

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De l'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie, Sciences De La Terre Et De L'univers



Mémoire En Vue De L'obtention Du Diplôme De Master

- ❖ **Domaine:** Sciences De La Nature Et De La Vie
- ❖ **Filière:** Biologie
- ❖ **Spécialité/Option:** Immunologie Appliquée
- ❖ **Département:** Biologie

THEME

**PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES: ASPECT, EPIDEMIOLOGIQUES,
DIAGNOSTIQUES, PRINCIPES DU TRAITEMENT.**

**Présenté Par: MEHIDA CHAHIRA
MELAIKIA NAHLA
HADJI YACIN**

Devant Le Jury Compose De:

**Président: Mr HEMISSI
Examineur: Md BOUKEMARA
Encadreur: Md SANSRI SORAYA
Membre: Md BENDJEDOU
Membre: Md KAIDI
Membre: Ms YOUNSI**

**Université de Guelma
Université de Guelma**

Juin 2017

République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De l'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie, Sciences De La Terre Et De L'univers



Mémoire En Vue De L'obtention Du Diplôme De Master

- ❖ **Domaine:** Sciences De La Nature Et De La Vie
- ❖ **Filière:** Biologie
- ❖ **Spécialité/Option:** Immunologie Appliquée
- ❖ **Département:** Biologie

THEME

**PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES: ASPECT, EPIDEMIOLOGIQUES,
DIAGNOSTIQUES, PRINCIPES DU TRAITEMENT.**

**Présenté Par: MEHIDA CHAHIRA
MELAIKIA NAHLA
HADJI YACIN**

Devant Le Jury Composé De:

**Président: Mr HEMISSI
Examineur: Md BOUKEMARA
Encadreur: Md SANSRI SORAYA
Membre: Md BENDJEDOU
Membre: Md KAIDI
Membre: Ms YOUNSI**

**Université de Guelma
Université de Guelma**

Juin 2017

LE RESUME

➤ Le résumé en Français :

Le système immunitaire permet de protéger l'organisme contre des corps étrangers: bactéries, virus, tout en n'agissant pas sur les cellules de l'organisme qu'il reconnaît comme lui appartenant. Dans le cas d'une maladie auto-immune, les mécanismes de tolérance sont défaillants, et des anticorps vont attaquer les propres cellules de l'organisme : on les appelle des auto-anticorps, qui vont engendrer une pathologie auto-immune. L'apparition de maladies auto-immunes est liée à différents facteurs et causes tels que l'hérédité, le sexe, l'environnement, les infections (virales) ou encore l'âge. Ces facteurs peuvent être combinés. Le diagnostic repose notamment sur la recherche d'auto-anticorps spécifiques devant des signes cliniques évocateurs. Des examens complémentaires seront également prescrits, variables en fonction des pathologies rencontrées, notamment les maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Le point commun est la possibilité de retrouver, dans un prélèvement sanguin, des auto-anticorps spécifiques d'une maladie. Leur traitement va également varier selon les maladies. D'une manière générale, les corticoïdes ou les immunosuppresseurs sont utilisés sur de longues périodes. Ils doivent cependant être administrés sous surveillance biologique et avec précaution, afin de ne pas laisser l'organisme sans défense.

Les mots clés: Auto-immunité, auto anticorps.

LE RESUME

➤ **Le résumé en Anglais:**

The immune system protects the body against foreign bodies: bacteria, viruses, while not acting on the cells of the organism that it recognizes as belonging to it. In the case of an autoimmune disease, tolerance mechanisms are failing, and antibodies will attack the body's own cells: they are called autoantibodies, which will generate an autoimmune pathology. The appearance of autoimmune diseases is linked to various factors and causes such as heredity, sex, environment, infections (viral) or age. These factors can be combined. The diagnosis is based in particular on the search for specific auto-antibodies before evocative clinical signs. Complementary examinations will also be prescribed, varying according to the pathologies encountered, in particular organ-specific autoimmune diseases. The common point is the possibility of finding, in a blood sample, auto-antibodies specific to a disease. Their treatment will also vary according to disease. In general, corticosteroids or immunosuppressant's are used for long periods. They must, however, be administered under biological monitoring and with caution, in order not to leave the organism defenseless.

The keywords: autoimmunity, autoantibody

LE RESUME

الخلاصة بالعربية:

جهاز المناعة يحمي الجسم ضد الأجسام الغريبة: البكتيريا والفيروسات، في حين هذه الأخيرة لا تعمل على خلايا الجسم الذي تنتمي إليه. في حالة وجود أمراض المناعة الذاتية، تفشل آليات التسامح، حينها الأجسام المضادة تهاجم خلايا الجسم نفسه وتسمى الأجسام المضادة الذاتية، والتي سوف تولد أمراض المناعة الذاتية. يرتبط ظهور أمراض المناعة الذاتية لمختلف العوامل والأسباب مثل الوراثة والجنس والبيئة، والالتهابات (الفيروسية) أو السن. هذه العوامل يمكن ان تكون مشتركة. التشخيص يستند في المقام الاول على البحث عن الأجسام المضادة المحددة من قبل علامات سريرية. سيتم الشروع الى اختبارات إضافية، متغيرة وفقا للمرض، بما في ذلك أمراض المناعة الذاتية ذات هيئة محددة. والقاسم المشترك هو القدرة على العثور على الاجسام المضادة المحددة للمرض، في عينة الدم، . وعلاجها أيضا يختلف حسب اختلاف نوع المرض المناعي. بشكل عام، يتم استخدام الكورتيزون أو مناعة على مدى فترات طويلة. ومع ذلك، فإنها يجب أن تدار في الرصد الحيوي وبعناية، حتى لا تترك الجسم عاجز.

الكلمات الرئيسية: المناعة الذاتية، الأجسام المضاد.

REMERCIEMENT ET DEDECACE

INDEX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LES ABREVIATIONS

GLOSSAIRE

INTRODUCTION GENERAL

CHAPITRE N° I

CHAPITRE N° II

CHAPITRE N° III

CHAPITRE N° IV

CHAPITRE N° V

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LE RESUME

DEDICACE

Je Dédie Ce Mémoire A :

Mes Chères Parents, Surtout A Mon Père L'homme Le Plus Chère Dans Ma Vie Que Nulle Dédicace Ne Puisse Exprime Mes Sincères Sentiment, Et Qui Je Voulais Sa Présence A Cote De Moi Et Qui A Toujours Voulu Voir Ces Moments.

A Ma Mère Bien Aimée Pour Leur Patience Illimité, Et Leur Encouragement Contenu, Leur Aide En Témoignage De Mon Profond Amour Et Respect Pour Leur Grand Sacrifices.

A Mes Chères Frères, Azzedine Et Nabil Sur Debout A Côté De Moi.

A L'homme Le Plus Chère De Mon Cœur, Mon Fiancée Yousef Pour L'aide Et Le Soutien.

A Ma Tente Fairouz (Louza) Qui A Tout Le Crédit A Mon Arrivée Ici.

A Mon Oncle Youcef Que Je Considéré Comme Le Second Mon Père.

A Ma Chère Grand-Mère (Mama Malika)

A Tout Ma Famille Surtout Mes Tentés Et Leurs Enfants Et Leurs Maris.

A Mes Amie Surtout: Maroua, Samar, Selma.

A Mes Collègues De L'université: Naha, Sara, Yacine.

A Tous Mes Professeur, Et Tout Personne Qui M'a Aidé Dans Ce Mémoire.

❖ MEHIDA CHAHIRA



DÉDICACE

Je Dédie Ce Travail :

*A Dieu Le Tout Puissant De M'avoir Donné Le Courage, La Santé, Et M'a Accordé
Son Soutien Durant Les Périodes Les Plus Difficiles. A Mon Père Pour Son Soutien*

Et Son Engagement A Mon Succès,

*A Ma Mère Qui M'a Soutenue Durant Mes Etudes Et Ne M'a Jamais Privée De
Son Amour, De Son Attention Et De Ses Encouragements, A Toi Maman Je Dédie*

*Ce Travail. A Mes Sœurs Et Mon Frère A Mon Fiancé Qui Etait Toujours Avec
Moi A Toute Ma Famille A Tous Mes Amis Et Amies. Et A Tous Ceux Qui M'ont*

Aidé



❖ MELAIKIA NAHLA



REMERCIEMENTS

Avant Tout Nous Rendrons Grâce A Dieu Le Tout Puissant Qui Nous A Donné La Volonté Et La Force Pour Réaliser Ce Travail.

Nous Remercions Ms Hemissi A. (Professeur A L'université De Guelma), Qui Nous A Fait L'honneur De Présider Le Jury, Et Sans Oublier Madame Boukamara H. (Professeur A L'université De Guelma), Pour Nous Avoir Fait L'honneur De Juger Ce Travail.

Nous Remercions Aussi De Fond Du Cœur Notre Encadreur Madame Sansri Soraya (Professeur A L'université De Guelma) Pour Sa Disponibilité Et Pour Tous Les Efforts Qu'elle A Fourni Afin De Nous Aider A Réaliser Notre Travail De Recherche Avec Plaisir.

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



SOMMAIRE

❖ LISTE DES FIGURES.....	
❖ LISTE DES TABLEAUX.....	
❖ LISTE DES ABREVIATIONS.....	
❖ GLOSSAIRE.....	

INTRODUCTION GENERALE

I. INTRODUCTION GENERALE:.....	1
--------------------------------	---

CHAPITRE N° I: MECANISMES FONDAMENTAUX

I. INTRODUCTION:.....	3
II. TOLERANCE IMMUNITAIRE:.....	4
1. SIGNIFICATION ET MECANISMES:.....	4
2. TOLERANCE DE LYMPHOCYTE T :.....	5
2.1. Tolérance central:.....	5
2.2. Tolérance périphérique:.....	7
3. TROIS MECANISMES ADDITIONNELS:.....	8
4. LA DELETION ET L'ANERGIE DES LYMPHOCYTES B:.....	8
4.1. Anergie:.....	9
4.2. Suppression immunitaire par les cellules T régulatrices:.....	10
4.3. Délétion:.....	12
5. TOLERANCE DES LYMPHOCYTES B.....	13
5.1. Tolérance centrale des lymphocytes B.....	13
5.2. Tolérance périphérique des lymphocytes B.....	14
6. L'AUTO-TOLERANCE:.....	14
III. MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION:.....	15
IV. MECANISMES LESIONNELLES DES EFFECTEURS AUTO-IMMUNE:.....	16
1. MALADIES PAR AUTO-ANTICORPS OU AVEC AUTO-ANTICORPS?.....	16
2. LES AUTO-ANTICORPS: DES FACTEURS LESIONNELS MAJEURS:.....	17
2.1. Induction d'une cytolyse de la cellule cible:.....	17
2.2. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible:.....	17
2.3. formation du complexe immun:.....	18
2.4. Composante inflammatoire des maladies auto-immunes:.....	18
3. ROLE DES LYMPHOCYTES T:.....	20

CHAPITRE N° II: ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

I.	INTRODUCTION:	21
II.	INCIDENCE ET PREVALENCE:	22
III.	SEX RATIO:	23
IV.	FACTEURS GENETIQUES:	23
1.	MALADIES AUTO-IMMUNES MULTI GENIQUES:	24
2.	MALADIES AUTO-IMMUNES MONOGENIQUES:	24
V.	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX:	24

CHAPITRE N° III: ASPECTS DIAGNOSTIQUES

I.	INTRODUCTION:	26
II.	DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE:	27
1.	L'AUTO ANTICORPS NON SPECIFIQUES D'ORGANE:	27
1.1.	Les anticorps anti-nucléaires:	27
1.2.	Les anticorps spécifiques d'acides nucléiques et de nucléoprotéines:	28
1.3.	Anticorps anti phospholipides:	29
1.4.	Les facteurs rhumatoïdes:	29
1.5.	Anticorps anti-cytokératine ou anti filaggrine:	30
1.6.	Anticorps anti-mitochondries:	31
1.7.	Anticorps anti-muscles lisses:	31
1.8.	Anticorps anti-microsomes:	31
1.9.	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires:	31
2.	AUTO ANTICORPS ASSOCIES A DES MALADIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANES:	32
2.1.	Auto-anticorps associés à la maladie cœliaque:	32
2.2.	Auto-anticorps associés au diabète:	33
2.3.	Anticorps anti thyroïdiens:	34
2.4.	Auto anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (responsables de la myasthénie):	34
2.5.	Anticorps anti-peau:	34
2.6.	Anticorps anti-estomac:	34
2.7.	Anticorps anti-membrane basale glomérulaire:	34
2.8.	Anticorps antisystème nerveux:	35
III.	DIAGNOSTIC CLINIQUE:	35
1.	CLASSIFICATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES:	35

1.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes:	35
1.2. Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes:	35
2. LES MALADIES AUTO IMMUNE SYSTEMIQUES OU NON SPECIFIQUE D'ORGANE:	
36	
2.1. Lupus érythémateuse aigu disséminé (LED) ou systémique (LES):	36
2.2. Sclérodermie:	38
3. MALADIES AUTO-IMMUNE SPECIFIQUE D'ORGANE:	44
3.1. Les endocrinopathie Dysimmunitaires:	44
3.2. La maladie cœliaque:.....	46
IV. DIAGNOSTIQUE IMMUNOLOGIQUE:.....	51
1. ROLE DES AUTO-ANTICORPS:.....	51
2. LES AUTO-ANTICORPS CIRCULANTS:.....	51
3. INTÉRÊT DE LA RECHERCHE DES AUTO-ANTICORPS:.....	52

CHAPITRE N° IV: PRINCIPES DU TRAITEMENT DES MALADIES AUTO- IMMUNES

I. INTRODUCTION:.....	53
II. LES TRAITEMENTS ACTUELS DES MALADIES AUTO-IMMUNES :	54
1. LES ANTIDOULEURS:	54
2. LES IMMUNOSUPPRESSEURS ET ANTI-IF CORTICOÏDES:.....	54
3. CYCLOPHOSPHAMIDE:	55
4. METHOTREXATE:.....	55
5. LA CICLOSPORINE:	55
6. LA PLASMAPHERESE:.....	56
III. LES BIOTHERAPIES:.....	56
1. IMMUNOGLOBULINES CYTOKINES ET ANTICORPS ANTI-CT:	57
2. ANTI-IL-1:.....	57
3. ANTI-TNF ALPHA:	57
IV. A QUEL NIVEAU DE LA REACTION AUTO-IMMUNE POURRAIT-ON INTERVENIR	
? 58	
1. INHIBITEURS DU LYMPHOCYTE B:.....	58
2. INHIBITEURS DE LA COSTIMULATION:.....	58
3. INHIBITEURS DES LYMPHOCYTES T:.....	59
4. IMMUNO-MODULATION DU RESEAU DES CYTOKINES:	59
5. INHIBITEUR DU COMPLEMENT:.....	59

CHAPITRE N° V: SURVEILLANCE DES MALADIES AUTOIMMUNES

I.	INTRODUCTION:	61
II.	SURVEILLANCE DE LA MALADIE:	61
III.	SURVEILLANCE DU TRAITEMENT:	62
IV.	ÉVALUER LE RETENTISSEMENT SOCIO-PROFESSIONNEL ET PSYCHOLOGIQUE:	

62

CONCLUSION

I.	CONCLUSION	63
❖	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	
❖	RESUME	

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

- ❖ **Fig. 1:** Tolérance centrale des lymphocytes T.
- ❖ **Fig. 2:** Tolérance centrale et périphérique aux antigènes du soi.
- ❖ **Fig. 3:** Anergie des lymphocytes T.
- ❖ **Fig. 4:** Suppression des réponses immunitaires par les lymphocytes T.
- ❖ **Fig. 5:** Tolérance périphérique des lymphocytes B.
- ❖ **Fig. 6:** Lupus, érythème malaire.
- ❖ **Fig. 7:** La polyarthrite rhumatoïde.
- ❖ **Fig. 8:** La stratégie de la biothérapie.

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

- ❖ **Tab. 1:** Auto-AC naturels, auto-AC pathologiques.
- ❖ **Tab. 2:** Maladies auto-immunes et mécanismes physiopathologique impliqués.
- ❖ **Tab. 3:** Prévalence des principales MAI (pour 105 habitants)
- ❖ **Tab. 4:** Synthèse diagnostique des MAI spécifiques d'organe

LISTE DES TABLEAUX

LES ABREVIATIONS

- ❖ **AAE:** Anticorps Anti-Endomysium
- ❖ **AAG:** Anticorps Anti-Gliadine
- ❖ **AAN:** Anticorps anti-noyaux
- ❖ **AAT:** Anticorps anti-thyroïdien
- ❖ **AATG:** Ac anti-thyroglobuline
- ❖ **Ac anti LC1:** Anticorps anti anti-cytosol
- ❖ **Ac anti-LKM1:** Anti-microsomes de type 1
- ❖ **ADA:** American Diabetes Association
- ❖ **ADD:** Age de découverte du diabète
- ❖ **AI:** A uto-immune
- ❖ **AML:** Anti-muscles lisses
- ❖ **APECED:** Auto-immune Poly Endocrinopathy Candidosis Ectodermal Dystrophy
- ❖ **ATG:** Anticorps anti-transglutaminase
- ❖ **ATPO/AATPO:** Ac anti-thyro-peroxydase
- ❖ **HAI:** Hépatite auto-immune
- ❖ **HAS:** Haute autorité de santé
- ❖ **IA2A:** Anticorps anti-tyrosine phosphatase
- ❖ **IAA:** Anticorps anti-insuline
- ❖ **IAIHG:** International Autoimmune Hepatitis Group
- ❖ **ICA:** Anticorps anti-ilots de Langerhans
- ❖ **Ig:** Immunoglobuline
- ❖ **HLA:** Human Leukocyte Antigen (antigène leucocytaire humain)
- ❖ **IgA:** Immunoglobuline A
- ❖ **IgG:** Immunoglobuline G
- ❖ **IL:** Interleukine
- ❖ **IP:** Insuffisance pondérale
- ❖ **IPEX:** Immunodysregulation polyendocrinopathy x-linked
- ❖ **ISPAD:** International society for pediatric and adolescent diabetes
- ❖ **Lc B:** Lymphocyte B
- ❖ **Lc T:** Lymphocyte T
- ❖ **LED:** Lupus érythémateux disséminé
- ❖ **LES:** Lupus érythémateux systémique
- ❖ **LT3:** Triiodothyronine libre
- ❖ **LT4:** Tétraiodothyronine libre
- ❖ **MAI:** Maladie auto-immune
- ❖ **MC:** Maladie coeliaque
- ❖ **MTAI:** Maladie thyroïdienne auto-immune
- ❖ **TG:** Transglutaminase
- ❖ **Th1:** T helper 1
- ❖ **THAI:** Thyroïdite auto-immune.
- ❖ **THO:** Thyroïdite de Hashimoto.

GLOSSIRE

- ❖ **Allergie:** Le système réagit trop violemment à un « non soi » sans danger (Par ex: le pollen est sans danger, mais c'est la réaction trop forte à cet agent étranger qui provoque les symptômes allergiques).
- ❖ **Anticorps:** Ce sont des protéines qui détruisent les corps étrangers (antigènes) ou bloquent leur action néfaste. Ils sont les plus importants de la grande famille des immunoglobulines (parfois on confond les deux termes).
- ❖ **Antigène:** Substance (généralement étrangère à l'organisme), susceptible de déclencher une réaction immunitaire en provoquant la formation d'anticorps.
- ❖ **Arthrite:** Toute affection inflammatoire, aiguë ou chronique, qui atteint les articulations. Elle provoque une douleur, un gonflement, une raideur ou une rougeur d'une ou de plusieurs articulations.
- ❖ **Auto-anticorps:** Ce sont des anticorps dirigés contre le « soi ». Ce sont donc eux que l'on va trouver dans les maladies auto-immunes.
- ❖ **Auto-immunité:** Le système immunitaire réagit au « soi ».
- ❖ **Biopsie:** Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe à des fins d'examen microscopique.
- ❖ **CD:** Cluster of différenciation, ou classe de différenciation. Nomenclature internationale des antigènes de la surface cellulaire. Les anticorps monoclonaux spécifiques de ces antigènes permettent la différenciation des diverses population cellulaires.
- ❖ **Cytokine:** Molécule sécrétée par un grand nombre de cellule, en particulier les lymphocytes et les macrophages et impliquée dans le développement et la régulation des réponses immunitaires. Les cytokines sont des peptides qui agissent sur des cellules de types variés possédant des récepteurs propres à chacun d'entre eux. Certaines cytokines ont reçu le nom de leur fonction principale (interférons, facteurs nécrosant les tumeurs, chimio kinés); d'autres portent le nom générique d'interleukine, suivi d'un numéro (de 1 à 21).
- ❖ **Déficit immunitaire:** Le système immunitaire ne réagit pas au « non soi » (La plupart sont génétiques, d'autres sont acquis comme le SIDA).
- ❖ **Epitope:** Est le déterminant antigénique qui permet au paratope de le reconnaître et de déterminer s'il s'agit ou non d'un agent extérieur qui nécessite une réaction immunitaire.

- ❖ **Hépatite:** Inflammation du foie, aiguë ou chronique.
- ❖ **HLA:** Human Leucocyte Antigen (antigène leucocytaire humain). Les gènes du système HLA sont répartis en deux classes : les gènes de classe I codent les antigènes d'histocompatibilité présents sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et sont classés en trois groupes (A, B et C); les gènes de classe II commandent la synthèse des antigènes présents seulement sur certaines cellules du système immunitaire (monocytes, macrophages, lymphocytes B et lymphocytes T activés) et sont également répartis en trois groupes (DR, DQ et DP)
- ❖ **Immunité cellulaire :** C'est la destruction directe. Les lymphocytes T détruisent les cellules étrangères par contact direct.
- ❖ **Immunité humorale :** C'est une destruction indirecte plus astucieuse, grâce aux lymphocytes B qui fabriquent des anticorps
- ❖ **La moelle osseuse:** Comme son nom l'indique, la substance à l'intérieur des os. Elle est surtout présente dans les os plats.
- ❖ **Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH):** Est une région du génome dont les gènes codent pour les molécules d'histocompatibilité qui ont pour fonction de présenter les antigènes aux lymphocytes, lesquels doivent ensuite différencier les antigènes de l'organisme des antigènes étrangers et les éliminer.
- ❖ **Lymphocytes T auto-réactifs:** Ce sont les lymphocytes qui agressent des cellules du soi. Il y en a dans les maladies auto-immunes, mais ils sont plus difficiles à trouver lors des analyses.
- ❖ **Mémoire immunitaire:** Depuis la naissance, le système apprend donc progressivement à distinguer le « soi » du « non-moi ». Cette mémoire lui sert à réagir plus vite en cas d'agression externe. Elle lui sert aussi à ne pas réagir en présence d'un élément du « soi ». Hélas, cette mécanique complexe peut se dérégler sous diverses influences et le système immunitaire peut alors réagir anormalement.
- ❖ **Non soi:** Terme usuel pour désigner les cellules et tissus que notre système immunitaire considère comme étrangers.
- ❖ **Organes lymphoïdes centraux:** Les organes lymphoïdes centraux sont les lieux de génération, multiplication et maturation des cellules du système immunitaire.
- ❖ **Paratope :** C'est la région de l'anticorps (cellule fabriquée par le système immunitaire pour lutter contre les agents pathogènes) qui procède à l'identification de l'antigène auquel il devra s'attaquer. Ainsi, chaque paratope est capable de reconnaître spécifiquement un antigène en entrant en interaction et en distinguant l'épitope de celui-ci.

❖ **Soi** : Terme usuel pour désigner tous les organes, tissus et cellules que notre système immunitaire considère comme appartenant à notre organisme.

❖ **Système immunitaire** : Ensemble de cellules et d'organes destinés à protéger contre des agents biologiques agresseurs (bactéries, virus, parasites, cellules cancéreuses). Le système immunitaire utilise deux stratégies principales: la destruction directe et la production d'anticorps.

❖ **Thymus**: Est situé dans la partie supérieure et antérieure du thorax, juste au-dessus du cœur. Il est constitué de deux lobes, eux-mêmes sous-divisés en de nombreux lobules. Chaque lobule est clairement différencié en une région corticale externe, le cortex thymique, et une région médullaire interne.

GLOSSAIRE

INTRODUCTION GENERALE

Dans l'environnement qui nous entoure (air, eau, terre, aliments, etc.), il existe de nombreux organismes pathogènes microscopiques qui sont en contact permanent avec notre corps, et qui représentent un véritable danger pour notre santé puisqu'ils sont souvent les causes directes de maladies. La seule chose qui nous protège de leurs dangers et qui nous permet de rester souvent en bonne santé c'est l'immunité.

L'immunité est donc définie comme la résistance aux maladies. L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux maladies est appelé système immunitaire.

Le système immunitaire est capable de développer une réponse immunitaire contre pratiquement toutes les molécules et les cellules. La capacité de répondre à l'antigène du soi est présente chez tous les individus, mais dans la plupart des cas ces réponses conduisent à la tolérance ou à l'anergie, ce qui indique que des mécanismes doivent exister pour empêcher ou diminuer les réponses immunitaires. De plus, les cellules B et T auto-réactive ainsi que les auto-anticorps sont présents chez les individus ne présentant pas de maladie auto-immune, démontrant amplement que l'auto réactivité toute seule est insuffisante pour développer une maladie auto-immune.

Une maladie auto-immune est un ensemble de signes dû à une réaction anormalement excessive de la défense immunitaire, qui attaque les différentes structures normales et saines de l'organisme. Alors que normalement, le système immunitaire réagit contre les agents extérieurs qui agressent l'organisme, dans la maladie auto-immune, les tissus et les cellules normales de l'organisme sont considérés comme des corps étrangers et agressifs. Ainsi, l'organisme produit alors des anticorps dirigés **contre lui-même** et est attaqué par son propre système de défense immunitaire. Les anticorps sont des substances produits au niveau des cellules de défense de l'organisme. Au cours des maladies auto-immunes, il existe une perturbation et un défaut de régulation au niveau des cellules qui synthétisent ces anticorps. Les causes ne sont pas connues mais on peut détecter l'implication de plusieurs facteurs. **L'hérédité** et **l'environnement** joue fréquemment un rôle important dans le développement de ces maladies. Certaines maladies sont rares, d'autres sont plus fréquentes. Mais en général, l'ensemble des maladies auto-immunes connaît actuellement une prévalence croissante. Ces maladies représentent un groupe de pathologies hétérogène inflammatoire, se traduisant par des signes cliniques très variés, qui peuvent être commun à plusieurs maladies qui est schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifique d'organe ou de tissus (comme les thyroïdes auto-immune, les myasthénies et

le pemphigus) et maladies auto-immune non spécifique d'organe encore appelées maladies systémiques.

La prise en charge des maladies auto-immunes est souvent très difficile et délicate. Les traitements ont essentiellement pour objectif d'améliorer les signes ainsi que la qualité de vie du patient, mais ne guérit pas la maladie. Les médicaments utilisés permettent de diminuer et de contrôler les réactions immunitaires et inflammatoires.

En général, la corticothérapie, du fait de son action contre l'inflammation, est indiquée dans le traitement de la plupart des maladies auto-immunes. Les immunosuppresseurs sont également utilisés. Ces traitements sont généralement prescrits sur une période prolongée

I. INTRODUCTION:

L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi. Les maladies auto-immunes surviennent quand la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T et/ou des lymphocytes B produisant des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes.

Chez l'animal et l'homme, la rupture de tolérance au soi du système immunitaire conduit à l'activation de lymphocytes B et T auto-réactifs, entraînant la production d'anticorps ou de cellules effectrices reconnaissant des constituants de l'hôte et responsables de lésions cellulaires et tissulaires. Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans les maladies auto-immunes. [6]

II. TOLERANCE IMMUNITAIRE:

1. SIGNIFICATION ET MECANISMES:

La tolérance immunitaire est une absence de réponse aux antigènes induite par l'exposition des lymphocytes à ces antigènes. Lorsque les lymphocytes portant des récepteurs pour un antigène particulier sont exposés à cet antigène, trois phénomènes peuvent se produire. En premier lieu, les lymphocytes peuvent être activés, entraînant une réponse immunitaire. Les antigènes qui déclenchent ce type de réponse sont dits immunogènes. En second lieu; les lymphocytes peuvent être inactivés sur le plan fonctionnel ou détruits, permettant ainsi la tolérance. Les antigènes qui induisent une tolérance sont dits tolérogènes. Enfin, dans certaines situations, les lymphocytes spécifiques d'un antigène peuvent ne pas réagir du tout. [1]

Ce phénomène est désigné par le terme « ignorance », indiquant que les lymphocytes ignorent simplement la présence de l'antigène. Normalement, les microbes sont immunogènes, et les antigènes du soi sont soit tolérogènes, soit ignorés. Le choix des lymphocytes entre activation, tolérance et ignorance est déterminée par la nature des lymphocytes spécifique de l'antigène et par la nature de l'antigène, ainsi que par la manière dont il est présenté au système immunitaire. En fait, le même antigène peut être administré d'une manière induisant une réponse immunitaire ou une tolérance. Cette observation expérimentale a été explorée afin d'analyser quels facteurs déterminent si la rencontre avec un antigène a pour conséquence l'activation ou la tolérance. [1]

Le phénomène de tolérance immunitaire est important pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les antigènes du soi induisent normalement une tolérance. Ensuite, si nous connaissons la manière dont la tolérance est induite dans les lymphocytes spécifiques d'un antigène particuliers, il sera alors possible d'utiliser ces connaissances pour empêcher ou contrôler des réactions immunitaires indésirables. Certaines stratégies visant à induire une tolérance sont actuellement à l'étude pour traiter les allergies ou les maladies auto-immunes et pour prévenir le rejet d'organes transplantés. Les mêmes stratégies peuvent s'appliquer à la thérapie génique, afin de prévenir les réponses immunitaires dirigées contre les produits de gènes ou de vecteurs nouvellement exprimés, et même en cas de transplantation de cellules souches si le donneur de celles-ci est génétiquement différent du receveur. [3]

La tolérance immunitaire à différents antigènes du soi peut être induite lorsque les lymphocytes en développement rencontrent ces antigènes dans les organes lymphoïdes primaires (tolérance centrale), ou lorsque les lymphocytes matures rencontrent les antigènes du soi dans les tissus périphériques (tolérance périphérique) [3]. La tolérance centrale est un mécanisme de tolérance concernant exclusivement les antigènes du soi qui sont présents dans les organes

lymphoïdes primaires, c'est à dire la moelle osseuse et le thymus. La tolérance envers les antigènes du soi qui ne sont pas présents dans ces organes doit être induite et maintenue par des mécanismes périphériques. On ne sait pas quels antigènes du soi, ou combien d'entre eux, induisent une tolérance centrale ou périphérique, ou sont ignorés par le système immunitaire. [4]

Avec cette brève introduction, nous allons décrire les mécanismes de la tolérance immunitaire et comment l'échec de chaque mécanisme peut aboutir à l'auto-immunité. La tolérance des lymphocytes T auxiliaires CD4+ est décrite en premier lieu, parce que l'on connaît mieux le processus impliquant ce type cellulaire. Rappelons que les cellules T auxiliaires CD4+ contrôlent quasi toutes les réponses immunitaires contre les antigènes protéiques. Par conséquent, si les lymphocytes T auxiliaires sont rendus insensibles aux antigènes protéiques du soi, cela peut suffire à empêcher à la fois les réponses immunitaires cellulaires et humorales contre ces antigènes. Inversement, l'échec de la tolérance des cellules T auxiliaires peut aboutir à une auto-immunité qui se manifeste par des attaques de type cellulaire contre des auto-antigènes ou par la production d'auto anticorps contre les protéines du soi. [4]

2. TOLERANCE DE LYMPHOCYTE T :

2.1. Tolérance central:

Les mécanismes principaux de la tolérance centrale des lymphocytes T sont la mort cellulaire et, pour les cellules CD4+, la génération de cellules T régulatrices. Les lymphocytes qui se développent dans le thymus sont des cellules présentant des récepteurs capables de reconnaître de nombreux antigènes, à la fois propres à l'individu et étrangers [1]. Si un lymphocyte immature interagit fortement avec un antigène du soi, présenté sous forme d'un peptide lié à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du soi, ce lymphocyte recevra des signaux déclenchant l'apoptose, et mourra avant d'avoir pu achever sa maturation. Ce processus est également désigné par le terme de « sélection négative », et constitue un mécanisme important de la tolérance centrale. Les lymphocytes immatures peuvent interagir fortement avec un antigène, si celui-ci est présent à des concentrations élevées dans le thymus et si les lymphocytes expriment des récepteurs qui reconnaissent l'antigène avec une haute affinité [1]. Les antigènes qui induisent une sélection négative peuvent comprendre des protéines qui sont abondantes dans tout l'organisme, comme des protéines plasmatiques et des protéines cellulaires communes. Il est surprenant de constater qu'un grand nombre de protéines du soi qui semblaient être exprimées principalement, voire exclusivement, dans les tissus périphériques sont en fait exprimées dans certaines cellules épithéliales du thymus [10]. Une protéine appelée AIRE (régulateur d'auto-immunité) est responsable de l'expression thymique

de ces antigènes protéiques par ailleurs propres à certains tissus. Des mutations du gène AIRE sont à l'origine d'un syndrome auto-immun rare portant le nom de poly-endocrinopathie auto-immune. Ce processus de sélection négative affecte les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+ auto réactifs, qui reconnaissent les peptides du soi présentés respectivement par les molécules de classe II et les molécules de classe I du CMH. On ignore quels sont les signaux qui induisent l'apoptose des lymphocytes immatures, qui reconnaissent des antigènes avec une haute affinité dans le thymus. Une sélection négative défectueuse expliquerait que certaines souches de souris consanguines, sujettes à des maladies auto-immunes, contiennent des nombres anormalement élevés de lymphocytes matures spécifiques de plusieurs antis gènes du soi. Pourquoi la délétion peut échouer chez ces souris reste inexplicé. Certains lymphocytes T immatures qui reconnaissent des antigènes du soi dans le thymus ne meurent pas mais se transforment en lymphocytes T régulateurs et gagnent les tissus périphériques. Les fonctions des lymphocytes T régulateurs seront décrites ultérieurement dans ce chapitre. Qu'est-ce qui détermine qu'un lymphocyte T thymique mourra ou deviendra une cellule T régulatrice reste sans réponse [11].

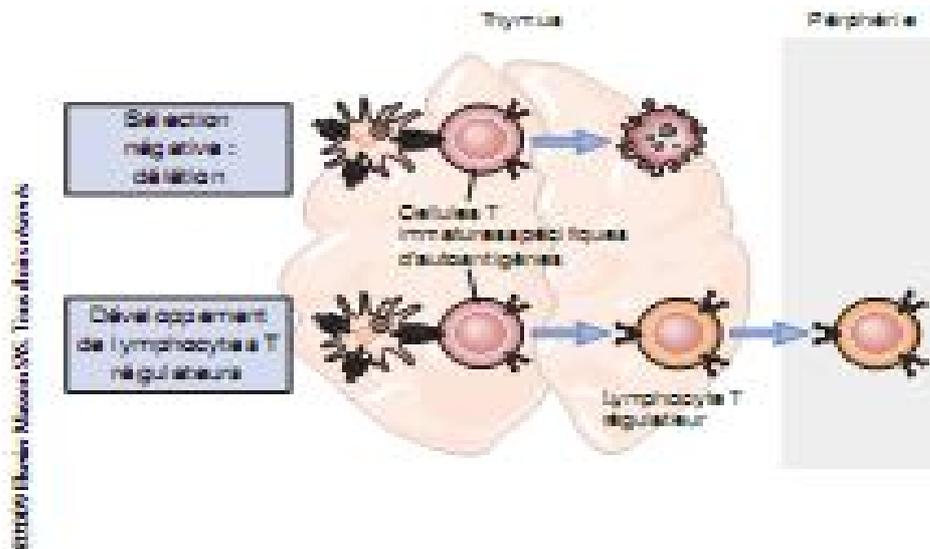


Fig 1: Tolérance centrale des lymphocytes T.

Une forte interaction des cellules T immatures avec des auto-antigènes dans le thymus peut entraîner la mort des lymphocytes (sélection négative ou déletion). La reconnaissance des auto-antigènes dans le thymus peut également aboutir au développement de lymphocytes T régulateurs qui migrent dans les tissus périphériques.

2.2. Tolérance périphérique:

La tolérance périphérique est induite lorsque des lymphocytes matures reconnaissent des antigènes du soi dans les tissus périphériques, entraînant leur inactivation fonctionnelle (anergie) ou leur mort, ou lorsque des lymphocytes auto-réactifs sont contrôlés par de lymphocytes T régulateurs [1, 3]. Chacun des mécanismes de tolérance périphérique des lymphocytes T sera décrit dans cette section. La tolérance périphérique joue clairement un rôle important dans la prévention des réponses des lymphocytes T aux antigènes du soi qui sont présents principalement dans les tissus périphériques, et non dans le thymus [10, 11]. La tolérance périphérique peut également fournir des mécanismes « de réserve» pour prévenir une auto-immunité quand la tolérance centrale est incomplète [12].

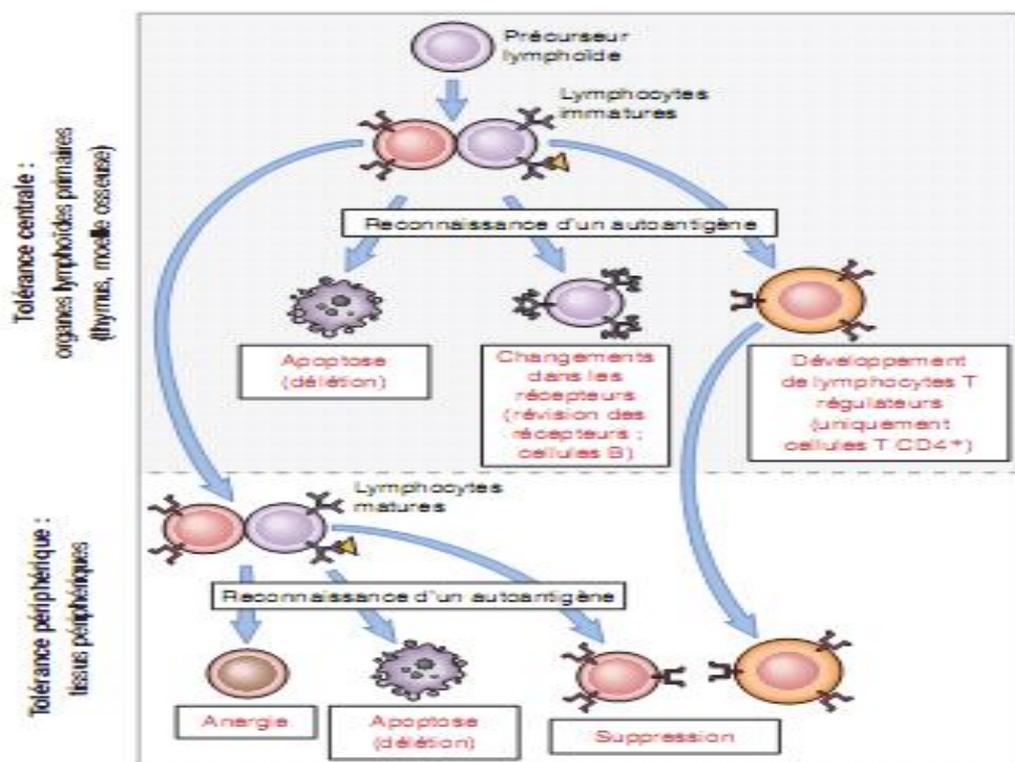


Fig 2: Tolérance centrale et périphérique aux antigènes du soi.

Tolérance centrale. Les lymphocytes immatures spécifiques des antigènes du soi peuvent rencontrer ces antigènes dans les organes lymphoïdes primaires et être éliminés; les lymphocytes B changent de spécificité (révision ou editing des récepteurs), certains lymphocytes T se différenciant en cellules T régulatrices. Des lymphocytes auto réactifs peuvent achever leur maturation et gagner les tissus périphériques. **Tolérance périphérique.** Les lymphocytes matures peuvent être inactivés ou supprimés lors de leur interaction avec des antigènes du soi dans les tissus périphériques. La figure représente des lymphocytes B, mais les principes généraux concernent également les lymphocytes T.

3. TROIS MECANISMES ADDITIONNELS:

Trois mécanismes additionnels contribuent à l'auto-tolérance en contrôlant les clones T ayant échappé à la délétion clonale thymique.

- L'ignorance, ou indifférence des lymphocytes T, concerne les épitopes présentés par les cellules des tissus qui n'expriment pas de molécules du CMH : les lymphocytes T peuvent entrer en contact avec eux sans les « voir », puisqu'ils ne peuvent reconnaître qu'un complexe épitope CMH. C'est par exemple le cas des hématies et du tissu adipeux.
- L'anergie est un état de non-réponse spécifique induit dans un lymphocyte T par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de costimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes (CD80, CD86). Ces molécules sont exprimées essentiellement par des cellules présentatrices activées; en leur absence, le lymphocyte T n'est pas tué, mais fonctionnellement inactivé, anergies.
- Le troisième mécanisme est le contrôle des clones T auto-réactifs par des lymphocytes T suppresseurs.[5]

4. LA DELETION ET L'ANERGIE DES LYMPHOCYTES B:

La délétion et l'anergie des lymphocytes B peuvent survenir au cours de leur maturation dans la moelle osseuse ou plus tard, dans les organes lymphoïdes secondaires, ganglions lymphatiques, rate, tissu lymphoïde associé aux muqueuses. [2]

La tolérance des lymphocytes B est moins efficace que celle des lymphocytes T. Cependant, la pleine activation des lymphocytes B nécessite, dans la majorité des cas, la coopération de cellules T. Donc, en l'absence de lymphocytes T autoréactifs fonctionnels, les lymphocytes b autoréactifs seront peu activés et ne sécréteront, au mieux, que des aAC dites naturels, d'isotype IgM, de faibles titres, poly spécifiques et non pathogènes. [5]

	Auto-AC naturels	auto-AC pathologique
Spécificité	polyspécifique	monospécifique
Affinité	faible	forte
Isotypes	IgM	IgM < IgG
Idiotypes	publiques	privés
Gènes VH	germinaux	mutés

Tab 1: Auto-AC naturels, auto-AC pathologiques.

4.1. Anergie:

L'anergie est définie comme l'inactivation fonctionnelle des lymphocytes T qui survient lorsque ces cellules reconnaissent des antigènes en absence de Costimulation d'intensité adéquate (secondes signaux) nécessaires à une activation complète des lymphocytes T. On a été souligné que les lymphocytes T naïfs nécessitent au moins deux signaux pour proliférer et se différencier en lymphocytes effecteurs : le signal 1 est toujours l'antigène et le signal 2 est fourni par des molécules de Co-stimulation qui sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigène (APC) professionnelles en réponse à la présence de microbes. Il semble que, normalement, les APC présentes dans les tissus et les organes lymphoïdes périphériques soient à l'état quiescent, état dans lequel elles expriment peu ou pas de molécules de Co-stimulation, comme par exemple les protéines B7. Ces APC transforment et présentent en permanence les antigènes du soi qui se trouvent dans les tissus [1]. Les lymphocytes T possédant des récepteurs pour les antigènes du soi sont capables de reconnaître ces antigènes et par conséquent reçoivent des signaux de leurs récepteurs d'antigène (signal 1), mais les lymphocytes T ne reçoivent pas une forte Co-stimulation car il n'y a pas de réponse concomitante de l'immunité innée. Dans ces conditions, les récepteurs d'antigène des lymphocytes T (TCR) peuvent perdre leur aptitude à transmettre des signaux activateurs, ou les lymphocytes T nécessaires peuvent engager préférentiellement un de leurs récepteurs inhibiteurs de la famille de CD28, CTLA-4 (cytotoxique; lymphocyte T; antigène 4 ou CD152) ou PD-1 (programme [cell] death protein-1). Le résultat est une anergie de longue durée des cellules T. On se demande comment CTLA-4, qui est impliqué dans l'extinction des réactions des lymphocytes T, reconnaît les mêmes molécules Co-stimulatrices B7 qui se lie à CD28 et contribuent à l'activation des cellules T. On ignore comment les lymphocytes T choisissent d'utiliser CD28 ou CTLA-4, dotés de tels effets antagonistes. Plusieurs modèles expérimentaux confirment l'importance de l'anergie des lymphocytes T dans le maintien de la tolérance au soi. Si des taux élevés de molécules de Co-stimulation B7 sont artificiellement [2]. Exprimés dans un tissu chez la souris, cet animal développe des réactions auto-immunes contre les antigènes de ce tissu. Par conséquent, la présence artificielle de seconds signaux « rompt » l'anergie et active les lymphocytes T auto réactifs. Si les molécules CTLA-4 sont bloquées ou absentes chez une souris, celle-ci développe de fortes réactions auto-immunes contre ses propres tissus. Ce résultat suggère que les récepteurs inhibiteurs interviennent en permanence pour garder les lymphocytes T auto réactifs sous contrôle. Des polymorphismes dans le gène CTLA-4 ont été associés à certaines maladies auto-immunes humaines. Bien que l'anergie soit bien documentée par des modèles expérimentaux murins, on ignore encore quels

types d'auto antigènes induisent l'anergie et par quel mécanisme, ou même si des cellules T anergiques sont présentes chez l'homme normal. [3]

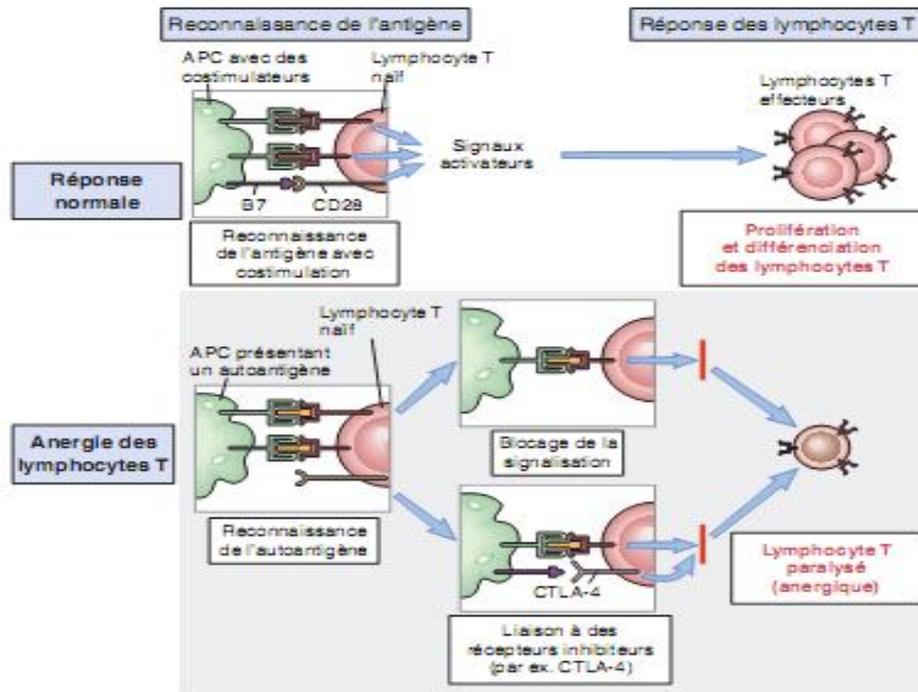


Fig 3: Anergie des lymphocytes T.

Un antigène présenté par des cellules présentatrices d'antigène (APC) exprimant des molécules de Co-stimulation induit une réponse normale du lymphocyte T. Si le lymphocyte T reconnaît l'antigène sans une Co-stimulation intense ou l'intervention de l'immunité innée, le lymphocyte T peut perdre son aptitude à livrer des signaux activateurs, ou la cellule T peut interagir avec des récepteurs inhibiteurs comme CTLA-4 (cytotoxique T; lymphocyte associated protein-4), qui bloque l'activation.

4.2. Suppression immunitaire par les cellules T régulatrices:

Les lymphocytes T régulateurs se développent dans le thymus ou dans les tissus lymphoïdes périphériques lors de leur rencontre avec des auto-antigènes; ils bloquent l'activation des lymphocytes potentiellement dangereux et spécifiques de ces antigènes du soi. Une majorité de cellules T régulatrices auto réactives se développent probablement dans le thymus, mais ils peuvent aussi se former dans les organes lymphoïdes périphériques. La plupart des cellules T régulatrices sont CD4+ et expriment, en forte densité, CD25, la chaîne α du récepteur de l'IL-2. Le développement et la fonction de ces cellules dépendent d'un facteur de transcription appelé Foxp3. Des mutations de Foxp3 chez l'homme et l'inactivation de son gène chez la souris

causent une maladie auto-immune systémique et touchant plusieurs organes, ce qui démontre l'importance des cellules T régulatrices dans le maintien de l'auto tolérance. La survie et la fonction des cellules T régulatrices dépendent de la cytokine IL-2, et ce rôle de l'IL-2 explique le développement d'une maladie auto-immune grave chez la souris dont le gène codant l'IL-2, ou celui de la chaîne α ou β du récepteur de l'IL-2, a été inactivé. La cytokine TGF- β (transforming growth factor- β) joue également un rôle dans l'induction des cellules T régulatrices, peut-être en stimulant l'expression du facteur de transcription Foxp3. L'origine du TGF- β inducteur de ces cellules dans le thymus ou les tissus périphériques n'est pas identifiée. Nous connaissons peu le mécanisme par lequel les cellules T régulatrices inhibent les réponses immunitaires in vivo. Certaines cellules T régulatrices produisent des cytokines, comme l'IL-10 et le TGF- β , qui bloquent l'activation des lymphocytes et des macrophages. Les lymphocytes régulateurs peuvent également interagir directement avec d'autres lymphocytes ou des APC et les inhiber par des mécanismes encore inconnus qui requièrent des contacts intercellulaires. Il faut signaler qu'il pourrait exister des populations régulatrices en plus des cellules CD25⁺ Foxp3⁺ qui font actuellement l'objet de nombreuses investigations. Une déficience des cellules T régulatrices a été proposée comme pouvant expliquer de nombreuses maladies auto-immunes humaines. Les preuves convaincantes à l'appui de cette hypothèse manquent encore, la raison principale étant que les marqueurs permettant l'identification des cellules T régulatrices chez l'homme, et spécialement les cellules régulatrices spécifiques d'auto-antigènes, ne sont pas encore bien définis. [1]

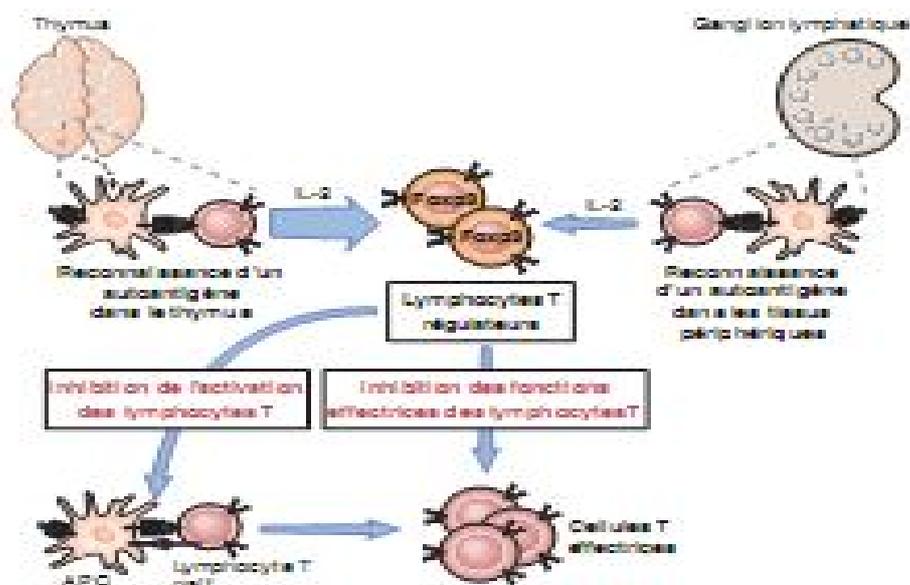


Fig 4: Suppression des réponses immunitaires par les lymphocytes T.

Les lymphocytes T CD4 qui reconnaissent des auto-antigènes peuvent se différencier en cellules régulatrices dans le thymus ou en tissus périphériques à la suite d'un processus qui

dépend du facteur de transcription, Foxp3, et qui requiert l'IL-2. (La flèche venant du thymus est plus large que celle qui vient des tissus périphériques afin d'indiquer que la plupart de ces cellules proviennent probablement du thymus). Ces cellules régulatrices inhibent l'activation des lymphocytes Tnaïfs et leur différenciation en cellules T effectrices par des mécanismes de contact ou par l'intermédiaire de cytokines qui inhibent les réponses des cellules.

4.3. Délétion:

Mort cellulaire induite par activation La reconnaissance d'antigènes du soi peut déclencher les voies de signalisation menant à l'apoptose, ce qui aboutit à l'élimination (délétion) des lymphocytes auto réactifs. Ce processus est appelé « mort cellulaire induite par activation » car il est la conséquence de la reconnaissance antigénique, c'est-à-dire l'activation. Il existe deux mécanismes probables de mort des lymphocytes T matures induite par des auto-antigènes. En premier lieu, la reconnaissance de l'antigène induit la production de protéines pré-apoptotiques dans les cellules T qui induisent la mort cellulaire par la « voie mitochondriale », au cours de laquelle diverses protéines mitochondriales s'échappent et activent des caspases, enzymes cytosoliques qui entraînent l'apoptose. Dans les réponses immunitaires aux microbes, l'activité de ces protéines pré-apoptotiques est contrecarrée par des protéines anti-apoptotiques qui sont induites par Co-stimulation et par des facteurs de croissance produits durant les réponses immunitaires. Mais les auto-antigènes, qui sont reconnus en absence de forte Co-stimulation, ne stimulent pas la production des protéines anti-apoptotiques, avec comme conséquence la mort des cellules qui reconnaissent ces antigènes. En second lieu, la reconnaissance des auto-antigènes peut entraîner la Co expression des récepteurs de mort et de leurs ligands. L'interaction ligand-récepteur génère des signaux passant par le récepteur de mort et qui aboutissent à l'activation des caspases et à l'apoptose par la voie dite des « récepteurs de mort ». Le récepteur de mort le mieux connu est une protéine appelée Fas (CD95), qui est exprimée sur de nombreux types cellulaires, et le ligand de Fas (FasL), qui est exprimé surtout sur les lymphocytes T activés. La liaison du FasL à Fas induisait la mort des lymphocytes T et B exposés aux auto-antigènes et à des antigènes qui les imitaient. On ignore si le récepteur de mort, Fas, exerce des fonctions autres que le déclenchement de l'apoptose. Des preuves appuyant le rôle de l'apoptose dans l'auto-tolérance proviennent d'études génétiques. Le blocage de la voie mitochondriale de l'apoptose chez la souris entraîne un échec de la délétion des cellules T auto réactives dans le thymus, ainsi que dans les tissus périphériques. Des souris avec des mutations dans les gènes *fas* et *fasL* et les enfants ayant des mutations de *FAS* développent des maladies auto-immunes avec accumulation de lymphocytes. La maladie humaine, appelée syndrome lymphoprolifératif auto-immun, est rare, et le seul exemple connu d'un défaut de l'apoptose provoquant un phénotype

auto-immun complexe chez l'homme. De cette discussion des mécanismes de tolérance des lymphocytes T, il devrait ressortir que les auto-antigènes diffèrent des antigènes microbiens étrangers sur plusieurs points, ce qui contribue au choix entre la tolérance induite par les premiers et l'activation par les seconds. Des antigènes du soi sont présents dans le thymus, où elles induisent des délétions et génèrent des cellules T régulatrices ; en revanche, les antigènes microbiens sont transportés activement et concentrés dans les organes lymphoïdes périphériques. Les auto-antigènes sont présentés par des APC quiescentes en l'absence d'immunité innée et de seconds signaux, favorisant ainsi l'induction de l'anergie ou de la mort des cellules T. En revanche, les microbes suscitent des réactions immunitaires innées, conduisant à l'expression de cytokines et de costimulateurs qui servent de seconds signaux et contribuent à la prolifération des cellules T et à leur différenciation en cellules effectrices. Les antigènes du soi sont présents tout au long de la vie et peuvent donc se lier de manière prolongée ou répétée aux TCR, et induire à nouveau l'énergie et l'apoptose. Il est évident que notre compréhension des mécanismes tolérogènes des lymphocytes T et de leur rôle dans la prévention de l'auto-immunité repose en grande partie sur des études de modèles animaux. L'extension de ces études à l'homme constitue un véritable défi. [1]

5. TOLERANCE DES LYMPHOCYTES B

Les polysaccharides, les lipides et les acides nucléiques du soi sont des antigènes T-indépendants qui ne sont pas reconnus par les lymphocytes T [1]. Ces antigènes doivent induire une tolérance des lymphocytes B afin de prévenir la production d'auto-anticorps. Comme nous l'avons mentionné plus tôt, des auto-antigènes protéiques peuvent se révéler incapables d'induire la production d'anticorps en raison de la tolérance des cellules T auxiliaires. [10, 11]

5.1. Tolérance centrale des lymphocytes B

Cependant, on a démontré expérimentalement que les antigènes protéiques pouvaient rendre les lymphocytes B tolérants. On soupçonne que des maladies associées à la production d'auto-anticorps, comme le lupus érythémateux disséminé, sont dues à une tolérance défectueuse tant des lymphocytes B que des lymphocytes T auxiliaires. [1]

Lorsque les lymphocytes B immatures interagissent fortement avec des antigènes du soi dans la moelle osseuse, soit ils modifient la spécificité de leur récepteur (receptor editing ou révision des récepteurs), soit ils sont tués (sélection négative). Certains lymphocytes B immatures qui reconnaissent des antigènes du soi dans la moelle osseuse peuvent réactiver leur machinerie de recombinaison des gènes des immunoglobulines (Ig) et commencer à exprimer une nouvelle chaîne légère d'Ig. Cette nouvelle chaîne légère s'associe à la chaîne lourde

précédemment exprimée afin de produire un nouveau récepteur d'antigène, qui n'est plus spécifique de l'antigène du soi. Ce changement de spécificité du récepteur, appelé receptor editing ou révision du récepteur, réduit la probabilité que des cellules B auto réactives potentiellement nocives s'échappent de la moelle osseuse. On estime que 25 à 50 % des cellules B matures, chez un individu normal, peuvent avoir subi une révision des récepteurs durant leur maturation. (Il n'existe aucune observation que les cellules T en développement puissent subir une révision des récepteurs.) Si la révision des récepteurs échoue, les cellules B immatures qui reconnaissent des auto-antigènes avec grande affinité reçoivent des signaux de mort et meurent d'apoptose. Ce processus de délétion ressemble à la sélection négative subie par les lymphocytes T immatures. Comme dans le compartiment des lymphocytes T, la sélection négative subie par les lymphocytes B élimine les lymphocytes présentant des récepteurs de haute affinité pour des auto-antigènes abondants, habituellement exprimés dans une grande partie de l'organisme sous forme soit membranaire soit soluble. Bien que la tolérance centrale des cellules B en développement soit un processus bien établi, on n'a pas connaissance d'exemples de maladies auto-immunes qui puissent être attribuées à une perte de tolérance centrale des lymphocytes B. [12]

5.2. Tolérance périphérique des lymphocytes B

Les lymphocytes B matures qui rencontrent des auto-antigènes présents à fortes concentrations dans les tissus lymphoïdes périphériques deviennent anergiques et ne sont plus en mesure de répondre à nouveau à ces auto-antigènes. Une hypothèse postule que les lymphocytes B pourraient devenir anergiques s'ils reconnaissent un antigène sans l'aide des lymphocytes T (car les lymphocytes auxiliaires sont absents ou tolérants). [1]

Les antigènes T-indépendants pourraient activer les lymphocytes B sans la collaboration des lymphocytes T uniquement lorsque ce type d'antigènes déclenche des signaux puissants dans les lymphocytes B. Les lymphocytes B anergiques peuvent quitter les follicules lymphoïdes et en sont ensuite exclus. Ces lymphocytes B exclus peuvent mourir, car ils ne reçoivent pas le stimulus de survie nécessaire. Après avoir présenté les mécanismes principaux de l'auto tolérance, nous aborderons à présent les conséquences d'un échec de celle-ci, c'est-à-dire le développement de l'auto-immunité. Nous commencerons par les principes généraux et nous poursuivrons par la description des facteurs principaux impliqués dans la pathogénie des maladies auto-immunes. [11]

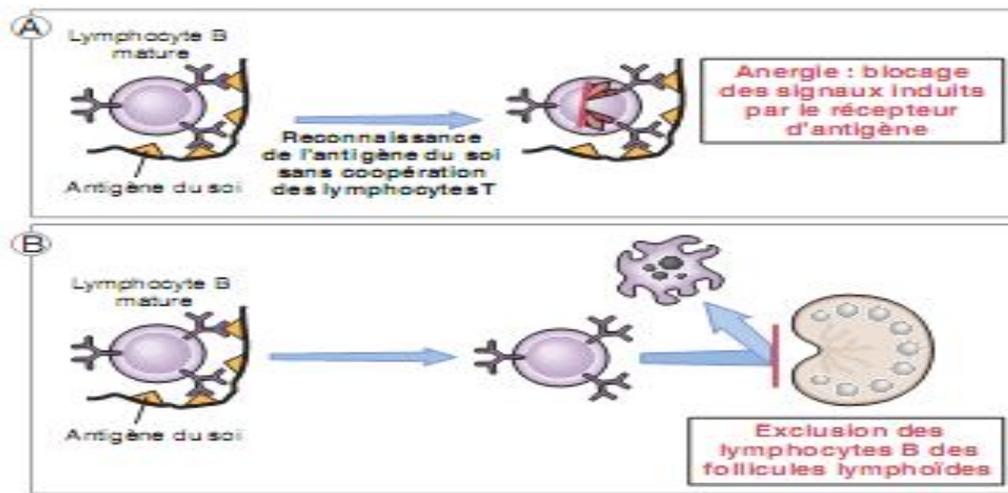


Fig 5: Tolérance périphérique des lymphocytes B.

- A).** Un lymphocyte B mature qui reconnaît un antigène du soi sans coopération des lymphocytes T est inactivé fonctionnellement et devient incapable de répondre à cet antigène.
- B).** Les lymphocytes B qui sont partiellement activés par la reconnaissance d'antigènes du soi sans l'aide des lymphocytes T peuvent être exclus des follicules lymphoïdes, et peuvent être éliminés par apoptose suite à une privation de stimulus de survie.

6. L'AUTO-TOLERANCE:

Au total, l'auto-tolérance repose essentiellement sur la tolérance des lymphocytes T dont On peut penser qu'elle pourra être « court-circuitée » de différentes manières, fournissant alors aux lymphocytes B le 2^o signal nécessaire à la production de grandes quantités d'aAC potentiellement pathogènes. [5]

III. MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION:

Les mécanismes conduisant à une production d'aAC pathogène par une rupture durable de l'auto tolérance sont mal connus. La contribution indiscutable de facteur génétique et de facteur environnementaux, ainsi, in vitro les maladies auto-immune montrent que cette rupture est multifactorielle. Les principaux mécanismes que pourraient être impliqués, non mutuellement exclusif, sont les suivants :

- Court-circuit des lymphocytes T auxiliaire tolérants: un antigène exogène peut présenter similitude de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non soi et un épitope du soi. Ainsi, des lymphocytes T reconnaissant un épitope étranger, non toléré, pourront coopérer avec des lymphocytes B dirigés contre l'épitope commun au soi et à l'antigène exogène, permettant ainsi aux lymphocytes B de produire de grandes quantités d'aAC. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans

l'auto-immunité. De façon analogue, la modification physique (UV, chaleur) ou chimique (médicaments hapténiques) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation.

➤ L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-antigène. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une maladie auto-immune, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués. Un défaut de contrôle par des cellules T suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation, comme le suggèrent les déficits en fonctions T-suppressives constatés dans nombre de maladies auto-immunes.

➤ Une hyperactivité des lymphocytes T et/ou B est aussi évoquée et constatée dans certaines maladies auto-immunes, en particulier systémiques. Elle peut être due à une infection des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr, à une activation polyclonale par un super antigène d'origine infectieuse, à une réaction de greffon contre l'hôte chez un receveur de moelle osseuse, à un traitement par l'IL2 ou encore à un défaut d'apoptose. On peut, la aussi, souligner le caractère multifactoriel de l'auto-immunité, car si une infection EBV s'accompagne en effet de la production d'aAC, celle-ci est transitoire et ne conduit qu'exceptionnellement à une maladie auto-immune.

➤ Un défaut de contrôle par le réseau idiotypique et par l'efficacité du traitement de certaines auto-immunisations par les immunoglobulines intraveineuses dont on a pu montrer que les AC anti-idiotypiques étaient parfois le principe actif.

➤ Enfin, le système immunitaire ne développe pas de tolérance vis-à-vis des auto-antigènes séquestrés de l'œil, ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation. [3, 5]

IV. MECANISMES LESIONNELLES DES EFFECTEURS AUTO-IMMUNE:

1. MALADIES PAR AUTO-ANTICORPS OU AVEC AUTO-ANTICORPS?

Les aAc sont, à ce jour, les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes ; cependant, pour certains d'entre eux, la question se pose de savoir s'ils sont la cause ou la conséquence des lésions observées [4]. C'est pourquoi il est plus correct de définir les maladies auto-immunes comme des maladies avec aAc (avec des taux significatifs de certains aAc) plutôt que comme des maladies par aAc. La meilleure preuve de leur

pathogénicité est donnée par l'efficacité du transfert de la maladie, ou au moins des symptômes, par le sérum d'un animal atteint à un animal sain. Chez l'homme, ce type de preuve est apporté par la constatation du transfert transitoire de la maladie ou de ses symptômes par les aAc IgG de la mère au fœtus (lupus néonatal, hyperthyroïdie néonatale...). [6]

2. LES AUTO-ANTICORPS: DES FACTEURS LESIONNELS MAJEURS:

Dans certain nombre de maladies auto-immunes (mais pas toutes car l'auto-anticorps peut être seulement un marqueur), l'effet lésionnel des auto-anticorps sur le tissu cible est prépondérant. Le caractère pathogène des auto-anticorps est prouvé par la capacité de transférer les maladies chez l'animal par le sérum des porteurs de maladies auto-immunes, ou dans l'espèce humaine de la mère au fœtus par le transfert transplacentaire de l'auto-anticorps IgG de la mère. Ainsi, la myasthénie, l'hyperthyroïdie, le pemphigus peuvent-ils être induit chez la souris par le transfert d'IgG isolées à partir de sérum de malades. Il existe quatre principaux mécanismes par lesquels les auto-anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires. [6]

2.1. Induction d'une cytolysse de la cellule cible:

Cette cytolysse peut réaliser par l'activation du complément. Au cours des anémies hémolytiques les AC anti-I fixés à la surface des érythrocytes activent la voie classique du complément, ce qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui forme des pores dans la membrane du globule rouge et induit la lyse cellulaire.

La cytolysse peut aussi faire intervenir des cellules monocellulaires macrophagique. Ces dernières peuvent fixer par leurs récepteur du fragment FC des IgG (FcγR) les cellules cible recouverts des aAC spécifique d'un antigène qu'elles expriment, les phagocyter et enfin les détruire. La phagocytose des plaquettes par les macrophages au cours des thrombopénies auto-immunes illustre ce mécanisme.

Enfin, le mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) peut aussi être mis en jeu. Cette cytotoxicité est exercée par des cellules mononuclées en particulier les cellules NK. Elles s'activent via l'interaction entre leur FcγR et les aAC recouvrant les cellules cibles, et libèrent des granzymes (sérines-estérases), qui induisent la mort de la cellule cible. Ce mécanisme interviendrait dans la destruction des cardiomyocyte au cours des myocardites. [6]

2.2. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible:

Certains aAC ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaire et d'en modifier l'expression ou les fonctions biologiques. Dans la myasthénie, les anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine en fournissent l'illustration. Des cultures de lignées de cellule

musculaires exprimant le récepteur à l'acétylcholine, réalisées en présence de sérum de malades atteints de myasthénie, ont montré que le pontage des récepteurs par les aAC s'accompagne de leur internalisation et d'une augmentation de leur dégradation. Un second mode d'action de ces aAC pourrait être le blocage par encombrement stérique de la liaison de l'acétylcholine à son récepteur. Ces modifications entraînent le défaut de transmission du signal synaptique qui caractérise la maladie.

Au contraire, dans la maladie de Basedow, les aAC anti-récepteurs de la TSH sont capables d'activer ces récepteurs et ainsi d'induire une hyperthyroïdie avec sécrétion accrue d'hormones thyroïdiennes.

D'autres aAC sont dirigés contre des antigènes solubles dont les fonctions sont alors perturbées : c'est le cas des anticorps anti-facteur intrinsèque ou anti-insuline. [6]

2.3. formation du complexe immunitaire:

Les complexes AG-AC peuvent se former dans la circulation puis se déposer au niveau des tissus (rôle de l'endothélium vasculaire avec des zones filtrantes critiques comme les glomérules ou le plexus choroïde). Parfois, l'antigène se dépose en premier lieu sur les tissus avant d'être reconnu par les aAC circulants. Ces mécanismes de formation de dépôts de complexes immunitaires in situ conduisent à l'activation du complément, à la libération des anaphylatoxines C3a et C5a capable de recruter et d'activer les polynucléaires neutrophiles qui participent aux lésions inflammatoires. Les glomérulonéphrites observées au cours du lupus érythémateux systémique en constituent un bon modèle. Les aAC se fixent à leurs cibles, notamment l'ADN libre et les constituants du nucléosome, insérés dans la membrane basale des glomérules. L'altération de la membrane basale glomérulaire est due à plusieurs mécanismes. Un mécanisme direct implique le dépôt et l'accumulation de complexes immunitaires. Les anticorps et le complément modifient les propriétés électrostatiques de la membrane basale, avec pour conséquence la fuite de protéines du sérum dans les urines et la perte du pouvoir filtrant des glomérules. Un mécanisme indirect met en jeu le recrutement de polynucléaires neutrophiles qui secrètent des enzymes digérant la membrane basale. [6]

2.4. Composante inflammatoire des maladies auto-immunes:

L'inflammation est une réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Elle accompagne pratiquement toujours le processus auto-immun. C'est un phénomène dynamique qui évolue sur un mode chronique au cours des maladies auto-immunes sans tendance à la guérison spontanée. La première phase de l'inflammation, la phase aiguë vasculo-exsudative, passe souvent inaperçue car elle est brève ou asymptomatique. Dans d'autres cas, elle se traduit

cliniquement par les quatre signes cliniques cardinaux de l'inflammation (douleur, tumeur, rougeur, chaleur). C'est par exemple le cas des poussées actives de synovie au cours de la polyarthrite rhumatoïde. A côté de la congestion active et de l'œdème inflammatoire, la diapédèse leucocytaire est un phénomène majeur de cette phase puisqu'elle permet l'accumulation de cellule immunitaire dans le ou les foyers lésionnels. Dans la plupart des maladies auto-immune, ces cellules s'organisent ensuite en au granulome inflammatoire avec une prédominance de lymphocyte et de plasmocyte. Ceci s'observe notamment dans les thyroïdites, les hépatites auto-immunes ou encore la maladie cœliaque. Des tentatives de réparation tissulaire peuvent avoir lieu, souvent peu efficaces et s'accompagnant de fibrose. De nombreux médiateurs chimiques interviennent à tous les stades de l'inflammation : amines vasoactives, monoxyde d'azote, médiateurs lipidiques, protéases plasmique, protéines du système du complément, notamment C3a et C5a, facteurs de croissance et cytokines, les cytokines ont un intérêt particulier dans les maladies auto-immunes car elles constituent depuis quelques années des cibles thérapeutiques de première importance. Ainsi, le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été transformé par l'introduction des molécules anti-TNF a.

Les explorations biologique à effectuer dans le cadre du diagnostic des maladies auto-immunes vont comprendre des explorations qui ne sont pas spécifique de l'auto-immunité mais vont apporter des données pouvant faire évoquer une anomalie auto-immune et les exploitations qui vont cible plus spécifiquement la réaction immunitaire. [6]

Nom	Anomalie génétique	Mécanismes physiopathologiques	Phénotype
IPEX : immune dysrégulation, polyendocrinopathie, entéropathie, X-linked	Gène FoxP3	Défaut des LT régulateurs	Entérocolite sévère, diabète auto-immun, thyroïdite
APECED : auto-immune polyendocrinopathie candidiaisis ectodermal dysplasie	Gène AIRE (facteur de transcription thymique)	Défaut d'expression thymique des antigènes du soi, absence de tolérance centrale	Diabète de type 1, thyroïde et para thyroïdite auto-immunes, uvéite, candidose
ALPS : auto-immune lymphoproliferative syndrome	Fas, Fas ligand	Défaut d'élimination des lymphocytes auto-réactifs	Anémies hémolytiques et thrombopénies auto-immunes, prolifération lymphocytaire T (CD4, CD8)

Tab 2 : Maladies auto-immunes et mécanismes physiopathologique impliqués.

3. ROLE DES LYMPHOCYTES T:

Des lymphocytes T peuvent aussi, et ce de manière conjointe ou isolée, être directement responsables des lésions de certaines maladies auto-immunes [2]. Ceci a été démontré dans de maladies auto-immunes expérimentales comme l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) et le Diabète Insulino Dépendant (DID) de la souris NOD, par exemple, où la maladie n'est pas transmissible par le sérum, mais seulement par le lymphocytes T [3]. C'est probable, mais moins facile à prouver, dans certaines maladies auto-immunes humaines comme la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et le DID. [4]

I. INTRODUCTION:

Les pathologies auto-immunes touchent environ 10% de la population mondiale, elles constituent un grave problème de santé publique du fait de leur poids économique et humain : 3ème cause de morbidité dans le monde après les maladies cardiovasculaires et les cancers, elles occupent le troisième poste du budget de la santé dans les pays développés. Enfin, dernier point mais pas le moindre, ces maladies concernent les femmes dans plus de 75 % des cas, La communauté médicale ne cesse de s'interroger sur la progression des maladies auto-immunes qui prend parfois l'aspect d'une véritable « épidémie » alors que les maladies infectieuses sont en baisse. Le point sur les maladies auto-immunes, leurs différents types, leurs facteurs d'apparition et leurs traitements. [7]

II. INCIDENCE ET PREVALENCE:

Polyarthrite rhumatoïde	500 (H) à 4000 (F)	75 à 90 % = F
Pathologies thyroïdiennes auto-immunes	100 (H) à 1000 (F)	90 % = F
Maladie cœliaque	100 à 500	
Diabète insulino-dépendant	200 à 300	
Syndrome de Gougerot-Sjögren	100 à 500	90 % = F
Lupus érythémateux aigu disséminé	15 à 20	70 à 95 % = F
Pemphigoïde bulleuse	10 à 20	
Cirrhose biliaire primitive	10 à 15	90 % = F
Sclérodermie	3 à 25	75 % = F
Polymyosites et dermatomyosites	6 à 7	
Myasthénie	5	
Granulomatose de Wegener	2 à 3	
Syndrome de GoodPasture	<1	
Polychondrite atrophiant	<1	
Fasciite à éosinophiles	<1	
Maladie de Biermer	?	
HAI	0,5	
Pemphigus vulvaire	0,13	

Tab 3: Prévalence des principales MAI (pour 10⁵ habitants) [16]

L'épidémiologie des maladies auto-immunes reste difficile à déterminer avec précision, car il faut éviter les biais de sélection liés au regroupement des patients dans les grands centres hospitaliers. Par exemple, les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont extrêmement fréquentes avec une prévalence de l'ordre de 1 % chez la femme qui est touchée 5 à 10 fois plus souvent que l'homme [5]. La polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren sont aussi des maladies systémiques fréquentes. La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de 1000 à 4000 pour 100 000 habitants chez la femme et 300 à 1000 pour 100 000 habitants chez l'homme. Pour le syndrome de Gougerot-Sjögren, la prévalence est de 100 à 500 cas pour 100

000 habitants [13]. Le diabète insulino-dépendant est aussi une maladie fréquente avec une prévalence de 200 à 300 pour 100 000 habitants. La prévalence de la maladie cœliaque paraît largement sous-estimée (100 à 200 pour 100 000 habitants) puisque des études récentes de dépistage des formes frustes la situent à près de 1/200 ! Le lupus érythémateux systémique est une maladie beaucoup plus rare avec une prévalence de 15 à 50 pour 100 000 habitants. Il en est de même pour la sclérodermie qui a une prévalence d'environ 20 pour 100 000 habitants. L'incidence de la sclérodermie est cependant probablement sous-estimée, car les premiers symptômes ne sont souvent rattachés à la maladie que plusieurs années plus tard. La prévalence de la dermatopolymyosite est d'environ 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Au total, une meilleure efficacité diagnostique, l'augmentation de la durée de vie des populations et la diminution de la mortalité des maladies auto-immunes les plus sévères, grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique, donnent à ce groupe de pathologies une prévalence globale de 5 à 10 %, ce qui en fait un problème de Santé publique important que l'on situe juste derrière les cancers et les maladies cardiovasculaires. [16]

III. SEX RATIO:

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme. Dans le lupus érythémateux systémique, la prédominance féminine est très nette avec un sex ratio de 9 pour 1. Pour la sclérodermie, la prédominance féminine est de 3 à 6 femmes pour 1 homme [5]. Ces maladies s'observent à tout âge mais, chez la femme, préférentiellement en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le lupus érythémateux systémique et entre 30 et 50 ans pour la sclérodermie. Le syndrome de Gougerot-Sjögren touche les femmes dans 90 % des cas et s'observe surtout autour de la période de la ménopause (âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme : 43 ans). [14]

IV. FACTEURS GENETIQUES:

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs propres à l'individu (facteurs génétiques et endocriniens) et des facteurs d'environnement. L'existence d'une prédisposition génétique est démontrée par les formes familiales de maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes (la fréquence des formes familiales du lupus érythémateux systémique est évaluée à environ 8 %) et surtout par la concordance de ces maladies chez les jumeaux monozygotes (25 % et 30 % de concordance dans le lupus et le diabète insulino-dépendant, respectivement) [5]. Cependant cette concordance n'est que partielle, ce qui suggère le rôle d'autres facteurs, en particulier l'environnement.

Le développement de l'auto-immunité dépend de gènes de susceptibilité comme le suggère l'existence de maladies auto-immunes familiales. La majorité des MAI sont polygénique et associées à de multiples loci, mais certaines sont mono- géniques. [6, 13]

1. MALADIES AUTO-IMMUNES MULTI GENIQUES:

L'association entre le système HLA et les MAI est reconnue. Elle implique la tolérance centrale, en influençant la sélection positive ou négative thymique. Elle peut aussi intervenir au niveau périphérique par l'aptitude de certains allèles HLA à présenter des auto-antigènes particuliers aux lymphocytes T. on peut citer des exemples d'associations : spondylarthrite ankylosante et allèles HLA B27, diabète de type 1 et allèles HLA DR3/DR4, polyarthrite rhumatoïde et allèles DR4, maladie cœliaque et allèles HLA DQ2, DQ8. D'autres gènes non HLA du CMH sont aussi impliqués. Par exemple, les déficits homozygotes en certaines protéines du complément (C1q, C2 et C4) sont fortement associés au développement du LES (lié par exemple à l'implication du système du complément dans les processus de clairance des corps apoptotiques). [6]

Des polymorphismes de gènes intervenant dans la régulation des réponses immunes sont aussi associés à diverses MAI comme les gènes codant des cytokines, ou des récepteurs au Fc des immunoglobulines (FCyRIIb et signaux régulateurs ITIM altérés). [6]

2. MALADIES AUTO-IMMUNES MONOGENIQUES:

Des mutations sur les gènes de certains facteurs de transcription sont responsables de maladies extrêmement rares mais très sévères chez l'homme. Les mutations sur le gène AIRE sont à l'origine du syndrome poly endocrinien auto-immune (APS/APECED). Les mutations sur le gène foxP3 entraînent un déficit en cellule T régulatrices associé au syndrome IPEX. Des mutations sur le gène codant pour Fas ou FasL, entraînent une anomalie de l'apoptose, sont à l'origine de syndromes prolifératifs auto-immuns. [6]

V. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX:

Parmi les facteurs d'environnement incriminés, l'implication des infections est suggérée par de nombreux arguments indirects, comme, par exemple, une fréquence anormalement élevée d'anticorps antivirus d'Epstein-Barr dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques. Il existe aussi, pour ces deux maladies, un gradient géographique de fréquence Sud / Nord qui ne peut se résumer à la seule contribution de facteurs génétiques, suggérant là encore l'implication de facteurs environnementaux. Plus pertinentes sont les communautés de structures entre bactéries et auto-antigènes qui rendent compte de la pathogénie de l'arthrite aux adjuvants du rat

(communauté de structure entre *Mycobacterium tuberculosis* et la membrane synoviale des articulations) et de celle du rhumatisme articulaire aigu de l'homme (communauté de structure entre la protéine M du streptocoque et l'endocarde). Cependant de tels arguments directs sont rares et les infections ne sont sans doute pas, à elles seules, responsables de maladies auto-immunes. [5]

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance. La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation peuvent aggraver un lupus érythémateux systémique (grossesse ou post-partum immédiat). De façon générale, les œstrogènes sont impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité, avec les mêmes réserves que celles déjà citées concernant le rôle des infections : ce sont probablement des facteurs déclenchant qui révèlent la présence d'un terrain auto-immun sous-jacent. [6]

Les rayons ultraviolets sont également capables de déclencher une maladie auto-immune et on connaît le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus. De même, certains médicaments induisent l'apparition d'aAc et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes (le modèle classique est celui du traitement par procainamide dans l'apparition d'un lupus érythémateux systémique). Des médicaments plus récemment utilisés comme l'interféron alpha (prescrit par exemple dans le traitement des hépatites virales) et les anti-tumor necrosis factor alpha peuvent induire une auto-immunité biologique qui peut même parfois s'accompagner de manifestations cliniques. [14]

L'exposition professionnelle à des substances toxiques a été impliquée dans la survenue d'une sclérodémie. L'exposition à la silice est parfois retrouvée chez les patients présentant une sclérodémie. Les sujets en contact avec du chlorure de vinyle peuvent développer un syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée et une acro-ostéolyse. La recherche d'un facteur d'environnement doit donc être systématique lors du diagnostic de sclérodémie, surtout si elle survient chez un homme. Enfin, la sclérodémie et la dermatopolymyosite sont parfois associées à un cancer et sont alors considérées comme des syndromes paranéoplasiques. Ces deux maladies imposent donc la recherche d'un néoplasie sous-jacent. [17]

I. INTRODUCTION:

Les premières étapes, qui sont l'interrogatoire et l'examen clinique, permettent de détecter les maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organes. La plupart des maladies auto-immunes se caractérisent par des critères clinicobiologiques de classification, dont l'avantage est de définir des groupes d'affections assez homogènes, mais ces critères ont l'inconvénient de ne pas être suffisamment sensibles au début de la maladie. Les signes biologiques sont des arguments diagnostiques importants, mais il faut différencier différents types d'anomalies.

II. DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE:

1. L'AUTO ANTICORPS NON SPECIFIQUES D'ORGANE:

Toutes les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes peuvent s'accompagner d'auto-anticorps. La PAN fait exception puisqu'aucun auto-anticorps connu ne lui est habituellement associé. Aux différentes connectivites, on rattache le lupus induit par les médicaments. Nous inclurons aussi la description des auto-anticorps détectés au cours du syndrome des anti-phospholipides. [5]

1.1. Les anticorps anti-nucléaires:

Les anticorps antinucléaire (AAN) constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps de spécificités diverses, on distingue deux sous-groupes:

- Les anticorps spécifiques d'acides nucléiques et de nucléoprotéines.
- Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles.

Les AAN peuvent aussi être dirigés contre des organites nucléaires tels le nucléole ou le centromère. [18, 19, 20, 21, 22, 23]

1.1.1. Dépistage des anticorps antinucléaires:

Toute recherche d'AAN commence par leur dépistage, quelle que soit leur spécificité [19]. Quand la recherche est positive, elle se poursuit par l'analyse des spécificités antigéniques reconnues. Un résultat négatif ne doit pas toujours faire renoncer à la réalisation des tests spécifiques car certains AAN peuvent échapper au dépistage initial. [20, 22]

1.1.2. Techniques de la détection:

La technique la plus employée pour la recherche des AAN est l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEP2, plus sensible que l'ancienne technique sur coupes de foie de rat, le sérum est testé à différentes dilutions poursuivies jusqu'à extinction de la fluorescence, l'inverse de la dernière dilution positive indique le titre du sérum. [18, 22]

1.1.3. Résultats:

La fluorescence des noyaux peut revêtir différents aspects:

- ❖ homogène sur la totalité des noyaux.
- ❖ moucheté, en cas de présence de nombreux grains fins non comptables ; nucléaire, péri nucléaire ou à grains nucléaires multiples. [18]

L'aspect de la fluorescence peut donner une indication sur la nature de l'auto-anticorps de manière plus précise qu'à l'aide des coupes de foie de rat qu'étaient antérieurement utilisées comme substrat, elle sera de toute façon, précisée par des tests spécifiques pour caractériser l'auto-anticorps. [19, 20]

1.1.4. Valeur diagnostique des AAN:

On observe des AAN dans de nombreuses maladies, mais c'est dans le LES que l'on retrouve les plus forts titres, Il n'existe pas de corrélation entre le titre d'AAN et l'évolutivité de la maladie. [21]

1.2. Les anticorps spécifiques d'acides nucléiques et de nucléoprotéines:

1.2.1. Anticorps anti –ADN –natif:

Les anticorps anti-ADN constituent un groupe hétérogène au sein duquel on distingue:

Les anticorps qui se combinent exclusivement avec l'ADN natif (ADN 1, bi caténaire). Ce sont les plus spécifiques du LES, mais les plus rares, leur présence suffit, affirmer le diagnostic.

Les anticorps qui se combinent avec l'ADN natif et avec l'ADN dénaturé (monocaténaire). Ils sont très caractéristiques de la maladie ce sont les plus fréquents des anticorps anti-ADN – natif.

Les anticorps anti-ADN dénaturé, ils ne sont pas caractéristiques du LES, on les observe dans plus de 50% des cas de lupus induit et très fréquemment dans les autres connectivites et les syndromes inflammatoires de toutes étiologies, ils sont fréquents chez les personnes âgées en dehors de toute maladie. [34]

A). Techniques de détection:

Trois techniques sont actuellement utilisées pour la mise en évidence des anticorps anti-ADN –natif. [34]

➤ L'immunofluorescence indirecte sur *crithidia luciliae*:

Cette technique utilise comme substrat anti-génétique l'ADN-natif stocké dans le kinétoplaste de ce trypanosome non pathogène pour l'homme.

C'est une technique très spécifique et sensible, elle permet un dosage semi- quantitatif des anticorps, et aussi d'en définir la classe (IgG, IgM, IgA) et la capacité de fixer le complément. [34]

➤ **Le test de farr :**

Ce test repose sur la détection de complexe antigène anticorps constitués avec de l'ADN natif marqué par un radio-isotope ajouté au sérum, Cette méthode plus sensible, détecte les anticorps anti-ADN natif de forte affinité. [34]

➤ **Les dosages immun-enzymatiques:**

Réalisés en phase solide, ces tests sont aussi sensibles et aussi spécifiques que le test de Farr, la technique ELISA permet en outre de déterminer la classe de l'anticorps anti ADN-natif. [34]

1.3. Anticorps anti phospholipides:

Ils caractérisent le syndrome des anti-phospholipides décrit par Soulier et Boffa en 1981, qui associe des avortements à répétition, des thromboses veineuses et artérielles centrales et périphériques, une ce syndrome est soit autonome (syndrome des anti-phospholipides primaire) soit associé à une connectivité, le plus souvent un LES (syndrome des anti-phospholipides secondaire).

Le syndrome primaire des anti-phospholipides est une maladie du sujet jeune entre 20 et 40 ans, Tous les territoires vasculaires peuvent être atteints veineuse au artériels, centraux ou périphériques. [34]

1.4. Les facteurs rhumatoïdes:

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) l'anomalie immunologique la plus fréquente est la présence dans le sang, d'auto anticorps à spécificité anti-IGg = les facteurs rhumatoïdes (FR). [32, 33, 34, 46, 47,48]

1.4.1. Techniques de détection des facteurs rhumatoïdes:

Les méthodes classiques reposant sur l'agglutination passive mettent en évidence les facteurs rhumatoïdes appartenant à la classe des IGM il existe aussi des facteurs rhumatoïdes appartenant à la classe des IGM il existe aussi des facteurs rhumatoïdes IgG et IgA, mais ils sont toujours associés aux IgM seule la détection des FR IgM s'impose donc. [32, 33, 34]

1.4.2. diagnostic des facteurs rhumatoïdes:

Le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde puis que des résultats peuvent être positifs au cours d'autres rhumatismes inflammatoires et qu'on observe d'autre auto-anticorps dont certains plus spécifiques, au cours de la maladie, des facteurs rhumatoïdes œuvrent en outre être trouvés dans diverses maladies qui ont en commun des signes inflammatoire ou d'infection chronique

l'hépatite virale, syphilis, grippe, sarcoïdes, et chez 5% de sujets sains, surtout après 60 ans. [32,33]

1.4.3. Propriétés des facteurs rhumatoïdes:

Les facteurs rhumatoïdes sont des immunoglobulines sériques caractérisées par une activité anticorps dirigée contre des déterminants antigéniques du fragment FC des IgG [32], ceux qui sont mis en évidence par les actions classiques d'agglutination appartiennent à l'iso type IgM, mais il existe des facteurs rhumatoïdes de tous iso types, de nombreux sites antigéniques situés sur les IgG natives ou dénaturées sont capables de se combiner avec les sites anticorps des FR. on peut les retrouver soit sur des molécules d'IgG humaines homologues, isologues ou même autologues, expliquant ainsi la diversité des réactifs animaux ou humaines utilisables pour la sérologie rhumatoïdes, dans tous les cas, ces dites antigéniques sont situés sur le fragment FC de la molécule d'IgG. [33]

La présence des facteurs rhumatoïdes dans le sérum ou le liquide synovial est indéniablement un témoin des anomalies immunitaires qui sous-tendent la PR, le rôle du FR reste cependant assez discuté. [46]

Il est possible que les FR ne soient que des épiphénomènes de la réaction auto immunitaire qui caractérise la PR, et il n'est pas sûr qu'ils jouent un rôle physiopathologique. [47, 48]

1.5. Anticorps anti-cytokératine ou anti filaggrine:

1.5.1. Définition:

Les anticorps anti-stratum corneum ou anti-cytokératine(ACK) et les anticorps anti-péri nucléaires (ADF), de découverte récente, semblent avoir une spécificité plus grande que les facteurs rhumatoïdes pour la PR, ils sont si probablement un grand avenir pour le diagnostic de la maladie.

La molécule de filaggrine peut aussi subi des modifications post-traductionnelles, ces modifications portent sur la transformation d'arginine en citrulline cette modification est fondamentale dans l'immunogénicité de la protéine puisqu'il est aujourd'hui les anticorps anti-cytokératine retrouvés dans le sérum des patients atteints de PR reconnaissent des épitopes citrullinés de la molécule de filaggrine. [34]

1.5.2. Techniques de la détection des APF et des ACK:

A. Immunofluorescence indirecte:

Les APF sont détectés sur la peau de rat ou sur cellules HP2. L'œsophage de rat a été la première méthode décrite par la détection d'ACK, la méthode classique de dilution titrage

permet une évaluation semi-quantitative de la concentration, l'aspect typique de la fluorescence sur œsophage de rat montre un marquage en filet ou en réseau de la couche cornée, seules les IgG sont spécifiques de les anticorps anti cytokératine sont aussi capables de réagir avec la couche cornée d'épiderme humain, malheureusement, ce substrat est peu utilisable pour la détection des ACK car il détecte aussi des auto anticorps de classe IgG dirigée contre des cytokératine épidermiques présentes dans nombreuse sérum humains normaux. [34]

1.6. Anticorps anti-mitochondries:

Ces anticorps, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive (CBP), avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 99 %, ainsi qu'une très bonne spécificité. Il s'agit donc d'auto anticorps non spécifiques d'organes qui sont cependant très spécifiques d'une maladie auto-immune limitée au foie. [35]

1.7. Anticorps anti-muscles lisses:

Les anticorps anti-muscles lisses les plus intéressants en clinique sont les anticorps anti-actine qui, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très spécifiques des hépatites chroniques auto-immunes (en particulier des hépatites auto-immunes de type 1), avec une grande sensibilité. [35]

1.8. Anticorps anti-microsomes:

Les anticorps anti-microsomes (anti-LKM pour Liver/Kidney Microsomes) les plus utiles en clinique sont les anti-LKM1, rencontrés dans les hépatites auto immunes de type 2 (titre supérieur ou égal à 80 dans 80 % des cas), mais aussi dans l'hépatite virale C (1 à 5 %). [35]

1.9. Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires:

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ou ANCA pour anti Neutrophile Cytoplasme Antibodies) sont révélés par immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires neutrophiles, deux aspects prédominant :

- le premier est défini par un marquage du cytoplasme définissant les cANCA (cytoplasmique ANCA), ils correspondent le plus souvent à des anticorps anti protéinase 3 (PR3) que l'on peut caractériser par ELISA et qui sont très spécifiques de la granulomatose de Wegener (sensibilité autour de 66 % et spécificité autour de 98 %).
- le deuxième aspect est moins spécifique, il s'agit d'un marquage péri-nucléaire définissant le pANCA (perinuclear ANCA) dont la cible est, une fois sur deux environ, la myéloperoxydase (MPO), les anticorps anti-myéloperoxydase sont des marqueurs sensibles d'autres vascularites systémiques telles que la poly angéite microscopique ou le syndrome de Churg et Strauss. [23, 24, 25, 26]

2. AUTO ANTICORPS ASSOCIES A DES MALADIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANES:

2.1. Auto-anticorps associés à la maladie cœliaque:

2.1.1. Les anticorps anti-réticuline:

La sensibilité des IgA anti réticuline voire selon les études entre 40 et 60% alors que leur spécificité est très bonne, variant de 97 à 100%, du fait de leur manque de sensibilité, la recherche des anticorps anti-réticuline par immunofluorescence indirecte ne peut pas servir de test de dépistage. Il semblerait que la présence d'anticorps anti réticuline soit associée à une atrophie villositaire, Chez des sujets traités, ces anticorps disparaissent plus lentement que les autres, traduisant probablement une guérison de la muqueuse, Les IgG anti-réticuline ne sont pas spécifiques de la maladie cœliaque et sont retrouvées au cours d'affections hépatiques et intestinales d'origines diverse. Seules les IgA anti réticuline sont spécifiques des maladies cœliaques. [31, 35]

2.1.2. Les anticorps anti-gliadine:

La recherche d'anticorps anti-gliadine est très largement utilisée pour le dépistage de la maladie cœliaque les IgA anti gliadine ont une spécificité de 85 % alors qu'elle n'est que de 60% pour les IgG, en recherche les IgG présentent une meilleure sensibilité que les IgA, dans les formes pédiatriques et en cas de déficit en IgA (fréquemment observé dans la maladie cœliaque), seules les IgG sont détectables ce qui diminue l'intérêt de ce marqueurs, en revanche le dosage des anticorps anti gliadine bien suivi, les anticorps IgA tendent à disparaître ils réapparaissent à la complaisance au traitement moins bonne [31, 35].

2.1.3. Les anticorps anti Endonysium:

L'endonysium constitue la partie conjonctivale des fibres musculaires lisse, Seules les IgA anti endonysium sont hautement spécifiques de la maladie cœliaque. Il semble que les anticorps anti endonysium constituent le marqueur le plus sensible et le plus spécifique pour le dépistage de la maladie cœliaque surtout chez les personnes âgées [31, 35].

2.1.4. Les anticorps anti transglutaminase (TTG):

IgG ne sont pas spécifiques de la maladie cœliaque car nombreuses études ont démontré la bonne corrélation entre les anticorps anti endonysium et les anticorps anti tTG lors de la réintroduction du gluten. [31, 35]

2.2. Auto-anticorps associés au diabète:

2.2.1. Anticorps anti-cellules d'îlots (ICA):

Les ICA sont les premiers marqueurs immunologiques décrits au cours du diabète de type 1. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe congelée pancréas humain. Environ 95% des enfants et 80% des adultes ayant un diabète de type 1 présentent des ICA au moment du diagnostic. Les ICA disparaissent quelques années après le début de la maladie. [31, 35]

2.2.2. Anticorps anti-insuline (IAA):

Des anticorps dirigés contre l'insuline peuvent être détectés chez des sujets ayant un diabète de type 1 récent, et semblent être les premiers détectables chez les enfants à haut risque génétique, leur spécificité antigénique diffère de celle des anticorps anti-insuline des IAA sont recherchés par ELISA. Ils sont fréquents chez les enfants (40 à 70%) que chez les adultes diabétiques (10 à 20%) [31, 35].

2.2.3. Anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamine (GAD):

La GAD catalyse la conversion de l'acide glutamique en GABA, deux isoformes de l'enzyme ont été décrites (GAD65 et GAD67), exprimées à des niveaux différents par le cerveau et les cellules endocrines du pancréas. [31]

La GAD65 est la forme prédominante au niveau des îlots, qui a fait suspecter une infection virale à l'origine du processus auto-immun, les anticorps anti GAD sont retrouvés chez 80% des patients ayant un diabète type 1 récent, souvent en association avec des anticorps anti-cellules d'îlots. [35]

2.3. Anticorps anti thyroïdiens:

2.3.1. Anti corps anti TG:

La thyroglobuline est une grosse protéine de 660 KDa. Malgré sa taille, les anticorps anti-Ig présents chez les patients ne reconnaissent que 4 ou 6 peptides présents au sein de la molécule, Si les anticorps anti Ig sont présents à titres élevés au cours des dysthyroïdes auto-immunes ils ne sont pas spécifiques de ces affections puisqu'on les retrouve chez les patients atteints de diverses maladies thyroïdiennes auto-immunes ou non, Plusieurs méthodes sont utilisées pour doser les anticorps anti Ig par des techniques immuno-enzymatiques ou radio-immunologiques qui donnent des résultats plus précis et plus fiables. [31, 35]

2.3.2. Anticorps anti-TPO:

La thyroperoxydase est une protéine membranaire de 933 acides aminés, exprimée uniquement par les thyrocytes et impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. On retrouve des titres élevés anti corps anti TPO chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto (90-100% des cas), dans 50% des maladies de basedow et dans 19% des cancers thyroïdiens. En outre, des anticorps anti Ig peuvent être observés à titre plus faible chez 8% du sujet sain. Les anticorps anti TPO sont plus sensibles et plus spécifiques que les antis Ig pour le diagnostic de la thyroïdite de Hashimoto. [31, 35]

2.4. Auto anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (responsables de la myasthénie):

En empêchant l'acétylcholine provenant des terminaisons nerveuses de s'insérer dans ces récepteurs à la surface du muscle, ces autos anticorps bloquent la plaque motrice, on pense qu'ils résultent d'un mimétisme moléculaire entre certaines séquences de leur structure et des protéines de virus du groupe herpès, le dosage des anticorps anti-acétylcholine, par une technique immuno enzymatique (ELISA), permet d'étayer le diagnostic de myasthénie. [36]

2.5. Anticorps anti-peau:

Ils sont utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes bulleuses. Les anticorps anti-substance intercellulaire (interkératinocytaires) définissent le groupe des pemphigus (pemphigus vulgaire, pemphigus superficiel et pemphigus paranéoplasique), tandis que les anticorps dirigés contre la jonction dermoépidermique se rencontrent dans les pemphigoïde (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde gestations). [35]

2.6. Anticorps anti-estomac:

Les anticorps anti-cellules pariétales sont très fréquents dans l'anémie de Biermer (70 à 100 %) et assez peu spécifiques (thyroïdites et DID, cancers gastriques (20 à 40 %) et sujets sains âgés (5 à 15 %), les anticorps anti facteur intrinsèque sont des marqueurs très spécifiques de l'anémie de Biermer, mais leur sensibilité est plus faible (50 à 70 % des patients). [35]

2.7. Anticorps anti-membrane basale glomérulaire:

Les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) sont détectés chez des patients atteints de syndrome de Good Pasture. [35]

2.8. Anticorps antisystème nerveux:

Les anticorps anti MAG (myelin associated glycoprotein) sont des IgM monoclonales associées à des neuropathies sensitives ou sensitivomotrices démyélinisâtes. Les anticorps anti gangliosides de type anti GM1 peuvent être détectés chez 30 à 50 % des patients atteints de neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction. [35]

III. DIAGNOSTIC CLINIQUE:

1. CLASSIFICATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES:

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi, les maladies auto immunes (MAI) ne peuvent être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, parmi lesquels le titre des autos anticorps est fondamental, ces maladies peuvent être schématiquement divisées en maladies auto immunes spécifiques d'organes ou de tissus (comme les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie et le pemphigus) et maladies auto immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques.[49, 50, 51]

1.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes:

➤ Glandes endocrines:

- ✓ Thyroïdites: maladie de Hashimoto et maladie de Basedow.
- ✓ Maladie d'Addison.
- ✓ Diabète insulino-dépendant.
- ✓ Polyendocrinopathie.

➤ Tractus gastro-intestinal:

- ✓ Maladie de Biermer.
- ✓ Maladie cœliaque.

➤ Rein:

- ✓ Syndrome de Good Pasture.

➤ Muscle et nerfs:

- ✓ Myasthénie.
- ✓ Poly neuropathies.
- ✓ Guillain-Barré.
- ✓ Sclérose en plaques.

➤ Œil:

- ✓ Uvéite.
- ✓ Ophtalmie sympathique.

➤ **Peau:**

- ✓ Pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo.

➤ **Foie:**

- ✓ Hépatites auto-immunes.
- ✓ Cirrhose biliaire primitive.

1.2. Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes:

- ✓ Lupus érythémateux disséminé.
- ✓ Sclérodermie.
- ✓ Dermatopolymyosite.
- ✓ Poly myosite.
- ✓ Syndrome de Gougerot Sjögren.
- ✓ Polyarthrite rhumatoïde.
- ✓ Syndrome des antis phospholipides.

On observe fréquemment des syndromes de chevauchement avec l'association de plusieurs maladies auto immunes spécifiques et non spécifiques d'organes, probablement en raison de l'existence d'un terrain immunogénétique commun à ces différentes maladies. [49, 50, 51, 52]

2. LES MALADIES AUTO IMMUNE SYSTEMIQUES OU NON SPECIFIQUE D'ORGANE:

2.1. Lupus érythémateuse aigu disséminé (LED) ou systémique (LES):

Maladie inflammatoire d'origine auto immune touchant un grand nombre d'organes, SYN lupus systémique, maladie lupique, ABR, LED. [27]

Le lupus érythémateux disséminé, ou LED, fait partie des maladies systémiques (autre fois appelées connectivites ou collagénoses), c'est une maladie à forte prédominance féminine (8 femmes pur 2 hommes), dont la fréquence maximale se situe entre 20 et 30 ans, il apparait, estime-t-on, 2 à 5 nouveaux cas annuels pour 100 000 femmes, cette affection auto immune, non spécifique d'un seul organe est probablement causée par de multiples facteurs, le terrain génétique étant sans doute le plus important. [28, 29, 30]

2.1.1. Symptômes et signes:

Ils varient beaucoup d'un malade à un autre, les signes généraux présents pendant les poussées de la maladie, associent une fièvre une perte de l'appétit et un amaigrissement, les manifestations articulaires (arthrite aigue, subaigüe ou chronique, ou encore simples douleurs articulaires), s'observent chez 90 % des maladies en revanche, une ostéonécrose (nécrose

osseuse) ne se développe que chez 5% d'entre eux, les manifestations cutanées sont très diverses, érythème du visage en ailes de papillon ou en forme de loup (masque couvrant le haut du visage d'où le nom donné à la maladie), lésions de lupus érythémateux chronique (plaques rouges comportant des croûtes), vascularité lésions de type engelure, augmentation ou diminution de la pigmentation [27]. L'atteinte rénale est une complication fréquente (lupus de 50% des cas), elle se manifeste soit par des anomalies urinaires simples (protéinurie, hématurie microscopique), soit par un syndrome néphrotique et correspond à une destruction des glomérules (glomérulonéphrite), elle peut évoluer vers une insuffisance rénale, la biopsie rénale est souvent utile pour préciser les lésions, le système nerveux peut aussi être touché, crises convulsives paralysie, migraine, troubles du comportement. Enfin, on observe également des troubles cardiovasculaires (péricardite, myocardite, endocardite, thrombose artérielle ou veineuse, hypertension) respiratoires (pleurésie) et hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique, voire hypertrophie ganglionnaire, augmentation de volume de la rate). La grossesse et la période suivant l'accouchement favorisent les poussées de la maladie, les avortements spontanés sont fréquents. [28, 29, 30]



Fig 6: Lupus, érythème malaire.

2.1.2. Diagnostic et évolution:

L'établissement du diagnostic repose sur l'association de manifestations cliniques (extrêmement variables, pouvant aller de quelques lésions cutanées à une atteinte sévère et généralisée) et d'anomalies immunobiologiques telles que la présence d'anticorps antinucléaires (dirigés contre les noyaux des cellules), d'anticorps anti ADN, ou encore une diminution des taux plasmatiques des fraction C3 et C4 du complément ON retrouve parfois des anticorps (anti-

phospholipides) dirigés contre les facteurs de la coagulation et qui favorisent les thromboses et les avortements spontanés. [27, 28]

Une biopsie des lésions cutanées ou une biopsie rénale peuvent également contribuer au diagnostic. L'évolution est lente, le plus souvent imprévisible, pouvant s'étendre sur 20 ou 30 ans, elle procède spontanément par poussées entrecoupées de rémissions complètes de durée variable (de plusieurs mois à plusieurs années). [29, 30]

2.1.3. Traitement:

Le lupus érythémateux disséminé nécessite une prise en charge globale du malade, le repos est utile pendant les poussées de la maladie et l'exposition au soleil, contre-indiquée. Les indications thérapeutiques sont adaptées en fonction des symptômes [27, 28]. Les formes bénignes (essentiellement cutanées, articulaires et pleurales) sont traitées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par l'aspirine, associée à des antis malariques de synthèse parfois, une courte corticothérapie est nécessaire. Les formes les plus sévères (atteinte du système nerveux central ou atteinte rénale grave) sont traitées par de fortes doses de corticostéroïdes, parfois associés à des médicaments par hémodialyse, voire à une transplantation rénale. Toute grossesse chez une femme souffrant de nécessite une surveillance particulière [29]. Les progrès dans les traitements permettent une augmentation constante de l'espérance de vie. [30]

2.2. Sclérodermie: [53]

Maladie auto immune caractérisée par une sclérose progressive du derme et, dans certains cas des viscères, la sclérodermie est une maladie rare le nombre de nouveaux cas chaque année étant d'environ 2 à 16 par million d'adultes. Elle est plus fréquente chez la femme et débute le plus souvent entre 40 et 50 ans.

➤ Mécanisme:

La cause de la sclérodermie est inconnue mais son mécanisme est en partie élucidé : il consiste en une altération du tissu conjonctif, dont les faisceaux de fibres de collagène augmentent en taille, et en une atteinte des artérioles, il existe deux grands types de sclérodermie, la forme localisée et la forme systémique.

➤ Sclérodermie localisée:

C'est une fibrose atteignant essentiellement le derme, dans certains cas les tissus sous-jacents (aponévroses et muscles), mais respectant les viscères.

2.1.1. Différents types de sclérodermie localisée:

- La sclérodermie en bandes: forme des bandes bien limitées de tissu scléreux, ferme et induré, d'un blanc nacré limité par une fine bordure lilas, qui siègent surtout sur les membres, le visage ou le cuir chevelu; on parle dans ces derniers cas de sclérodermie en coup de sabre, les lésions peuvent laisser d'importantes séquelles esthétiques et fonctionnelles (limitation des mouvements articulaires).
- La sclérodermie en gouttes: se traduit par de petits éléments arrondis, d'un blanc nacré, qui touchent surtout la nuque, le cou, les épaules et le haut du thorax.
- La sclérodermie en plaques: forme des plaques cutanées ou Morphée, de couleur et de consistance identiques aux lésions de la sclérodermie en bandes, les plaques peuvent persister durant plusieurs années avant de guérir en laissant des cicatrices peu marquées.

A. Diagnostic:

Il repose essentiellement sur l'examen clinique, les examens biologiques étant normaux, l'examen histologique confirme le diagnostic, montrant l'amincissement de l'épiderme et surtout la sclérose du derme.

B. Traitement:

Il est assez peu efficace, qu'il s'agisse des corticostéroïdes locaux ou des scléroses (vitamine E, extraits d'huile d'avocat, corticostéroïdes dans les formes extensives).

Une rééducation active (kinésithérapie) est nécessaire en cas de séquelles fonctionnelles (rétractions musculaires, retard de croissance) occasionnées par les lésions aponévrotiques et musculaires.

2.1.2. Sclérodermie systémique:

Elle associe, à des signes cutanés variables mais tous caractérisés par un épaississement induré du tégument, des manifestations viscérales multiples.

A. Symptômes et signes:

La première manifestation en est presque toujours un syndrome de Raynaud par temps froid, les vaisseaux sanguins irriguant les doigts se contractent brusquement; les doigts deviennent alors blancs comme du marbre, puis violets, avant de revenir à leur couleur normale. L'évolution se fait ensuite vers deux formes différentes, la forme limitée ou la forme diffuse.

B. La forme limitée:

Associe au syndrome de Raynaud une ou plusieurs autres anomalies sclérodactylie (sclérodémie des doigts) la peau devient lisse, rigide, impossible à pincer, les doigts prennent une forme effilée et se fixent progressivement en flexion irréductible tégangiectasies (dilatation des petits vaisseaux sanguins cutanés) siégeant sur le visage, les mains et les pieds, calcinose (petites masses dermiques calcifiées favorisant l'ulcération de la peau sus-jacente) sur les mains et les pieds, atteinte motrice de l'œsophage confirmée par la manométrie œsophagienne, altérant la motricité de ce organe et entraînant une dysphagie (gêne à la déglutition). L'ensemble de ces troubles est parfois dénommé C.R.E.S.T. syndrome abréviation anglo-saxonne de calcinose, Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie, tégangiectasies, des arthralgies et une péricardite s'observent dans certains cas le pronostic est assez favorable, mais un passage vers la forme diffuse est possible.

C. La forme diffuse:

Se caractérise par l'extension de la sclérodémie à un ou plusieurs viscères, principalement les reins, ce qui entraîne deux fois sur trois une hypertension artérielle de pronostic sévère, cette forme atteint aussi le péricarde et, plus rarement, le myocarde, les poumons (fibrose interstitielle gênant la respiration) et le tube digestif, avec œsophagite et malabsorption des aliments. Le diagnostic, essentiellement clinique, peut s'aider de la capillaroscopie unguéale et la recherche dans de certains auto-anticorps (anticorps sécrétés par l'organisme contre un de ses propres constituants). Cette forme est grave mais son évolution peut se stabiliser après quelques années.

D. Traitement:

Il est essentiellement celui des symptômes et donc adapté à chaque cas inhibiteurs calciques contre le syndrome de Raynaud et la sclérodactylie, inhibiteurs de l'enzyme de conversion contre l'hypertension régime alimentaire adapté pansements digestifs, anti-histaminiques ou cures d'antibiotiques (tétracyclines) contre les troubles digestifs.

Indépendamment des symptômes, des corticostéroïdes (prednisone) sont prescrits de manière très prolongée, ce traitement a une efficacité certaine mais partielle et variable d'un malade à un autre, il est réservé aux formes graves de la maladie en raison de ses effets indésirables potentiels, de nombreuses autres substances peuvent être prescrites, notamment la pénicilline et la colchicine.

2.1.3. Polymyosites: [53]

Maladie inflammatoire auto-immune (lors de laquelle l'organisme produit des anticorps dirigés contre ses propres tissus) caractérisée par une atteinte, isolée ou non, des muscles striés.

De cause inconnue, les Polymyosites surviennent à tout âge, avec une fréquence maximale entre 20 et 40 ans et une prédominance féminine. Dans de rares cas, elles s'associent à un cancer on parle alors de Polymyosites paranéoplasique, elles peuvent aussi faire partie d'une maladie auto immune diffuse comme le lupus érythémateux.

A. Symptômes et signes:

Les symptômes des polymyosites sont très variables. Les muscles atteints, en général ceux des cuisses et des épaules, sont douloureux et manquent de force le malade à du mal à se lever d'une chaise, à se coiffer puis, enfin, à avaler. A cette atteinte musculaire peuvent s'associer des lésions pur-puriques touchant surtout la peau des paupières, des mains, des doigts, des coudes et des genoux (on parle alors de dermatopolymyosite), des douleurs articulaires, une fièvre parfois élevée, une hypertrophie des ganglions.

B. Diagnostic:

Outre les signes inflammatoires (augmentation de la vitesse de sédimentation du taux sanguin de protéine C réactive), le diagnostic est confirmé par l'augmentation du taux d'enzymes musculaires dans le sang, par l'électromyogramme (enregistrement électrique de l'activité musculaire), qui montre une atteinte musculaire inflammatoire, et par la biopsie musculaire, qui montre une dégénérescence des fibres et une réaction tissulaire inflammatoire.

C. Evolution et traitement:

L'évolution peut être aiguë et atteindre le muscle cardiaque subaigu, avec un risque d'atteinte respiratoire, ou chronique. Le traitement repose sur la prescription d'anti inflammatoires (corticostéroïdes, notamment) le d'immunosuppresseurs, les Polymyosites paranéoplasiques guérissent en même temps que le cancer qu'elles accompagnent.

2.1.4. Syndrome de Gougerot Sjögren: [53]

Affection associant une sécheresse oculaire à une sécheresse buccale SYN (syndrome sec), le syndrome de Gougerot Sjögren affecte surtout la femme à partir de 40 ans. Il est soit primitif soit le plus souvent secondaire à une maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie) à une affection auto-immune (thyroïdite, hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive).

L'atteinte oculaire se traduit par une sensation de brûlure (sable dans les yeux) ou de corps étranger, par une absence de larmes ou un larmoiement d'irritation. L'atteinte des glandes salivaires se traduit par une sécheresse buccale qui gêne la déglutition et l'alimentation et peut provoquer des brûlures de la bouche, des fissures des commissures des lèvres et de la langue et des troubles gingivodentaires (gingivite, caries); elle est souvent associée à une hypertrophie des parotides. Ces symptômes s'accompagnent couramment d'une sécheresse de la peau, de la vulve et du vagin, responsable de démangeaisons. Les manifestations extra glandulaires ne sont pas rares adénopathie, pneumopathie interstitielle, atteinte rénale, polyarthrite, vascularite.

A. Diagnostic:

Il s'appuie sur l'existence d'un syndrome inflammatoire (élévation de la vitesse de sédimentation et hyper agammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines), sur la présence, inconstante, d'anticorps antinucléaires de plus spécifiques et sur la mise en évidence d'une infiltration glandulaire par des lymphocytes (à l'examen histologique d'un prélèvement de glandes salivaires accessoires, effectué sous anesthésie locale, généralement à la face interne de la lèvre inférieure).

B. Traitement:

Il s'adresse à la maladie systémique lorsqu'elle est à l'origine du syndrome (corticostéroïdes, immunosuppresseurs). Il vise en outre à traiter les symptômes sialagogues augmentant la production de salive (pilocarpine), bondons acidulés, chewing-gum, bonne hygiène dentaire, larmes artificielles (collyre mis dans les yeux plusieurs fois par jour). Les formes extra glandulaires graves nécessitent la prise de corticostéroïdes.

2.1.5. Polyarthrite rhumatoïde: [32, 33]

Maladie rhumatismale inflammatoire caractérisée par une atteinte de la synoviale (membrane conjonctive tapissant la face des articulations).

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie fréquente (1% de la population), à prédominance nettement féminine (3 malades sur 4 sont des femmes), de cause inconnue, elle fait partie des maladies auto immunes, au cours desquelles l'organisme produit des anticorps (facteur rhumatoïde) dirigés contre ses propres tissus.

A. Symptômes et évolution:

La polyarthrite rhumatoïde débute généralement entre 40 et 60 ans, sans facteur déclenchant connu, elle touche essentiellement les articulations des membres, en particulier celles de la main, du poignet, de l'avant pied; ces atteintes de gravité très variable, sont en

général bilatérales et symétriques, il est rare que les lésions touchent la colonne vertébrale, à l'exception de l'articulation entre les deux premières vertèbres cervicales, qui peut être luxée, les articulations sont gonflées, raides, déformées, douloureuses, surtout la nuit et en début de journée, ce qui nécessite un long dérouillage matinal, après une longue évolution, certaines déformations sont caractéristiques de la maladie doigts et orteils *en coup de vent* (comme emportés par un coup de vent sur le côté) ou *en col de cygne*, dos de la main *en dos de chameau*, pouce *en z*, etc. La synovial est enflammée et épaissie, ces signes articulaires sont isolés (on dit que la polyarthrite est nue), le malade ne maigrit pas, n'a pas de fièvre et, dans un premier temps, aucun autre organe n'est atteint.

Après quelques années d'évolution, la polyarthrite rhumatoïde peut atteindre d'autres tissus conjonctifs que ceux des articulations, les tendons (ténosynovites) mais aussi la peau (nodules sous cutanés), le péricarde (péricardite) ou les poumons (pleurésies, infiltrats pulmonaires etc.) Plus rarement, les artères de petit calibre s'enflamment, provoquant des troubles sensitifs (engourdissement, provoquant des moteurs (paralysie d'un nerf) ou une nécrose cutanée. La polyarthrite rhumatoïde s'associe assez souvent au syndrome de Gougerot-Sjögren (yeux secs, bouche sèche), plus rarement au syndrome de felty (grosse rate, baisse du taux sanguin de globules blancs). La maladie, chronique, évolue de manière assez imprévisible, par poussées entrecoupées de périodes de rémission. En l'absence de traitement, elle entraîne une impotence.

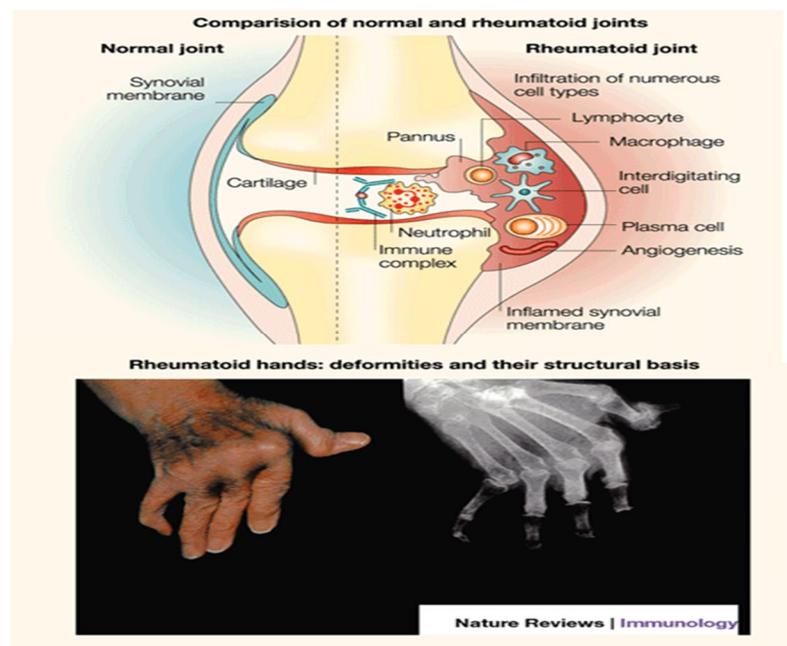


Fig 7: La polyarthrite rhumatoïde

B. Diagnostic:

Pendant les premiers mois de la maladie, le diagnostic repose sur la distribution et la chronicité des atteintes articulaires. Les dosages sanguins montrent des signes inflammatoires accélération de la vitesse de sédimentation (V, S) élévation des taux sanguins de protéine c-réactive puis des signes immunologiques (facteur rhumatoïde, anticorps anti-ccp, anticorps antinucléaires, etc. si on ponctionne une articulation atteinte, on en retire une liquide inflammation, et la biopsie de synoviale révèle une inflammation. Un ou deux ans plus tard, le facteur rhumatoïde peut être décelé dans le sérum de 70% des patients. La radiographie montre des érosions osseuses et un pincement des interlignes articulaires-espace séparant les deux extrémités osseuses de l'articulation- dus aux pannus synoviaux, nodules inflammatoires formés par un épaissement de la membrane synoviale, qui détruisent peu à peu les cartilages, les os et les ligaments.

C. Traitement:

Le traitement doit être permanent et associer plusieurs méthodes. Il repose sur les anti inflammatoires (aspirine, anti inflammatoire non stéroïdes ou corticostéroïdes en cas d'échec). La prise d'anti inflammatoire est souvent plus efficace le soir au coucher, le plus tard possible. En traitement de fond sont surtout prescrits des antipaludéens, de la salazopyrine, du méthotrexate, du leflunomide, de l'anti cytokines (anti TNF), comme l'éтанercept, ou des anticorps monoclonaux (infiximad, adalimumab) sont très efficaces mais sont très couteux. De nouveaux traitements de biothérapie (rituximad, adatacept) sont proposés en cas d'échec des anti TNF. Ces médicaments ont tous une certaine toxicité, et les malades doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière. Des infections graves (tuberculose), consécutives à ces traitements, ont par ailleurs été rapportées. Les traitements locaux consistent à prévenir l'apparition des déformations infiltrations de corticostéroïdes, synoviorthèses (injections intra articulaires d'un isotope radioactif permettant de détruire la synoviale atteinte), ablation de la synoviale par chirurgie conventionnelle ou par voie endoscopique, etc. l'ergothérapie permet de prévenir l'apparition des déformations. Une rééducation peut être nécessaire, les cures thermales sont contre indiquées en période évolutive. La grossesse induit souvent une rémission de la maladie.

3. MALADIES AUTO-IMMUNE SPECIFIQUE D'ORGANE:

3.1. Les endocrinopathie Dysimmunitaires: [5]

L'origine auto immune de nombreuses endocrinopathie est connue depuis le milieu du XX^e siècle. Certaines ont une forte incidence et l'atteinte auto immune constitue le facteur essentiel de

leur pathogénie. C'est le cas pour les maladies auto immunes thyroïdiennes (thyroïdite chronique lymphocytaire de Hashimoto, maladie de Basedow) ou du pancréas (diabète de type 1). D'autres sont plus rares et l'élément Dy-immunitaire ne constitue qu'une des étiologies, parmi d'autres de l'atteinte endocrinienne. C'est le cas de certaines insuffisances surrénaliennes primitives ou d'atteintes ovariennes responsables par exemple d'une ménopause précoce. Toutes ces atteintes endocriniennes peuvent rester isolées ou s'intégrer dans le contexte plus vaste des polyendocrinopathie auto immunes (PEA).

3.1.1. Les principales atteintes endocriniennes:

- **Thyroïde:** Il s'agit de la thyroïdite de Hashimoto qui évolue à long terme vers une hypothyroïdie avec goitre hétérogène, du myxœdème primitif par thyroïdite atrophique, et de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie avec goitre diffus et exophtalmie).
- **Diabète de type 1:** Il s'agit du diabète maigre du sujet jeune, insulino-dépendant.
- **Insuffisance surrénalienne primitive non tuberculeuse:** Elle est rare mais constitue maintenant la première cause de l'insuffisance surrénalienne depuis la diminution de la tuberculose.
- **Insuffisance gonadique:** Elle atteint essentiellement les femmes et se manifeste par une ménopause précoce avec stérilité.
- **Diabète insipide central:** Les étiologies les plus fréquentes du diabète insipide central acquis de l'adulte sont d'origine organique (tumeurs hypothalamohypophysaires) En l'absence d'étiologie tumorale il faut évoquer la possibilité d'une atteinte auto immune, qui doit être un diagnostic (par défaut) difficile à prouver car la recherche des autos anticorps anti posthypophyse est délicate.
- **Hypophysite:** A prédominance féminine, elle se manifeste chez l'adolescente et la femme adulte par des céphalées frontales et des troubles du cycle menstruel, parfois associés à une galactorrhée. La prolactine-mie peut être modérément élevée, ce qui peut conduire à la présomption d'adénome hypophysaire à prolactine. L'image IRM de l'hypophyse est assez caractéristique, hypophyse globalement augmentée de volume, hyperdense et hétérogène, sans image d'adénome individualisable, ce qui conduit à un diagnostic par défaut. Le diagnostic est difficile à prouver compte tenu de l'absence habituelle d'anticorps circulants spécifiques.
- **Hyperparathyroïdie:** Les hyperparathyroïdies acquises de l'adulte sont rares en dehors des causes iatrogènes (post-chirurgicales). En l'absence d'autre étiologie on peut envisager une origine dysimmunitaire. Toutes ces endocrinopathie hormis le cas de la maladie de Basedow, ont

en commun une destruction progressivement totale du parenchyme endocrine atteint et se traduisent par un syndrome déficitaire en règle générale facile à substituer. Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement immuno-modulateur susceptible de prévenir, faire régresser ou ralentir la maladie dysimmunitaire.

3.1.2. Les Polyendocrinopathie Auto-immunes (PEA):

A. Définition:

Les PEA sont définies par l'existence, chez un même individu, d'au moins 2 affections endocriniennes d'origine auto immune, elles sont fréquemment associées à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe, non endocrines.

B. PEA de type 1:

C'est la forme la plus rare, elle se caractérise par l'association PEA candidose dystrophie ectodermique, elle peut être sporadique ou familiale avec une transmission autosomique (chromosome 21) récessive, les manifestations débutent dans l'enfance, la candidose apparaît vers l'âge de 5 ans, l'hyperparathyroïdie vers l'âge de 10 ans, les autres atteintes, variables, complètent progressivement le tableau jusqu'à l'âge adulte.

C. PEA de type 2 :

Elle correspond au syndrome de Schmidt, dans sa forme familiale (50 % des cas) la transmission est polygénique a pénétrance variable et a prédominance féminine, associée aux allèles HLA DR3 et DR4, La maladie se révèle habituellement après 20 ans, Les endocrinopathie les plus fréquemment associées a l'insuffisance surrénale, qui est quasi toujours présente, sont la thyroïdite de Hashimoto, le diabète de type 1 et l'insuffisance gonadique, Les atteintes non endocriniennes les plus fréquemment rencontrées sont le vitiligo, l'anémie de Biermer et un syndrome de malabsorption (maladie cœliaque).

3.2. La maladie cœliaque: [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]

C'est une maladie fréquente atteindrait 120 000 à 600 000 sujets, elle est surtout observée chez l'enfant entre 6 et 12 mois (après l'introduction du gluten alimentaire), mais elle peut aussi être diagnostiquée a tout âge, même après 65 ans, la maladie cœliaque est plus fréquente chez les blancs et chez les femmes, la maladie cœliaque résulte d'une hypersensibilité a un antigène contenu dans le gluten alimentaire, le gluten est présent dans les céréales, essentiellement le blé, le seigle, l'avoine et l'orge, c'est la fraction protéique appelée prolamine qui est responsable de la toxicité des céréales, les prolamines du blé sont les gliadines, celles du seigle sont les secalines et

celles de l'orge les hordéines, ces protéines sont riches en lysine et en glutamine, le mécanisme physio pathogénique le plus admis est le suivant, dans la lamina propria de la muqueuse digestive, la gliadine forme un complexe avec la transglutaminase, enzyme qui diamine certains résidus glutamine, il en résulte une augmentation de l'immunogénécité de la gliadine, les macrophages de la muqueuse digestive présentent ensuite le complexe transglutaminase gliadine aux lymphocytes T CD4+, les lymphocytes T actives vont alors stimuler la production d'anticorps anti gliadine et d'autos anticorps anti transglutaminase par les plasmocytes a immunoglobuline A des muqueuses, les anticorps sont retrouvés dans les muqueuses mais aussi dans le sérum ou ils sont habituellement doses. Ils sont capables d'induire des lésions digestives par un mécanisme de cytotoxique dépendant des anticorps et par activation du complément, l'immunité cellulaire est aussi fortement impliquée et il existe une forte expansion dans les muqueuses des lymphocytes T intra-épithéliaux capables de sécréter des cytokines, en particulier l'interféron-gamma, l'activation cellulaire (macrophages, lymphocytes, plasmocytes) et la synthèse locale de cytokines sont responsables des lésions histologiques observées, il existe aussi une susceptibilité génétique a la maladie cœliaque et la plupart des patients sont porteurs d'un phénotype HLA DQ2 et DR3 (ou pour ceux n'exprimant pas le DR3, DR7 et DR5), la forme classique est celle d'une diarrhée chronique d'intensité variable avec stéatorrhée macroscopique, elle est associée a un syndrome de malabsorption, une perte de poids et de fréquentes douleurs abdominales et/ou un météorisme abdominal, cette forme correspond généralement a une atteinte étendue de l'intestin grêle, il n'est pas rare que la maladie cœliaque ait une présentation extra digestive avec des symptômes digestifs discrets voire absents, il peut alors exister des manifestations articulaires (arthrites périphériques), des manifestations neurologiques (état démentiels, épilepsie, affections démyélinisâtes et poly neuropathie), une élévation des transaminases hépatiques, une aphtose récurrente, une ostéogénie, une dermatite herpétiforme (la maladie cœliaque s'observe dans 75% des cas chez les patients atteints de dermatite herpétiforme), une aménorrhée primaire ou secondaire et une anémie microcytaire par carence en fer ou macrocytaire par carence en folâtres cette forme correspond en général a une atteinte limitée du grêle proximal. L'évaluation biologique révèle le plus souvent des signes de malabsorption d'intensité variable hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie, baisse du temps de prothrombine, la maladie cœliaque s'accompagne de trois types principaux d'anticorps, les anticorps anti gliadine, les anticorps anti-endonysium des fibres musculaires lisses et les anticorps anti transglutaminase tissulaire, ces anticorps peuvent être d'iso-type G ou A, il faut penser au déficit sélectif en IgA qui peut provoquer des faux négatifs dans la sérologie pour les auto-anticorps d'iso-type A, les taux de ces anticorps diminuent sous régime sans gluten et sont indirectement un bon moyen d'apprécier la bonne observance du

régime par le patient, la maladie cœliaque s'étend du duodénum au grêle distal, c'est au niveau de la jonction duodéno-jéjunale que se fait généralement la biopsie, la lésion caractéristique comprend une atrophie villéitaire totale ou subtotale, une hypertrophie des cryptes, une dystrophie enterocytaire, une lymphocytose intra-épithéliale et un infiltrat de neutrophiles, éosinophiles et plasmocytes dans la lamina propria, trois critères sont reconnus pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque, la présence d'une lésion histologique caractéristique, un syndrome de malabsorption et une amélioration clinique et histologique (régression de l'atrophie villéitaire en un an environ) sous régime sans gluten, des études sont en cours pour apprécier la pertinence de la positivité des anticorps observés au cours de la maladie cœliaque dans le diagnostic de la maladie, la MC peut être associée à d'autres maladies comme le diabète insulino-dépendant, la cirrhose biliaire primitive, l'hypothyroïdie, le déficit en immunoglobuline A, la colite microscopique, la trisomie 21 et surtout la dermatite herpétiforme, qui est une autre forme d'intolérance au gluten, le traitement de la maladie cœliaque est essentiellement fondé sur le régime sans gluten, il permet d'obtenir une rémission clinique, biologique et histologique, il existe des listes de régimes spéciaux adaptés aux patients, Chez l'adulte le régime sans gluten doit rester strict et définitif. L'Association Française des intolérants au gluten (AFDIAG) met à disposition des documents et des conseils, un remboursement des produits de substitution est offert aux patients, la maladie cœliaque peut se compliquer de lymphome malin non Hodgkinien (de localisation le plus souvent digestive) et de cancers épithéliaux (grêle, pharynx et œsophage) surtout en cas de régime non ou mal suivi, on appelle sprue réfractaire les maladies cœliaques résistantes au régime sans gluten (après avoir éliminé une mauvaise observance au régime), il existe dans ce cas un risque important de lymphome intestinal.

Pathologies Auto-immunes Spécifiques D'organe	Eléments Cliniques Diagnostique	Eléments Para-Cliniques Diagnostique
<p>Thyroïdite auto-immune La thyroïdite de Hashimoto [53]</p>	<p>Asymptomatique +++ Hypothyroïdie Hyperthyroïdie (phase initiale) Goitre diffus, parfois asymétrique, indolore, de consistance élastique ou ferme, petit Goitre Insuffisance surrénalienne, Maladie de Biermer, un Diabète de type I</p>	<p>Hypergammaglobulinémie polyclonale Hypothyroïdie périphérique le plus Souvent TSH élevée avec T3 T4 abaissées Anti TPO+ Echographie thyroïdienne Parenchyme hypoéchogène, +/- goitre, un nodule implique une cytoponction Autres examens diagnostiques orientés par la clinique recherche maladies associées</p>
<p>Diabète de type I (DI) [55, 56, 57]</p>	<p>Polyurie-polydipsie, Amaigrissement, Asthénie, Coma acido-cétosique. Découverte fortuite hyperglycémie glycosurie. Complications cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques, cutanéoinfectieuses, neurologiques. Insuffisance surrénalienne, Maladie de Biermer, Thyroïdite de Hashimoto</p>	<p>Hypergammaglobulinémie polyclonale-glycémie à jeun >1,26 g/l, contrôlée à 2 reprises ou glycémie à n'importe quel moment de la journée > 2g/l. Anti-îlots, anti-insuline, anti GAD 65 (glutamate décarboxylase) Autres examens diagnostiques orientés par la clinique, recherche maladies associées</p>
<p>Scléroses-en plaque (SEP) [58]</p>	<p>Asthénie Atteintes Neurologiques centrales disséminées dans le temps et dans l'espace, Baisse acuité visuelle Troubles sensitivomoteurs Sensations anormales des membres Trouble de l'équilibre, vertiges Dysurie, incontinence</p>	<p>Pas de syndrome inflammatoire, ni d'auto-anticorps IRM encéphale et médullaire, dissémination temps/espace hyper signaux en T2 et Flair Ponction lombaire normal ou synthèse intrathécale d'immunoglobuline (permet diagnostic différentiel) Autres examens diagnostiques orientés par la clinique, élimination des diagnostics différentiels (lupus, PR, lyme, sarcoïdose...)</p>
<p>Maladie Cœliaque [53]</p>	<p>Enfant Diarrhée chronique Stéatorrhée Syndrome de malabsorption</p>	<p>Élévation Vs, CRP Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper α_1 α_2 Anémie et hyperplaquettose inflammatoires. Malabsorption hypocholestérolémie,</p>

	<p>Amaigrissement</p> <p>Douleurs abdominales et/ou météorisme abdominal</p> <p>Retard de croissance, Petite taille sans contexte familial</p> <p>+/- Manifestations extradigestives (articulaire, neurologique...)</p> <p>Dermatite herpétiforme, autres MAI spécifiques d'organe, lymphomes, cancers épithéliaux</p>	<p>hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie, baisse du temps de prothrombine...</p> <p>anti-gliadine moins demandés</p> <p>anti-endomysium</p> <p>anti-transglutaminase Biopsie duodénale, atrophie velléitaire, infiltrats lymphoplasmocytaires, hypertrophie des cryptes.</p>
<p>Maladie de Crohn [59]</p>	<p>Diarrhée prolongée, rectorragie.</p> <p>Lésions proctologiques fissures anales, abcès récidivants, fistules</p> <p>Douleurs abdominales inexpliquées</p> <p>AEG</p> <p>Signes extradigestifs (érythème noueux, douleurs articulaires, manifestations ophtalmologiques)</p> <p>Retard de croissance</p> <p>Petite taille sans contexte familial</p> <p>Lithiase rénale oxalique</p>	<p>Elévation Vs, CRP</p> <p>Hypergammaglobulinémie polyclonale, hyper $\alpha 1$ $\alpha 2$ Anémie et hyperplaquettose inflammatoires</p> <p>Malabsorption hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie, baisse du temps de prothrombine...</p> <p>ASCA (anti Saccharomyces cerevisiae antibody) spécifique</p> <p>Aspect endoscopie digestive caractère discontinu et multisegmentaire des lésions érythème en bande, ulcération aphtoïde serpiginieuse</p> <p>Résultats des Biopsies intestinales</p> <p>Etagées fissures transmursales granulome épithélioïde et gigantocellulaire, sans nécrose caséuse.</p> <p>Autres examens</p>
<p>Myasthénie [60]</p>	<p>Déficit musculaire aggravé à l'effort, et amélioré par la froide prédominance proximale avec myalgie.</p> <p>Ptosis, diplopie</p> <p>Dysphagie, dysphonie, dyspnée...</p>	<p>Hypergammaglobulinémie polyclonale Anti-récepteur à l'acétylcholine</p> <p>EMG diminution du potentiel lors de la stimulation répétitive</p> <p>Autres examens diagnostiques rentés par la clinique, recherche maladies associées</p>

Tab: Synthèse diagnostique des MAI spécifiques d'organe

IV. DIAGNOSTIQUE IMMUNOLOGIQUE: [5]

Le terrain immunogénétique est fondamental comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes, il ne s'agit pas d'affections mono géniques et différents gènes sont candidats gènes du système HLA, gènes de la fraction du complément, gènes de cytokines.

1. ROLE DES AUTO-ANTICORPS:

Bien que le rôle prépondérant des lymphocytes T soit démontré dans la pathogénie des atteintes glandulaires dans ce type de pathologie, les marqueurs d'auto immunité sont les autos anticorps circulants spécifiques d'organe, à l'exception des anticorps anti récepteurs de la TSH, ces autos anticorps ne sont pas directement impliqués dans le processus pathologique, La genèse proprement dite de la pathologie dysimmunitaire reste inexplicée bien que certains caractères génétiques (diabète de type 1) ou des infections virales (diabète de type 1 thyroïdite de Hashimoto) puissent être suspectes, la cytotoxique des autos anticorps vis-à-vis de la glande n'est pas prouvée. En bref, les autos anticorps sont les marqueurs de la pathologie utiles au diagnostic et au suivi des patients mais ne constituent pas l'élément déterminant de la pathologie.

2. LES AUTO-ANTICORPS CIRCULANTS:

Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte, par ELISA ou par radio-immunologie, leur sensibilité est de l'ordre de 60 à 90%, ce sont pour les principales maladies:

- **Diabète de type 1:** Anticorps anti-cellules d'îlots, anti glutamate décarboxylase (GAD), anti phosphatase et anti insuline.
- **Thyroïdite:** Anti-corps anti-thyroperoxydase (TPO), anti-thyroglobuline (TG).
- **Basedow:** Anticorps anti TPO, et anti-TG, et anticorps thyreostimulants anti récepteur de la TSH (TRAC).
- **Insuffisance surrénale:** Anticorps anti-cellules surrénaliennes et antienzymes de la stéroïdogénèse (anti-21-hydroxylase et anti-20-22 desmolase).
- **Insuffisance gonadique:** Anticorps anti-ovaire.
- **Hyperparathyroïdie:** Anticorps anti-parathyroïde.

3. INTÉRÊT DE LA RECHERCHE DES AUTO-ANTICORPS:

La recherche systématique des auto-anticorps permet de faire le diagnostic de l'étiologie auto-immune de la pathologie endocrine, dans le cadre des PEA elle permet, chez les sujets atteints et les apparentés, la détection des atteintes infra-cliniques, qui se traduiront plus tard par une atteinte biologique puis clinique, et donc d'orienter les paramètres de la surveillance, dans les populations à risque, la détection d'auto-anticorps pourra permettre d'envisager des traitements immun modulateurs a visée préventive, lorsqu'ils auront prouvé leur efficacité, ce qui n'est pas le cas actuellement.

I. INTRODUCTION:

Les traitements des maladies auto-immunes ont globalement pour objectif de contrôler et réduire la réponse immunitaire et l'inflammation. Ils doivent être pris sur le long terme et ne permettent pas de guérir la maladie. Ils contrôlent les poussées et les manifestations cliniques de la maladie.

Enfin, il ne faut jamais oublier l'importance de l'éducation du patient, de son information et de son adhérence au traitement. Des mesures symptomatiques comme la kinésithérapie, le traitement de la douleur, des atteintes viscérales, une prise en charge psychologique des handicaps ne doivent pas être oubliées. De même, la prévention solaire, l'arrêt d'un traitement hormonal contenant des œstrogènes et l'éviction de certains médicaments inducteurs de manifestations auto-immunes doivent être signalés au patient.

II. LES TRAITEMENTS ACTUELS DES MALADIES AUTO-IMMUNES : [61]

1. LES ANTIDOULEURS:

Les médicaments antidouleur modulent la transmission et l'intégration de l'influx nerveux par les récepteurs de la douleur mais ils n'agissent pas sur l'inflammation (sauf l'aspirine) [61]. Prescrits en fonction de l'intensité de la douleur, ils comprennent les antipyrétiques (médicament contre la fièvre comme le paracétamol) et les opioïdes (médicament agissant sur des récepteurs antidouleur ou inhibant la recapture des ligands stimulant les récepteurs à la douleur, comme la morphine). [5]

2. LES IMMUNOSUPPRESSEURS ET ANTI-IF CORTICOÏDES:

La corticothérapie par voie générale constitue le traitement de première intention de nombreuses maladies auto-immunes, spécifiques ou non d'organes, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires puissantes et de son effet immunosuppresseur global. [5]

En 1949, Philip Hench observe que, lorsque des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont enceintes, leur état s'améliore. Reliant cette observation au fait que les glandes surrénales sont plus actives pendant la grossesse (on savait déjà à l'époque que le cortisol était une hormone normalement synthétisée par les glandes surrénales), il entreprend avec Kendall une étude sur les effets de la cortisone sur la polyarthrite rhumatoïde. La découverte de la cortisone a été présentée la 1ère fois en avril 1949, le premier jour du congrès international de rhumatologie à New York, le rhumatologue Philip Hench a présenté à l'ensemble de ses collègues une malade impotente en raison de l'importance de ses rhumatismes, le quatrième jour du congrès, les mêmes congressistes étaient stupéfaits de retrouver la malade qui était libre de tous ses mouvements, le Docteur Hench lui avait administré pour la 1ère fois de la cortisone, les effets de l'hormone sont donc spectaculaires le premier médicament efficace contre les maladies rhumatismales vient d'entrer dans la pharmacopée. Kendall, Reichstein et Hench reçurent en 1950 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur découverte. [5]

Les corticoïdes agissent globalement sur l'inflammation et sur le système immunitaire. Certaines des actions des corticoïdes sont résumées ci-dessous:

- ✓ Induction de la mort des lymphocytes.
- ✓ Inhibition de la prolifération des lymphocytes B.
- ✓ Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN-g, TNF- α).

- ✓ Inhibition de l'expression de certaines molécules d'adhésion (servant à recruter, à partir du sang, sur le site d'infection, les cellules circulantes) intervenant dans l'inflammation et l'immunité innée.
- ✓ Diminution de la perméabilité vasculaire, empêchant l'afflux des leucocytes.

Les « bolus » (= injection rapide et brève dans le sang) de corticoïdes (méthylprednisolone) ont deux avantages : le premier est d'obtenir une maîtrise rapide de l'inflammation ; le second de réduire la dose totale cumulée des corticoïdes. Les « bolus » entraînent une diminution rapide et transitoire de certaines cytokines comme l'IL-1 (une des cytokines pro-inflammatoires), une diminution du nombre de lymphocytes T, ainsi qu'une diminution de l'expression des molécules HLA par les CPA et par le tissu ciblé de la réponse immune. [61]

3. CYCLOPHOSPHAMIDE:

Il est largement utilisé en hématologie et en cancérologie, il est prescrit aussi dans les formes graves de maladies auto-immunes menaçant le pronostic vital ou le fonctionnement d'un organe noble comme le cœur, le rein, le cerveau ou le poumon (généralement formes graves de maladies auto-immunes systémiques); il peut être utilisé aussi en seconde intention lorsque la maladie est cortico-résistante ou devient cortico-dépendante, ce composé fait partie de la famille des moutardes azotées (voir ci-dessous) et il agit directement sur l'ADN en « soudant » les brins d'ADN entre eux, ceci empêche ces brins d'ADN de se démêler et de se séparer, prévenant ainsi la réplication de l'ADN, et dès lors ces cellules cessent de se diviser. Son action s'exerce donc de manière prépondérante sur les cellules en train de se multiplier, le cyclophosphamide diminue la prolifération des lymphocytes (diminution des LT, baisse de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B). [61, 5]

4. METHOTREXATE:

Ce médicament est prescrit dans les formes graves de connectivites, notamment dans les myopathies inflammatoires et dans la polyarthrite rhumatoïde. C'est aussi un anti-inflammatoire il altère la réponse chimiotactique des neutrophiles et inhibe l'activité des lymphocytes T4. Il s'agit du médicament de première intention dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (excepté dans les formes très graves). [61, 5]

5. LA CICLOSPORINE:

La ciclosporine est une protéine extraite d'un champignon, cette molécule a comme principale propriété d'interagir avec des constituants intracellulaires mis en jeu dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T, elle est très largement utilisée en

transplantation d'organes et est utilisée, en seconde intention dans les formes graves de maladies auto-immunes. [5]

Certains traitements immunosuppresseurs peuvent induire un risque infectieux, ainsi qu'un risque de cytopénie sanguine (diminution du nombre de cellules sanguines), justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse. [61]

6. LA PLASMAPHERESE:

La plasmaphérèse consiste à « filtrer » le sang du patient pour en éliminer notamment les auto-anticorps toxiques. Cette approche peut être utilisée dans le cas de myasthénie grave. [61]

III. LES BIOTHERAPIES:

Les biothérapies prennent une place de plus en plus importante dans le traitement des maladies auto-immunes. L'avenir des biothérapies passe avant tout par les progrès de multiples disciplines (biologie moléculaire, génétique et immunologie) qui permettront d'élucider les mécanismes à l'origine de l'auto-immunité et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. [6]

Néanmoins, l'utilisation croissante des biothérapies ne doit pas faire oublier le rôle central de l'immunité dans le contrôle des processus infectieux et tumoraux, le développement de ces nouvelles molécules doit donc impérativement s'accompagner d'une évaluation à court, moyen et surtout long terme des risques liés à leur utilisation ; enfin, le coût élevé de ces molécules justifie une stratégie rigoureuse d'utilisation de ces biothérapies. [61]

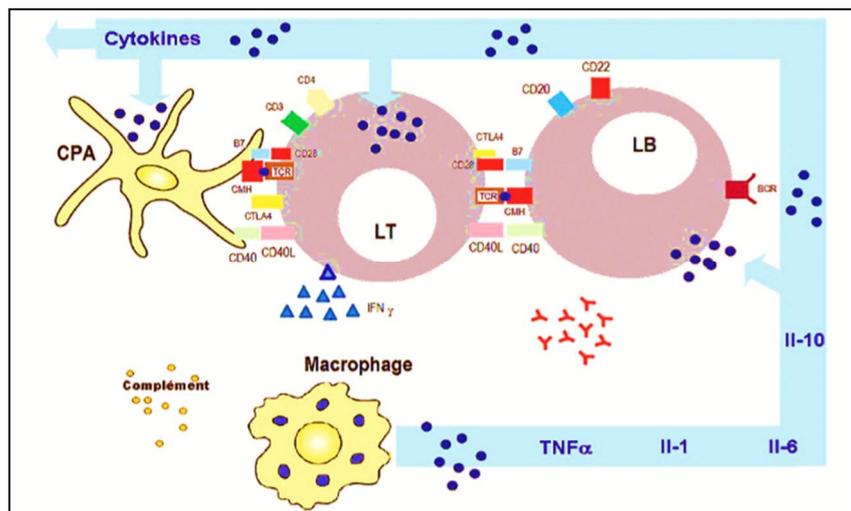


Fig 8: La stratégie de la biothérapie.

1. IMMUNOGLOBULINES CYTOKINES ET ANTICORPS ANTI-CT:

Les cytokines jouent un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires et la réponse immunitaire. Ces molécules constituent donc une cible idéale pour les traitements contre l'auto-immunité. On peut utiliser la cytokine elle-même, des inhibiteurs naturels (il existe par exemple un inhibiteur naturel de l'IL-1) ou des anticorps anti-cytokine pour limiter leur action. Ces cytokines agissent en se fixant sur un récepteur présent sur la cellule cible. On peut aussi bloquer l'action de la cytokine en utilisant soit des analogues solubles du récepteur soit des anticorps bloquant le récepteur. [61]

2. ANTI-IL-1:

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire très active produite notamment par les macrophages, La molécule appelée IL-1-RA est produite par les cellules qui synthétisent l'IL-1, il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1, c'est-à-dire qu'il se lie au même récepteur que l'IL-1 et bloque par compétition, la liaison de l'IL-1 et donc son effet biologique.

L'IL-1 RA a été découvert en 1985 et le premier essai clinique date de 1994, ce médicament a été essayé avec succès au cours de l'arthrite juvénile idiopathique, de la maladie de Still de l'adulte, du syndrome de Schnitzler, et fait l'objet d'études de phase II dans les maladies auto-inflammatoires. [61]

3. ANTI-TNF ALPHA:

Les agents modulant le TNF alpha ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Ces biothérapies, dont les premiers essais cliniques furent publiés en 1993 dans la polyarthrite rhumatoïde, ont pu être élaborées grâce à une meilleure connaissance immune pathologique de cette maladie, différents travaux ont en effet donné au TNF à un rôle central dans la réaction inflammatoire au sein du tissu synovial (dans les articulations) et il a donc été logique de le proposer comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. Des anticorps anti-TNF alpha sont maintenant couramment utilisés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et de la maladie de Crohn.

Certains traitements immunosuppresseurs peuvent induire un risque infectieux, ainsi qu'un risque de cytopénie sanguine (diminution du nombre de cellules sanguines), justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse. [61]

IV.A QUEL NIVEAU DE LA REACTION AUTO-IMMUNE POURRAIT-ON INTERVENIR ?

Au cours des 10 dernières années, le développement des biothérapies immuno-modulatrices est venu enrichir l'arsenal thérapeutique utilisé pour traiter les maladies auto-immunes systémiques; les biothérapies constituent des traitements plus ciblés pour éradiquer les mécanismes auto-immuns. Ces nouvelles approches incluent principalement les molécules capables d'inhiber, les lymphocytes B, les molécules de la costimulation indispensables à l'activation lymphocytaire T, les lymphocytes T, le réseau des cytokines, le système du complément, et les chimio kinés. [61]

1. INHIBITEURS DU LYMPHOCYTE B:

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédant, les lymphocytes B jouent très vraisemblablement un rôle majeur dans la pathogénie des maladies auto-immunes en effet, l'activation des lymphocytes B auto réactifs conduit à leur transformation en plasmocytes, qui peuvent produire des auto anticorps dangereux, les lymphocytes B peuvent aussi favoriser les processus auto-immuns par la sécrétion de cytokines et de chimio kinés, Enfin. Les LB sont des cellules présentatrices d'antigènes capables d'auto-entretenir les phénomènes auto-immuns, Les principales biothérapies ciblant les LB sont des anticorps dirigés contre le CD20 (récepteur spécifique des lymphocytes B matures), le CD22, et le système BlyS et ses récepteurs (système d'activation spécifique des lymphocytes B).

Exemple: le rituximab (MabthéraW) est un anticorps anti-CD20 qui fait l'objet de nombreuses études dans le cadre des maladies auto-immunes, le rituximab a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF α dans les autres maladies auto-immunes, les premiers résultats semblent intéressants mais doivent être confirmés par des études prospectives, c'est notamment le cas pour le lupus systémique, le rituximab paraît également intéressant dans d'autres indications comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, les myopathies inflammatoires, les vascularités à ANCA, la vascularite cryoglobulinémique associée à l'hépatite C ou le pemphigushocytes B). [61]

2. INHIBITEURS DE LA COSTIMULATION:

Nous avons vu dans les chapitres précédant que l'activation du lymphocyte T nécessite deux signaux, le premier correspond à la reconnaissance du complexe antigène-HLA présenté par la cellule présentatrice d'antigène; le deuxième signal est donné via des molécules de

costimulation parmi les quelles B7 et CD40 présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et qui vont entrer en contact avec leurs ligands respectifs, CD28 et CD40-Ligand, exprimés à la surface du LT, L'interaction B7-CD28 induit l'expression d'une autre molécule, appelée CTLA-4, capable d'entrer en contact avec B7 et d'inhiber l'activation lymphocytaire. La compréhension de ces différents mécanismes de costimulation a permis la mise aux points de nouvelles classes thérapeutiques, dont la plus prometteuse est la voie des inhibiteurs de la Costimulation B7-CD28.

Exemple: l'abatacept (Orencia®: protéine CTLA4 modifiée) dispose d'ores et déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans la polyarthrite rhumatoïde, et fait l'objet d'un intense développement clinique pour d'autres maladies auto-immunes. [61]

3. INHIBITEURS DES LYMPHOCYTES T:

De même que les lymphocytes B, les lymphocytes T auto-réactifs jouent un rôle clé au cours de nombreuses maladies auto-immunes, ils pourraient donc constituer une cible intéressante pour les biothérapies du futur. Le développement d'anticorps anti-CD3 (complexe membranaire associé au TCR) représente une des pistes majeures privilégiées par l'industrie pharmaceutique.

Exemple: les pathologies cibles des biothérapies anti-CD3* sont surtout les maladies inflammatoires chroniques intestinales, avec le visilizumab (NuvionW, laboratoire PDL Bio pharma) et le NI-0401 (Laboratoire NovImmune), ainsi que le diabète de type 1 avec le teplizumab (Laboratoire MacroGenics/Lilly) et l'otelixizumab (Laboratoire TolerRx/GSK). Dans le cas du diabète, ces traitements ne sont valables qu'au tout début de la maladie (avant la destruction totale et définitive des cellules bêta productrices d'insuline). [61]

4. IMMUNO-MODULATION DU RESEAU DES CYTOKINES:

La modulation des cytokines constitue une approche thérapeutique intéressante au cours de nombreuses maladies auto-immunes, mais la complexité du réseau des cytokines rend sa mise en œuvre difficile. Parmi les différentes stratégies retenues, nous avons vu que les inhibiteurs du TNF α ont constitué une avancée thérapeutique majeure pour le traitement des maladies auto-immunes, différents inhibiteurs d'interleukines (IL-2, IL-5, IL-6) ou des modulateurs (IL-10) sont actuellement en cours d'étude et donnent des résultats prometteurs. [61]

5. INHIBITEUR DU COMPLEMENT:

Le développement d'antagonistes du complément peut constituer une approche intéressante au cours des maladies inflammatoires. L'eculizumab (SolirisW, laboratoire Alexion)

est un anticorps dirigé contre une fraction du complément qui bénéficie d'une AMM dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), l'eculizumab est par ailleurs évalué dans un essai de phase II au cours de la myasthénie, Inhibiteur du recrutement cellulaire inflammatoire (notamment anti-chimio kinés)

L'idée de cette approche serait de limiter le recrutement des cellules inflammatoires au niveau du tissu lésé, en inhibant les chimio kinés, un essai de phase I a déjà été conduit pour la sclérose en plaques, et les résultats décevants d'un essai de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde ont été publiés récemment, d'autres molécules de cette catégorie sont en cours d'étude. [61]

I. INTRODUCTION:

On se limitera aux maladies auto-immunes systémiques, les maladies auto-immunes spécifiques d'organe posant chacune des problèmes différents et très spécifiques. [5]

II. SURVEILLANCE DE LA MALADIE:

L'évolution des maladies auto-immunes est d'un grand polymorphisme, la maladie pouvant rester bénigne ou évoluer vers des manifestations viscérales graves, Un examen clinique et un interrogatoire orienté doivent être régulièrement faits pour le lupus systémique, il faut vérifier l'absence d'atteinte rénale et neurologique, qui représente deux atteintes viscérales majeures dans la polymyosite, il faut évaluer cliniquement l'importance du déficit musculaire et vérifier l'absence d'atteinte respiratoire et l'absence de dysphagie. [5]

Dans la sclérodermie, la surveillance cutanée est de règle, à la recherche de complications trophiques périphériques et il faut procéder régulièrement à des mesures de pressions artérielles. Une hypertension artérielle pourrait être le signe clinique d'une atteinte rénale liée à la sclérodermie, dont le pronostic est gravissime. Enfin, pour le syndrome sec de Goujerot-Sjogren, il faut examiner les aires parotidiennes, vérifier l'absence de complications ophtalmiques induites par le syndrome sec et rechercher d'éventuelles manifestations viscérales extra glandulaires (atteintes pulmonaires et articulaires, par exemple). En plus d'une surveillance clinique rigoureuse, il faut ajouter une surveillance biologique. [5, 6]

➤ Surveillance biologique d'un lupus:

- ✓ Vitesse de sédimentation, CRP
- ✓ Electrophorèse des protides, immunoglobulines
- ✓ NF sanguine, hémoglobine, plaquettes
- ✓ Fonction rénale : urée, créatinine, protéinurie des 24h, CBU
- ✓ Antinucléaires (titre, aspect)
- ✓ Anti-ADN natif
- ✓ (anti-ECT, Sm, U1-RNP, Ro, etc.)
- ✓ Anticorps anticardiolipine ou anti phospholipides, anticoagulant lupique
- ✓ Complément : CH50, C3, C4

Cette dernière doit vérifier l'absence d'atteintes viscérales propres à chacune de ces maladies auto-immunes. D'une façon générale, la surveillance biologique comprend un

hémogramme, un dosage des paramètres de l'inflammation (VS, CRP, fibrine-mie), un ionogramme, des enzymes musculaires, des LDH, une électrophorèse des protéines, l'étude des fonctions rénale et hépatique et une étude de la protéinurie et du sédiment urinaire. Un contrôle des aAc ainsi qu'un dosage du complément doivent également être faits. La périodicité dépend essentiellement de la clinique. Une surveillance par imagerie ou autres examens para-cliniques complémentaires doit également être faite, selon la maladie auto-immune, à titre d'exemple, il faut régulièrement vérifier l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'un CREST syndrome grâce à une échographie cardiaque couplée au doppler cardiaque et faire des examens ophtalmiques réguliers au cours d'un syndrome sec. [5]

III. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT:

Cette surveillance est là encore, clinique et préclinique. Il faut surveiller la tolérance de chaque traitement et l'apparition d'éventuels effets indésirables ou complications (diabète ou ostéoporose cortico-induits, insuffisance rénale sous cyclosporine, atteinte ophtalmique sous antipaludéens de synthèse...), il faut aussi vérifier l'observance thérapeutique car ces traitements sont pris au long cours. Enfin, on peut également évaluer le degré d'immunosuppression de ces patients sous traitement immunosuppresseur par une numération lymphocytaire avec immunophenotypage des lymphocytes circulants (immunité cellulaire), une électrophorèse des protéines sériques et un dosage pondéral des immunoglobulines (immunité humorale). [5]

IV. ÉVALUER LE RETENTISSEMENT SOCIO-PROFESSIONNEL ET PSYCHOLOGIQUE:

Il faut habituellement déclencher, dans le cadre d'une maladie auto-immune, une prise en charge complète (à 100 %) pour maladie de longue durée, ce qui permet au patient de bénéficier de soins gratuitement, dans la mesure du possible, le maintien d'une activité professionnelle devra être favorisé et il faut discuter, par exemple avec le médecin conseil, si une modification du poste de travail s'impose, il faut renseigner les patients sur l'existence de nombreuses associations de malades, auxquelles ils peuvent adhérer, qui soutiennent les patients atteints de maladie auto-immune. Un soutien psychologique est souvent nécessaire pour ces maladies chroniques qui induisent souvent un syndrome dépressif réactionnel, il peut se résumer à un soutien par l'entourage familial ou nécessiter une prise en charge psychologique voire psychiatrique spécifique. Un traitement antidépresseur est parfois nécessaire. [5]

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des maladies hétérogènes, de faible prévalence et fréquemment abordées avec difficulté en Générale.

Cependant, elles sont souvent graves voir incurables et peuvent donc être considérées par cet argument comme un problème de Santé publique.

Nous avons ainsi proposé une démarche diagnostique des MAI. Cette démarche répond aux difficultés que ces pathologies posent en termes de signes évocateurs variés et de choix dans la hiérarchie des investigations complémentaires. L'approche diagnostique proposée est basée sur:

- ❖ Un ensemble de signes clinico-biologiques clés d'alerte et évocateurs de MAI.
- ❖ Le bilan auto-immun à prescrire et à interpréter en fonction de divers paramètres.

Cette démarche a permis la synthèse d'une proposition de protocole diagnostique pour les MAI. La conduite à tenir diagnostique est présentée sous la forme d'une fiche recto/verso et est basée de manière subjective sur les signes spécifiques et non spécifiques évocateurs de MAI.

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

Vivre avec une maladie auto-immune: en tenant compte du fait que la plupart des maladies auto-immunes sont incurables, qu'elles causent souvent un malaise physique et que le patient doit participer au traitement, existent-ils des méthodes d'adaptation pour ces affections? Il faut comprendre la nature et l'évolution de la maladie et suivre le traitement prescrit par le médecin à la lettre. Il faut également rester en contact avec le médecin afin de l'informer de l'apparition de nouvelles affections susceptibles de nuire à l'efficacité du traitement. Une prise en charge diététique peut s'avérer nécessaire dans certains cas. Il faut alors s'assurer que l'alimentation adéquate du patient n'est pas compromise.

Alors, que réserve l'avenir? On effectue actuellement des recherches afin de mieux comprendre le système immunitaire, ses perturbations et les raisons à l'origine des maladies

CONCLUSION

auto-immunes. Des études transrationnelles sont également en cours pour transformer le savoir existant sur le dépistage précoce de ces maladies et pour trouver un moyen de les guérir.

LES REFERENCES

1. **Abbas A.k, Lichtman A.H** (2009). Tolérance immunitaire et auto-immunité In, les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Traduction de la 3^{ème} édition anglaise, Elsevier Masson, Hong-Kong. pp 157-167.
2. **William J. Marshall, Stephen K. Bangert.** Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic Traduction et adaptation de l'anglais: Éric Raynaud.
3. **Thomas D. Pollard, William C. Earnshaw.** Biologie cellulaire: Coordination scientifique de l'édition française: Chantal Housset, Noureddine Lomri, Joëlle Masliah Traduction de l'anglais Kraus Biomédical.
4. **David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt.** (2009). Immunologie. Traduction de la 7^e édition anglaise: Pierre L. Masson
5. **Yvon LEBRANCHV, Gilbert FAURE** (2010-2011). ITEM 116: pathologies auto-immune: aspects épidémiologique, diagnostiques et principes du traitement. Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française.
6. **Chantal André, Frédéric Batteux,** (2013; immunologie fondamentale et immun pathologie: mécanismes physiologiques de l'auto-immunité. Elsevier Masson 121-123.
7. **Olivier Boyer et François Tron,** (2012); Unité 905 Inserm/Université de Rouen, Physiopathologie et biothérapies des maladies inflammatoires et auto-immunes & Laboratoire d'immuno-pathologie clinique et expérimentale du CHU de Rouen.
8. **Gaches F, L Delaire, S Nadalon, V Loustaud-Ratti et E Vidal** ,(1998) « Fréquence des maladies auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologies thyroïdiennes auto-immunes [The frequency of autoimmune diseases in 218 patients suffering from autoimmune thyroid diseases] » La Revue de médecine interne 19(3): 173-179.
9. **Courrèges J.P, É. Aboud, C. Coste, Ph. Decourt et R. Lamarca,** (1992); « Fréquence des maladies auto-immunes dans une population de diabétiques insulino-dépendants adultes » La Revue de médecine interne; (13) 7:S403. XXVII^e Congrès de la SNFMI, Société nationale française de médecine interne.
10. **BHATIA Sudershan K., ROSE Noel R.** (1996); Principles of Medical Biology, Volume 6, Immunobiology, Autoimmunity and Autoimmune Disease s.l: JAI Press Inc.
11. **BONNOTTE B.** (2010); Physiopathologie des maladies auto-immunes. La Revue de Médecine interne, 31S, p. 292-295.
12. **FERREIRA C.A.** Autoimmune diseases: beyond clinical and/or immune parameters to pathogenic process.2006, Pathologie Biologie, p. 119-121.
13. **TALAGAS M., LEDUC J.** (2007); Module 8, Immun pathologie, Réaction inflammatoire. s.l: Estem.

14. BLANCO Pierre. (2011); Médecine interne: les maladies auto-immunes. Anticorps et maladies auto-immunes. canal u, vidéothèque numérique de l'enseignement supérieur. [En ligne] 25 mars 2010. [Citation: 10novembre 2011.]

http://www.canalu.mobi/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/medecine_interne_les_maladies_auto_immunes.5960.

15. COOPER Glinda S., BYNUM Milele L.K., SOMERS Emily C. (2009); Rescent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases, *Journal of Autoimmunity* 33 p 197-207.

16. PELLEGRIN J.L. (2011) ; Médecine interne: Maladies auto-immunes. Maladies auto-immunes. canal vidéothèque numérique de l'enseignement supérieur. [En ligne] 25 mars 2010. [Citation10novembre2011.]

http://www.canalu.mobi/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/medecine_intne_les_maladies_auto-immunes.5960.

17. COFER. (2005); Maladies auto-immunes. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. s.l: Masson.

18. Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD. (1975); a serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Brit Med J*: 732-734.

19. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS et al. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals". *Arthritis Rheum* 1997; 40:1601-1611.

20. Lyons R, Naitain S, nichols C. (2005); Effective Use of Autoantibody tests in the Diagnosis of Systemic Autoimmune Disease. *Ann NY Acad Sci*; 1050:217-28.

21. Bagnasco M, Grassia L, Pesce G. (2007); the management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimmunity Reviews*; 6:347-353.

22. Cairns AP, McMillan SA, Crockard AD. (2003); Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; 62:272-273.

23. Haagen AC, Daha MR, Hermans J. (1998); Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int*; 53:743-753.

24. Sinclair D and Stevens JM. (2007); Role of antineutrophil cytoplasmic antibodies and glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis and monitoring of systemic vasculitis. *Ann Clin Biochem*; 44:432-442.

25. Rheumatol J, (2005). Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis. 32:2167-2172.

26. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U. (2005); Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*; 52(9):2926-35.

27. Université de médecine de Toulouse. (2012); Le lupus érythémateux disséminé, le syndrome Desanti phospholipides. Université Paul Sabatier, médecine. [En ligne] [Citation: 7 Aout 2012.] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item117/indexI1.htm>.

28. **VIALARD J.F.** (2011); Médecine interne: Maladies auto-immunes. Comment reconnaître une maladie auto-immune? canal u, vidéothèque électronique de l'enseignement supérieur. [En ligne] 25 mars 2010. [Citation: 10 novembre 2011.]
http://www.canalu.mobi/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/medecine_interne_les_maladies_auto_immunes.5960.
29. **CUEN**), **Collège universitaire des enseignants de néphrologie.** (2010); Lupus érythémateux systémique. campus numérique de néphrologie. [En ligne].
30. **HAS.** (2010); Lupus érythémateux systémique, protocole national de diagnostic et de soins.
31. **HERNANDEZ RAMIREZ Diego F, CABIEDES Javier.** (2010); Immunological techniques that support the diagnosis of the autoimmune diseases. *Reumatologia Clinica*, 6(3).
32. **HAS,** (2007); recommandations professionnelles Polyarthrite rhumatoïde.
33. **DUREZ P.** (2010); Polyarthrite débutante: le défi. *revue de la médecine générale.*
34. **Bernard Weill.** (2003); immuno pathologie et réaction inflammatoires[en ligne]. 1^{re} édition boeck université Bruxelles: de boeck & larcier s, a, 77-86 disponible sur:
<http://books.google.dz.isbn:B041-4177-2>.
http://umvf.cerimes.fr/media/ressrhumatologie/2016-abrege/2016_chapiter14.
<http://www.larouse.com/encyclopeide/medical/recherchem%c3%A9dicale/15770>.
35. **BAILLARGEON J.D.** (2006). La maladie cœliaque, y avez-vous pensé? *Le clinicien*, avril 90-94.
36. **BOWER S.L., SHARRETT M.K. ET PLOGSTED S.** (2007). Celiac disease: a guide to living with gluten intolerance. Edition Demos Medical Publishing, USA, 160 p.
37. **MATUCHANSKY C., ROUSSEAU S. et MORIN M. C.** (2004). Maladie cœliaque de l'adulte : Actualités du régime sans gluten. *Cah Nutr Diet*, 39: 311-317.
38. **MEGIORNI F., MORA B., BONAMICO M., BARBATO M., NENNA R., MAIELLA G. PATRIZIA LULLI P. et MAZZILLI M. C.** (2009). HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Human Immunology*, 70: 55-59.
39. **MURRAY I.** (2005). Celiac disease, pp 162-175, In: *Clinic handbook of gastroenterology.* WONG J.L.H, MURRAY I., HUSSAINI S.H, DALTON H.R. BIOS Scientific Publishers edition, UK, 271 p.
40. **National Institutes of Health** (2004). NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease, June 28-30, *Gastroenterology*, 128 (suppl 1): S1-S9.
41. **POWELL D.W. (2008).** Approach to the patient with diarrhea, pp 323-324, In: *Principles of clinical gastroenterology.* YAMADA T, ALPERS D.H, KALLOO A.N., KAPLOWITZ N, OWYANG C. et POWELL D.W. Wely-Blackwell Edition, UK, 662 p.
42. **THOMPSON T. (2008).** The gluten-free nutrition guide. McGraw-Hill Edition, USA 245 p.
43. **TKOUB E.M. (2008).** Maladie cœliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 4: 27-31.

- 44. DECOSTER Anne.** (2012); Laboratoire d'immunologie et de médecine interne: les auto-anticorps. [En ligne] [Citation: 30 janvier 2012.]
<http://anne.decoster.free.fr/immuno/labomint/immmai.htm>.
- 45. SIBILIA Jean.** (2012); Comment faire le diagnostic de maladies auto-immunes? <http://www.ibs-corata.org>. [En ligne] 2009. [Citation : 24 juillet 2012.] Rhumatologie, CHU de Strasbourg, Centre Nationale de "maladies systémiques".
<http://www.ibs-corata.org/medias/direct/1-S4-Sibilia-2009.pdf>.
- 46. HUMBEL Pr, Pr YOULNOU.** (2012) ; Les marqueurs de la Polyarthrite rhumatoïde. escapulate. [En ligne] novembre 2007. [Citation: 24 juillet 2012.]
<http://www.esculape.com/rhumato/prmarqueurs.html>.
Facteurs rhumatoïdes et marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde (PR de l'adulte). MEDIX, cours de médecine. [En ligne] 2003-2012. [Citation: 4 juin 2012.]
<http://www.medix.free.fr/cours/examenspathologie- articulaire. PHP>.
- 47. Léger J,** (2010) ; Pathologie auto-immune thyroïdienne. Elsevier Masson SAS. Archives de Pédiatrie;17:595-596.
- 48. Miossec P.** (2004) ; Pathologies auto-immunes : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. La revue du praticien; 54 :2289-2290.
- 49. HUMBEL R-L.** Maladies auto-immunes des glandes endocrines. GEA l'info. N°5. 2002: 1-3.
- 50. Zantour B, MH Sfar, W Alaya, W Chebbi, L Chouchene.** (2010); Diabète sucré de type 1 et syndromes auto-immuns multiples : À propos de 11 observations. Diabetes Metab, 36, A40-A109.
- 51. DESPLAT-JEGO Sophie, GRANEL Brigitte, SERRATRICE Jacques.** (2012); Pathologies auto-immunes: aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement. medidacte.timone.univ-mrs. [En ligne] décembre 2007 (mis à jour 2008-2009). [Citation: 31 mai 2012.] <http://medidacte.timone.univmrs>.
- 52. PORTMANN L.** (2005) ; les thyroïdites: une approche pour le médecin généraliste. revue médicale suisse.
- 53. HAS.** (2007) ; diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent.
- 54. HAS, guide médecin.** (2006) ; ALD8 diabète de type 1 de l'adulte.
- 55. Université Paul Sabatier, service de diabétologie, Rangueil.** Diabète de type 1: épidémiologie physiopathologie- diagnostic-dépistage.
- 56. MONAVON Anne.** (2003) ; Sclérose en plaque. Université de médecine de Grenoble. [En ligne] (mis à jour 2005). [Citation: 19 juin 2012.] <http://www.sante.ujfgrenoble.fr/sante/corpus/disciplines/neuro/troublespe/125/leconimprim.pdf>.
- 57. Item 118** – (2009) ; Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique. Société nationale française de gastroentérologie. [En ligne] 30 avril 2009. [Citation: 25 juin 2012.]
http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf.

58. Maladies et grands syndromes, myasthénie. Collège des enseignants en neurologie. [En ligne] [Citation: 19 juin 2012.]

<http://www.cen-neurologie.fr/2emecycle/>

Maladies%20et%20grands%20syndromes/Myasth%C3%A9nie/index.phtml.

59. Marion Mathieu. (2009); Maladies auto-immune clés de compréhension. Mission inserm association pp 64-69.

LES REFERENCES