le système du complément. Les éléments essentiels du système immunitaire inné sont décrits ci-après (Male, 2005).

5.2. Réponse immunitaire adaptative

L'immunité adaptative est la ligne de défense de l'organisme hôte qui arrive dans un deuxième temps. Elle se distingue en deux catégories : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. L'immunité humorale comporte principalement les anticorps (Ac) produits par les plasmocytes. Chaque anticorps reconnaît une région spécifique d'un antigène (Ag). En parallèle à l'immunité humorale existe l'immunité cellulaire qui repose sur les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+). Les premières sont des régulateurs de la réponse immunitaire et les deuxièmes sont capables de détruire les cellules infectées ou tumorales de manière spécifique à l'antigène (Papargyris, 2019).

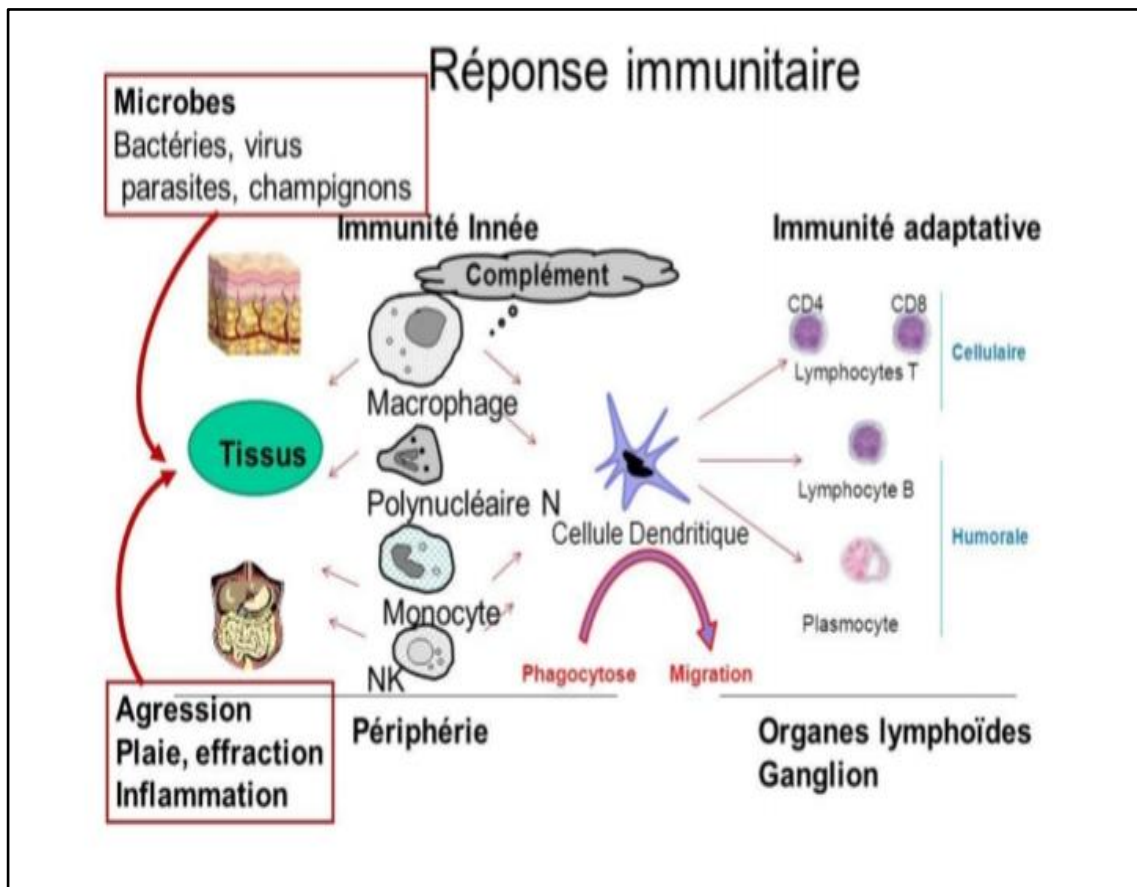


Figure 11 : Réponse immunitaire (innée et adaptative) (Sylvi et Françoise, 2008).

1. Définition de l'auto-immunité

L'auto-immunité est une réponse immunitaire dirigée contre un antigène ou des antigènes du soi. La rupture des mécanismes de tolérance au soi conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition des maladies auto-immunes (**Chakra, 2015**). Il y a trois types de composantes impliquées dans la reconnaissance du soi : les immunoglobulines (Igs), les récepteurs cellulaires (TCR) et les complexes majeurs d'histocompatibilités (CMH). Les Igs et le TCR sont exprimés sur les cellules B et T respectivement et les molécules du CMH sont présentés sur toutes les cellules nucléées. Certains produits chimiques, drogues et métaux, sont reconnus pour induire des maladies auto-immunes chez des personnes génétiquement prédisposées (**Stephan, 2008**).

2. L'auto-immunité physiologique

L'auto-immunité physiologique est un phénomène naturel important qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle est le fait de lymphocytes B auto-réactifs qui produisent des anticorps dits « naturels » (c'est-à-dire présents chez tous les individus) de faible affinité et des lymphocytes T portant des TCR auto-réactifs de faible affinité (**Cofer, 2011**).

2.1. La tolérance du Soi

L'auto-immunité résulte d'une déficience du système immunitaire de l'hôte dans la distinction du Soi et du non Soi, conduisant à une attaque des cellules et des organes du Soi. Bien qu'en augmentation, l'auto-immunité reste rare, suggérant que des mécanismes existent pour protéger un individu de ce type d'attaque. Ces processus et les mécanismes qui les contrôlent sont désignés sous le terme générique de tolérance ou de tolérance au Soi (**Judy et al, 2013**).

La tolérance peut être acquise selon quatre mécanismes :

1_ l'élimination des cellules auto-réactives par délétion clonale qui intervient dans les organes lymphoïdes centraux précocement au cours de leur différenciation.

2_ la neutralisation fonctionnelle des cellules auto-réactives appelée anergie clonale, qui se traduit par l'inaptitude des cellules à répondre à une stimulation par l'Ag.

3_ la réédition du récepteur qui permet la génération de nouveaux récepteurs ayant perdu leur auto-réactivité.

4_ la régulation extrinsèque des cellules T appelé indifférence ou ignorance lymphocytaire l'immunorégulation des cellules auto-réactives par des cellules régulatrices à activité suppressive ou par d'autres facteurs tels que des facteurs de croissance ou des médiateurs pro-inflammatoires (Mouquet, 2006).

2.2. Tolérance centrale

Etat de non-réponse immunitaire dû à des mécanismes qui éliminent les cellules auto-réactifs pendant le développement lymphocytaire (Defranco et al, 2009).

2.2.1. La tolérance centrale des lymphocytes T

Le mécanisme de tolérance est basé sur la sélection négative des thymocytes, qui élimine par délétion clonale les cellules portant un TCR présentant une forte avidité pour les complexes CMH-peptide du soi présentés par les nombreuses cellules présentatrices de l'antigène (CPA) médullaires (cellules dendritiques thymiques, macrophages, cellules épithéliales corticales et médullaires) (Figure 12).

L'étape de sélection négative élimine plus la moitié des thymocytes qui ont franchi la sélection positive. Cette sélection, basée sur l'avidité des TCR pour les complexes CMH-peptide, répond à deux impératifs opposés: d'une part, les TCR de forte avidité doivent être éliminés pour éviter de produire des lymphocytes auto-réactifs et d'autre part, un maximum de TCR doit être conservé sous peine de restreindre le répertoire. Ainsi, pour satisfaire ces deux nécessités opposées, la tolérance centrale laisse passer des lymphocytes portant un TCR auto-réactif qui seront pris en charge par des phénomènes de tolérance périphérique.

De plus, à côté de l'avidité des TCR pour les complexes CMH-peptide, les aspects qualitatif et quantitatif des antigènes du soi présentés dans le thymus doivent être pris en compte. En effet, le signal fourni au thymocyte en cours de maturation par le TCR lors de la sélection négative conditionne la survie du thymocyte. Ainsi, la densité des ligands CMH-peptide du soi présentés par les CPA thymiques influence la sélection. Des lymphocytes portant un TCR ayant une forte affinité pour des complexes CMH-peptide présents en faible quantité recevront un faible signal par leur TCR et seront sélectionnés positivement. Ces lymphocytes représentent cependant une menace car ils sont potentiellement très réactifs face à de grandes quantités d'antigènes du soi en périphérie (Espinosa et Chillet, 2006).

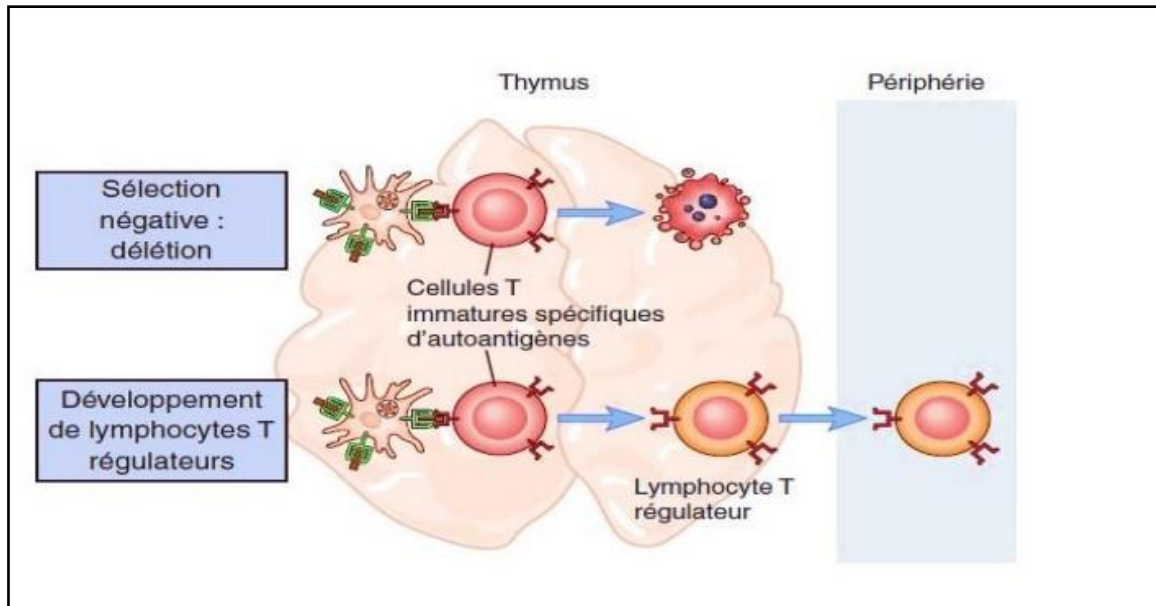


Figure 12 : Tolérance centrale des lymphocytes T (Abul et al.,2009).

2.2.2. La tolérance centrale des lymphocytes B

Lorsque les lymphocytes B immatures interagissent fortement avec des antigènes du soi dans la moelle osseuse, soit ils modifient la spécificité de leur récepteur (receptorediting ou révision des récepteurs), soit ils sont tués (sélection négative). Certains lymphocytes B immatures qui reconnaissent des antigènes du soi dans la moelle osseuse peuvent réactiver leur machinerie de recombinaison des gènes des immunoglobulines (Ig) et commencer à exprimer une nouvelle chaîne légère d'Ig. Cette nouvelle chaîne légère s'associe à la chaîne lourde précédemment exprimée afin de produire un nouveau récepteur d'antigène, qui n'est plus spécifique de l'antigène du soi. Ce changement de spécificité du récepteur, appelé receptorediting ou révision du récepteur (Figure 13), réduit la probabilité que des cellules B auto réactives potentiellement nocives s'échappent de la moelle osseuse (Ferreira, 2006).

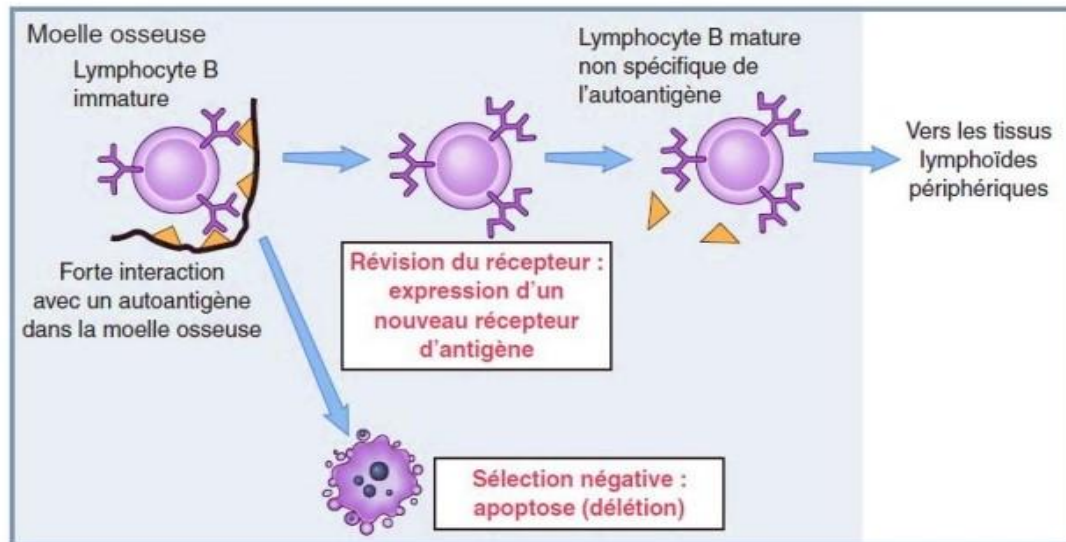


Figure 13 : Tolérance centrale des lymphocytes B immatures (Abul *et al.* , 2009)

2.3. Tolérance périphérique

Etat de non-réponse immunitaire dû à des mécanismes qui agissent sur des lymphocytes matures auto-réactifs qui n'ont pas été éliminés durant leur développement (Defranco *et al.* ,2009).

2.3.1. La tolérance périphérique des lymphocytes B

Les mécanismes de tolérance sont essentiellement dirigés sur les lymphocytes T CD4 car ces derniers permettent ensuite les réponses humorale et cytotoxique. Ainsi, en périphérie, lorsqu'un lymphocyte B auto-réactif reconnaît son antigène, l'absence de lymphocyte T CD4 auto-réactif activé contre cet antigène et donc l'absence de coopération T-B conduit à l'anergie du lymphocyte B. Les lymphocytes B anergiques ne répondent pas aux stimulations des auto-antigènes (transduction du signal altérée) et sont incapables de gagner les follicules et de former un centre germinatif. En effet, les lymphocytes B anergiques expriment très peu leur BCR et sont susceptibles de subir l'apoptose induite par FAS. Leur coopération éventuelle avec un lymphocyte Th exprimant FASL aboutit contrairement aux lymphocytes B naïfs à l'apoptose (Espinosa *et Chillet*, 2006).

2.3.2. La tolérance périphérique des lymphocytes T

Est maintenue par plusieurs mécanismes. Certains agissent directement sur le lymphocyte auto-réactif (mécanismes intrinsèques) alors que d'autres impliquent une tierce cellule (cellule dendritique ou lymphocyte T régulateur) qui participera activement à la tolérance des lymphocytes T auto-réactifs (**Espinosa et Chillet, 2006**). Il existe différents types de mécanismes de tolérance périphérique des lymphocytes T en expliquant les plus importants :

- **Anergie**

L'anergie est le phénomène rendant des LT matures incapables de répondre à une stimulation suite à la rencontre avec un Ag en l'absence de co-stimulation. Les cellules ayant migrées récemment du thymus vers la périphérie présentent une susceptibilité augmentée à l'anergie en absence d'inflammation. Le statut anergique est contrôlé par des molécules régulant négativement le signal TCR proximal. La voie de co-stimulation Cluster of Différenciation (CD) 28/B7 (B7 = CD80/CD86) est très importante afin de prévenir l'induction de l'anergie. En effet, l'engagement du TCR en l'absence d'une co-stimulation médiée par la liaison de la molécule CD28 présente à la surface du LT et des molécules B7 présentes à la surface des CPA n'active pas la voie du nuclear factor of activated T-cells (NFAT) mais celle des MAP kinases ce qui empêche la transcription du gène codant l'interleukine (IL)-2. L'anergie est un état de longue durée qui est, entre autres, associé à des défauts dans la progression du cycle cellulaire. Il n'est réversible qu'en présence de forts stimuli (Figure 14) (**Vivien, 2021**).

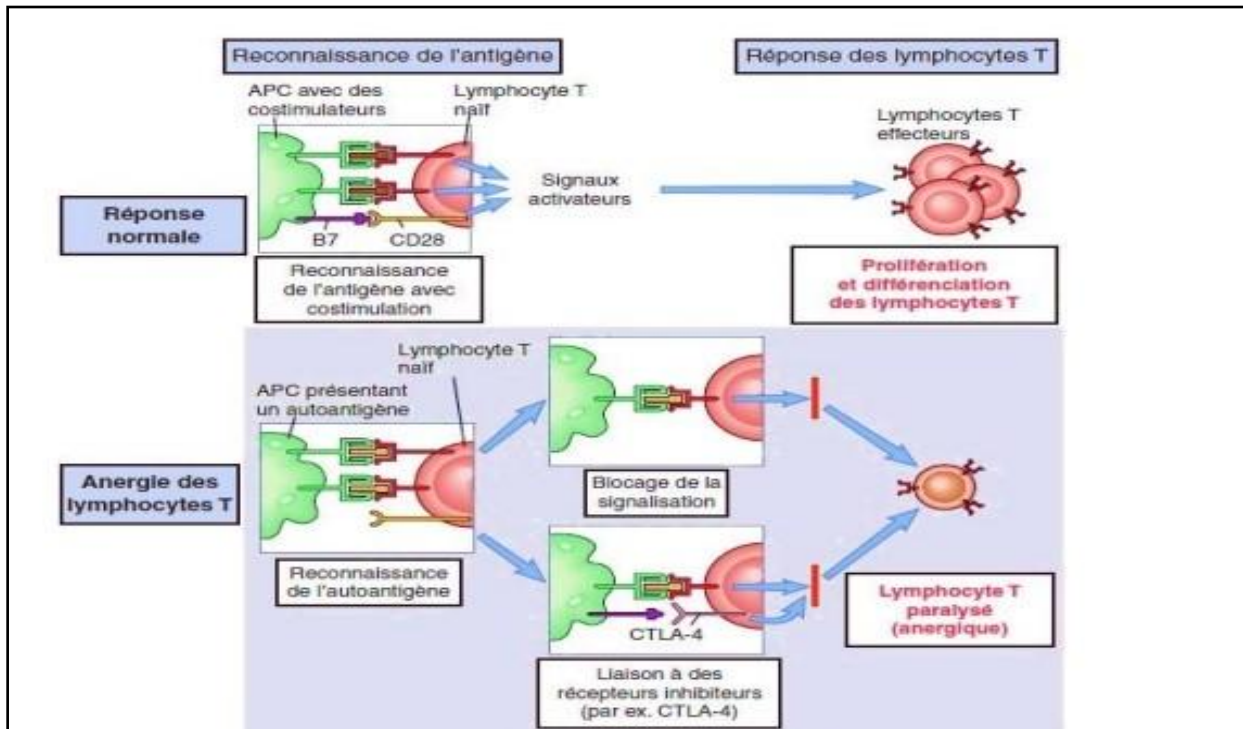


Figure 14 : Anergie des lymphocytes T (Abul et al., 2009).

- **Suppression immunitaire par les cellules T régulatrices**

Les lymphocytes T régulateurs se développent dans le thymus ou dans les tissus lymphoïdes périphériques lors de leur rencontre avec des auto-antigènes; ils bloquent l'activation des lymphocytes potentiellement dangereux et spécifiques de ces antigènes du soi (Abbas et Lichtman, 2009). Certains LT CD4⁺ anergiques possédant un phénotype et un programme d'expression génique distincte peuvent se convertir en Treg. Ces Treg vont alors inhiber les LT CD4⁺ afin de maintenir l'homéostasie immunitaire. Ils agissent sur les LT auto-réactifs en inhibant l'auto-immunité et permettent également de modérer l'inflammation en agissant sur les LT effecteurs activés. Les Treg représentent approximativement 10% des LT CD4⁺ périphériques. Ils sont caractérisés par l'expression du récepteur à l'IL-2 CD25 et du facteur de transcription Forkhead box P3 (Foxp3). Les Treg possèdent différents mécanismes leur permettant d'inhiber les cellules auto-réactives. Par ordre hiérarchique, le premier de ces mécanismes est la privation en IL-2 des LT effecteurs via la forte expression de CD25 par les Treg. Le second mécanisme est la trogocytose, c'est-à-dire le transfert de protéines membranaires d'une cellule à une autre. Les Treg vont ainsi acquérir les molécules B7 fonctionnelles présentes à la surface des DC (cellules dendritiques). Ce phénomène va permettre aux Treg d'empêcher la fonction activatrice des DC et donc de limiter les réponses immunitaires. Le troisième mécanisme des Treg est leur sécrétion de cytokines inhibitrices

telles que l'IL-10, le transcription growth factor TGF- β et l'IL-35. Enfin, Treg peuvent inhiber l'auto-réactivité en contraignant les DC à produire l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) via l'interaction entre la molécule co-stimulatory molécule cytotoxic T-lymphocyte antigène 4 (CTLA-4) présente sur les Treg et les 18 molécules B7 présentes sur les DC. Cette enzyme IDO permet la production de métabolites pro-apoptotiques menant à la suppression des LT effecteurs (Figure 15) (Vivien, 2021).

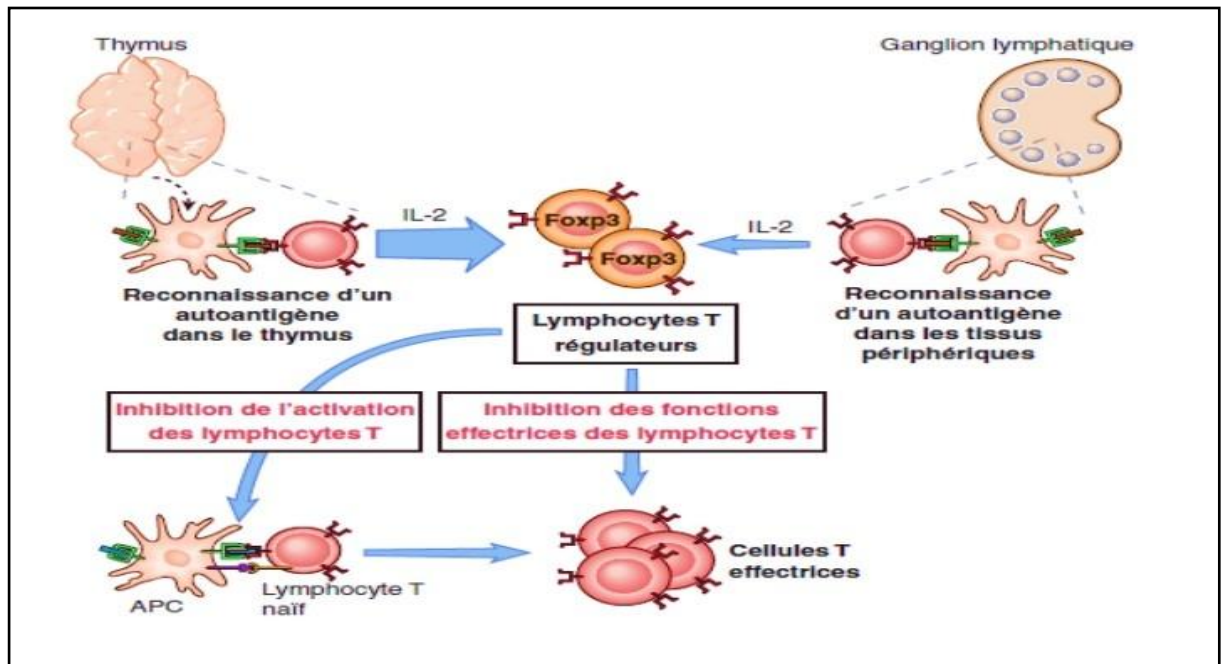


Figure 15 : Suppression des réponses immunitaires par les LT (Abul et al., 2009).

- **Délétion**

Mort cellulaire induite par activation La reconnaissance d'antigènes du soi peut déclencher les voies de signalisation menant à l'apoptose, ce qui aboutit à l'élimination (délétion) des lymphocytes auto réactifs. Ce processus est appelé «mort cellulaire induite par activation » car il est la conséquence de la reconnaissance antigénique, c'est-à-dire l'activation (Abbas et Lichtman, 2009).

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 MAI, soit par la prolifération de LB auto-agressifs, soit par la prolifération de LT auto-agressifs de forte affinité (**Korganow et al ., 2002**).

Il en découle des mécanismes lésionnels multiples :

- Les LT 8 cytotoxiques peuvent induire des lésions cellulaires (exocytose de molécules cytotoxiques, induction d'apoptose de cellules cibles...).
- Les auto-anticorps peuvent être à l'origine de lyse cellulaire, de dépôts de complexes immuns. Ils peuvent également interférer avec des récepteurs cellulaires et différentes structures cellulaires. (**Attal, 2012**).

3.1. Les auto-antigènes

Les auto-Ag 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-Acs. 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....) (Tableau 01). Elles peuvent être ubiquitaires ; c'est le cas notamment des Ag nucléocytoplasmiques. 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-Ag sont représentés par des ADN notamment ou des phospholipides sachant que la structure réagissant avec l'Ac 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**).

Tableau 01 : Enzymes comme des auto-antigènes (Lydyard *et al.*, 2002).

Enzymes	Maladie
<ul style="list-style-type: none"> - Pyruvate déshydrogénase. - Décarboxylase glutamique acide ou glutamique acide décarboxylase (GAD). - Tyroïde peroxydase. - Myéloperoxydase. - 17α et 21 hydroxylées. - Protéïnase. - Transglutaminase. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose biliaire primitive. - Diabète insulino-dépendant. - Thyroïdite auto-immune. - Glomérulonéphrite. - Maladie d'Addison. - Granulomatose de Wegener. - Vitiligo - Maladie coéliquie.

3.2 Les mécanismes pathologiques des auto-antigènes

Les MAI sont caractérisés par des manifestations pathologiques qui sont la conséquence directe de l'interaction des auto-Ag cibles avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire (auto-Ac et/ou LTc CD8). Le rôle clef de l'auto-Ag 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, 2000 ; Zingernagel, 2001).

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

Chez l'homme, certaines observations suggèrent également que la suppression de l'auto-Ag s'accompagne de la diminution d'une réponse auto-immune établie. C'est ainsi qu'au cours du diabète de type 1, la destruction complétée des cellules β des îlots de Langerhans par le processus lésionnel, peut s'accompagner d'une diminution, voire d'une disparition des auto-Ac dirigés vers les Ag pancréatiques cibles. On a également rapporté la diminution des taux d'Ac anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase chez les malades souffrant d'une maladie de Basedow et subissant une thyroïdectomie. A ces arguments directs s'associent des arguments indirects fondés sur l'analyse des caractéristiques structurales des auto-Ac et des TCR exprimés par les lymphocytes auto-réactifs au cours des MAI spécifiques d'organe et non spécifiques d'organe. 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-Ag de l'organe cible. C'est ainsi que des clones T V β 13.1 dirigés contre un peptide immun dominant de la MBP et partageant une CDR3 ont été observés chez plusieurs malades atteints de SEP. Des CDR3 de séquences identiques ont été également identifiées dans les chaînes β du TCR des cellules T CD4⁺ isolées de malades atteints de maladie cœliaque. Cette démonstration d'une identité structurale entre clones lymphocytaires T spécifiques d'un même auto-Ag et isolés de différents patients atteints d'une même MAI est un argument majeur en faveur de l'intervention d'un auto-Ag dans l'initiation de la réponse auto-immune. Étant donné le rôle de l'auto-Ag dans la survenue du processus auto-immun, il est logique de penser que des variations dans sa localisation, ses caractéristiques structurales, son niveau et ses modalités d'expression jouent un rôle essentiel dans sa capacité à activer les lymphocytes T et B auto-réactifs (Mouquet, 2006).

3.2.2. La séquestration des auto-antigènes

- **La séquestration anatomique**

Malgré la démonstration de la présence d'une multiplicité d'Ag tissu-spécifiques dans le thymus humain, certains Ag sont exclusivement exprimés au niveau d'un tissu et ne permettent donc pas la sélection négative des clones T auto-réactifs qui in fine, vont circuler en périphérie. Cette séquestration anatomique d'Ag 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 passées à la périphérie (Mouquet, 2006).

- **La séquestration moléculaire**

Il existe un autre type de séquestration présentée par certains auto-Ag, 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 Ag du soi qui sont dits dominants, sous dominants ou cryptiques selon leur capacité à s'associer aux molécules du CMH. Les principes de cette théorie sont que :

1_ tout Ag protéique et notamment les Ag du soi, présente une minorité d'épitopes immun dominants impliqués dans la sélection négative et responsables de la tolérance T efficace.

2_ à l'inverse, la majorité des déterminants d'une protéine sont cryptiques, c'est à dire qu'ils ne sont pas efficacement apprêtés et présentes aux clones T potentiellement auto-réactifs vis à vis de ces déterminants. Ce mécanisme aboutit donc à un défaut de tolérisation des lymphocytes T 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 (**Mouquet ,2006**).

3.2. Les auto-anticorps

Auto-anticorps est un anticorps spécifique d'un antigène du soi. Les auto-anticorps peuvent provoquer des lésions cellulaires et tissulaires, et sont produits en excès dans différentes maladies auto-immunes (**Abul et al ., 2009**) (Tableau 02). les auto AC peuvent former des complexes immuns altérants, les complexes immuns circulants composés d'antigènes étrangers ou autologues peuvent conduire à une altération du tissu par l'activation du complément et par le déclenchement de la libération des médiateurs en provenance des cellules portant le récepteur Fc (**Lydyard et al ., 2002**). Les auto-anticorps peuvent perturber directement le fonctionnement d'un récepteur membranaire ou d'une molécule intracytoplasmique. Dans les MAI spécifiques d'organes, c'est l'exemple de la myasthénie, pathologie au cours de laquelle les auto-anticorps bloquent les récepteurs pour l'acétylcholine et perturbent la transmission de l'influx nerveux. Dans les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe (lupus, connectivites mixtes...) (**Hachuila et Hatron, 2000**).

3.2.1. Anticorps anti-nucléaires (AAN)

On entend par ce terme les Ac 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-Ac peuvent être retrouvés dans des MAI comme le LED (lupus érythémateux disséminé) presque 100% des cas, la 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 Ag reconnus. L'IFI est la technique de choix qui permet d'orienter la caractérisation du type d'auto-Ac 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- Ac dirigés contre des nucléoprotéines nucléosomes (histones), de fluorescence mouchetée à des Ag nucléaires solubles. Les Ac 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**).

3.2.2. Anticorps anti-phospholipides (APL)

Les APL constituent une famille d'auto-Ac 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 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 Ac de type IgG, IgM ou IgA détectés par des tests immun enzymatiques ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) avec un Ag cardiolipidique (**Korganow et al., 2002**). 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 β 2GPI et la prothrombine, les anticorps anti- β 2GPI sont mesurables en pratique clinique. Les APL (anti phospholipides) sont fortement associés à des événements thrombotiques récurrents formant le SAPL (syndrome anti phospholipides) (**Korganow et al ., 2002**). Si le SAPL apparaît au cours d'un 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) (**Korganow et al ., 2002**).

3.2.3. Les facteurs rhumatoïdes

Les FR (facteurs rhumatoïdes) sont des auto-Ac dirigés contre le fragment Fc des IgG, ou le plus souvent des isotypes IgM, détectés par les réactions de Latex et de 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 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 (**Korganow et al ., 2002**).

3.2.4. Autres auto-anticorps

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

- **Les anticorps anti-actine et anti-LKM1**

Les anticorps anti-actine font partie des Ac 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 dirigés contre le cytochrome P45 et définissent l'hépatite auto-immune de type II (**Korganow et al ., 2002**).

- **Les anticorps anti-Filaggrine**

Les anticorps APF (Anti-Péri-Nucléaires Filaggrine) et les AKA (Anticorps Anti Kératine) 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 la filigrane épidermique humaine, les APF reconnaissent pour leur part, des protéines apparentées à la pro-filaggrine des cellules épithéliales (**Korganow et al ., 2002**).

- **Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA)**

Les antigènes correspondants sont des enzymes caractéristiques des granules primaires ou secondaires des lysosomes et des monocytes. L'Ag qui prédomine parmi les cibles des cANCA 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 c-ANCA

est 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 classiques. Des ANCA peuvent être détectés au cours du lupus, des poly-rhumatoïde avec vascularités, des GN extra-capillaires (**Korganow et al., 2002**).

- **Les anticorps anti gliadine**

Les Ac anti-gliadine évoquent la maladie cœliaque et la dermatite herpétiforme, les Ac anti-thyroïde la maladie de Basedow qui est caractérisée par des Ac anti-récepteur 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) (**Korganow et al., 2002**).

Tableau 02 : Exemple de pathologie auto-immune médiée par des auto-anticorps [3].

Maladie	Antigène reconnu par les auto-Anticorps
Anémie hémolytique	Erythrocytaire (groupe sg. Rh.)
Thrombopénie	plaquettaire
Maladie de Basedow	Ac. agoniste (stimulant) du récepteur de la TSH
Myasthenie	Ac. Antagoniste (inhibiteur) des récepteurs à l'Ach.
Maladie de Biermer	Ac. anti-facteur intrinsèque
Pemphigus vulgaris	Ac. anti-cadherines épidermiques des jonctions cellulaires
Syndrome de Goodspasture	Ac. anti-membrane basale

4. Les mécanismes dépendant des auto-anticorps

Différents mécanismes de destruction tissulaire médiée par l'Ac spécifique peuvent être observés. Après liaison de l'Ac à la surface cellulaire, ce dernier peut neutraliser sa cible et/ou médiée l'activation du complément, l'opsonisation et/ou l'ADCC (**Arouche , 2016**). Les auto-Ac agissent via des modes d'action similaires à ceux des Ac classiques avec quatre mécanismes principaux : la cytotoxicité médiée par le complément ou CDC (Complément- Dépendent 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 Ac, et donne lieu à la formation de la C3-convertase puis de la C5-convertase, permettant en fin la formation du 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 NK et les macrophages, mais aussi par les éosinophiles et neutrophiles. Lorsqu'un Ac est lié à son Ag, une cellule cytotoxique peut le reconnaître via le 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. Du TNF peut également être sécrété et avoir un effet cytotoxique, de même que des perforine par certaines cellules (ex : éosinophile, NK) selon un mécanisme semblable aux LTC (**Rowley et Whittingham, 2015**).

5. Mécanismes de l'auto-immunité

5.1. Activation des cellules ignorantes auto-réactives

Un certain nombre d'Ag sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec des lymphocytes; c'est le cas des Auto-Ag séquestrés comme les Ag du cristallin dans la chambre antérieure de l'œil et des spermatozoïdes. Leur passage dans le sang au cours d'un traumatisme peut être à l'origine de l'activation des LB et LT. Ainsi, un traumatisme de l'un des deux yeux conduit à la libération de protéines antigéniques intraoculaires. Les Ag libérés diffusent par voie lymphatique jusqu'au ganglion afférent et sont pris en charge par les CPA qui activent des LT. Ces LT n'ont pas subi de processus de délétion clonale vis-à-vis ces Ag au niveau du thymus, car ces Ag n'y sont physiologiquement pas présentés (**Assim, 2018**). D'autres épitopes, dits épitopes

cryptiques, sont ignorés du système immunitaire, non en raison de leur localisation histologique ou anatomique, mais à cause de leur localisation au sein de la molécule antigénique. Ces épitopes présents au sein des auto-Ag, peuvent susciter une réaction auto-immune si, à l'occasion d'une réaction inflammatoire, ils se trouvent présentés par les molécules du CMH. Ce serait le cas, de certains peptides cryptiques de la protéine basique de la myéline dans la sclérose en plaques (Assim, 2018).

5.2. Rupture de la tolérance des LT

Les principaux mécanismes qui pourraient être impliqués sont les suivants :

- Court-circuit des LT auxiliaires tolérants : un Ag exogène peut présenter des similitudes de structures avec un Ag 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'AAc. Ce mimétisme moléculaire à lieu lors des infections, et façon analogue, la modification physique (ultraviolet, chaleur) ou chimique (médicaments) d'un auto-Ag 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 d'échapper à la délétion et à l'anergie. Des infections 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. Un défaut de contrôle par des LT suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation comme le montrent certains modèles animaux et les déficits en fonctions des LT-suppressives constatés dans certaines MAI (Dighiero et Oppezzo, 2003).

5.3. Rupture de la tolérance des LB

Différents mécanismes peuvent contribuer à la rupture de tolérance des LB :

- Mimétisme moléculaire : il existe un certain nombre de situations au cours desquelles un mimétisme moléculaire peut être à l'origine de MAI. L'exemple historique du rhumatisme articulaire aigu illustre cette notion. En 1960, ont montré que des Ac dirigés contre des Ag de streptocoques du groupe A se fixaient à des extraits cardiaques. Par la suite, des réactivités croisées ont été mises en évidence entre la myosine cardiaque et la protéine M du

streptocoque du fait d'une séquence peptidique identique entre l'Ag du soi et l'Ag microbien. Par suite, les Ag microbiens pourront activer les LB auto-réactifs.

- Une autre situation est la stimulation oligoclonale ou polyclonale des LB induite par un agent infectieux. Comme la survenue au cours de l'infection par le virus Epstein-Barr dans un contexte d'hypergamma globulin émiepolyclonale au cours d'une thrombopénie auto-immune.

- Défaut d'apoptose : au cours des syndromes lympho-prolifératifs auto-immuns, on observe chez des enfants une organomégalie, une hyper-lymphocytose périphérique et tissulaire avec une dominance de LT CD4/CD8 et de LB mais également des LT double négatif CD4-/CD8-. Il existe aussi des cytopénies auto-immunes éventuellement associées à des AAN (Régent et al., 2009).

1. Définition

Les maladies auto-immunes (MAI) correspondent à un ensemble de manifestations inflammatoires cliniques diverses. Elles sont secondaires à une réaction immunitaire contre les antigènes marqueurs de notre organisme. Cette réaction résulte de la perte de la tolérance du soi (Attal, 2012). Les maladies auto-immunes (MAI) représentent l'expression pathologique du phénomène d'auto-immunité. Il est légitime de penser que des défaillances au niveau des différents mécanismes d'induction de tolérance centrale et/ou périphérique conduisent à l'émergence de lymphocytes T et B auto-réactifs et donc, à la possibilité de développer des manifestations auto-immunes (Hugo, 2006). 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 (Abid et al, 2006).

2. Facteurs contribuant au développement de la maladie auto-immune

2.1. Facteurs génétiques

La conjonction de certains facteurs d'environnement et de certains gènes rend le développement de la maladie 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. L'association entre certains génotypes du CMH et certaines Maladie Auto -Immune (MAI) n'est pas fortuite, puisque la réponse auto-immune met en jeu des LT auto-réactifs dont le récepteur pour l'Ag 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 certain auto-antigène (Ag) aux LT (Servettaz, 2018). Plusieurs gènes peuvent intervenir dans la prédisposition à la MAI. Parmi ces facteurs, on peut citer les gènes du complément, des récepteurs aux Fc des Ig, 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).

2.2. Facteurs environnementaux

Des facteurs de l'environnement susceptibles de déclencher l'auto-immunité ont été identifiés ; ils comprennent des hormones, des infections, des médicaments et divers autres agents comme les rayons ultraviolets (Chapel et al., 2004).

2.2.1. Les hormones

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance. La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation peuvent aggraver un lupus érythémateux systémique (grossesse ou post-partum immédiat). De façon générale, les œstrogènes sont impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité, avec les mêmes réserves que celles déjà citées concernant le rôle des infections : ce sont probablement des facteurs déclenchant qui révèlent la présence d'un terrain auto-immun sous-jacent (**André, 2013**).

2.2.2. Infection

La relation entre infection et auto-immunité est la plus évidente dans les cas de mimétisme moléculaire discutés plus haut, mais d'autres liens existent sans doute. L'infection de l'organe cible peut jouer un rôle clé dans l'augmentation d'expression de molécules de co-stimulation et aussi dans des modifications de la dégradation et de la présentation des antigènes déclenchant ainsi des réactions auto-immunes en absence de mimétisme. On a tenté à plusieurs reprises de détecter une infection latente dans plusieurs pathologies auto-immunes, en particulier l'arthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques, mais jusqu'à présent c'est toujours en vain. L'infection pourrait aussi avoir une influence tout à fait différente sur les pathologies auto-immunes. Comme nous l'avons observé dans la Section 3, les maladies auto-immunes ont tendance à survenir moins souvent dans les parties du monde où les maladies parasitaires et les autres infections sont plus fréquentes (**Chapel et al., 2004**).

2.2.3. Médicaments

De nombreux médicaments peuvent induire l'apparition de réactions d'idiosyncrasie, dont la pathogénie peut comporter une composante auto-immune. Les médicaments sont capables d'induire une série de réponses immunitaires indésirables. Il importe de distinguer une réaction immunitaire contre un médicament sous forme native ou liée à une molécule de l'hôte et une réaction auto-immune vraie déclenchée par le médicament. Le premier

mécanisme d'hypersensibilité médicamenteuse s'arrête en général avec l'interruption du traitement, alors que le deuxième peut progresser indépendamment de l'administration du médicament et peut nécessiter un traitement immunosuppresseur. La même distinction existe entre les syndromes auto-immuns déclenchés par une infection et ceux qui sont causés par une infection persistante et qui ont certains caractères auto-immuns (**Chapel et al., 2004**).

2.2.4. Les rayons ultraviolets

Les rayons ultraviolets sont également capables de déclencher une maladie auto-immune et on connaît le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus. De même, certains médicaments induisent l'apparition d'aAc et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes (le modèle classique est celui du traitement par procainamide dans l'apparition d'un lupus érythémateux systémique). Des médicaments plus récemment utilisés comme l'interféron alpha (prescrit par exemple dans le traitement des hépatites virales) et les anti-tumornecrosis factor alpha peuvent induire une auto-immunité biologique qui peut même parfois s'accompagner de manifestations cliniques (**Pierre, 2011**).

3. Classification des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes peuvent toucher n'importe quel organe du corps (**Tableau 03**), bien que certains systèmes soient particulièrement susceptibles (**Chapel et al, 2004**). Il est habituel de classer la maladie auto-immune en deux groupes principaux (**Pierre, 2004**) :

3.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes affectent en général un seul organe, la réponse auto-immune étant dirigée contre de multiples antigènes de cet organe. La plupart des affections auto-immunes spécifiques d'organes touchent l'une ou l'autre glande endocrine. Les cibles antigéniques peuvent être des molécules exprimées à la surface de cellules vivantes (en particulier des récepteurs hormonaux) ou des molécules intracellulaires, en particulier des enzymes. Les raisons de cet aspect restreint à certains organes et cibles antigéniques restent inconnues (**Chapel et al, 2004**).

3.2. Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes

Ces maladies touchent de multiples organes et sont en général associées à des réactions auto-immunes contre des molécules du soi distribuées largement dans tout l'organisme, et particulièrement contre des molécules intracellulaires impliquées dans la transcription et la traduction génétiques. Beaucoup de ces maladies auto-immunes sont multi-systémiques et font partie des pathologies désignées par le terme connectivites ; cette dénomination est trompeuse puisque le tissu conjonctif n'est ni anormal ni lésé, mais elle reste fréquemment utilisée (Chapel et al, 2004).

Tableau 03 : Les principales maladies auto-immunes (Matsumoto et al.,1999).

Non spécifiques d'organe	Spécifiques d'organe et Organe cible	
-Lupus érythémateux disséminé	Thyroïdites -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 NERVEUX
Sclérodémie	-Syndrome de Goodspature	REIN
-Dermatomyosite, polymyosite	-Pemphigus -Maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques -Vitiligo -Pelade -Psoriasis	PEAU
	-Hépatites aiguës -Hépatites chroniques actives -Cirrhose biliaire primitive	FOIE
	-Ophtalmies sympathiques -Uvéites	OEIL
	-Certains stérilités	SPERMATOZOIDES

4. Traitement des affections auto-immunes

4.1. Contrôle métabolique

La principale approche du traitement, naturellement, implique la manipulation des réponses immunologiques. Cependant, dans de nombreuses maladies spécifiques d'organe, le contrôle métabolique est habituellement suffisant, comportant par exemple le traitement substitutif par la thyroxine en cas de myxœdème primaire, par l'insuline en cas de diabète juvénile, par la vitamine B12 en cas d'anémie pernicieuse, par un antithyroïdien en cas de maladie de Basedow, etc (Roitt et Rabson ,2002).

4.2. Médicaments anti-inflammatoires

Les corticostéroïdes ont été longtemps utilisés pour traiter des maladies auto-immunes, car non seulement ils suppriment divers aspects de la réponse immunitaire, mais ils contrôlent aussi les lésions inflammatoires, en particulier l'afflux de neutrophiles et d'autres cellules phagocytaires. Des patients présentant des symptômes myasthéniques sévères répondent bien à de fortes doses de corticoïde, et il en est de même des formes sévères d'autres maladies auto-immunes telles que le LEAD. La néphropathie à complexes immuns. Dans l'AR, les corticoïdes sont très efficaces, et ils accélèrent l'induction de la rémission. L'expression des sélectines et des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Ainsi que celle des intégrines des leucocytes. Semblent être déprimées, ce qui s'oppose sérieusement à l'afflux de cellules inflammatoires dans les articulations. Une autre approche consiste à neutraliser le TNF α par un anticorps monoclonal humanisé, qui fournit un bénéfice durable, en Particulier s'il est associé au méthotrexate (Roitt et Rabson ,2002).

4.3. Médicaments immunosuppresseurs

La ciclosporine est un anti-inflammatoire car elle bloque la sécrétion de lymphokines par les cellules T et. Comme des lymphokines telles que l'IL-2 sont aussi nécessaires à la prolifération des lymphocytes. La ciclosporine est également un antimétabolite. Son efficacité dans diverses maladies auto-immunes a été prouvée, de même que celle d'antimétabolites conventionnels non spécifiques tels que l'azathioprine, le cyclophosphamide et le méthotrexate, donnés habituellement en association à un corticostéroïde. Cependant, l'effet immunosuppresseur général de ces agents fait courir aux patients un risque accru d'infections (Roitt et Rabson ,2002).

4.4. Plasmaphérèses

L'échange plasmatique enlevant des anticorps anormaux et abaissant le taux de dépôt des complexes immuns dans le LEAD ne fournit qu'un bénéfice temporaire. Des résultats satisfaisants ont été obtenus dans un certain nombre de maladies auto-immunes, en particulier quand le traitement a été appliqué en association à des médicaments antimétaboliques (Roitt et Rabson ,2002).

4.5. Vaccination par des cellules T

Si on regarde les cellules T auto-réactives comme des agents destructeurs de tissus, il devient clair que ces cellules T, si elles sont rendues inactives, peuvent être utilisées comme vaccins pour prévenir, et peut être traiter, la maladie. L'administration de telles cellules T autologues peut induire le réseau de régulation à contrôler spécifiquement les cellules T destructrices : cette approche a été utilisée avec succès pour contrôler l'EAE chez des animaux d'expérimentation. Des essais utilisant un vaccin peptidique à TCR. Incorporant la séquence V β 5.2 exprimée sur les cellules T spécifiques de la PBM, semblent prometteurs (Roitt et Rabson ,2002).

4.6. Manipulation de médiateurs régulateurs

Dans la plupart des maladies auto-immunes spécifiques d'organe solide, ce sont les cellules TH1 qui sont pathogènes, et la commutation de ce phénotype en phénotype TH2 pourrait être bénéfique. Il a été montré que dans l'EAE, l'administration d'interleukine-4 (IL-4), qui dévie la réponse immunitaire de TH1 vers TH2. Déprime ou inhibe le processus destructeur par les cellules T L'interféron β (IFN β) inhibe la synthèse d'IFN γ . Et il a un certain nombre d'effets suppresseurs sur l'inflammation médiée par les cellules T. Ces activités régulatrices fournissent la base de l'utilisation thérapeutique de l'interféron β (IFN β) dans la SEP, où il réduit significativement à la fois la fréquence et la sévérité des poussées cliniques de la maladie, et il est considéré comme étant le premier médicament ayant entraîné l'amélioration de l'évolution naturelle de la maladie(Roitt et Rabson ,2002).

4.7. Contrôle d'idiotypes par des anticorps

L'action immunosuppressive puissante d'anticorps anti-idiotypes suggère qu'ils peuvent être utiles pour contrôler la production d'auto-anticorps. Curieusement, l'injection intraveineuse d'Ig provenant de nombreux donneurs normaux (pool d'Ig) est bénéfique dans

un certain nombre de maladies sanguines auto-immunes. Leurs effets inhibiteurs suggèrent que nous avons affaire à des réactions anti-idiotypes ; on pense que le pool d'Ig normales rétablit un réseau correctement contrôlé(**Roitt et Rabson ,2002**).

4.8. Thérapie génique

La spécificité antigénique des cellules T à mémoire lors des maladies auto-immunes fait qu'elles sont des candidats idéaux pour délivrer des produits transgéniques à des lésions auto-immunes. Par exemple, des cellules T auto-réactives prélevées chez un animal, puis génétiquement modifiées afin d'exprimer un transgène d'IL-10 immunosuppresseur, ont inhibé l'apparition de l'EAE d'animaux. De même, des cellules T auto-réactives peuvent être génétiquement modifiées pour produire des facteurs de croissance transgéniques thérapeutiques, afin de réparer des tissus lésés pendant le processus auto-immun, ou pour délivrer des cytokines anti- inflammatoires dans des lésions auto-immunes (**Roitt et Rabson ,2002**).

4.9. Traitement par anticorps monoclonaux

Plusieurs groupes tentent d'élaborer une stratégie fondée sur la «<balle magique >>, dont le principe est de confectionner différents types d'armes cytotoxiques se localisant sélectivement sur les lymphocytes portant des récepteurs de surface spécifiques. Une approche consiste à cibler spécifiquement le TCR exprimé dans une maladie auto-immune particulière. Une autre consiste à utiliser des anticorps spécifiques de CD4 comme immunosuppresseur général. Des anticorps contre le récepteur de l'IL-2 donnent même de meilleurs résultats quand ils ne ciblent que des cellules T activées et qu'ils n'affectent pas la capacité de réponse immunitaire globale du receveur(**Roitt et Rabson ,2002**).

4.10. Manipulation par l'antigène

Il s'agit de présenter l'antigène agresseur à une concentration suffisante et dans une forme telle qu'il occupe la fente de liaison à l'antigène des molécules du CMH, afin d'empêcher la liaison de l'auto-antigène à ces molécules. Une stratégie consiste à utiliser des analogues de peptide de haute affinité, ne différant de ce peptide que par un seul acide aminé, analogue qui se lie obstinément à la molécule appropriée du CMH et antagonise la réponse à l'auto-antigène. Comme nous exprimons plusieurs molécules du CMH différentes, cela ne

doit pas altérer indûment les défenses anti-microbiennes. Une amélioration clinique a été obtenue chez des patients présentant des poussées régressives de SEP en donnant Copl, un copolymère aléatoire d'alanine, d'acide glutamique, de lysine et de tyrosine, dans le but de stimuler la production de PBM.

Nous avons déjà noté que la surface muqueuse de l'intestin est exposée à une horde de micro-organismes puissamment immunogènes, et c'est pour cela qu'il importe que les défenses immunitaires de l'intestin développent des mécanismes qui empêchent les réponses du type TH1. Cet objectif est atteint par la stimulation de cellules libérant des cytokines immunosuppressives. Ainsi, des antigènes d'alimentation rendront les cellules TH1 tolérées, et cela s'est avéré une stratégie efficace pour bloquer l'EAE et d'autres maladies auto-immunes expérimentales. Des patients atteints de SEP mangeant de la myéline bovine chaque jour pendant 1 an ont présenté un nombre de cellules T spécifiques de la PBM plus faible que des patients recevant un placebo, et il semble que les symptômes de SEP étaient diminués chez un certain nombre de patients. Le tolérogène (NdT : on appelle tolérogène une molécule d'antigène induisant une tolérance, c'est-à-dire une absence de réponse spécifique) peut également être délivré par inhalations d'aérosols de peptide, et cela pourrait être une façon très séduisante de générer une suppression de cellules T spécifiques d'antigène. Des peptides donnés par voie intranasale ont été utilisés avec succès pour bloquer diverses maladies auto-immunes expérimentales, et ce traitement peut être efficace même après l'induction de la maladie (Roitt et Rabson, 2002).

5. Exemple d'une MAI : la maladie cœliaque

5.1. Définition de la maladie cœliaque

La maladie cœliaque (MC) est une maladie chronique, auto-immune et multi-organe, affectant l'intestin grêle chez les enfants et les adultes génétiquement prédisposés, qui est induite par l'ingestion d'aliments contenant du gluten (Ludvigsson et al., 2013). Cette maladie est caractérisée par la présence d'une atrophie villositaire duodénojunale associée à des degrés divers de malabsorption et une signature immunologique (présence d'anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase) (Nion-Larmurier et Cosnes, 2009).

5.2. Physiopathologie de la maladie

Les phénomènes responsables des lésions intestinales sont principalement dus à la rencontre entre un antigène alimentaire, le gluten et les prolamines apparentées, et un individu génétiquement prédisposé. Lors de la digestion, la gliadine passe la barrière épithéliale. Cet antigène est reconnu par les anticorps anti-endomysium. Ces derniers sont aussi dirigés contre une protéine de la matrice extracellulaire qui est la transglutaminase tissulaire. Celle-ci est une enzyme ubiquitaire libérée par les macrophages et les entérocytes.

Dans la lamina propria, la gliadine forme donc un complexe avec la transglutaminase qui déamide certains résidus glutamine de la gliadine. L'activation cellulaire T, première lésion immunopathologique, siègerait dans le chorion et non pas dans l'épithélium. Les complexes transglutaminase-gliadine déamidée sont captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs de l'HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Le complexe transglutaminase-gliadine déamidée-antigènes de classe II du HLA est ensuite présenté aux lymphocytes T CD4+ spécifiques du chorion, qui vont être activés. Les lymphocytes T CD4+ vont activer le récepteur cellulaire T (RCT) α/β et induire une réponse encytokines de type Th2 avec sécrétion d'interleukines. Cette réponse entraîne la production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes.

Des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et interférons sont produites par les lymphocytes CD4+. Elles peuvent activer des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8+ et recruter des cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages ou les monocytes. Les lésions entérocytaires en sont la conséquence. Les macrophages vont synthétiser des métalloprotéines qui vont déstructurer la matrice extracellulaire. Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR par amplification de la production de transglutaminases. L'architecture de la muqueuse entérocytaire est modifiée, il s'en suit l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes (weber, 2012).

5.3. Symptômes de la maladie cœliaque

Traditionnellement, les patients atteints de MC présentaient un syndrome de malabsorption dominé par la diarrhée, la stéatorrhée et la perte de poids «MC classique», mais au fil du temps, la proportion de nouveaux patients diagnostiqués avec des symptômes de malabsorption a diminué, et les formes «non classiques» voire asymptomatique a pris de

l'importance (Ludvigsson *et al.*, 2014). Les patients nouvellement diagnostiqués avec la MC peuvent présenter un large éventail de symptômes et de signes allant d'un simple inconfort intestinal à de graves hépatopathies (Kaukinen *et al.*, 2002a) et neuropathies (Chin *et al.*, 2003).

5.4. Diagnostic de la maladie cœliaque

Pour le diagnostic de la maladie cœliaque, la Société Européenne pour la Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le plan présenté dans la figure 16 (Briani *et al.*, 2008).

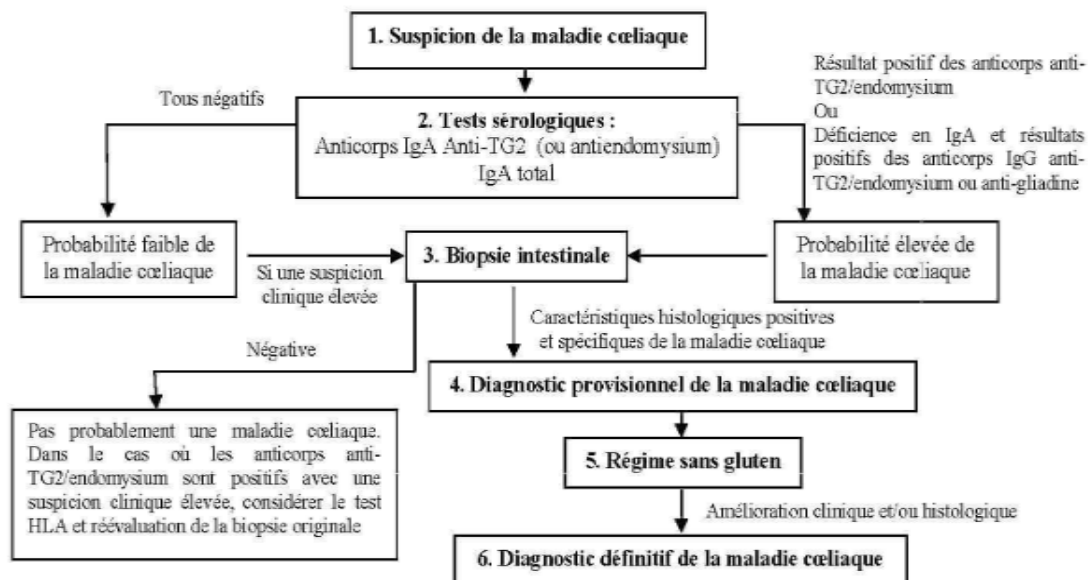


Figure 16: Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque (Briani *et al.*, 2008).

5.5. Traitement de la maladie cœliaque :

Le traitement de la maladie cœliaque est essentiellement diététique, il repose sur le régime sans gluten à vie (Gasbarrini et Mangiola, 2014). Instauré pour la première fois au début des années cinquante, par un pédiatre Hollandais W Dicke (Dicke, 1950).

Il consiste à l'exclusion complète et définitive du gluten de l'alimentation (Case, 2010); autrement dit, la suppression du blé, de l'orge, et du seigle. L'avoine est considérée comme non toxique (Janatuinen *et al.*, 1995).

Conclusion

L'auto-immunité est un état pathologique, c'est-à-dire un fonctionnement anormal de l'organisme, au cours duquel le patient doit lutter lui-même contre ses propres défenses immunitaires, l'hyperactivité de cet état pathologique se reproduit des maladies auto-immunes.

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des pathologies complexes et très hétérogènes. Les mécanismes à l'origine de ces pathologies sont encore mal connus mais l'implication du système immunitaire et le dysfonctionnement des mécanismes de tolérance du soi qui entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T ou des lymphocytes B produisant des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes qui vont engendrer une pathologie auto-immune, semblent l'une des raisons du développement de ces maladies.

Il est clair que la cause exacte du déclenchement des MAI reste mal comprise, mais les facteurs génétiques et environnementaux prédisposant à son apparition donnent une vision globale sur le déroulement de ces maladies. Les manifestations cliniques variées ainsi que la possibilité des complications imposent aux patients de suivre un protocole thérapeutique radical pour un bon traitement et pour éviter le plus possible le pourcentage de récurrence et de rechute après le traitement en suivant un mode de vie adéquat.

Résumé

L'auto-immunité peut apparaître à tout âge pendant la vie. Certains signes d'auto-immunité peuvent apparaître très tôt au cours de la vie. L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis à vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune. Les maladies auto-immunes (MAI) correspondent à un ensemble de pathologies caractérisées par une réaction du système immunitaire contre des auto-antigènes. Ces maladies sont d'étiologies complexes, mêlant de multiples facteurs de risques génétiques et environnementaux, et présentent des manifestations cliniques et biologiques hétérogènes.

Les maladies auto-immunes classées en deux groupes : les maladies spécifiques d'organes et non spécifiques d'organes (systémiques). Il existe une série de facteurs environnementaux (infections, médicaments, rayons UV, etc.) et de facteurs génétiques liés à l'hôte, qui ont un impact déterminant sur la programmation précoce de l'auto-immunité.

Parmi les MAI, nous avons choisi La maladie cœliaque (MC) que est une MAI chronique, multifactorielle de l'intestin grêle qui se développe chez des individus génétiquement susceptibles après ingestion de gluten. La MC est relativement fréquente et caractérisée par des symptômes intestinaux et/ou extra-intestinaux et même certains patients sont asymptomatiques. Le traitement repose sur un régime strict sans gluten, à vie

Mot clés : Système immunitaire, L'auto-immunité physiologique, L'auto-immunité pathologique, maladies auto-immunes, maladie cœliaque.

Abstract

Autoimmunity can appear at any age during life. Some signs of autoimmunity can appear very early in life. Autoimmunity is the breakdown of tolerance mechanisms which leads to the pathogenic action of the immune system against natural constituents of the body and to the appearance of a so-called autoimmune disease. Autoimmune diseases (AID) correspond to a set of pathologies characterized by a reaction of the immune system against self-antigens. These diseases have complex etiologies, combining multiple genetic and environmental risk factors, and present heterogeneous clinical and biological manifestations.

Autoimmune diseases are classified into two groups: organ-specific and non-organ-specific (systemic) diseases. There is a series of environmental factors (infections, drugs, UV rays, etc.) and genetic factors linked to the host, which have a decisive impact on the early programming of autoimmunity.

Among the AIDs, we chose Celiac disease (CD) which is a chronic, multifactorial AID of the small intestine that develops in genetically susceptible individuals after ingestion of gluten. CD is relatively common and characterized by intestinal and/or extra-intestinal symptoms and even some patients are asymptomatic.

Keywords: Immune system, Physiological autoimmunity, Pathological autoimmunity, autoimmune diseases, celiac disease.

ملخص

يمكن أن تظهر المناعة الذاتية في أي مرحلة من مراحل حياة الانسان . وقد تظهر اعراضها في مرحلة جد مبكرة. المناعة الذاتية تتجم عن خلل في اليات التسامح المناعي التي تؤدي الى اضطراب في جهاز المناعةالذي يهاجم المكونات الطبيعية للجسم و ظهور امراض المناعةالذاتية.

الامراض الذاتية تتعلق بمجموعة من الاضطرابات تتمثل في رد فعل جهاز المناعي ضد مستضدات ذاتية ,هذه الامراض لديها عدة مسببات والتي تجمع بين عدة عوامل وراثية وطبيعية وتقدم مظاهر سريرية وببيولوجية غيرمتجانسة .تصنف امراض المناعة الذاتية إلى مجموعتين: أمراض خاصة بالأعضاء وأمراض غير خاصة بالأعضاء . هناك سلسلة من العوامل البيئية (العدوى ، الأدوية ، الأشعة فوق البنفسجية ، إلخ) وعوامل وراثية مرتبطة بالمضيف ،التي لها تأثير حاسم على البرمجة المبكرة للمناعة الذاتية .من بين امراض المناعة ال ذاتية ، اخترنا مرض الاضطرابات الهضمية مرض السيلياك ، وهو مرض مزمن متعدد العوامل يصيب الأمعاء الدقيقة ويظهر لدى الأفراد المعرضين وراثيًا للإصابة بعد تناول الغلوتين.هو مرض شائع نسبيًا ويتميز بأعراض معوية و / أو خارج الأمعاء و آلام البطن ، الإسهال المزمن ، فقدان الوزن مع ان هناك بعض المرضى لا يعانون من ه ذه الاعراض , يعتمد العلاج على نظام غذائي صارم خالٍ من الغلوتين مدى الحياة .

الكلمات المفتاحية: الجهاز المناعي ، المناعة الذاتية الفسيولوجية ، المناعة الذاتية المرضية ، أمراض المناعة الذاتية، مرض الاضطرابات الهضمية.

Liste de référence

- **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.
- **Abul .Abbas et andrewh .Lichtman,(2009).** les bases de l'immunologie fondamentale et clinique 3^e édition anglaise p 158-166.
- **Abul. Abbas et andrewh .lichtman et shivpillai,(2013).** les bases de L'immunologie fondamentale et clinique 4^e édition anglaise.
- **Annue-Laure Weber ,(2012).** La maladie cœliaque : physiopathologie et traitement « Guide » de conseils pour le pharmacien d'officine. thèse de docteur en pharmacie , université de lorraine .102P
- **ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie., (2018).** Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, Ed. Elsevier Masson. Chapitre 21. P: 160.
- **Attal j : (2012) :** approche diagnostique des maladies auto-immune en soins primaires. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, université de limoges, France ; 107p.
- **Bach J.F.et Chatnoud, (2002).** L'immunologie.4^e édition, 370 P.
- **Bachelet B . (2013).** **Impact de la phytothérapie sur le système immunitaire** Thèse de doctorat vétérinaire ; faculté de médecine de créteil , ecole vétérinaire ALFORT
- **Bergereau, Emilie. (2010).** Rôle des LT-CD8+ dans l'auto- immunité du snc : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Toulouse.
- **Bettacchioli éléonore (2021).** Maladies auto-immune et marqueurs sérologique . Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie université de poitiers France 104p.
- **BLANCO Pierre. (2011);** Médecine interne: les maladies auto-immunes. Anticorps et maladies auto-immunes. canal u, vidéothèque numérique de l'enseignement supérieur. [En ligne] 25 mars 2010. [Citation: 10novembre 2011.]
- **Briani, C, Samaroo D et Alaedini A (2008).** Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 7: 644-650.
- **Calas ,A . Boulouis H , Perrin J ,Plas C , Venneste P .(2016).** Précis de physiologie . john libbey Eurotext . PP : 257
- **Chakar Ch., (2015).** Profil des anticorps anti-nucléaires des patients consultant à l'institut Pasteur du Maroc. Thèse de doctorat à l'université SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH. Maroc. P :1- 18.
- **Chantal André, Frédéric Batteux, (2013);** immunologie fondamentale et immunopathologie: mécanismes physiologiques de l'auto-immunité. Elsevier Masson 121-123.
- **Chatenoud L et bach J. (2012).** Immunologie. Lavoisier. PP : 6. (éd.6).
- **Chin, R, Sander H, Brannagan T, Green P, Hays A, Alaedini A et Latov N (2003).** Celiac neuropathy. *Neurology* 60: 1581-1585.
- **COFER : Collage français des enseignants en rhumatologie, (2011).** Maladies auto-immunes. Université médicale virtuelle francophone. Paris. P : 3-9.

Liste de référence

- **Collège des Enseignants d'Immunologie. (2018)** . immunologie fondamentale et immunopathologie . Elsevier Masson .France : de l'Assim.pp11
- **Contentin J., Défosez A., Fellman D. (2008)**. Histologie base fondamentales. Omniscience. PP: 340-341-342.
- **David male(2004)**. : *aide-mémoire illustré*. Bruxelles : De Boeck PP22
- **David Male. (2005)**. *Immunologie : aide-mémoire illustré*. Bruxelles : De Boeck. PP 16.
- **David Male. (2014)** Immunology :aide de mémoire. 5th édition, pp21,22
- **Defranco Robertson, Locksley ,(2009)** immunité : réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires p281 p281
- **Dicke, W (1950)**. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Case, S 2010. Gluten-Free Diet: A Comprehensive Resource Guide-Revised and Expanded Edition: Regina, SK: Publisher Case Nutrition Consulting, Inc.
- **Dighiero G., Oppezzo P., (2003)**. Autoanticorps, tolérance et auto-immunité. Pathologie Biologie, vol. 51 (5) : 297-304.
- **Espinosa, E. et Chillet, P. (2006)**. Immunologie. Ed. Ellipses. Paris : de marketing. 432p.
- **Ferreira C.A. (2006)** Autoimmune diseases: beyond clinical and/or immune parameters to pathogenic process., Pathologie Biologie, p. 119-121.
- **Gasbarrini, G et Mangiola F (2014)**. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. United European gastroenterology journal 2: 254-262.
- **Guirand A. (2000)**. Progrès en dermato-allergologie. John Libbey Eurotext. PP : 13.
- **Hachulla E. ET Hatron PY. (2000)** : détecter les maladies systémiques autoimmunes :concept d'auto-immunité d'un état physiologique aux situations pathologiques. Paris.2édition Elsevier Masson ; 242p.
- **Helen chapel et manselhaeny et sirajmisbh et neilsnowden , (2004)** . Immunologie clinique 4^e édition anglaise . 99. 358 p.
- **Ivan roitt et arthur rabson : (2002)** immunologie médicale édition maloine paris pp257 260
- **Janatuinen, Esko K, Pikkarainen P, Kempainen T, Kosma V, Järvinen R, Uusitupa M et Julkunen R (1995)**. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. New England Journal of Medicine 333: 1033-1037.
- **Janeway, Charles A, Kenneth Murphy, Paul Travers, Mark Walport, and Pierre L Masson. (2009)**. *Immunobiologie*. Bruxelles : De Boeck
- **Judy a. Owenet Jenni punt et Sharon A. Stranford . (2014)**: immunologie 7^eédition ,832 p .
- **Kaukinen, K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, Partanen J et Höckerstedt K (2002)**. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology 122: 881-888.
- **Korganow A, Pasquali J.L, Marti T. (2002)**. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. Nat Rev Immunol ; 23 : 53-84 .

Liste de référence

- **Lee, E., Sinha, A.A. (2005).** T cell targeted immunotherapy for autoimmune disease. *Autoimmunity*;38(8):577-596.
- **LouizaArouche-Delaperche , (2016).** Effet des auto-anticorps anti-SRP et anti-HMGCR sur le muscle strié squelettique. Thèse de doctorat en Immunologie . Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français.155 P.
- **Ludvigsson, Jonas F, Bai J, Biagi F, Card T, Ciacci C, Ciclitira P, Green P, Hadjivassiliou M, Holdoway A et Heel D (2014).** Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 63: 1210-1228.
- **Ludvigsson, Jonas F, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly C et Leonard J 2013.** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 62: 43-52.
- **Lydyard P., Farger M. Et Whelan A. (2002):** L'essentiel en immunologie. Berti édition Paris .381 p.
- **Mouquet hugo , (2006) .** Le role de l'autoantigene dans les maladies auto-immunes : etude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. These de doctorat de l'universite de rouen 283 p .
- **Nion-Larmurier, I et Cosnes J (2009).** Maladie cœliaque. *Gastroenterologie clinique et biologique* 33: 508-517.
- **P.M Lydyard , A. Whelan , M.W. Fanger (2001) .** l'essentiel en immunologie, oxford pp49
- **Parham P,(2003).** Le système immunitaire. Edition de Boeck université, paris ,403p.
- **Pierre, M. (2004).** Pathologies auto-immunes. *La revue du praticien* ; **54** : 2191-2193.
- **Poirier J., Coujard R ., Racadot J. (1980).** Précis d'histologie humaine. Presses
- **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.
- **Régent A. et al., (2009).** Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. *La Revue de Médecine Interne*, vol. 12 (1): 1-8.
- **Rima Daoudi, (2016) .** Classification du cancer du sein par des approches basées sur les Systèmes Immunitaires Artificiels. Thèse Doctorale ,université PARIS-SACLAY, France ; 8 P .
- **Rowley M., Whittingham S. (2015).** The Role of Pathogenic Autoantibodies in Autoimmunity.*Antibodies* 4, 314–353.
- **Sarma.J.V.,Ward.P.A. (2011).** The complement system. *Cell Tissue Res.* 343, 227–235.
- **Servettaz, A., Lelièvre ,J-D. ,Sibilia J.(2018).**Immunopathologie .Ed Elsevier Masson ; 360p.
- **Stephan CH. (2008) :** Spéciation chimique et immun toxicologie du béryllium Effets thérapeutiques des agents complexants NTA, NTP et tirons. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Ph. D en Chimie analytique option environnementale, université de Montréal, canada ; 236p.
- **Sylvie F., Françoise J. (2008).** Immunité vaccination. 37 :111. Université Lava. PP : 383.

Liste de référence

- **Vivien hebert 2021** Analyse des réponses lymphocytaires B et T spécifiques de l'antigène des patients atteints de pemphigus et traités par rituximab. Thèse de doctorat l'Université de Rouen Normandie France 16.18.P
- [1]http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an06organes_lymphoides.pdf (consulté le 12/05/2020).
- [2]<http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an-malt2020benneker.pdf> (consulté le 15/06/2020).
- [3] Anonyme (2008). Auto immunité. <http://univ-nantes.fr/rhumato13/site/Html/cours.pdf> (consulté le 25/ 4/2014).