

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 de Master

Domaine : Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : SNV  
Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire  
Option : Immunologie Approfondie

### Thème

*Pathologie auto immune : aspect épidémiologique,  
diagnostique et principe de traitements.*

**Présenté par :**

Abadlia warda.

Aliouate ilhem.

**Devant le jury composé de :**

Président :	Mme	(MAA) Université de Guelma
Examineur :	Mme	(MAA) Université de Guelma
Promoteur :	Mr. BOUDEN I	(MAA) Université de Guelma

**Juin 2014**

# DEDICACE

En ce jour discriminant,

Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant

« Dieu »

Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail.

Après de longues années d'études,

Que j'ai le plaisir de dédier : A ma Mère ; le sers de mon existence et

L'ensemble de sacrifice, de tendresse, de patience et d'amour, qui ont été pour moi

Un cœur veillant pendant toute ma vie

A mon père ; le plus adorable des papas, qui m'a transmis tout le savoir, symbole

De courage et de tendresse.

A mon fiancé : Karim Nouri

A mes sœurs ; Fouzia, Fathiha, Ahlam, et Basma.

A mes frères ; Jamal, Abd Imalik et mes sœurs Samiha.

A toute ma grande et petite famille, Abadlia, Kouadria , Nouri, spécialement

A mes très chères amies ; Ilhem, Hana , Zina, Fouzia ,Selma Layada,

A toutes mes collègues d'étude.

A tous qui m'ont aidée de loin ou de près pour réaliser ce travail.

« Warda »

# **DEDICACE**

**En ce jour discriminants,**

**Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant**

**« Dieu »**

**Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail.**

**Après de longues années d'études,**

**Je dédie ce travail à ceux qui me sont les chers au monde :**

**Mes parents,**

**Mon marie : Salah Kafali**

**Mes chers frère, Hichem, Tarek, Ayoub et Younes et**

**Ma sœurs ceux qui sont toujours à mon coté pour me soutenir**

**Et m'encourager**

**A toute ma grand et petite famille : Aliouat , Bourara ,et Kafali.**

**A mes très chère amies : Warda, Aziza, Naima, Amina, Hana, Zina, Hadjira et Amina**

**A tous les enseignants du département du Biologie**

**Ilhem « lilya »**

# *Remerciement*

Au nom de dieu clément et

Miséricordieux, le plus grand merci lui

Revient de nous avoir aidé tout au long de nos études, et de

Nous avoir aidées a réalisée ce travail

Nous remercierons les membres de jury

Madame Aoussi qui a inspirées le sujet de ce modeste mémoire

Et madame Kaidi qui nous on fait l'honneur de jurer notre travail.

Nous remercier notre encadreur Mr : Bouden Ismail, qui nous encadrés avec patience  
durant la réalisation de fin d'études. Ses conseils nous ont été bien utiles, notamment  
pour la rédaction de ce mémoire.

Nous remercions vivement pour notre le responsable de spécialété de l'immunologie la  
professeur : Madame benjadou

L'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre

Formation durant ces 05 dernières années.

Nous remercierons aussi tout les personne qui aider pour faire ce travail.

**Warda et Ilheme**

# Sommaire

Liste des abréviations  
Liste des Figures  
Liste des Tableaux  
Introduction

## *Partie bibliographique*

### **Physiopathologie des maladies auto-immunité**

1-Définition du concept d'auto-immunité .....	1
1-1- Auto-immunité physiologique. ....	1
1-2- Auto-immunité pathologique .....	2
2- Aspects épidémiologiques .....	2
2-1- Facteur génétique .....	2
2-2- Age et sexe .....	4
2-3- Facteurs environnementaux .....	5
2-3-1- Rayonnement UV .....	5
2-3-2- Prise de médicaments ou de toxiques .....	5
2-3-3- Les agents infectieux .....	6
2-3-4- Le rôle du stress.....	6
2-3-5- Nature des auto-antigènes.....	6
2-3-6- L'immunodéficience.....	7
3- Critères et classification des maladies auto-immunes .....	9
3-1- Critère d'auto-immunité .....	9
3-1-1- Les critères indirects .....	9
3-1-2- Les critères directs .....	9
3-2- Classification des maladies auto-immunes.....	10
3-2-1- Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes.....	10
3-2-2- Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes. ....	10
4- Etiologie .....	11
5- Physiopathologie des maladies auto-immunes.....	13
5-1- Mécanismes fondamentaux .....	13
5-1-1- Mécanismes de la tolérance centrale des lymphocytes T.....	14
5-1-2- Mécanismes de la tolérance périphérique T .....	16

5-1-3-Tolérance centrale des lymphocytes B.....	18
5-1-4-Tolérance périphérique des lymphocytes B..	18
5-2- Mécanismes de développements .....	18
5-2-1-Rôle de l'activation par l'auto-antigène.....	18
5-2- 2- Mécanismes de L'activation des cellules T auto-réactives conduisant à une maladie auto-immune .....	19
5-2- 3- Cellules B auto-réactives.....	24
5-3- 4- Control de l'auto-immunité physiologique et pathologique par las cellules T régulatrices .....	24
5-3- Mécanismes effecteurs.....	25
5-3- 1-Cytotoxicité due aux auto-anticorps .....	26
5-3-2-Auto anticorps anti récepteurs .....	27
5-3- 3-Auto anticorps dirigés contre des auto-antigènes solubles .....	27
5-3- 4-Complexes immuns mettant en jeu l'interaction d'un auto-anticorps et d'un auto-antigène.....	28
5-3- 5-Lymphocytes T cytotoxiques .....	28
5-3- 6-Réactions lymphocytaires T non cytotoxiques ..	29
6- Aspects diagnostiques dans les MAI .....	29
6 -1-Critères physiopathologiques.....	29
6 -2-Diagnostics cliniques .....	31
6-3- Auto-anticorps .....	31
7- Principes thérapeutiques au cours des MAI .....	37
<b>Conclusion</b> .....	43
<b>Référence bibliographique</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Glossaire</b>	

# *Sommaire*

## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure .1</b>	Facteurs génétiques et environnementaux des maladies auto-immunes	<b>8</b>
<b>Figure. 2</b>	Induction de molécule de Co-stimulation sur APC ne mentaux des maladies auto-immune <sup>20</sup>	<b>20</b>
<b>Figure. 3</b>	Le phénomène de l'antigen spreading	<b>21</b>
<b>Figure. 4</b>	Mimétisme moléculaire.	<b>22</b>
<b>Figure. 5</b>	Mécanismes effecteurs des réactions auto-immunes	<b>26</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau.1</b>	Association entre HLA et maladies auto-immunes	<b>4</b>
<b>Tableau.2</b>	Sexe ratio pour quelques maladies auto-immunes	<b>5</b>
<b>Tableau. 3</b>	Enzymes comme des auto-antigènes.	<b>7</b>
<b>Tableau. 4</b>	Exemples de pathologies auto-immunes médiées par des auto-anticorps.	<b>30</b>

# *Liste des figures*

# *Liste des tableaux*

## Liste des abréviations

**BCR** : Récepteur lymphocyte **B**.

**TCR** : Récepteur lymphocyte **T**.

**MAI** : Maladie Auto-Immune.

**HLA** : Human Leukocyte Antigène.

**CMH** : Complexe Majeur Histocompatibilité.

**Ag** : Antigène.

**PCT** : Protéine de Choc Thermique.

**tTG** : Enzyme trans-Glutaminase Tissulaire.

**GAD** : Glutamique Acide Décarboxylase.

**APECED** : Auto-immune Poly Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy.

**FC** : Fragment Constant des immunoglobulines.

**TLR** : Toll Like Receptor.

**CD** : Classe de Différenciation.

**Lym** : Lymphocytes.

**CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigènes.

**AIRE** : Auto Immune Régulateur.

**Bcl-2** : B-Cell lymphoma2.

**Fas** : Gène de protéine pro-apoptotique.

**Foxp3** : Forkhead box p3

**IPEX** : Immune dysregulation Polyendocrinopathy auto-immune Enteropathy X-linked.

**LCMV** : Virus de la Chorioméningite Lymphocytaire.

**FI** : Facteur Intrinsèque.

**B7** : Facteur de Co-stimulation.

**CD28**: Récepteur de Faible affinité des cellules T qui interagit avec les molécules de costimulation B7 afin de promouvoir l'activation de cellule T.

**CD40** : Cellule exprimant la molécule CD4.

**CD40L**: Ligand de CD40.

**TH**: THelper.

**CDR** : Complementarity **D**etermining **R**egions /**R**égions **D**éterminant Complémentarité dans la partie variable des Ig ou des TCR.

**IL** : Interleukine.

**TGFβ** : Facteur de Croissance Transformant.

**NK** : Naturel killer.

**C** : Compliment.

**ADCC** : Cytotoxique Cellulaire **D**épendante **D**'anticorps.

**IFN γ** : Interférent γ.

**TNFα** : Facteur Tumoral **N**écroses α.

**AC**: Anticorps.

**IFI**: Immuno Fluorescence Indirecte.

**Hep-2**: Human epithelioma pharynx n°2.

**LED** : Lupus Erythémateux **D**isséminé.

**AAN** : Anticorps Anti-**N**ucléaires.

**ADN** : Acide **D**ésoxy ribo **N**ucléique.

**ARN** : Acide **R**ibonucléique.

**DNP** : **D**ésoxyribonucléase-**P**rotéines.

**APL**: Anticorps anti-**P**hospho Lipides.

**VDRL**: Venereal **D**isease **R**esearch **L**aboratory.

**ELISA**: Enzyme **L**inked **I**mmuno **S**orbent **A**ssay.

**GPI** : Glycoprotéine **I**.

**APL** : Anti-**P**hospholipides.

**SAPL** : Syndrome des Anti- **P**hospholipides.

**WR** : Waller **R**ose.

**FR** : Facteurs **R**humatoïdes.

**AKA** : Anticorps Anti- **k**ératine.

**APF** : Anticorps anti-**P**éri nucléaires **F**iligrane.

**ANCA** : Anticorps anti-**C**ytoplasme des **A**nti-**N**eutrophiles.

**CBP** : Cirrhose **B**iliaire **P**rimitive.

**NOD** : Non **O**bese **D**iabétique.

**Ig** : Immunoglobulines.

**IP3** : Inositol 1, 4,5-triphosphate.

**IgG / IgM** : Immunoglobuline de type **G** / de type **M**.

**RR** : **R**isque **R**elatif.

**AHAI**: Anémie **H**émolytique **A**uto-**I**mmune.

**MAF** : **M**aladie chronique des **A**gglutinines **F**roides.

**NFS** : Numération **F**ormule **S**anguine.

**LES** : **L**upus **E**rythémateux **S**ystémique.

**H/F** : **H**omme / **F**emme.

**EBV**: **V**irus **E**pstein-**B**arr.

**TSH**: **T**hyroid **S**timulating **H**ormone.

**MAG**: **M**yelin **A**ssociated **G**lycoprotein.

# *Liste des abréviations*

## **Introduction :**

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.

Des mécanismes complexes entrent en jeu pour établir la tolérance vis-à-vis des constituants du soi au cours du développement des cellules lymphoïdes, cependant tout mécanisme physiologique comporte un risque d'erreurs et les mécanismes de reconnaissance du soi ne font pas exception à cette règle. C'est pourquoi, tous les individus possèdent des cellules immunitaires auto-réactives même si tous ne développent pas obligatoirement de maladie auto-immune (**Korganow et al., 2002**).

Les maladies auto-immunes sont fréquentes (prévalence : 5 %) et sont la troisième cause de mortalité dans les pays développés. Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes :

- ✓ les maladies spécifiques d'organes dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes restreints à une distribution tissulaire ou à un organe (exemples : diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto)

les maladies non spécifiques d'organe où la distribution des auto-antigènes est ubiquitaire et où la formation de complexes immuns circulants aboutit à une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes (exemple : les connectivites dont le lupus érythémateux systémique).

Sur le plan épidémiologique, peuvent être retenus comme facteurs favorisant des maladies auto-immunes (MAI) : des facteurs génétiques, en particulier certains gènes codant pour des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou des gènes codant pour des composants du complément, des facteurs liés au sexe, des facteurs extérieurs dont l'exposition aux radiations UV, peut-être certains agents infectieux, des expositions médicamenteuses ou à des toxiques (**Sphie et al., 2007**).

Les MAI peuvent être individualisés en MAI médiées par des auto-anticorps et en MAI médiées par une réponse immunitaire cellulaire. Il est important de savoir que les premières sont assez bien individualisées, alors qu'il est difficile de faire la preuve d'une

auto-immunité cellulaire qu'en pratique la recherche d'auto-anticorps est effectuée à titre diagnostique mais pas la recherche de lymphocytes T auto réactifs (**Korganow et al., 2002**).

Certains auto-anticorps ont une signification physiopathologique et sont très spécifiques (anticorps anti-récepteurs dans les pathologies thyroïdiennes et musculaires, anticorps anti cellules du sang, anti-membrane basale). Certains auto-anticorps ont une bonne spécificité diagnostique mais n'ont pas fait la preuve de leur pathogénicité (anticorps anti-ADN dans le lupus, facteurs rhumatoïdes dans la PR).

Enfin, une meilleure compréhension de leur physiopathologie a permis des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles.

L'objectif de ce travail sont pour :

- ✓ Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales pathologies auto-immunes spécifique d'organes et systémiques.
- ✓ Interpréter les anomalies biologiques les plus fréquentes observées au cours des pathologies auto-immunes.
- ✓ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une maladie auto-immune.

# *Introduction*

## **1-Définition du concept d'auto-immunité :**

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. Donc, les maladies auto-immunes surviennent quand le système immunitaire perd sa capacité de distinguer le soi du non soi (**Korganow et al., 2002**).

### **1-1-Auto-immunité physiologique :**

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une tolérance du système immunitaire. Il est constant. Il existe des lymphocytes B et lymphocytes T auto-réactifs qui répondent à des anticorps naturels de faible activité.

Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clone auto réactif ou la production d'auto anticorps.

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T).

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance :

- tolérance centrale : qui correspond à l'éducation au niveau thymique des lymphocytes T et à l'éducation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection négative ou positive qui va éliminer les clones auto-réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de Co-stimulation).
- la tolérance périphérique : qui elle correspond à l'éducation toute la vie de la maturation des lymphocytes, des clones auto-agressifs vont être soit détruits (apoptose par délétion clonale) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de Co-stimulation).

Des mécanismes d'immuno-régulation complémentaires : production de cytokines anti-inflammatoires, d'anti-cytokines et réseau idiotypique (auto-anticorps naturels, représentent 30 % environ des anticorps circulants) (**Korganow et al., 2002**).

## **1-2-Auto-immunité pathologique :**

Nous l'avons vu, l'auto-immunité est physiologique. Mais le système de régulation de cette auto-immunité peut être défaillant. Apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto agressive qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité (**Korganow et al., 2002**).

## **2-Aspects épidémiologiques :**

### **2-1-Facteur génétique :**

L'existence de gènes de susceptibilité dans la plupart des MAI s'appuie sur les études cliniques de concordance de la maladie entre paires de jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes (**Korganow et al., 2002**).

Il existe en fait, une concordance de 20 à 40% pour les principales pathologies auto-immunes chez les jumeaux monozygotes.

La recherche des marqueurs génétiques de risque a d'abord fait appel aux marqueurs HLA qui ont conduit à définir des associations HLA et maladies. Le typage HLA a été effectué pour deux raisons :

- D'une part, les gènes ainsi définis codent pour les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui présentent les antigènes (Ag) pouvant être impliqués dans des processus d'auto-immunité.

D'autre part, pour des raisons techniques, l'analyse du groupage HLA étant très bien faite à grande échelle (**Korganow et al., 2002**).

La méthodologie fait appel aux études de familles multiplex (on étudie les transmissions de gènes dans une famille où au moins deux individus sont atteints de maladie auto-immune) et aux études de populations (ou études cas-témoins, cherchant à comparer la fréquence d'un allèle HLA pour les malades par rapport à une population témoin, ce qui conduit au calcul du risque relatif).

Il existe deux biais pour ce type d'études brièvement :

- Les variations ethniques et géographiques de la répartition des allèles HLA dans la population.

Les difficultés de définition clinique-biologique des maladies ou syndromes étudiés comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR) où différentes entités cliniques peuvent être individualisées : formes répondant aux critères diagnostiques classiques, syndrome de Felty

associant splénomégalie et anomalies hématologiques, PR avec manifestations de vascularité (**Korganow et al., 2002**).

En prenant en compte ces deux biais :

Ont pu être identifiées des associations entre certaines maladies dont des MAI (**Tableau.1**). De telles associations ne peuvent être considérées de façon individuelle comme des critères diagnostiques mais peuvent y être intégrées (comme les allèles DR4 pour la polyarthrite rhumatoïde). Certains allèles semblent associés à des formes moins sévères de maladies (cas de l'allèle DRB1 toujours pour la PR) Enfin, sur le plan physiopathologique la démonstration d'une association HLA-maladie est un argument en faveur d'un mécanisme physiopathologique faisant intervenir la présentation de l'Ag aux lymphocytes T (**Korganow et al., 2002**).

- Dans certaines maladies, l'association avec un phénotype HLA correspond à un déséquilibre de liaison, c'est à dire à une association forte de ce phénotype HLA à un gène localisé au sein du CMH mais codant pour autre chose que les molécules de classe II.
- Ainsi, les gènes codant pour le TNF, certains composants du complément font partie des gènes du CMH. Les déficits en complément C1q, C2 et C4 s'accompagnent souvent de maladies auto-immunes, en particulier de lupus.
- Par rapport à la fréquence d'apparition de certaines maladies chez des jumeaux homozygotes, on a pu observer une fréquence d'apparition de certaines maladies dans des fratries avec des cartographies HLA identiques, beaucoup plus basse.

Si cette fréquence est moindre au sein de telles fratries, d'autres gènes que ceux du CMH sont impliqués dans le développement de ces maladies (**Korganow et al., 2002**).

**Tableau .1** : Association entre HLA et les maladies auto-immunes. (Klareskog *et al.* , 2009)

Maladie	HLA RR	Risque relatif*
Polyarthrite rhumatoïde	Dw4/DR4	3.8
Syndrome de Sjögren	Dw3	5.7
Lupus (LED), caucasien, japonais, chinois	DR3/DR2/DQ3	2.6/5.3/11.5
Myasthénie	B8/DR3	2.7/2.5
Sclérose en plaques	DR2	6
Diabète insulino-dépendant	DR4/DR3/DR2/BfF-1	3.6/4,8/0,2/15
Maladie de Basedow	B8/DR3	2.5/3.7
Thyroïdite de Quiévrain	B35	13.7

\* Compare la fréquence d'un allèle HLA dans la population malade par rapport à une population témoin.

**2-2-Age et sexe :**

Les auto- antigènes sont plus répandus chez les sujets âgés, peut-être en raison d'une immuno régulation moins rigoureuse par le système immunitaire âgé. Rares sont les maladies auto-immunes qui surviennent chez les enfants, puisque la majorité est observée chez l'adulte. Les femmes présentent un risque plus élevé par rapport à l'homme quant au développement d'une maladie auto-immune (Lydyard *et al.*, 2002).

Un facteur additionnel très important dans la sensibilité à une MAI est le sexe du patient. De nombreuses MAI montrent un biais au détriment de l'un des deux sexes (Tableau.2) en général des femmes (Korganow *et al.*, 2002).

Deux hypothèses peuvent être en visages :

- 1- Des gènes de sensibilité ou de protection liés à l'X vis à vis des MAI pourraient intervenir.
- 2- L'imprégnation hormonale serait importante. Chez l'animal, dans un modèle de lupus male, il existe un gène accélérateur lié à l'X, dans un modèle de lupus femelle, l'injection d'œstrogènes accélère le développement de la maladie.

Chez la femme, l'importance du statut hormonal (prise d'oestrogènes, grossesse, ou au contraire ménopause) dans le développement de certaines MAI est suggérée par certaines études statistiques mais toujours pas prouvée (**Korganow et al., 2002**).

**2-3-Facteurs environnementaux :**

Comme nous l'avons dit précédemment, la fréquence de développement d'une maladie auto-immune pour des jumeaux monozygotes n'excède jamais 50% quelle que soit la maladie. : les facteurs génétiques ne sont donc pas les seuls à intervenir (**Figure. 1**), il existe aussi des facteurs extérieurs (**Korganow et al., 2002**).

**Tableau .2 :** Sexe ratio pour quelques maladies auto-immunes. (**Klareskog et al ., 2009**).

Maladie	Sexe ratio (F/H)
Spondylarthrite ankylosante	0.3
Sclérose en plaques	10
Maladie de Basedow	4 à 5
Lupus érythémateux disséminé	10
Diabète de type	1
Polyarthrite rhumatoïde	3

**2-3-1-Rayonnement UV :**

La photosensibilité cutanée fait partie des critères diagnostiques du lupus, les radiations UV sont susceptibles de déclencher des poussées de la maladie en particulier cutanées. Leur mécanisme d'action reste inconnu (**Korganow et al., 2002**).

**2-3-2-Prise de médicament ou de toxique :**

Des médicaments ou des toxiques peuvent induire chez certains sujets des maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou des maladies systémiques.

Les mécanismes diffèrent selon le type de toxiques (réactivité croisée avec une auto - antigène, modification d'un auto-antigène).

Seule une faible proportion des sujets exposés sont atteints avec peut être une prédisposition génétique donne des exemples de MAI induites par des toxiques ou des médicaments (**Korganow et al., 2002**).

### **2-3-3- Les agents infectieux :**

Il est tentant d'avancer comme facteurs environnementaux dans le développement des MAI la survenue d'infections pour des individus par ailleurs susceptibles. Théoriquement, des agents infectieux pourraient déclencher l'apparition de manifestations auto-immunes par différents mécanismes :

- Mimétisme moléculaire avec des auto- antigènes.
- Activation poly-clonale lymphocytaire B avec activation de clones auto -réactifs.
- Effet de super -antigènes avec activation non spécifique de cellules T ou B auto-réactive.

En fait, l'intervention de facteurs infectieux donnés est rarement prouvée. On peut citer :

- l'augmentation de fréquence du diabète de type 1 pour des patients atteints de rubéole congénitale.
- le développement d'une atteinte cardiaque post-streptococcique par mimétisme moléculaire entre des Ag bactériens et des composants du myocarde.
- l'existence de kératites auto-immunes au cours d'infections herpétiques également par mimétisme moléculaire (**Korganow et al., 2002**).

### **2-3-4-Le rôle du stress :**

Ou d'un contexte psychologique n'a jamais été clairement mis en évidence dans le développement des MAI, tant pour l'animal que pour l'homme (**Korganow et al., 2002**).

### **2-3-5-Nature des auto-antigènes :**

Les antigènes cibles pour la maladie auto- immune peuvent être des molécules de surface de la cellule, intra cytoplasmique nucléaires ou sécrétées (**Lydyard et al., 2002**).

Elles sont souvent des protéines houeement conservées telles que les protéines du choc thermique (PCT), les protéines du stress, les enzymes ou leurs substrats (**Tableau.3**).

La réponse immunitaire primitive aux infections microbiennes induit une forte réponse aux PCT, suivie par réponse au constituant spécifique du microbe. Puisque les PCT sont houeement conservés, une réponse immunitaire dominante à ces antigènes peut conférer à l'hôte une capacité à répondre généralement à d'autre inflictions microbiennes (**Lydyard et al., 2002**).

Cependant, les PCT humains et microbiens ont aussi une homologie à haute séquence. Ainsi, une réponse immunitaire à PCT microbien peut provoquer une réponse réactive croisée à PCT humain. L'auto –antigènes cibles sont souvent des enzymes. Par exemple, dans la maladie cœliaque l'enzyme trans -glutaminase tissulaire (tTG) est une auto – antigènes et sont substrat, la gliadine (une protéine de blé), est le facteur déclenchant de la maladie (Lydyard *et al.*, 2002).

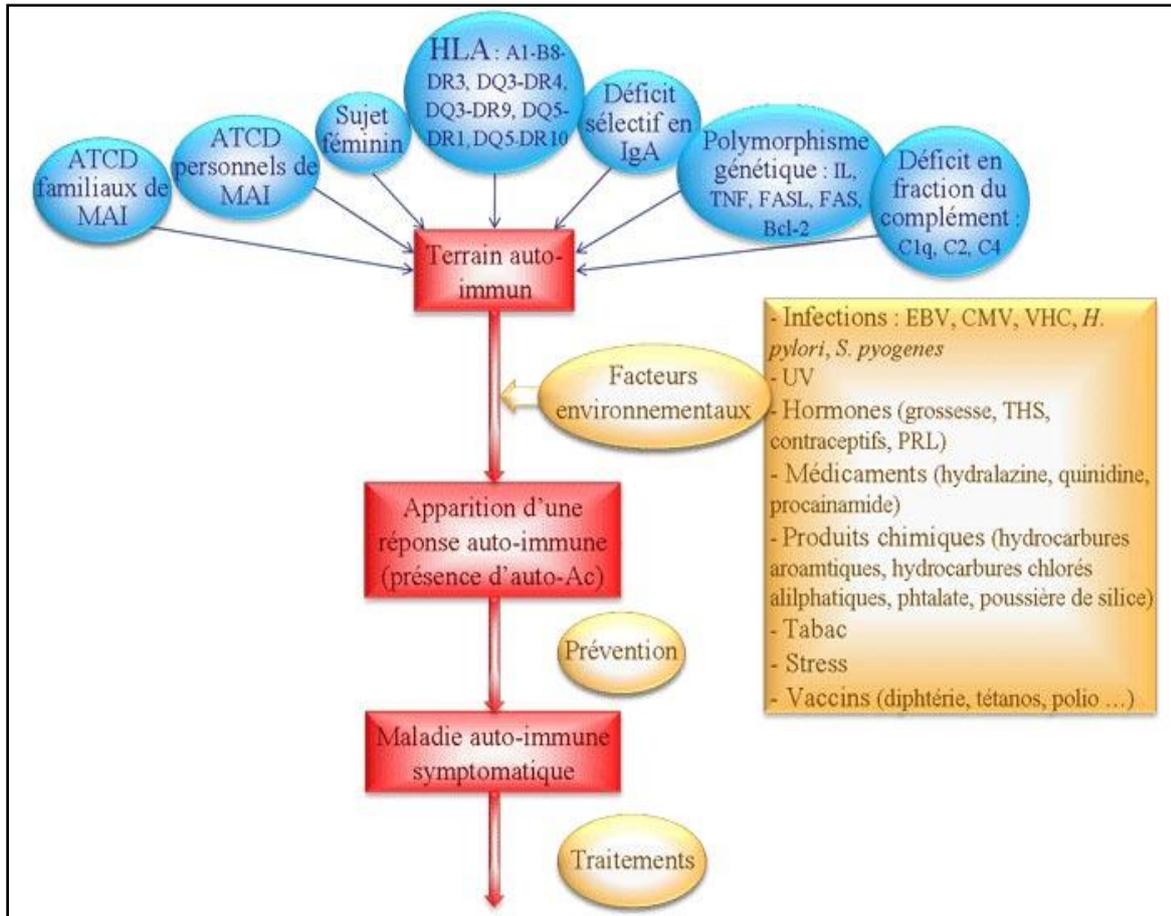
Les anticorps des protéines de blé et de tTG sont présents chez les patients ayant cette maladie. Cependant, la suppression de la protéine de blé du régime alimentaire conduit à la suppression de la réponse immunitaire contre l'tTG alors que l'tTG reste présent.

**Tableau 3** : Enzymes comme des auto-antigènes (Lydyard *et al.*, 2002).

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

**2-3-6-L'immunodéficience :**

Une réponse immunitaire déficiente peut favoriser la persistance d'une infection ou d'une inflammation. Ceci est confirmé par l'observation de ces déficits immunitaires associés à des anomalies auto-immunes, par exemple les patients déficients en C2, C4, C5 et C8 ont une incidence élevée de maladies auto-immunes.



**Figure. 1** : Facteurs génétiques et environnementaux des maladies auto-immunes. [1]

De nombreux facteurs (principalement d'origine génétique) permettent de définir un terrain auto-immun qui correspond à la prédisposition à développer une maladie auto-immune.

Des facteurs environnementaux sont toutefois impliqués dans l'apparition d'une réponse auto-immune : il est conseillé de limiter l'exposition à ces facteurs chez les sujets présentant un fort terrain auto-immun.

Sous l'influence des facteurs constitutionnels et environnementaux, le système immunitaire développe une réaction contre un antigène du soi et on observe l'apparition dans le sang d'auto-anticorps.

La détection des auto-anticorps peut précéder l'apparition des signes cliniques de la maladie et permettre ainsi la mise en place de mesure de prévention primaire (aspirine en cas d'anticorps anti-phospholipides ...).

La réaction auto-immune provoque progressivement des lésions organiques qui ne se traduisent pas l'apparition de signes cliniques. Des thérapeutiques sont mises en place pour limiter la réaction auto-immune ou réduire les atteintes symptomatiques (**Lydyard et al., 2002**).

### **3-Critères d'auto-immunité et classification des maladies auto – immune :**

#### **3-1-Critères d'auto-immunité :**

Les critères établissant le caractère auto- immun d'une maladie sont directs et indirects (**Lucienne et Jean. 2012**).

##### **3-1-1-Les critères indirects :**

Indiquent l'existence d'une réaction immunitaire ou auto-immune contemporaine du développement d'une maladie. L'observation d'un infiltrat de l'organe (ou des organes) atteint par des cellules mononuclées (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B et T, plasmocytes...) établit la réalité de la réaction immunitaire sans préjuger de son caractère auto-immun.

Il en est de même de l'association de la maladie observée à des marqueurs génétiques intéressant le système immunitaire (association avec certains allèles HLA surtout). L'association chez un individu à une autre maladie auto-immune ou l'observation chez des membres de sa famille d'autre maladie auto-immunes authentifiées, indiquent un argument indirect en faveur de l'auto-immunité.

La détection d'auto anticorps et de lymphocytes T auto réactifs indique la présence d'une réaction auto-immune sans établir directement son rôle physiopathologique dans la maladie considérée. L'efficacité thérapeutique de traitement immunosuppresseurs et l'existence de modèles animaux de maladie considérée sont également des critères indirects. La conjonction de plusieurs critères indirects est souvent une base solide établissant la réalité de l'auto immunité en pathologie humaine (**Lucienne et Jean. 2012**).

##### **3-1-2- Les critères directs :**

Sont essentiellement fondés sur la démonstration du transfert de la maladie par l'auto anticorps ou les lymphocytes T auto réactives de l'individu atteint chez un hôte sain (**Lucienne et Jean. 2012**).

Chez l'homme, seuls sont disponibles des données concernant les auto anticorps qu'il s'agisse de la transmission materno-foetale de la maladie (myasthénie, hyperthyroïdie, cytopénie auto-immune) ou du transfert de la maladie à des rongeurs par l'injection d'auto anticorps du malade (myasthénie). La démonstration in vitro de l'effet pathogène de l'auto anticorps impliqué dans la maladie constitue une autre preuve directe.

La nécessité d'une compatibilité dans le système HLA pour la reconnaissance de l'antigène par les cellules T rend le transfert des lymphocytes auto réactifs humains inopérant tant dans la situation materno-foetale que dans les modèles utilisant des rongeurs (**Lucienne et Jean. 2012**).

### **3-2-Classification des maladies auto-immunes :**

Il est habituel de classer la maladie auto-immune en deux groupes principaux (**Pierre. 2004**) :

#### **3-2-1-Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes :**

Sont caractérisées par des lésions immunitaires dirigées à un tissu secondaires à une réaction immunitaire dirigée contre des autos antigènes dont la distribution est limitée à ce tissu. En à des exemples sont :

- Diabète de type 1.
- Thyroïdite auto-immune.
- Hépatopathies auto-immunes.
- Myasthénie.
- Maladies bulleuses auto-immunes.
- Vitiligo.
- Uvéite auto-immune.
- Rétinite auto-immune.
- Cytopénies auto-immunes.

#### **3-2-2-Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes :**

Sont caractérisées par des lésions concernant plusieurs organes secondaires à une réaction auto-immune dirigée contre des autos antigènes de distribution ubiquitaire par exemple (**Pierre. 2004**) :

- Lupus systémique.
- Syndrome de Gougeront-Sjögren.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Sclérodermie.
- Poly myosite et dermato-poly myosite.
- Connectivite mixte.
- Vascularité primitive.
- Poly chondrite atrophiant.

#### **4-Etiologie des maladies auto-immunes :**

Certaines maladies auto-immunes ont une cause précise et unique. Le rhumatisme articulaire aigu est nous l'avons vu, secondaire à une infection à streptocoques  $\beta$  hémolytiques de groupe A. le syndrome poly auto-immun APECED (Auto- immune polyendocrinopathy - Candidatais - Ectodermal-Dystro- pH), qui associe des manifestations auto-immunes touchant plusieurs organes et une candidose cutanéomuqueuse, est d'origine génétique due à une mutation d'un gène bien identifié, le gène AIRE, impliqué dans le processus de sélection négative thymique (**Lucienne et Jean. 2012**).

Dans la très grande majorité des cas cependant, les maladies auto-immunes sont multifactorielles résultant de l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques.

Gènes de prédisposition un rôle majeur revient aux gènes du CMH qui sont responsables d'approximativement la moitié de la transmission héréditaire dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

Les gènes du CMH interviennent essentiellement en codant les antigènes majeurs d'histocompatibilité qui lient de façon discriminante les peptides auto-antigéniques et les présentent aux cellules T (**Lucienne et Jean. 2012**).

Il est récemment apparu que les gènes du CMH de prédisposition aux maladies auto-immunes pouvaient inclure des gènes distincts des gènes de classe I et de classe II. Ces gènes, non encore identifiés, pourraient favoriser le développement de la réaction auto-immune indépendamment de sa spécificité pour les auto-antigènes.

Les autres gènes de prédisposition ne sont encore que partiellement connus. Certains ont été identifiés par l'approche des gènes candidats.

Ainsi, on a mis en évidence l'implication du gène de l'insuline dans le diabète de type 1 du gène du récepteur de l'acétylcholine dans la myasthénie, du gène de certains récepteurs FC $\gamma$  dans le lupus et certains gènes de cytokines dans diverses maladies auto-immunes **(Lucienne et Jean. 2012)**.

Ces gènes ne présentent pas des mutations comme dans le cas cité plus haut de l'APECED, mais des polymorphismes dont la coexistence avec d'autres facteurs de prédisposition est à l'origine de la maladie auto-immune.

Au cours des 10 dernières années des efforts très importants ont été entrepris pour identifier ces gènes de prédisposition. Les avancées majeures sont venues de la possibilité de réaliser un criblage systématique du génome ou wide genome scanning sur des cohortes extrêmement importantes, à savoir plusieurs milliers de sujets sains, maladies ou à haut risque de développer la pathologie (individus dans la famille de sujets atteints). L'énergie de consortiums internationaux commence à porter ses fruits **(Lucienne et Jean. 2012)**.

Environnement le fait que moins de 50 p. 100 des jumeaux monozygotes dont l'un est atteint de maladie auto-immune soient concordants pour la maladie indique le rôle important des facteurs de l'environnement dans l'étiologie ou plus simplement l'expression de ces maladies.

Certains de ces facteurs ont été clairement identifiés: les infections à streptocoques dans le rhumatisme articulaire aigu déjà mentionnées, des infections virales dans le syndrome de Guillain Barré, l'iode dans certaines thyroïdites, certains médicaments, comme les bêtabloquants dans certaines formes de lupus.

Dans la majorité des cas cependant, le facteur de l'environnement en cause n'est pas retrouvé, même si l'on suspecte par exemple une infection virale dans la sclérose en plaques ou le diabète de type 1.

Les données sérologiques et épidémiologiques restent incertaines. Peut-être, à l'instar de ce que l'on observe dans certains modèles expérimentaux.

L'infection virale a-t-elle disparu quand débute la maladie clinique (l'infection virale déclenche l'inflammation de l'organe cible à l'origine d'une auto-immunisation de proximité). Le problème est compliqué par le fait que dans certains cas l'environnement peut jouer un rôle protecteur **(Lucienne et Jean. 2012)**.

Des arguments convergents indiquent, en effet, que l'augmentation majeure de l'incidence des maladies auto-immunes dans les pays développés pourrait être liée à la diminution des infections parallèlement observée dans ces pays. L'effet protecteur des infections pourrait faire intervenir des phénomènes de compétition antigénique ou la production de cytokines régulatrices, que celle-ci. Soit induite par les antigènes microbiens (suppression de proximité) ou par la stimulation de cellules mononuclées par le biais des TLR (**Lucienne et Jean. 2012**).

### **5- Physiopathologie des maladies auto-immune :**

La physiopathologie des MAI reste toujours mal connue pour la majorité d'entre elles. En théorie, un ou plusieurs facteurs rarement identifiés déclenchaient chez des personnes au terrain génétique particulier (**Bonnotte . 2010**).

Les mécanismes de reconnaissance de l'immunité innée par l'évolution pour éviter la reconnaissance de composants du soi et les mécanismes qui produisent les récepteurs de la reconnaissance immunitaire acquise génèrent, la diversité indispensable en introduisant une dimension aléatoire dans les jonctions des segments génique Ig et TCR (**Defrauco.2009**).

Cette diversification dont un des éléments est la diversité fonctionnelle pour corollaire inévitable l'apparition d'une réactivité au soi (**Defrauco.2009**).

Cette réactivité au soi et la potentialité d'attaquer des tissus sains qu'elle engendre un posent un défi majeur au système immunitaire .la nécessité d'établir une tolérance immunitaire du soi est rencontrée de deux manière.

Le premier est l'existence de programme de développement dans lesquels les lymphocytes qui réagissent au soi sont responsables de la tolérance centrale pour la cellule B et le thymus pour la cellule T ces mécanismes contribuent à la tolérance périphérique pour les mêmes cellules T et B (**Defrauco.2009**).

#### **5-1-Mécanismes fondamentaux :**

Le système immunitaire joue à la fois un rôle dans la destruction et dans la tolérance des cellules. Ainsi, notre système immunitaire tolère propres cellules. Pour qu'une MAI apparaisse, il faut aussi une rupture de tolérance immunitaire. Cette tolérance repose sur un mécanisme (**Bonnotte. 2010**) :

- Central au niveau du thymus (Lym T) et de la moelle osseuse (Lym B).
- Périphériques (dans la circulation générale ou dans les organes lymphoïdes secondaires) :
  - ✓ Ignorance
  - ✓ Anergie
  - ✓ Délétion-clonale
  - ✓ Régulation
  - ✓ Suppression.

### **5-1-1-Mécanismes de la tolérance centrale des lymphocytes T :**

#### **A- Sélection thymique des lymphocytes T :**

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

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

Pour rappel, un lym T a besoin pour s'activer de deux signaux de reconnaissance : celui du complexe CMH/peptide par le TCR et un 2ème fourni par les CPA qui expriment des molécules de Co-stimulation.

Dans le thymus, seul le premier signal est nécessaire : lorsque un Lym T avec un TCR donné d'une spécificité, ne voit tout simplement pas l'antigène correspondant dans la

médullaire thymique, il est éliminé. Là on n'élimine pas le Lym T portant le TCR qui a une trop forte affinité pour le peptide antigénique on élimine celui qui ne correspond pas à un antigène présent dans le thymus (**Caillat-Zucman. 2012**).

Les antigènes du soi (auto antigènes) qui induisent une sélection négative sont présents à concentration élevée :

- Protéines plasmatiques.
- Protéines cellulaires courantes, ubiquitaires.
- Protéines spécifiques tissulaires on peut se demander comment des protéines qui ne s'expriment que dans un organe spécifique en périphérie vont pouvoir être vues dans le thymus.
- C'est grâce à une protéine qui s'appelle AIRE (Auto-immune Régulateur), découverte récemment qui est un facteur de transcription exprimé dans le thymus, en particulier dans les cellules stroma les épithéliales de la médullaire thymique (où se fait la sélection négative).
- Ce facteur contrôle l'expression d'antigènes qui normalement sont fortement exprimés dans certains organes (**Caillat-Zucman. 2012**).

**Par exemple** : si on considère un antigène qui est spécifiquement exprimé dans la surrénale il va grâce au facteur AIRE pouvoir être exprimé par les cellules de la médullaire thymique et donc permettre l'élimination (sélection négative) des lymphocytes T potentiellement réactifs vis à vis de cet antigène de la surrénale.

Rendent non fonctionnel et ainsi empêcher que l'expression thymique des antigènes périphériques. Il y aura un défaut de sélection négative de ces Lym T auto-réactifs et cela va être à l'origine d'un syndrome auto-immun rare APECED : Polyendocrinopathie auto-immune de type 1.

C'est une MAI qui touche plusieurs organes et on va avoir une association de différentes atteintes : candidose chronique, hypoparathyroïdisme, insuffisance surrénalienne et même dans certains cas un diabète de type I.

Ceci est lié au fait que différents antigènes exprimés dans le pancréas, la surrénale et la thyroïde à cause de cette mutation de AIRE ne vont pas être exprimés dans le thymus il n'y aura

donc pas de sélection négative des lymphocytes auto-réactifs à cause de cette mutation AIRE.

C'est le mécanisme majeur de tolérance centrale qui en principe évite le passage en périphérie de Lym T potentiellement auto-réactifs, mais cela ne marche pas parfaitement, certains vont échapper à la sélection négative et passer en périphérie où des mécanismes de tolérance seront nécessaires (**Caillat-Zucman. 2012**).

### **5-1-2-Mécanismes de tolérance périphérique T :**

Il existe différents types de mécanismes de tolérance périphérique des Lym T et en expliqués les quatre plus importants :

#### **a- Ignorance :**

Une forme de tolérance périphérique vis-à-vis de certains antigènes est liée au fait qu'ils sont invisibles pour le système immunitaire. C'est ce que l'on appelle l'ignorance immunologique. Elle concerne des antigènes séquestrés dans un organe non vascularisé comme l'humeur vitrée de l'œil intact (**Haeney et al., 2004**).

Cependant, lorsque de faibles quantités d'antigènes s'échappent de ces sites, les plus importants dans les mécanismes de tolérance périphérique c'est que la tolérance se produit parce que les Lym T CD4+ (à cause de leur activité auxiliaire, ils sont nécessaires au déclenchement de la plupart des réponses immunitaires) ne reconnaissent les antigènes part s'ils sont présentés en association avec des molécules du CMH de classe II (**Haeney et al., 2004**).

La distribution restreinte de ces antigènes aux cellules présentatrices d'antigène professionnelles comme les cellules dendritiques, signifie que la plupart des molécules spécifiques d'organe ne seront pas présentées en densité suffisante pour activer des lymphocytes T (**Haeney et al., 2004**).

#### **b- Anergie :**

Les cellules dendritiques sont des cellules professionnelles pour la présentation d'antigènes, elles expriment de fortes quantités de molécule du CMH et sont les seules à exprimer toutes les molécules de Co-stimulation nécessaires pour activer les Lym t naïfs.

En périphérie, si un Lym T potentiellement auto réactif rencontre une cellule portant un complexe CMH/peptide qui correspond à sa spécificité antigénique, mais que cette cellule

n'exprime pas les molécules de Co-stimulation, le Lym T même auto-réactif ne s'activera pas. C'est ce qui se passe dans certains cas, quand les CPA sont immatures.

Cette anergie peut être levée au cours de circonstances pathologiques telles que certaines réponses inflammatoires ou infections où la présence de molécules de Co-stimulation n'est plus nécessaire : une très forte concentration d'IL-2 peut suffire -comme 2ème signal pour activer le Lym T jusque-là silencieux. Ceci peut être associé à des phénomènes d'auto-immunité (**Caillat-Zucman .2012**).

#### **c- Apoptose induite par l'activation :**

La mort cellulaire induite par l'activation (Activation Induced Cell Death), est un phénomène nécessaire pour limiter la prolifération des Lym T activés.

Lors de l'activation d'une réponse immune face à un agent pathogène (en particulier inflammatoire), par le biais d'interactions de protéines pro-apoptotiques entre le Lym T et CPA.

Des mutations de ces molécules (Bcl-2, Fas,...) peuvent conduire à une hyper activation des lymphocytes T qui va être associée à des phénomènes d'auto immunité (pathologie auto immune rares d'origines génétique) (**Brand et al., 2003**)

#### **d- Suppression par lymphocyte T régulateurs :**

Il existe d'autres catégories de cellules, appelées lymphocytes T régulateurs. Ce n'est pas d'un mécanisme intrinsèque au Lym T auto-réactif (comme dans l'ignorance, l'anergie et l'apoptose induite par l'activation) qui fait qu'il ne s'active pas (**Brand et al., 2003**).

Les Lym T régulateurs sécrètent des cytokines immunosuppressives qui vont empêcher les lymphocytes T auto-réactifs de s'activer. Ils sont caractérisés par un facteur de transcription qui s'appelle Foxp3: leur rôle est mis en évidence par une maladie génétique rare liée à une mutation de ce facteur. Les lymphocytes T régulateurs ne sont alors plus capables d'exprimer leur fonction immun-régulatrice. Ce qui conduit à un syndrome auto-immun qu'on appelle le syndrome IPEX associant des manifestations inflammatoires digestives extrêmement sévères dès la naissance avec un éventail de pathologies auto-immunes associées en particulier le diabète de type I.

Pour résumer, la tolérance des Lym T concerne une première étape centrale où la grande majorité des lymphocytes T potentiellement auto réactifs sont éliminés par une étape de

sélection négative, certains y échappent et passent en périphérie où toute une batterie de mécanismes est capable de les contrôler parmi lesquels : l'ignorance, l'anergie, Apoptose induite par l'activation, et l'effet des cellules T régulatrices.

### **5-1-3-Tolérance centrale des lymphocytes B :**

La tolérance centrale des Lym B se fait dans la moelle osseuse et on peut donc avoir comme pour les Lym T, une étape de sélection négative où les Lym B portant un BRC spécifique d'un auto-antigène pour lequel ils ont une très forte affinité vont être éliminée

Il existe une autre étape qu'on appelle « Receptor Editing » : des recombinaisons géniques vont modifier le BCR et le conduire à changer de spécificité (si au départ ce récepteur était spécifique d'auto-antigène) (**Brand et al., 2003**).

### **5-1-4-Tolérance périphérique des lymphocytes B :**

Les mécanismes de tolérance périphérique des lymphocytes B impliquent également des phénomènes d'anergie dans lesquels les lymphocytes B auto-réactifs ne vont pas s'activer s'il n'y a pas pour les aider des lymphocytes T voisins.

Le phénomène d'ignorance des Lym B est lié à leur compartimentalisation dans certains secteurs en particulier dans certaines régions des ganglions lymphoïdes (ils ne verront donc pas l'antigène correspondant) (**Brand et al., 2003**).

## **5-2-Mécanismes de développements :**

### **5-2-1- Rôle de l'activation par l'auto-antigène :**

On pourrait imaginer que les cellules T (ou B) auto-réactives pathogènes émergent par activation poly-clonale non spécifique des cellules T (ou B) auto-réactives physiologiques.

Le rôle d'une telle activation poly-clonale a parfois été démontré (notamment dans certaines formes de lupus) mais dans la majorité des cas, l'antigène cible est apparemment nécessaire pour l'induction des clones auto-réactifs pathogènes (**Lucienne et Jean. 2012**).

Il suffit pour s'en convaincre de noter que dans certains cas l'ablation de l'organe cible prévient l'apparition des auto-anticorps (thyroïdite du poulet obèse) ou des cellules T (diabète de type I de la souris NOD) caractéristiques de la maladie auto-immune.

Une autre illustration de la nécessité d'une activation par l'auto-antigène des cellules T est apportée par les expériences réalisées chez des souris double transgéniques.

Une première souris transgénique est produite avec un transgène codant la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), couplé au promoteur du gène de l'insuline pour en assurer son expression exclusive dans les cellules B des îlots de Langerhans.

Une deuxième souris transgénique est obtenue avec des transgènes codant les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur T d'un clone TCD8 spécifique de la glycoprotéine du LCMV (**Lucienne et Jean. 2012**).

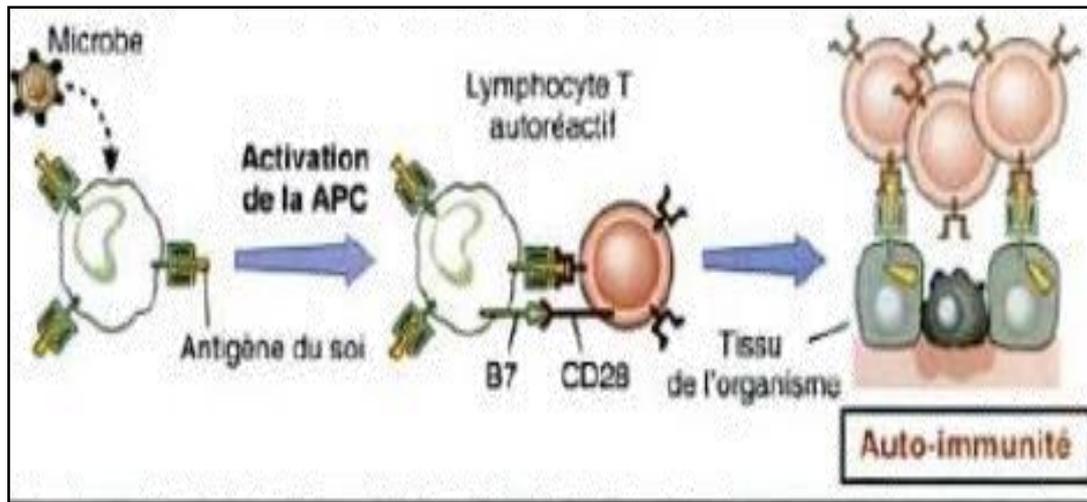
La souris hybride FI issue de l'accouplement de ces deux souris transgéniques possède à la fois la glycoprotéine de LCMV à un fort niveau d'expression dans les cellules B et des cellules CDB ayant le TCR correspondant.

Et pourtant, elles ne deviennent pas diabétiques. Le diabète n'apparaît que lorsque ces souris double transgéniques sont infectées par le LCMV, ce qui provoque l'activation des cellules T spécifiques des différents antigènes du virus, notamment la glycoprotéine exprimée dans les cellules  $\beta$  (qui est dans ce modèle un authentique auto-antigène puisqu'elle est exprimée dans les cellules  $\beta$  dès les premières phases de l'ontogénie de ces cellules) (**Lucienne et Jean .2012**).

Cette expérience montre que la seule expression de l'auto-antigène cible n'est pas suffisante pour l'induction de la maladie qui requiert l'activation des cellules T auto-réactives par des cellules présentatrices d'antigène professionnelles, obtenues ici après infection virale (**Lucienne et Jean .2012**).

### **5-2-2-Mécanismes de L'activation des cellules T auto-réactives conduisant à une maladie auto-immune :**

L'activation des cellules T auto-réactives est fondamentalement soumise aux mêmes règles et aux mêmes contraintes que celles des réponses immunitaires induites par des antigènes étrangers: présentation de peptides de taille adéquate associés à des molécules du CMH, Co-stimulation (B7-CD28, CD40- CD40L...), cytokines, etc. (**Figure.2**) (**Brennan et al ., 1998**)



**Figure.2:** Induction de molécule de Co-stimulation sur APC. [2]

La différence tient pour l'essentielle la faible immunogénicité relative des auto-antigènes, résultant de la sélection négative dans le thymus des cellules T présentant les TCR de plus haute affinité. Seules Persistent en périphérie les cellules T auto-réactives d'affinité faible ou moyenne (**Brennan et al ., 1998**).

Trois processus principaux semblent intervenir dans les différents modèles de maladie auto-immune analysés :

#### **a- Inflammation :**

L'inflammation de l'organe cible est probablement le mécanisme le plus fréquemment en cause. Cette inflammation peut être d'origines très diverses, par exemple une infection virale de l'organe cible ou l'effet d'une société, sous l'effet des cytokines produites au cours du processus inflammatoire à l'expression accrue, voire aberrante, des molécules promouvant la reconnaissance des auto-antigènes.

Il suffit ainsi de surexprimé le gène de l'interféron  $\gamma$  dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par transgénèse pour induire une insolite auto-immune.

Fait important, l'inflammation princeps peut être d'origine non immunologique, comme dans les exemples mentionnés plus haut, mais aussi de nature immunologique (réaction T contre les protéines virales par exemple) (**Lucienne et Jean. 2012**).

En tout état de cause, la réaction auto-immune se diversifie très vite par un cercle vicieux dans lequel des cellules T spécifiques d'épitopes ou même d'auto-antigènes distincts de ceux initialement reconnus sont activées et donc recrutées (antigène spreading), au point

qu'il est difficile, à terme, d'identifier les premiers antigènes (ou épitopes) reconnus (Figure.3) (Lucienne et Jean. 2012).

La maladie de Theiler illustre bien ce phénomène. Le virus de Theiler infecte dans un premier temps, les cellules micro gliales et les macrophages qui deviennent la cible d'une réaction T dirigée contre les protéines virales qui seront transitoire.

L'inflammation qui en résulte provoque l'activation de cellules T spécifiques d'auto-antigènes de la myéline, responsables d'une maladie auto- immune. Ainsi, débutant comme une maladie virale pure, la maladie de Theiler évolue-t-elle rapidement comme une authentique maladie auto- immune (Lucienne et Jean. 2012).

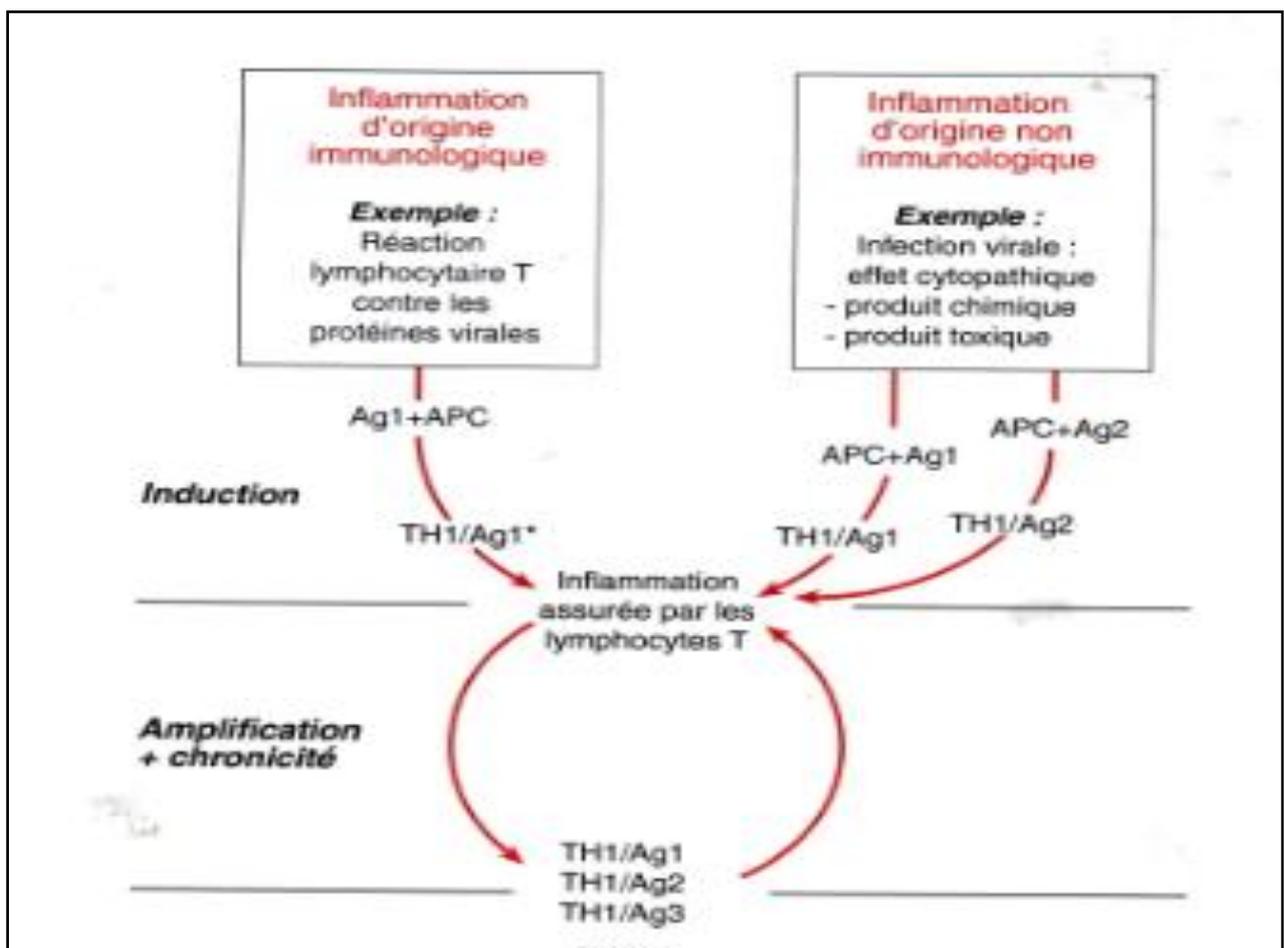


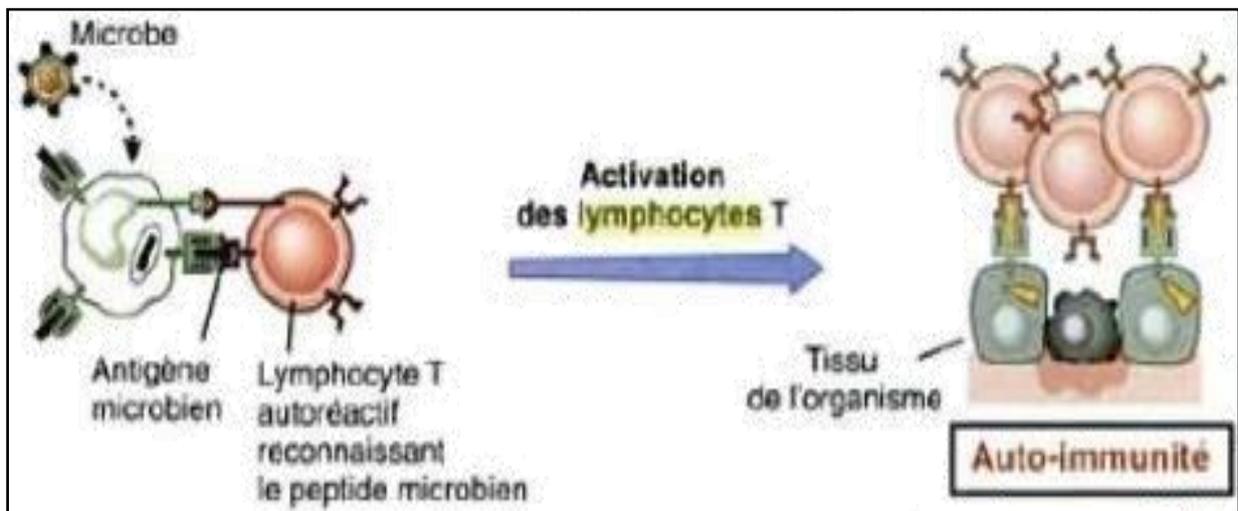
Figure .3: Le phénomène de l'antigen spreading (Lucienne et Jean .2012).

L'inflammation et l'antigen spreading qui en découle représentent l'un des mécanismes proposés pour expliquer la rupture de tolérance au soi dans les maladies auto-immunes. APC : cellule présentatrice de l'antigène (Lucienne et Jean. 2012).

**b- Mimétisme moléculaire :**

Une autre façon d'activer les cellules auto-réactives fait intervenir des réactions croisées entre certains auto-antigènes et des antigènes étrangers, par exemple un antigène bactérien ou viral.

Dans le cas où la maladie auto-immune est due à des lymphocytes T, l'épitope commun à l'antigène étranger et à l'auto-antigène n'est pas immunogène car il a donné lieu à une sélection négative et à une tolérance centrale, éventuellement complétée par une tolérance périphérique faisant intervenir l'immuno-régulation. **(Figure.4). (Brennan et al ., 1998)**



**Figure.4 :** Mimétisme moléculaire. [2]

Néanmoins, il coexiste sur la molécule d'antigène étranger des épitopes non partagés avec l'auto-antigène et n'ayant pas donné lieu à une tolérance. Ces épitopes induisent une activation intense des cellules T qui les reconnaissent.

Cette réaction T vis-à-vis des épitopes non partagés recrute par proximité, comme nous l'avons décrit dans la section précédente, des cellules T reconnaissant l'épitope partagé. La réaction auto-immune qui en découle va, à son tour, recruter d'autres cellules T auto-réactives spécifiques d'épitopes de l'auto-antigène non partagés avec l'antigène étranger. En quelque sorte, la réaction déclenchée par les épitopes étrangers non tolérés (non partagés avec l'auto-antigène) joue le rôle de (porteur) par rapport à l'épitope partagé **(Lucienne et Jean.2012)**.

La situation est différente dans le cas des maladies auto-immunes dues à des auto-anticorps. Il n'y a habituellement pas, à l'état physiologique, de tolérance des cellules B auto-

réactives vis-à-vis de l'auto -antigène, ce sont les lymphocytes T auxiliaires qui sont tolérants. Dès lors, l'association d'un épitope B d'un auto-antigène (pouvant donner lieu à une réaction croisée avec l'antigène étranger) et d'un épitope T étranger génère une molécule directement immunogène.

Les exemples de mimétisme moléculaire sont nombreux au niveau structural (comme dans l'exemple de l'homologie de séquence entre une protéine du virus Coxsackie B4 et un segment de la GAD).

Les cas de maladies auto- immunes induites par un virus ou une bactérie par mimétisme moléculaire sont plus rares.

Les exemples de maladies auto-immunes humaines le sont encore plus. Citons, néanmoins, le rhumatisme articulaire aigu qui succède à une infection par des streptocoques B hémolytiques de groupe A (présentant des déterminants croisés avec le cœur) et le syndrome de Guillain-Barré où certaines bactéries, notamment *Campylobacter jejuni*, à l'origine de la maladie présentent une réaction croisée avec les gangliosides de la myéline des nerfs périphériques (**Lucienne et Jean .2012**).

Le modèle du mimétisme moléculaire peut être étendu aux maladies auto-immunes provoquées par modification chimique d'un auto-antigène.

L'auto-antigène ainsi modifié se comporte comme un antigène étranger tout en présentant une réaction croisée avec l'auto-antigène initial. Ce mécanisme est invoqué dans les anémies hémolytiques secondaires à la prise d' $\alpha$ -méthyl dopa (qui modifierait certains constituants des érythrocytes) et dans certaines thyroïdites (après hyper-iodation de la thyroglobuline chez des sujets ayant ingéré de grandes quantités d'iode) (**Lucienne et Jean. 2012**).

### **c- Super-antigènes et autres activateurs extrinsèques :**

Les cellules T auto-réactives peuvent enfin être activées de façon non spécifique de l'auto-antigène. Il peut s'agir d'une activation totalement poly-clonale. La présence en nombre accru de cellules T activées dans le sang de sujets atteints de maladie auto-immune suggère qu'une telle activation poly-clonale puisse jouer un rôle (**Burmester et al., 2000**).

L'activation peut être plus sélective, restreinte à certaines sous populations de cellules T, notamment des cellules porteuses d'une chaîne  $\beta$  donnée du TCR sous l'effet d'une stimulation par un super-antigène.

Il faut reconnaître cependant que les données un peu anciennes sur lesquelles repose cette hypothèse d'activation poly-clonale, n'ont pas reçu de confirmation récente, ce qui met en doute sa validité (**Burmester et al., 2000**).

### **5-2-3- Cellules B auto-réactives:**

L'importance de la sélection par l'auto-antigène l'activation des cellules B auto-réactives est nécessaire à la différenciation des clones B producteurs d'auto-anticorps.

L'activation peut ici aussi être poly-clonale (comme l'induisent in vitro les lipopoly - saccharides bactériens). En fait, le plus souvent l'activation est spécifique de l'auto-antigène avec intervention de cellules T auxiliaires ayant échappé à la tolérance à laquelle elles sont normale ment soumises (**Burmester et al., 2000**).

Cette activation fait intervenir une sélection positive par l'antigène, par laquelle sont amplifiés, de façon préférentielle les clones B ayant augmenté l'affinité de leur récepteur pour l'antigène, après mutation somatique des gènes V de ces récepteurs au niveau de la complémentarité déterminant région ou CDR (qui correspond au site de liaison à l'antigène).

Fait important, les cellules B auto-réactives ne sont pas pour l'essentiel délitées mais tolérantes.

Il suffit de leur apporter l'aide de cellules T auxiliaires spécifiques d'épitopes portées par la molécule d'antigène qui leur correspond, pour induire leur activation après exposition à l'auto-antigène en question. (**Burmester et al., 2000**)

### **5-2-4- Control de l'auto-immunité physiologique et pathologique par les cellules T régulatrices :**

L'absence d'activation n'est pas la seule explication du contrôle de l'auto-immunité physiologique. En fait, même en l'absence apparente d'activation patente, les cellules auto-réactives seraient susceptibles de se différencier en cellules pathogènes s'il n'existait pas un puissant mécanisme régulateur de rétrocontrôle assuré par les cellules T (**Lucienne et Jean. 2012**).

Ainsi suffit-il, chez des souris totalement normales au moins dans certaines souches d'enlever le thymus au troisième jour de la vie pour induire, en l'absence de toute autre manipulation, l'expression d'un syndrome poly auto-immun incluant une thyroïdite, une gastrite et une oophorite ou une prostatite selon qu'il s'agit de souris femelles ou mâles .

Réalisée plus tôt, la thyréctomie n'induit pas d'auto-immunité parce qu'elle empêche l'exportation d'un nombre suffisant de cellules T matures, précurseurs des lymphocytes T effecteurs (**Lucienne et Jean. 2012**).

Réalisée plus tard, la thymectomie est sans effet car suffisamment de cellules T régulatrices ont alors quitté le thymus vers la périphérie ou elles peuvent survivre en l'absence de thymus. L'effet de la thymectomie à J3 peut être prévenu par l'administration de cellules T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>. Des cellules T régulatrices de même phénotype ont été décrites chez la souris NOD où leur effet protecteur du diabète a été démontré.

Maintenant, les propriétés et les fonctions de ces cellules T régulatrices naturelles et notamment le rôle central du facteur de transcription FoxP3 dans leur différenciation et probablement leur fonction.

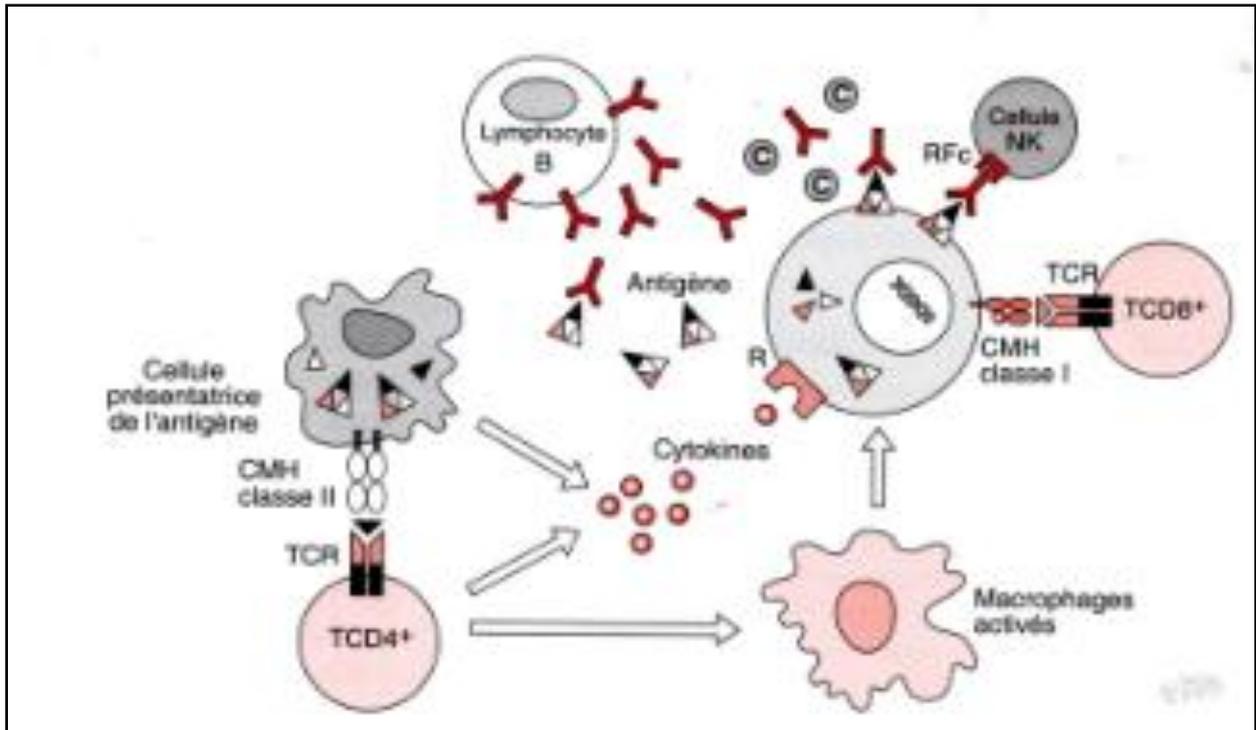
Le problème est compliqué par le fait que la régulation de l'activation des cellules T auto-réactives fait intervenir d'autres cellules régulatrices que les cellules T régulatrices naturelles ayant une forte expression de CD25 et de FoxP3. Il apparaît en fait qu'un rôle important doit être donné à des cellules T régulatrices inductibles, dont la différenciation se réalise au site de l'organe cible, spécifiques d'auto-antigènes et dans le contexte d'un microenvironnement en cytokines favorable (présence d'IL-4, d'IL-10 et/ou de TGFβ).

Finalement, la survenue de la maladie auto-immune tient à la capacité des cellules T effectrices ou auxiliaires à se différencier, mais aussi à déborder l'effet protecteur des cellules T régulatrices (**Lucienne et Jean. 2012**).

### **5-3- Mécanismes effecteurs :**

Les mécanismes directement responsables de lésions tissulaires au cours des maladies auto-immunes (**Figure.5**) recourent ceux mis en jeu par toute réaction immunitaire dirigée contre un antigène étranger (**Cho et al ., 2007**).

Des mécanismes lésionnels plus particuliers à l'auto-immunité peuvent néanmoins être mis en jeu, assurés notamment par des auto anticorps .



**Figure.5** : Mécanismes effecteurs des réactions auto-immunes (Lucienne et Jean .2012).

Sont indiqués les différents effecteurs des réponses immunitaires dirigées contre des antigènes conventionnels. C : complément. TcR : récepteur pour l'antigène du Lymphocyte T. NK (Natural killer). Classe I : antigène de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Classe II : antigène de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. R : récepteur de cytokines. RfC : récepteur pour le fragment FC des immunoglobulines (Cho et al ., 2007).

### 5-3-1- Cytotoxicité due aux auto-anticorps :

Il existe des maladies dans lesquelles des auto-anticorps cytotoxiques sont directement responsables de la lyse de cellules ou tissus cibles exprimant un auto-antigène.

Une telle cytotoxicité résulte soit de l'activation en cascade des protéines du complément jusqu'au complexe lytique C5-C9, soit de l'intervention de cellules exprimant des récepteurs pour le fragment FC des immunoglobulines (cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps, ADCC), mécanismes auxquels peuvent contribuer différents types cellulaires (macrophages, cellules NK). Un exemple remarquable de lésions cellulaires de ce type est représenté par les maladies hématologiques auto-immunes.

Les anémies hémolytiques auto-immunes sont ainsi caractérisées par la cytolysse intravasculaire (cytotoxicité complément dépendante) ou hépatosplénique (ADCC) des globules rouges (Cho et al ., 2007).

### **5-3-2-Auto anticorps anti récepteurs :**

Les auto-anticorps anti- récepteurs sont un des exemples les plus démonstratifs de reconnaissance par les auto-anticorps de déterminants conformationnels sur les auto-antigènes et de l'action biologique des auto-anticorps indépendante de l'activation du complément. Les exemples en pathologie sont nombreux (**Lucienne et Jean .2012**).

Les auto-anticorps anti récepteurs exercent différentes actions à la suite de leur interaction avec les récepteurs membranaires: stimulation du récepteur reproduisant l'ensemble ou une partie des actions biologiques du ligand physiologique, blocage du récepteur dont la liaison par l'auto anticorps bloque par compétition la liaison du ligand physiologique, interférence avec l'internalisation et la dégradation physiologique du récepteur.

Certains auto-anticorps peuvent induire séquentiellement plusieurs de ces actions (auto anticorps anti-récepteur de l'insuline) (**Lucienne & Jean .2012**).

### **5-3-3- Auto anticorps dirigés contre des auto-antigènes solubles :**

Comme dans l'exemple des auto-anticorps anti-récepteur, la reconnaissance d'antigènes solubles, donc de sites conformationnels sur l'auto-antigène implique que la réaction auto-immune effectrice ne puisse être assurée que par des anticorps à l'exclusion de lymphocytes T.

Ces derniers ne reconnaissent en effet que des déterminants séquentiels d'antigènes présents à l'intérieur des cellules, dégradés et exposés sur la membrane des cellules cibles sous forme de courts peptides présentés par les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité .

La liaison des auto-anticorps à un antigène soluble est responsable dans certaines pathologies, du blocage des fonctions de cet antigène et de modifications de ses actions physiologiques (auto-anticorps anti-insuline, auto- anticorps anti-facteur intrinsèque).

Dans certains exemples, aucune manifestation clinique n'est rattachée à la présence de tels auto-anticorps (auto-anticorps antihormones thyroïdiennes) (**Franklin et al., 1997**).

### **5-3-4-Complexes immuns mettant en jeu l'interaction d'un auto anticorps et d'un auto antigène :**

Les complexes immuns mettant en jeu l'interaction d'un auto-anticorps avec un auto-antigène peuvent être formés à distance du site où ils vont se déposer (par exemple dans la circulation) ou au site même où s'est déposé un auto-antigène interagissant avec une membrane biologique (antigènes plantés) (**Lucienne et Jean .2012**).

Les complexes immuns ainsi formés modifient la perméabilité locale des membranes biologiques et activent les protéines du complément aboutissant à la libération de fragments (C3a, C4a, C5a) dont les propriétés anaphylactiques et chimiotactiques expliquent le recrutement local de cellules participant à une réaction inflammatoire responsable secondairement des lésions.

L'attraction de polynucléaires neutrophiles au site de formation des complexes explique la libération locale d'enzymes lysosomiales et de métabolites réactifs de l'oxygène directement responsables des lésions observées. L'activation des protéines du complément au-delà du C3 et la formation du complexe lytique C5-C9 intervient également dans les lésions observées.

Le recrutement au sein de la réaction inflammatoire locale de cellules exprimant des récepteurs pour le fragment FC des immunoglobulines ou des fragments du complément intervient également dans cette cascade effectrice.

Le rôle de la formation locale d'oxyde nitrique à partir de métabolites de la L'arginine a été également souligné (**Lucienne et Jean. 2012**).

### **5-3-5-Lymphocytes T cytotoxiques :**

Nombre des auto-antigènes cibles des réactions auto-immunes sont caractérisés par leur localisation intracellulaire. Leur reconnaissance par la réaction immunitaire effectrice implique que les lésions soient assurées par des lymphocytes T.

Des lymphocytes T CD4 et CD8 sont mis en jeu selon qu'ils reconnaissent l'antigène en association avec des molécules de classe II ou de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (**Lucienne et Jean. 2012**).

Le rôle de l'expression par les tissus cibles d'antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité reste discuté. Les lymphocytes T CD8+ sont susceptibles de reconnaître directement les peptides d'auto-antigènes présentés par les molécules de classe I exprimées

sur les cellules cibles potentielles des réactions auto-immunes (la plupart des cellules nucléées de l'organisme) (**Lucienne et Jean .2012**).

La démonstration directe du rôle de lymphocytes T CD8 dans la lyse de cellules cibles des réactions auto-immunes a essentiellement été apportée in vitro. Sa réalité in vivo demeure mal établie dans les maladies auto-immunes humaines.

Elle a été en particulier évoquée au cours de réactions auto-immunes dirigées contre les cellules  $\beta$ , insulino-sécrétrices, des îlots de Langerhans du pancréas au cours du diabète insulino-dépendant.

L'implication de ces cellules repose le plus souvent sur des arguments indirects: expression de protéines ou enzymes directement impliquées dans les mécanismes de cytotoxicité T (perforine, granzymes.) , prédominance de lymphocytes T CD8+ au sein de l'infiltrat caractéristique du tissu lésé démonstration d'une action cytotoxique des lymphocytes T CD8+ périphériques vis-à-vis de cellules cibles dans des tests de cytotoxicité in vitro (**Lucienne et Jean. 2012**).

### **5-3-6-Réactions lymphocytaires T non cytotoxiques :**

Des mécanismes d'hypersensibilité retardée dépendant de lymphocytes T (le plus souvent CD4+) ont été invoqués au cours des maladies auto-immunes démyélinisâtes dirigées contre des antigènes de la myéline ou de certains modèles de diabète insulino-dépendant (souris NOD) .

Le mécanisme lésionnel exact dans ces exemples n'est pas déterminé, mais fait probablement intervenir des cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17) produites par les lymphocytes T auto-réactifs CD4+ [notamment de type TH1 et/ou TH17 (**Lucienne et Jean .2012**).

## **6-Aspects diagnostiques dans les MAI :**

### **6-1- Critères physiopathologiques :**

Avant de détailler les éléments diagnostiques importants des MAI, il est à notre avis intéressant de faire une parenthèse sur leurs mécanismes physiopathologiques. Deux types de MAI peuvent être théoriquement individualisés sur le plan Physiopathologique :

Des MAI médiées essentiellement par une réponse immunitaire humorale : des auto-anticorps sont retrouvés au niveau des lésions tissulaires, ces maladies sont transférables de l'homme à l'animal par le sérum, ou de la mère à l'enfant en période néonatale, ces maladies peuvent être améliorées par des plasmaphérèses (**Korganow et al., 2002**).

Des MAI médiées par une réponse immunitaire cellulaire : ces MAI ne remplissent pas les critères des MAI à médiation humorale, des lymphocytes T sont retrouvés au niveau lésionnel, des lymphocytes T auto-réactifs peuvent être mis en évidence, il existe une prédisposition HLA en faveur d'un rôle des lymphocytes T dans la maladie (gènes de classe II). Cette définition montre que la présence d'auto-anticorps dans le sérum n'implique pas leur pathogénicité (**Korganow et al., 2002**).

Dans des maladies auto-immunes comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde, des auto-anticorps sont retrouvés dans le sérum et sont des critères diagnostiques fiables alors que leur rôle physiopathologique reste inconnu. (**Tableau.4**), montre des exemples de MAI médiées par des auto-anticorps (**Korganow et al., 2002**).

**Tableau .4** : Exemple de pathologie auto-immune médiées par des auto-anticorps [3].

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

D'autre part, la mise en évidence de lymphocytes T auto-réactifs pourraient participer au diagnostic de MAI pour certains patients. Cependant, les lymphocytes T auto-réactifs ne peuvent être recherchés en pratique courante pour des raisons techniques (nécessité de cultures cellulaires, de stimulation in vitro en présence de cellules présentatrices d'antigènes autologues...) (Korganow et al., 2002).

### **6-2- Diagnostics cliniques :**

Les principales pathologies auto-immunes spécifiques d'organes et systémiques peuvent être rattachées certaines vascularités avec présence d'auto anticorps comme la maladie de Wegener et la panartérite noueuse (micro-PAN) (Korganow et al., 2002).

### **6-3- Auto anticorps :**

Les auto-AC sont dirigés contre des épitopes d'Ag du Soi, en général mono morphiques et souvent conservés entre plusieurs espèces animales.

On peut les identifier à l'aide de cellules ou de tissus humains ou animaux, plus rarement en utilisant des Ag purifiés ou recombinants.

Exemples : Les facteurs rhumatoïdes dirigés contre des épitopes de la région FC des IgG, peuvent être détectés par des réactions d'agglutination utilisant comme Ag des IgG (réaction de Waler- Rose ou test au Latex)

Les AC anti-nucléaires sont détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes de foie ou de rein de rat, sur frottis de leucocytes humains ou surtout sur cellules Hep-2 (Korganow et al., 2002).

Les AC anti-DNA natifs : détectés en pratique clinique par immuno-précipitation d'ADN radioactif (test de Far) ou par immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* dont le kinétoscope est constitué d'ADN natif pur (Korganow et al., 2002).

#### **a- Anticorps anti-nucléaires :**

Par cette AC (AAN) on entend toute l'auto anticorps dirigés contre des structures du noyau. On leur assimile ceux qui réagissent avec des molécules localisées dans le cytoplasme mais provenant du noyau (Korganow et al., 2002).

Ces auto-anticorps peuvent être retrouvés dans des MAI (LED presque 100% des cas, polyarthrite rhumatoïde 30%, syndrome de Sjögren 37%, sclérodermie 60% ...) mais

également au cours de situations infectieuses (hépatite aigüe virale et mononucléose infectieuse plus de 50% des cas) ou chez le sujet normal (4% à 16% pour les sujets âgés) .

Toute recherche d'AAN commence par un dépistage et se poursuit par une analyse pour identifier tout ou partie des antigènes reconnus. Ils demeurent en pratique clinique détectée par IFI.

Cette technique permet d'orienter la caractérisation du type d'auto- anticorps présent dans le sérum en fonction de l'aspect d'immunofluorescence observé.

Les images de fluorescence nucléaire périphérique correspondent en règle à des anti-ADN, de fluorescence nucléaire homogène à des auto-anticorps dirigés contre des nucléoprotéines nucléosomes (histones), de fluorescence mouchetée à des antigènes nucléaires solubles (**Korganow et al., 2002**).

On distingue en effet les antigènes nucléaires qui sont solubles dans un tampon salin de ceux qui ne le sont pas les plus fréquents des anticorps dirigés contre des antigènes solubles utilisés en pratique clinique.

Le groupe des anticorps anti-antigènes insolubles rassemble ceux qui reconnaissent les acides nucléiques, acides désoxyribonucléiques (ADN) et acides ribonucléiques (ARN), ceux qui reconnaissent les protéines de la chromatine et ceux qui reconnaissent sur la désoxyribonucléase protéines (DNP) des déterminants constitués à la fois par l'ADN et par les protéines qui en sont solidaires.

Les anticorps anti-ADN natif sont les seuls recherchés en pratique courante, avec une fréquence de 54 à 79% dans le lupus érythémateux disséminé et une excellente spécificité (**Korganow et al., 2002**).

#### **b- Les anticorps anti-phospholipides :**

Les anticorps anti-phospholipides (APL) constituent une famille d'auto-anticorps plus hétérogène qu'on ne le pensait au départ 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 immuno-enzymatiques (ELISA) avec un Ag cardiolipidique.

Les anti-phospholipides ne réagissent en fait 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  $\beta$ 2GPI et la prothrombine, les anticorps anti- $\beta$ 2GPI sont mesurables en pratique clinique. Les APL sont fortement associés à des événements thrombotiques récurrents formant le syndrome des anti- phospholipides (SAPL) (**Korganow et al., 2002**).

Dans un contexte de manifestations cliniques, le test biologique de détection doit être positif à 3 mois d'intervalle. Si le syndrome des anti-phospholipides apparaît au cours d'un lupus érythémateux systémique, 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 (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). Dans ces situations, les APL apparaissent généralement de manière transitoire et ne sont pas sauf exception corrélés à des événements thrombotiques (**Korganow et al., 2002**).

### **c- Les facteurs rhumatoïdes :**

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des auto-anticorps dirigés contre le fragment FC des IgG. Se sont le plus souvent d'isotype IgM et détectés par les réactions de Latex et de Waller Rose. On estime que la réaction de WR 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.

Des FR 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% (**Korganow et al., 2002**).

Cependant, des FR peuvent être détectés au cours d'autres maladies systémiques, comme au cours du syndrome de GougerotSjögren primitif, du lupus systémique, des connectivites mixtes, des sclérodermies. Ils peuvent être retrouvés dans d'autres situations pathologiques : infectieuses chroniques, virales, néoplasiques (**Korganow et al., 2002**).

**d-Autres auto-anticorps :**

Nous ne parlerons que des auto-anticorps présentant un intérêt en pratique clinique. Certains anticorps ayant fait la preuve de leur pathogénicité sont présentés dans le (**Korganow et al., 2002**).

- Anticorps anti-actine et anti-LKM1 :

Les anticorps anti-actine font partie des anticorps anti-muscles lisses, ils sont dépistés dans 60 à 90% des cas d'hépatite chronique auto-immune (type I) mais également dans 50% des cas de cirrhose biliaire primitive. Ils sont détectés assez couramment dans le sérum de sujets normaux. Les anticorps anti-microsomes du foie (LKM1) sont dirigés contre le cytochrome P450 et définissent l'hépatite auto-immune de type II (**Korganow et al., 2002**).

- Anticorps anti-filaggrine :

Les anticorps anti-péri nucléaires (APF) et les anticorps anti- kératine (AKA) 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 facteurs rhumatoïdes. 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 profilaggrine des cellules épithéliales (**Korganow et al., 2002**).

- Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :

Les antigènes correspondants sont des enzymes caractéristiques des granules primaires ou secondaires des lysosomes et des monocytes. L'antigène qui prédomine parmi les cibles des CANCA est la protéinase 3.

L'antigène dominant reconnu par les PNCA est la myéloperoxydase. Au cours de la maladie de Wegener, la sensibilité moyenne des CANCA est de 66% et la spécificité de 99% (**Korganow et al., 2002**).

Dans les autres vascularités, il s'agit plutôt de PANCA que de CANCA. 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 PR avec vascularités, des GN extra- capillaires (**Korganow et al., 2002**).

- Anticorps anti-mitochondries :

La cirrhose biliaire primitive n'a pas le monopole des anticorps anti mitochondries. Ce sont les anticorps anti-mitochondries de type II qui sont le plus spécifiques de CBP. L'antigène Correspondant est le pyruvate déshydrogénase (**Korganow et al., 2002**).

- Anticorps anti gliadine :

Les anticorps anti gliadine évoquent la maladie cœliaque et la dermatite herpétiforme. Anticorps anti- thyroïde la maladie de Basedow est caractérisée par des anticorps anti-récepteur de TSH.

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**).

- Anticorps anti-neurone :

Des anticorps dirigés contre la myéline ou des structures de la myéline peuvent être retrouvés Au cours de poly neuropathies auto-immunes (anticorps anti-MAG, anti-GM1). D'autres auto-anticorps peuvent être mis en évidence dans des manifestations neurologiques paranéoplasiques (**Korganow et al., 2002**).

➤ **Autres anomalies biologiques retrouvées au cours des MAI :**

**a. L'existence d'une réaction inflammatoire est fréquente.**

**b- Anomalies des immunoglobulines :**

Les hyper agammaglobulinémies poly clonales touchant tous les isotypes, accompagnent presque toutes les situations inflammatoires aiguës ou chroniques. Elles sont particulièrement fréquentes et importantes (surtout pour les IgG) au cours du lupus systémique et du syndrome de Sjögren, traduisant une activation importante des lymphocytes B dans ces 2 pathologies.

Une hyper- agammaglobulinémie poly clonale de type IgM est fréquente au cours de la cirrhose biliaire primitive. Les hyper- agammaglobulinémies monoclonales doivent faire rechercher un syndrome lympho-prolifératif qui peut par ailleurs se compliquer de manifestations auto-immunes (**Korganow et al., 2002**).

#### **c- Cryoglobulines :**

Les cryoglobulines sont des Ig sériques qui précipitent au froid mais se redissolvent au chaud.

Des précautions s'imposent pour le prélèvement et l'acheminement de l'échantillon avec une température la plus proche de 37 °C. Se sont ensuite recherchées à intervalle Régulier, à 4°C, jusqu'à 7 jours. On les sépare en cryoglobulinémies de type I, constituées d'une Ig Monoclonale de type II, comprenant une Ig monoclonale (souvent un FR IgM monoclonal), de type III mixtes poly clonales.

Les cryoglobulinémies peuvent se compliquer de manifestations de vascularité par dépôts de complexes immuns. Elles peuvent survenir au cours de MAI (type III), de situations infectieuses, dont l'hépatite C (type II et III) ou au cours d'hémopathies malignes (avec presque toujours un composant monoclonal) (**Korganow et al., 2002**).

#### **d- Anomalies du complément :**

Les hyper-complémentémies relèvent de l'inflammation ou de nombreuses fractions du complément se comportent comme des protéines de la phase aiguë.

Cette augmentation du taux du complément dans le sérum n'a pas d'autre signification et peut s'observer dans la plupart des maladies systémiques, comme dans la plupart des maladies infectieuses

Des déficits congénitaux de tous les composants de la voie classique ont été décrits. Les déficits en C2 ou en C4 sont associés à une augmentation de fréquence des lupus systémiques (50% des sujets atteints de déficit homozygote en C2 développent un lupus ou une maladie apparentée, la fréquence des déficits hétérozygotes en C2 pour les sujets lupiques est de 6% versus 1% dans la population générale).

Ces déficits se manifestent par une diminution de profondeur variable du CH50 en dehors des poussées et existent le plus souvent pour d'autres membres de la famille. Des déficits

acquis par consommation des différents composants existant dans le LED, les vascularités en poussées les cryoglobulinémies (**Korganow et al., 2002**).

## **7. Principes thérapeutiques au cours des MAI :**

Le traitement des maladies auto-immunes a plusieurs objectifs :

- prévenir les poussées de la maladie.
- s'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales.
- préserver l'insertion socioprofessionnelle et guérir la maladie tout en évitant les effets indésirables des traitements (**Sophie et al., 2007**).

Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points :

- supprimer les auto-AC pathogènes (plasmaphérèse).
- moduler l'activation des lymphocytes.
- la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine (IMUREL®) ou le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) et de façon plus subtile, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation par exemple en inhibant l'action cytotoxique du TNF $\alpha$  par des anticorps anti-TNF $\alpha$  ou en bloquant les lymphocytes  $\beta$  par des anti-CD20) (**Sophie et al., 2007**).

### **a- Corticoïdes :**

Les corticoïdes sont anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et inducteurs d'apoptose. La corticothérapie dans les maladies auto-immunes peut être administrée en bolus jusqu'à 1g de méthylprednisolone 3 jours de suite, ou par voie orale de 0,5 à 2 mg/kg/j. Méthylprednisolone où prédisons sont en général les molécules employées.

Dans certains cas, la dexaméthasone peut être utilisée soit à des doses fortes sur 4 jours, par voie orale, en équivalence de bolus intraveineux, soit à de petites doses pour la femme enceinte lorsque l'on vise un effet fœtal, la dexaméthasone étant le corticoïde qui passe le mieux la barrière placentaire (ex : traitement du purpura idiopathique d'une femme enceinte, pour essayer d'influencer également le taux de plaquettes fœtales) (**Hayder. 2011**).

Les effets délétères des corticoïdes sont nombreux :

- syndrome cushingoïde.
- surcharge hydrosodée avec possible HTA.
- hypokaliémie.
- intolérance au glucose, diabète induit.
- majoration de lésions ulcéreuses gastriques.
- ostéoporose.
- déficits immunitaires secondaires.
- ostéonécrose.
- cataracte.
- acné, atrophie cutanée.
- troubles psychiatriques.

Leur indication au long cours doit toujours être très pesée et très surveillée, l'utilisation de bolus avec une corticothérapie plus faible inter-cure permet parfois de limiter certains effets secondaires (rétention hydro sodée, prise de poids) (**Hayder. 2011**).

#### **b- Les échanges plasmatiques :**

Les échanges plasmatiques ou plasmaphèreses consistent à épurer le sérum du patient de ses Anticorps, en le remplaçant progressivement par un soluté de remplissage (Albumine humaine, plasma frais, solutés macromoléculaires), ils doivent être réservés aux MAI cliniquement graves où la présence d'un anticorps pathogène est prouvée ou très fortement suspectée (**Hayder. 2011**).

En pratique, leur utilisation peut concerner les crises aiguës thyrotoxiques, myasthénies, les cryoglobulinémies, les atteintes neurologiques périphériques avec mise en évidence d'AC anti-neurones, les vascularités ou les lupus échappant aux autres modalités thérapeutiques.

Leur intérêt a beaucoup diminué depuis l'utilisation des Ig Polyvalentes leurs limites sont la tolérance hémodynamique, mais celle-ci est bonne le plus souvent et leur faculté

d'épuration d'autres facteurs plasmatiques « utiles », en particulier de la coagulation (Korganow *et al.*, 2002).

**c- Les immunosuppresseurs :**

- **La cyclosporine A (NEORAL®):**

Cette substance initialement connue antifongique a révélé d'excellentes propriétés immunosuppressives. Son mécanisme d'action est sélectif et réversible vis à vis des lymphocytes T activés, en particulier les lymphocytes T CD4+. La cyclosporine A se lie à des récepteurs intracitoplasmiques, les cyclophilines, de la famille des immunophilines (Sophie *et al.*, 2007).

Le complexe cyclosporine A/cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine qui est une phosphatase activatrice d'un facteur de transcription appelé NFATc. Il en résulte un blocage de la transcription des gènes de l'interleukine 2 et d'autres cytokines (Sophie *et al.*, 2007).

Le métabolisme de la cyclosporine est très variable d'un sujet à un autre ce qui conduit à ajuster les doses (en fonction du résultat du dosage sérique) pour chaque patient. Cette molécule est très souvent utilisée dans la prévention du rejet de greffe allogénique.

Elle peut être utilisée dans les myosites inflammatoires en cas d'échec des corticoïdes, des immunoglobulines et du méthotrexate (Sophie *et al.*, 2007).

- **Le méthotrexate :**

Le méthotrexate est un inhibiteur du métabolisme des purines. Il est utilisé à faibles doses (10 à 15 mg une fois par semaine) en traitement de polyarthrites d'autres origines, de maladies inflammatoires du tube digestif par exemple.

Son mode d'action n'est pas parfaitement connu mais passe par un effet anti-inflammatoire puissant. Il a des effets indésirables des cytotoxiques, présente une toxicité digestive assez importante, peut entraîner des atteintes pulmonaires à type de pneumopathie interstitielle, et des atteintes hépatiques (Hayder. 2011).

- **L'azathioprine :**

L'azathioprine bloque la formation des purines. Son action s'exerce principalement sur les lymphocytes T (**Sophie et al ., 2007**).

Elle est utilisée surtout dans les formes cortico résistantes ou cortico-dépendantes afin de réduire la posologie des corticoïdes et les risques de la corticothérapie au long cours, à la dose de 1.5 mg/kg/j à 3 mg/kg/j. Les effets secondaires peuvent être un macrocyte isolée, des cytopénies, une atteinte hépatique, une intolérance cutanée (**Korganow et al ., 2002**)

- **Le mycophénolatemofétil :**

L'acide mycophénolique inhibe la prolifération lymphocytaire et la synthèse d'anticorps en intervenant également dans le métabolisme des purines. Il est par ailleurs directement anti-Inflammatoire (**Korganow et al.,2002**).

Il est surtout utilisé dans la prévention des rejets de greffe mais est en cours d'essai à doses plus faibles dans des glomérulonéphrites lupiques résistantes. Il a beaucoup d'effets secondaires aux doses utilisées dans les protocoles de greffes (**Korganow et al., 2002**)

- **Le cyclophosphamide (ENDOXAN®) :**

C'est un agent alkyle formant des liaisons covalentes au niveau de l'ADN et conduisant à la mort des cellules en division. Son action se fait essentiellement sur les lymphocytes B (suppression de la production d'anticorps) et sur les lymphocytes T CD8+

Il est indiqué dans le traitement de certaines formes graves de lupus systémique et de certaines vascularités systémiques comme la granulomatose de Wegener ou la périarthrite noueuses. Son efficacité est obtenue rapidement vers la deuxième semaine (**Sophie et al., 2007**).

- **Léflunomide ARAVA® :**

Il est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (**Hayder. 2011**)

- **Rituximab (MABTHERA®) :**

C'est un anticorps monoclonal anti-CD20, molécule membranaire du lymphocyte B. Sa fixation entraîne une destruction du Lym B et une déplétion rapide et prolongée des Lym B ainsi que de leur production d'Ig .

Malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché, lerituximab est utilisé dans les anémies hémolytiques auto-immunes, le purpura thrombopénique auto-immun, le lupus grave réfractaire, les cryoglobulinémie et dans certaines vascularités à ANCA. (**Sophie et al., 2007**).

- **La ciclosporine :**

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant, inhibant l'activation lymphocytaire T. (**Korganow et al., 2002**).

Elle n'a donc pas d'action toxique sur l'hématopoïèse. Les doses utilisées sont comprises en général entre 3 et 5 mg/kg. Elle est plutôt préconisée dans les MAI chroniques résistantes après d'autres immunosuppresseurs, en particulier l'azathioprine. Ses effets secondaires sont nombreux, pour les plus fréquents :

- ✓ néphropathie multifactorielle (tubulointerstielle et vasculaire) quasi constante pour des doses supérieures à 5 mg/kg.
- ✓ HTA
- ✓ tremblements
- ✓ hypertrichose.

**d- Les immunomodulateurs :**

- **Les immunoglobulines intraveineuses :**

Après la mise en évidence de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun, leur effet bénéfique s'est étendu à d'autres maladies auto-immunes. (**Sophie et al., 2007**).

Elles sont utilisées dans la myasthénie, les poly myosites, les dermatopolymyosites, le lupus et les anémies ou thrombopénies auto-immunes. Les mécanismes d'action de ce traitement sont multiples et pas toujours bien prouvés.

- **Les anti-TNF $\alpha$  :**

Trois molécules sont disponibles sur le marché : infliximab (REMICADE®), et adalimumab (HUMIRA®) qui sont des anticorps monoclonaux chimériques anti-TNF $\alpha$  et de l'etanercept (ENBREL®) qui est une molécule chimère constituée d'un fragment FC d'IgG humaine associée au récepteur soluble du TNF $\alpha$  (**Sophie et al., 2007**).

Ces molécules bloquent l'effet du TNF $\alpha$  en neutralisant le TNF $\alpha$  soluble et/ou en empêchant sa fixation sur son récepteur.

Les anti-TNF $\alpha$  sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, dans les formes sévères de maladie de Crohn, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite chronique juvénile ou de rhumatisme psoriasique. (**Sophie et al ., 2007**).

#### **Autres modalités thérapeutiques utilisées dans les MAI :**

Par choix, nous n'avons pas détaillé les traitements par antipaludéens de synthèse, anti-Inflammatoires non stéroïdiens, colchicine, disulone, salazopyrine. .

##### ❖ Les immunoglobulines polyvalentes :

Il s'agit d'une thérapeutique hospitalière très coûteuse avec administration par voie intraveineuse, le plus souvent plusieurs jours de suite d'immunoglobulines humaines poêlées.

Ce traitement a des indications précises dans des MAI avec AC pathogènes. Il est également utilisé dans un certain nombre d'essais cliniques. Le mécanisme d'action des Ig. Ainsi administré reste inconnu : trappage d'AC Pathogènes, immuno-modulation directe des cellules auto-réactives.

En dehors de son coût, il expose à une contamination virale très faible compte tenu des techniques d'inactivation utilisées mais théorique réelle en particulier vis à vis d'agents pathogènes inconnus.

##### ❖ Les anticorps monoclonaux, les récepteurs solubles de cytokines :

Dans les années à venir, d'autres anticorps monoclonaux testés chez l'animal pourraient faire leur apparition afin de cibler directement certains contingents cellulaires du système immunitaire ou la coopération intercellulaire. (**Korganow.et al ,2002**).

**Conclusion :**

Les MAI surviennent lorsque les auto-Ag du fait d'une infection virale, d'un contexte inflammatoire, d'une anomalie des systèmes de régulation, sont présentées par des cellules présentatrices d'Ag qui vont ainsi pouvoir stimuler les Lym auto réactifs.

Même si la connaissance actuelle des mécanismes physiopathologiques divers impliquant des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux reste en cor imparfaite, elle a permis le développement de nouvelles voies thérapeutiques.

Importance de la recherche d'auto-anticorps spécifiques ou évocateurs de la maladie dans le diagnostic et le suivi de la recherche thérapeutique axée sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre des molécules spécifiques des LT ou des LB ou contre des substances pro inflammatoires produites par les cellules du système immunitaire.

## Référence bibliographique

- Bonnotte, B. (2010).** Physiopathologie des maladies auto-immunes. *J. Elsevier Masson* ;  
**14** :292–295.
- Brand, D.D., Kang, A.H., Rosloniec, E.F. (2003).** Pathogenesis auto immunity . *Springer  
Semin Immunopathol* ; **25** : 3-18 .
- Brennan, F.M., Maini, R.N., Feldmann, M. (1998).** Role of pro-inflammatory cytokines in.  
auto immunity .*Springer Semin Immunopathol*; **20**: 133-147.
- Burmester, G.R., Pezzutto, A. (2000)** atlase de poche en *Immunologie* Achevé d'imprimer  
par Corlet, Imprimeur, S A 14110 Condé-sur-Noireau (France) N° d'Éditeur 10532 - N°  
d'Imprimeur 50824 - Dépôt légal novembre *Imprimé en U.E.*
- Caillat-Zucman, S. (2006).** Physiopathologie de l'auto immunité. *Nat Rev Immunol* ; **3** :145-  
148.
- Cho, Y.G., Cho, M.L., Min, S.Y., Kim, H.Y. (2007).** Autoimmunity in a mouse model of  
human auto immunity . *Autoimmun Rev* ; **7** : 65-70 .
- Defrauco, A., Lockley, R., Robertson, M. (2009).** Immunité: La réponse immunitaire et les  
maladies infectieuses et inflammatoires. (De Boeck Université eds) .Paris. 298 pages.
- Haeney, M., Chapei, H., Misbah, S., Snodem, N. (2004).** Immunologie clinique. (de  
boeck. édition).Paris. *Chap. 5* .475 pages.
- Hayder, M. (2011).** Utilisation d'un Dendrimère Phosphoré comme une Nouvelle Approche  
Thérapeutique de l'auto immunité, l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, Doctorat  
d'Université en Immunologie. p35.
- Klareskog, L., Catrina, A.I., Paget, S. (2009).** Auto immunity. *Lancet* ; **373** : 659-672.

- Korganow, A. S., Pasquali, J.L., Martin, T. (2002).** Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Nat Rev Immunol* ; **23** : 53-84.
- Kinda, T., Galdsby, R., Osborne, B. (2008).** Immunologie. (Dunod eds).Paris. 675 pages.
- Lucience, C.H., Jean-François, B. (2012).** Immunologie 6<sup>ème</sup> édition. (Brigitte peyrot eds).Paris .467pages.
- Lydyard, P., Farger, M., Whelan, A. (2002).** L'essentiel en immunologie. Berti édition Paris .381 pages.
- Miroslav, F.,Rovensky, J., Matha,V., Roux, H. (2002).** Dictionnaire d'immunologie. (Dictionary of immunology edcs).Paris.244 pages.
- Pierre, M. (2004).** Pathologies auto-immunes. *La revue du praticien* ; **54** : 2191-2193.
- Parham, P.,(2003).**Le système immunitaire.(De boeck Université eds).Paris.371 pages.
- Ranklin, S.Y., Holman, H. R., Muller-Eberhard, H. J., Kunkel, H. G. (1997).** "An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with auto immunity ." *J Exp Med*; **105**(5): 425-38.
- Roitt, I.,Rabson , A., (2002).**Immunologie médicale.(maloine eds). Paris.263 page.
- Sophie, D.J., Brigitte, G., Jacques, S. (2007).** Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement. Faculté de Médecine de Marseille (116) in Module 8 ; 23 : 17-18.



## Les sites web

[1] Anonyme (2011). Physiopathologie auto immune . <http://Imm.univ.lyon1fr/internat/download/item%20116%20%PDF> (Consulter le 20/3/2014).

[2] Anonyme (2012). Immuno 3-physiopathologie de l'auto immune. [http:// Cours L3 Bichat 2012-2013 weebly cour/up loads /9/6/0/7/9607940/ue5](http://Cours.L3.Bichat.2012-2013.weebly.com/uploads/9/6/0/7/9607940/ue5) (consulter le 4/04/2014).

[3] Anonyme (2008). Auto immunité. [http://Umf.vf.univ -Nantes .Fr./rhumato13/site/Html/cours.pdf](http://Umf.vf.univ-Nantes.Fr/rhumato13/site/Html/cours.pdf) (consulter le 25/ 4/2014).

## 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 sont la troisième cause de mortalité dans les pays développés et sont classées en deux groupes : les maladies spécifiques d'organe et non spécifiques d'organe (systémiques).

Il existe une série de facteurs environnementaux (infections, médicaments, rayons UV ... etc) et facteurs génétiques liés à l'hôte qui ont un impact déterminant sur la programmation précoce de l'auto-immunité. Il est important d'identifier ces facteurs et d'en savoir plus sur leurs mécanismes d'action.

La nouvelle perspective thérapeutique comme l'immunosuppression et l'anticorps anti idiotypique sont utilisés d'anticorps dirigés contre des molécules spécifiques des lymphocytes T ou des lymphocytes B ou contre des substances pro-inflammatoires produites par les cellules du système immunitaire.

**Mot clés :** Auto-immunité , pathologie auto immune.

## Abstract

Autoimmunity can appear at any age for life. Some signs of autoimmunity may occur very early in life.

Autoimmunity is the breakdown of tolerance mechanisms leading to the pathogenic action of the immune system against natural constituents of the body and the appearance of a disease called auto immune.

Autoimmune diseases are the third leading cause of death in developed countries are classified into two group: organ specific diseases and non -organ-specific (systemic) ,There are a number of environmental factors (infections, drugs , UV rays .... ext) and genetic factors related to the host that have a significant impact on the early programming of autoimmunity . It is important to identify these factors and learn more about their mechanisms of action.

The new therapeutic applications such as immunosuppression and idiotypic antibodies are used directed against antibodies specific molecules of T lymphocytes or B lymphocytes or against pro-inflammatory substances produced by cells of the immune system. .

**Key words :** Autoimmunity , pathology auto immune

## الملخص

يمكن ظهور أمراض المناعة الذاتية في أي مرحلة من حياة الإنسان. فبعض أعراض المناعة الذاتية قد تظهر في وقت مبكر جدا.

المناعة الذاتية هو انهيار آليات التسامح المناعي التي تؤدي إلى العمل الممرض للجهاز المناعي ضد المكونات الطبيعية للجسم. مما يؤدي إلى ظهور مرض يسمى المناعة الذاتية.

تعد أمراض المناعة الذاتية كالثالث سبب قد يؤدي إلى الموت في الدول المتقدمة يتم تصنيفها إلى مجموعتين :  
أمراض نوعية للأعضاء و غير نوعي للأعضاء (جهازية) .

هناك عدد من العوامل البيئية ( الالتهابات، و الأدوية، والأشعة فوق البنفسجية... الخ ) وعوامل وراثية مرتبطة بالمرض قد يكون لها تأثير كبير على البرمجة في وقت مبكر للمناعة الذاتية ومن المهم تحديد هذه العوامل ومعرفة المزيد عن آليات عملها.

تستخدم تطبيقات علاجية جديدة مثل كبت المناعة و اختلاف الأنماط الذاتية للأجسام المضادة الموجهة ضد الجزيئات النوعية للخلايا للمفاوية التائية والبائية أو ضد العناصر المحرزة للالتهاب التي يتم إنتاجها من طرف خلايا الجهاز المناعي.

**الكلمات المفتاحية:** المناعة الذاتية, الآليات المرضية للمناعة الذاتية

# **Glossaire**

**Anémie hémolytique auto immune :** Maladie auto immune dans laquelle la production d'anticorps réagissant avec les globules rouges conduit à l'élimination prématurée des globules rouges par les macrophages ou par lyse via les compléments (**Robertson.2009**).

**Délétion clonale :** élimination des lymphocytes immunitaires qui se lient aux antigènes du soi .la délétion clonale est le mécanisme principal de la tolérance au soi (**Parham . 2003**) .

**Diabète sucré insuline dépendant ( DSID) :** Une maladie auto immune d'itiologie multifactorielle , dont la caractéristique anatomique est l'infiltration des ilots de langerhans par des cellules T, et la destruction progressive des cellules B produisant l'insuline par l'intermédiaire des cellules T L'évolution de la malade peut être relentie par un traitements précoce à la ciclosporine A. des auto anticorps contre l'insuline et les cellules des ilots sont présents dans la circulation ( **Roitt et rabson . 2002**).

**Fas :** Membre de la famille des récepteurs du TNF qui, exprimée par certains types de cellules les sensibilise à l'action létale de cellules exprimant le ligands de Fas, un membre de famille protéine du TNF (**Parham , 2003**).

**HLA :** antigènes d'histocompatibilité, Ce sont les produits du complexe majeur d'histocompatibilité. Ils sont classés en par leur structure et leur fonction : classe I et classe II (**Miroslav et al ., 2004**).

**Hépatite auto immune :** se développe la plupart du temps chez les femmes jeune, elle se traduit par une faiblesse, une sensation d'épuisement, une perte d'appétit, des douleurs épigastriques. Le mécanisme pathologique est la présentation de l'auto antigène par les cellules présentatrices : cellules de kupfer et des hépatocytes intrinsèques. Les cellules helper activent et initient la cascade des réactions immunologiques par le tissu des cytokines. Les Lym TH2 augmentent la production d'anticorps par les Lym B, les Lym TH1 activent les macrophages. Ces mécanismes peuvent être humoraux, la plupart des lésions anatomopathologiques dans hépatite auto immune intéressants le foie (**Miroslav et al ., 2004**).

**Immunofluorescence :** Capacité de certaines molécules d'absorber la lumière ou une autre énergie et de l'irradier sous la forme d'une photo .Ces technique sont utilisées en histochimie et en immun analyse .Avec des anticorps marqués par fluorescence, les antigènes correspondants peuvent être localisés sur le corps histologiques car les complexes immuns, émettent une fluorescence, et peuvent être observés au microscope par fluorescence. Le même principe est appliqué aux dosages immuns par fluorescence.

**Lupus érythémateux disséminé (LED) :** Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune inflammatoire systémique non spécifique d'organe, multifactorielle. La fréquence de la maladie varie selon les ethnies, avec une fréquence plus grande chez les Noirs et les Asiatiques que chez les Blancs caucasiens. Est une maladie à complexe immune la plus répandu dans les pays développés pour des raisons inconnues il affecte 10 fois les femmes que les hommes (**Lucienne et Jean, 2012**).

**Maladie de Basedow :** Maladie auto immune dans laquelle des anticorps contre le récepteur de la thyroïdine et causent une surproduction d'hormone thyroïdienne et les symptômes D'hyperthyroïdie (**Parham . 2003**).

**Myasthénie :** maladie auto immune dans laquelle des auto anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine sur les cellules musculaires striées bloquent la transmission des signaux passant du nerf au muscle aux jonctions neuromusculaires, ce qui conduit à une faiblesse musculaire progressive et finalement à la mort (**kindt et al ., 2008**).

**Polyarthrite rhumatoïde :** Maladie Auto immune commune, affectant principalement les femmes âgées de 40 à 60 ans, provoquant une inflammation chronique de l'articulation (**kindt et al ., 2008**).

**Récepteurs du complément ou CR :** Protéine de surface de diverse types cellulaires qui reconnaissent et fixent des protéines du complément liées aux antigènes. Les récepteurs des compléments sur les phagocytes facilitent l'ingestion des pathogène recouverts de complément, sont comprennent CR1, CR2, CR3, CR4 et le récepteur pour C1q (**Parham. 2003**).

**Sélection positive:** Processus qui déroule dans le thymus et qui sélectionne des cellules T immatures dont les récepteurs reconnaissent les antigènes peptidiques présentés par les molécules CMH du soi. Seules les cellules sélectionnées positivement peuvent continuer leur maturation (**Parham .2003**).

**Sélection négative :** Processus qui déroule dans le thymus par lequel les cellules T en voie de différenciation et reconnaissant des antigène du soi meurent par apoptose (**Parham . 2003**) .

**Sclérose en plaque :** Une maladie problèmes auto immune dans laquelle d'attaque immunitaire des gaines de myéline entour aux les axones neuronaux de le système nerveux central même a une maladie neurologique (**Robertson.2009**).

**Souris diabétiques non obèse (NOD) :** Souris d'une souche consanguine qui développe spontanément et avec une fréquence élevée un diabète auto immune, chez les souris NOD au moins 20 loci contribuent au développement spontané du diabète qui est provoqué par une réponse à cellules T qui détruit les cellules bêta des îlots pancréatique (**Robertson.2009**).

**Thyroïdite d'Hashimoto :** Maladie auto immune caractérisé par des taux élevés et persistants d'anticorps contre des antigènes thyroïdiens. Ces anticorps recrutent les cellules NK dans la thyroïde, ce qui entraîne des lésions et de l'inflammation (**Parham , 2003**).

**Teste VDRL :** Cet examen de laboratoire détecte des anticorps dirigés contre des antigènes non tréponémiques appelés cardiolipines, ce qui en fait donc un test non spécifique, contrairement au TPHA. Les causes de faux positif sont : la grossesse, des maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde), certains médicaments, certaines infections bactériennes (lèpre...) ou virales (mononucléose...) . Par contre le VDRL est utile dans le suivi du traitement car il est le seul à régresser à la guérison.

**Waller rose** (réaction de) (anglais .variable région) : Réaction de détection du facteur rhumatoïde dans le sérum, basée sur l'agglutination d'hématies de mouton (ou d'homme) préalablement soumises à l'action d'une dose sub agglutinante de sérum de lapin immunisé contre ces hématies. (**Lucienne et Jean .2012**).