

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 et 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 : Sciences Biologiques
Spécialité: IMMUNOLOGIE APPLIQUEE
Département: BIOLOGIE

Thème : Les principales pathologies auto-immunes

« Cas du diabète de type 1 »

Présenté par : ZERDOUDI Tahar

Devant le jury composé de :

Président:	Mr. MERZOUG Abdelghani	MCB	Université de Guelma
Examineur :	Mr. GUEROUI Yacine	MCB	Université de Guelma
Encadreur :	MR. ROUABHIA Kamel	MAA	Université de Guelma

Juin 2018

Remerciements

*Je remercie ALLAH en premier lieu de m'avoir éclairé et remercie ALLAH pour Son approbation
Et il m'ouvert les portes de la connaissance, et m'a donné la volonté, la force et le courage de développer ce travail.*

Je tiens à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement à mes enseignants.

*Avec tous mes respects je tiens à remercier **Dr. MERZOUG Abdelghani**, d'avoir accepté de présider le jury.*

*Mes sincères remerciements **Dr. GUEROUI Yacine**, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Mes profonds remerciements s'adressent particulièrement à mon encadreur **Mr. ROUABHIA Kamel** pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, dans la dernière minute, ... mes sentiments de profonde gratitude.*

*Je tiens à remercier également tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin et surtout mon amis **MELOUKI Adil***

DÉDICACE

*Mes très chers parents sans votre affection, vos conseils, vos sacrifices, vos encouragements, vos prières et vos efforts que vous avez déployés durant toute ma vie, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je vous présente ma pleine gratitude et mon profond respect, j'espère que Dieu vous donne la longue vie et la bonne santé, je vous aime énormément. A mes frères,
Merci pour tout...*

À ma famille, ma femme et tous mes enfants qui sont mon espoir dans le succès de la vie et tous mes vœux de santé, de bien-être et de réussite dans leur avenir

*Mes très chères et meilleures amies Ainsi qu'à toute la promotion
2018.*

*A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près
ou de loin.*

*Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables
professeurs dans tous les cycles de ma scolarité qui mon éclairé la
voie du savoir.*

Liste des figures

Figure N°	titre	page
01	Les organes lymphoïdes primaires et secondaires	05
02	La moelle osseuse dans l'os	06
03	Représentation de gland thymus	07
04	Structure d'un ganglion lymphatique	09
05	Coup schématique de la rat	10
06	Structure tissulaire des amygdales	11
07	La structure tissulaire de la plaque de peyer	12
08	Les monocytes	12
09	Les macrophages	13
10	La cellule dendritique	14
11	Les neutrophiles	15
12	Les basophiles	15
13	Les éosinophiles	16
14	La cellule NK (pour « <i>Natural Killer</i> »)	17
15	Les Mastocytes	18
16	Les Lymphocytes B	20
17	Les Lymphocytes T	20
18	Hématopoïèse du système immunitaire	22
19	Structurales des immunoglobulines	25
20	Les déférant Isotype des immunoglobulines	27
21	Anticorps monoclonaux, liaison à un épitope spécifique	28
22	Anticorps polyclonaux, liaison à des épitopes différents	29
23	Mécanisme de l'immunité innée et adaptative	32
24	Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe	35
25	Mimétisme moléculaire	38
26	L'histologie du pancréas	45
27	La structure de l'insuline	45
28	Voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline	46
29	Production et action de l'insuline	47
30	Le rôle de l'insuline dans diabète de type 1	48

31	Courbe de diabète	50
32	Interactions entre génétique, facteurs environnementaux et système immunitaire lors de destruction auto-immune des cellules β .	51
33	Physiopathologie de diabète de type 1	53
34	Facteurs du risque du diabète	53

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
01	Classification des maladies auto-immunes.	34
02	Prévalence en fonction du sexe dans diverses pathologies auto-immunes	36
03	Exemple de taux de prévalence de maladies auto-immunes	41
04	Statistiques des maladies auto-immunes silences	42



Liste des abréviations

AAN : anti- corps anti-nucléaires

AC : anti -corps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

ADNn : Acide DésoxyriboNucléique natif

Ag: Antigène

AIRE : auto immunité régulateur

Anti-RNP : Anticorps anti-nucléo protéine.

Anti-Ro/SSA: Anti anticorps ribonucléoprotéique nucléaires Solubles A

Anti-Scl-70 : Antitopoisomérase I

Anti-Sm : Anti-Smith

Anti-Sm: anti-Smith

ARN : Acide Ribonucléique

ATP : L'adénosine triphosphate

BCR : B-cell receptor

CD1d ; cluster de différenciation 1d

CD2 cluster de différenciation 2

CD3 cluster de différenciation 4

CD4, cluster de différenciation 4

Cd5 cluster de différenciation 5

CD16 : cluster de différenciation 16

CD8 cluster de différenciation 8

CD19 : cluster de différenciation 19

CD28 cluster de différenciation 28

CD21 cluster de différenciation 21

CD40 cluster de différenciation 40

CD45 : cluster de différenciation 40

CD58 : cluster de différenciation 58

CD80 cluster de différenciation 80

CD81 cluster de différenciation 81

CD86 : cluster de différenciation 86

CD154 : cluster de différenciation 154

CCR5 : Le récepteur à C-C chimiokine de type 5

CET : les cellules épithéliales thymiques

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMH1: Complexe majeur d'histocompatibilité CLASSE 1

CMH2 Complexe majeur d'histocompatibilité CLASSE 2

CPA : cellule préentatrice d'antigène

DAP-12

DC : cellules dendritiques

DID diabète insulino-dépendant

DNID : diabète non insulino dépendant

DT1 : diabète DE TYPE 1

DT2 : diabète DE TYPE 2

DSID2 : *The Dietary Supplement Ingredient Database2*

GAD : L'acide glutamique décarboxylase

GLG :grands lymphocytes granuleux

GLUT : *gluttony*

GC : Glucocorticoïdes

H : *Heavy*

HEV : pour *veinule à endothélium haut*.

HLA : human leukocyte antigen

HLA DR4 human leukocyte antigen *Death receptor 4*

IAA : anti-insuline

IA2 : anti-tyrosine phosphatase membranaire

ICA : Auto-anticorps anti-cellules des îlots

IDDM2 : insulin-dependent diabetes mellitus 2

IFN α : Interféron α

IgA : Immunoglobuline **alpha**

IgD : Immunoglobuline **delta**

IgE : Immunoglobuline **epsilon**

IgG : Immunoglobuline **gamma**

IgD : Immunoglobuline D

IL-2 : Interleukine 2

IL-4 : Interleukine4

IL-2 : Interleukine 2

IL-13 : Interleukine 13

IRS : substrat de récepteur d'insuline

ITAM immunoreceptor tyrosine-based activation motif

IV : Intraveineuse

L : *Light*

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

LT- $\gamma\delta$: Lymphocytes T $\gamma\delta$

LcT : lymphocyte T cytotoxique

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

L B : lymphocytes **Bourse**

L T : lymphocytes thymus

M : Microfold

M.A.I : Maladie Auto-Immune

MALT *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

NK : *Natural Killer*

NKT : *Natural Killer T*

OMS : L'**Organisation mondiale de la Santé**

PRR : Pattern recognition receptor

RH1 : Rhésus 1

RHD : Rhésus D

RFC : récepteurs reconnaissant les fragments

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

SAB : Le Sérum Albumine Bovine

SEP : Sclérose en plaque

SCL : Sclérodermie

LT4 : lymphocytes Thymus 4

LT8 : lymphocytes Thymus 8

TCR : T-cell receptor

TCR-1 : T-cell receptor 1

TCR-2: T-cell receptor2

Th1 : Lymphocyte helper 1

Th2 : Lymphocyte helper 2

TLR : toll-like receptor

TNF- α : tumour necrosis factor α

UV : Ultra violet

VS: vitesse de sédimentation



Table des matières

Liste des figures
 Liste des tableaux
 Liste des abréviations

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : Rappel général sur le système immunitaire et ses composants

1. Définition du système immunitaire	3
2. Classification et Type de la réponse immunitaire	3
2.1. Réponse immunitaire non spécifique (innée)	3
2.2 Réponse immunitaire spécifique	4
3. Structure du système lymphoïde	4
3.1 Les organes et tissus lymphoïdes	4
3.1.1. Les organes lymphoïdes primaires	5
3.1.2. Les organes lymphoïdes secondaires	7
3.2. Les cellules de la réponse immunitaire innée	12
3.2.1. Les phagocytes	12
3.2.2. Les cellules NK (pour « <i>Natural Killer</i> »)	16
3.2.3. Les mastocytes	17
3.3. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative	18
3.3.1. Les lymphocytes	18
a) Les lymphocytes B	19
b) Les lymphocytes T	20
3.4. Les cellules à l'interface entre les deux systèmes	21
3.4.1. Les cellules NKT	21
3.4.2. Les lymphocyte T γ - δ	21
3.5. Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto-réactifs	21
4 . Les substances solubles	23
4.1. Cytokines	23
4.2. Complément	23
4.3. Antigène HLA	23

5. Les réaction antigène-anticorps	23
5.1. Les immunoglobulines.....	24
5.1.1. Les caractéristiques structurales des immunoglobulines	24
5.1.2. Les différents isotypes des immunoglobulines	25
5.2. Les anticorps monoclonaux et polyclonaux	27
5.2.1 Les anticorps monoclonaux	28
5.2.2. Les anticorps polyclonaux	28
5.3. Agents intervenants de la réponse auto-immune	29
5.3.1. Définition et généralité sur les auto-anticorps pathogène :	29
5.3.2. Classification des auto-anticorps pathogènes.....	30

Chapitre II : Les maladies auto-immunes

1. Définition d'auto-immunité.....	31
2. Auto-immunité physiologique.....	31
3. Classification des maladies auto immunes	33
3.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes.....	33
3.2 Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes	33
3.3. Prévalence en fonction du sexe dans diverses pathologies auto-immunes	35
4. Mécanismes lésion des maladies auto-immunes	37
5. Auto-immunité pathologique	37
5.1. Rôle pathogène des lymphocytes T	38
5.2. Rôle pathogène des auto-anticorps	39
5.3. Les auto-antigènes	40
6. Epidémiologie	41
6.1.Prévalence de maladies auto-immunes.....	41
6.2 Statistiques des maladies auto-immunes silences.....	42

Chapitre III : Le diabète de type I

1. Définition de Diabète	43
2. Classification du diabète	43
3. Critères de diagnostic	44
3.1. Signes biologiques	44

3.1.1. Les auto-anticorps.....	44
4. Les organes et les agents intervenants de diabète de type 1	44
4.1. Anatomie du pancréas.....	44
4.2. L'insuline :.....	45
4.3. La sécrétion de l'insuline.....	46
4.4. Mécanisme d'action de l'insuline.....	47
4.5. Les actions de l'insuline et les métabolismes	48
4.5.1. Action de l'insuline sur les glucides	48
4.5.2. Action de l'insuline sur les lipides	49
4.5.3. Action de l'insuline sur les protéines	49
4.6. Les tissus gluco-dépendants	49
5. Pathogenèse du diabète sucré de type 1	50
6. La physiopathologie	51
6.1. La physiopathologie du diabète de type I.....	51
6.2. Facteurs de risque	51
6.2.1. Facteurs génétiques	51
6.2.2. Facteurs environnementaux	52
6.2.3. Virus.....	52
6.2.4. Régime alimentaire	52
6.2.5. Stress	52
6.2.6. Facteurs immunologiques	52
6.2.7. Facteurs immunologiques	52
6.3. Causes	53
7. Le processus auto-immun.....	54
9. Les complications du diabète	55
8. Statistique de diabète.....	54
10. Antidiabétiques oraux et insuline	56
11. La théorie de l'hygiène.....	56
Conclusion.....	57
Références bibliographiques.....	58

Résumé

المخلص

Abstract

Glossaire



Introduction

Introduction

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

Les maladies auto-immunes résultent d'un dérèglement du système immunitaire. Elles se manifestent par l'action pathogène (qui engendre une maladie) de cellules (lymphocytes) et d'anticorps sur certains organes, qui sont alors assimilées à des corps étrangers. Le malade fabrique des anticorps (auto-anticorps) contre ses propres tissus ou constituants « sains ». Il existe environ 80 pathologies différentes affectant 5 à 8 % de la population.

Le diabète est un problème de santé répandu dans le monde entier, dont la prévalence est importante et en augmentation. L'OMS, (2011) estimait de 220 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2030.

L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement et sera dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire.

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et l'identification précoce des sujets à risque, permettrait de limiter la progression et retarder son évolution [2].

Ce travail a pour but d'identifier les principales pathologies auto-immunes comme le cas diabète de type 1, les facteurs de risque et les complications de cette maladie.

Ce travail est structuré en trois chapitres :

- Le premier chapitre est un rappel général sur le système immunitaire et ses composants.
- Le deuxième illustre brièvement diverses maladies auto-immunes.
- Le troisième et dernier chapitre, dans lequel nous sommes profondément impliqués, est le cas du diabète de type 1 la plus importante de ces maladies et une conclusion clôturant le mémoire.



Chapitre I

Chapitre I Rappel général sur le système immunitaire et ses composants

1. Définition du système immunitaire

Le système immunitaire regroupe l'ensemble des processus et des mécanismes de défense mise en œuvre par un organisme pour lutter contre l'attaque d'éléments étrangers. Lorsque le système immunitaire est sollicité, on parle alors de réponse immunitaire. Ce système complexe peut être inné ou acquis. L'immunité innée correspond à une réponse immunitaire dite "non spécifique", c'est-à-dire qu'elle agit sans distinguer le type d'infection combattu. L'immunité acquise, quant à elle, est plus spécifique, c'est-à-dire qu'elle met en action des globules blancs spécialisés. [1]

2. Classification et types de la réponse immunitaire

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ». Ces mécanismes sont devenus de plus en plus complexe au fur et à mesure de l'évolution des espèces afin de combattre des agents pathogènes évoluant également sans cesse. Parmi ces agents pathogènes on compte les bactéries, les virus, les parasites et les cellules tumorales. Deux types de réponses immunitaires rentrent en jeu :

- D'une part la réponse immunitaire **innée** (ou **naturelle**) qui est immédiate.
- D'autre part la réponse immunitaire **adaptative** (ou **spécifique**) qui est tardive. [2]

2.1. Réponse immunitaire non spécifique (innée)

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent, et ceci chez tous les organismes pluricellulaires [2].

La peau et sa couverture "ride, le système du complément, les systèmes enzymatiques antimicrobiens et les médiateurs non spécifiques tels que les interférons et les interleukines font partie de ces stratégies. Concernant les défenses cellulaires, le système des monocytes/macrophages et des cellules NK « *Natural Killer* » sont à considérer, avec une position entre les mécanismes spécifiques et non spécifiques des cellules NK.

La réaction inflammatoire est un mécanisme défensif non spécifique important qui, par une concertation de composants cellulaires et solubles, facilite une concentration des forces défensives en réponse aux événements. Initialement, le relargage de médiateurs dilate

les vaisseaux sanguins et augmente la perméabilité des parois capillaires. Ensuite, les granulocytes envahissent le foyer avant que les macrophages prennent le relais.

Les granulocytes représentent le premier front défensif qui élimine une grande partie des agents intrus. Les agents pathogènes restants et les résidus de cette première réaction sont finalement phagocytés par les macrophages (**Burmester et al., 2005**).

2.2. Réponse immunitaire spécifique

La réponse immunitaire adaptative est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux et existe uniquement chez les vertébrés. [2]. Ces fonctions sont prises en charge par le système immunitaire spécifique qui est composé de lymphocytes B et T. Ces systèmes cellulaires peuvent répondre à leur antigène correspondant de façon extrêmement spécifique et subir une expansion clonale qui est à la base d'une réponse très efficace et de la formation de la mémoire. (**Burmester et al., 2005**).

3. Structure du système lymphoïde

Le système immunitaire est composé de cellules (lymphocytes, globules blancs, ...), elles sont appelées cellules immunocompétentes et d'organes lymphoïdes (thymus, moelle osseuse). (**Burmester et al., 2005**). Les organes lymphoïdes sont :

3.1. Les organes et tissus lymphoïdes

- Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes : Les organes lymphoïdes primaires ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus.
- Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les MALT (pour « *Mucosa Associated Lymphoid Tissue* » comprenant les amygdales et (Les plaques de Peyer). (Fig. 1) (**DE MYD et al., 2012**)

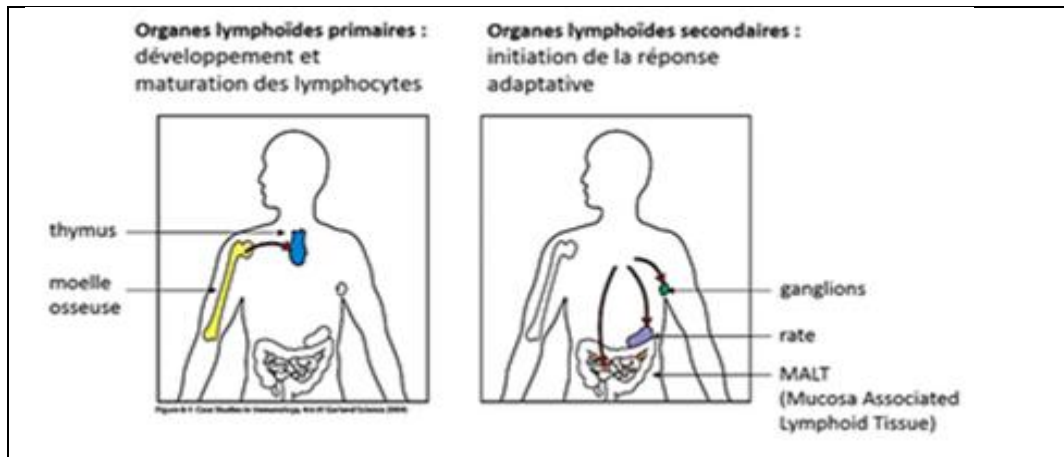


Figure 1 : Les organes lymphoïdes primaires et secondaires (KOHLER C. 2010)

3.1.1. Les organes lymphoïdes primaires

➤ La moelle osseuse

La moelle osseuse correspond au tissu présent dans la partie centrale de l'os. Elle est constituée de cellules stromales qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. (Fig. 2)

On distingue deux grands axes de différenciation :

- La cellule souche lymphoïde qui donnera naissance aux lymphocytes
- La cellule souche myéloïde commune pour les lignées érythrocytaires, granulocytaires et mégacaryocytaires. (KOHLER, C. (2010).

Elle est constituée d'un réseau de fibres de réticuline entre lequel se trouvent les cellules hématopoïétiques. Elle est constituée d'un réseau de fibres de réticuline entre lequel se trouvent les cellules hématopoïétiques. Les sinus veineux présents dans la moelle osseuse sont très permissifs, permettant ainsi un passage aisé des cellules sanguines vers le sang

La moelle osseuse est la source de tous les leucocytes (LB, LT granulocyte et cellule présentatrice d'antigène (CPA)) C'est le lieu où se fait une prolifération cellulaire intense ainsi que la différenciation des monocytes et des lymphocytes B (Lb). Les précurseurs des lymphocytes T (LT) vont ensuite migrer vers le thymus pour accomplir leur maturation (KOHLER, C. (2010).

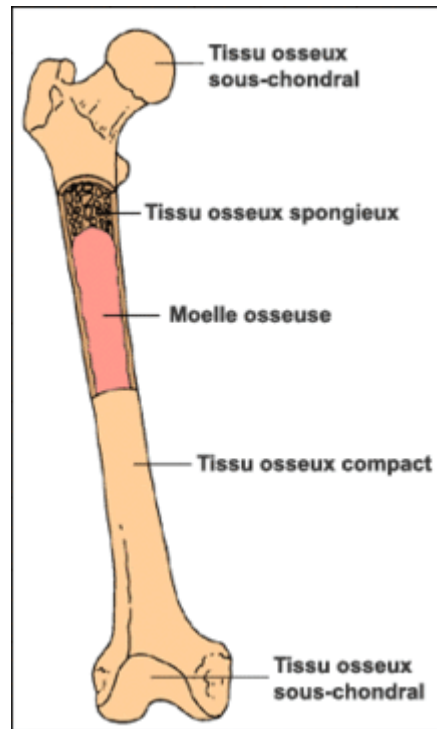


Figure 2 : La moelle osseuse dans l'os [3]

➤ Le thymus

Le thymus est un organe lympho-épithéliale, situé à la base du cou, dans la partie antéro-supérieure du médiastin (cavité thoracique). Il croît jusqu'à la puberté puis diminue par la suite mais sans disparaître totalement. Il joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T, mais ce n'est pas le seul organe à avoir cette propriété ; en effet d'autres tissus ont la capacité de réaliser la différenciation des LT mais dans de moindre mesure, notamment au niveau de l'épithélium digestif.

Dans le thymus on trouve différents types de cellules :

- Des cellules dendritiques qui jouent un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.
- Des thymocytes qui correspondent aux cellules lymphoïdes immatures provenant de la moelle et qui prennent cette appellation en arrivant dans le thymus et jusqu'à ce qu'elles en sortent.
- Des cellules épithéliales qui forment la trame dans laquelle va se loger les thymocytes et qui sécrètent des facteurs nécessaires à la différenciation des

thymocytes. En effet les cellules épithéliales forment une structure caractéristique au niveau de la médulla, le corps de Hassall ; ce dernier produit la lymphopoïétine.

- Des macrophages.

On distingue 3 zones dans le thymus :

- Le cortex est la zone la plus externe au niveau de laquelle se produit la sélection positive (acquisition de la tolérance au soi) des thymocytes. On y trouve surtout des cellules épithéliales, des thymocytes et quelques macrophages.
- La jonction cortico-médullaire est le lieu d'entrée des progénitures qui viennent de la moelle et se transforment en cellules matures.(Fig. 3)
- La médulla qui contient les lymphocytes matures a très faible division cellulaire. On y trouve des thymocytes, macrophages et des cellules dendritiques. La médulle donne l'impression d'être lobulé, et chacun de ces lobules est centrée par un corpuscule de Hassall qui est une différenciation kératinisante des cellules épithéliales (DE MYD *et al.*, 2012).

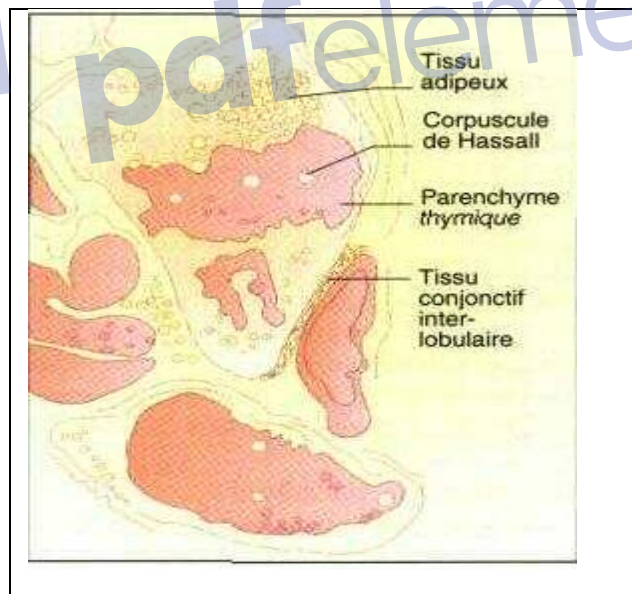


Figure. 3 : Représentation de gland thymus (Burmester *et al.*, 2005).

3.1.2. Les organes lymphoïdes secondaires

a) Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme, les plus souvent groupés en aires ganglionnaires. Ils sont entourés d'une capsule fibreuse conjonctive, percée

de vaisseaux lymphatiques efférents qui déversent la lymphe au niveau de sinus, au niveau desquels la lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par les vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du hile. Les vaisseaux lymphatiques afférents ont des valvules empêchant le retour de la lymphe du ganglion vers les lymphatiques.

Ces sinus bordent les différentes parties du ganglion : le cortex, le paracortex, et la médulla, on distingue les sinus sous-capsulaires directement localisés sous la capsule conjonctive, les sinus corticaux bordant latéralement le cortex, le paracortex et la médulla, et enfin les sinus médullaires situés dans la partie centrale du ganglion.

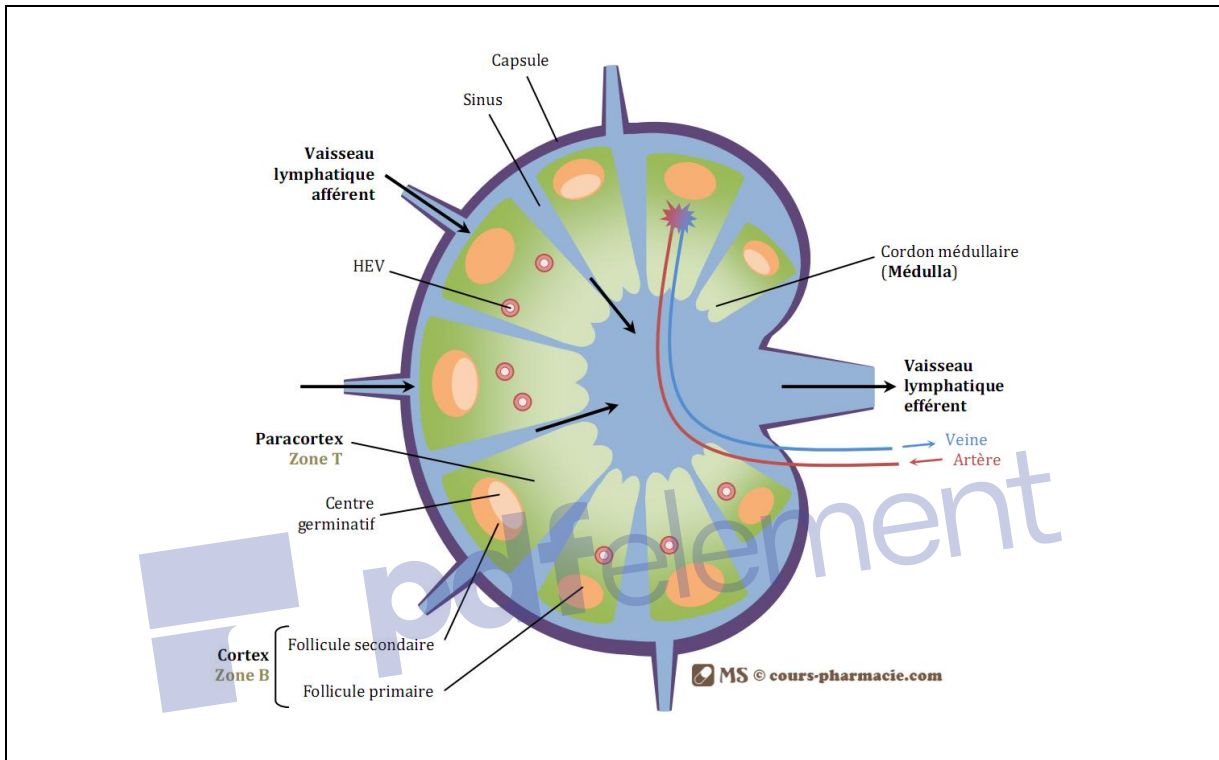
Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique. Le filtre dépend de la charpente réticulaire dont les mailles arrêtent les éléments cellulaires : cellules cancéreuses, cellules présentatrice d'antigène (cellules dendritiques, macrophages, LB...). Les différentes parties du ganglion se distinguent les unes des autres par leur position dans le ganglion ainsi que par leur contenu cellulaire.

Sur une coupe de ganglion, on distingue 3 zones :

- Le cortex correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes de deux types qui sont tous deux caractérisés par la présence de lymphocyte B :
- Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accrue de ces lymphocytes. En microscopie les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.
- Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule qui est comparable au follicule primaire.
- Le paracortex correspond à des nappes lymphoïdes entourant le cortex et caractérisé par la présence de lymphocyte T, de cellules dendritiques ainsi que de veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle HEV (pour *veinule à endothélium haut*). C'est

dans cette zone que les LT et LB passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les LT et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les LT et les LB.

- La médulla est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires et contenant surtout des macrophages, des plasmocytes et des LB mémoires. (Fig. 4) (DE MYD *et al.*, 2012)



- Figure 4 : Structure d'un ganglion lymphatique (DE MYD *et al.*, 2012)

b) La rate

La rate est un organe abdominal intra-péritonéal, située dans l'hypochondre gauche. Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine. On distingue :

- La pulpe rouge est directement localisée sous la capsule et joue un rôle important dans la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang, notamment des hématies. Elle correspond à la partie la plus vaste de la rate et est constituée de deux éléments principaux :

- ✓ Les cordons de Billroth composés de la trame réticulaire et des cellules associées. On observe des dépôts d'hémosidérine qui est une forme de stockage du fer.
 - ✓ Les capillaires sinusoides caractérisées, comme au niveau de la moelle osseuse rouge, d'une lame basale discontinue procurant une perméabilité plus importante.
 - ✓ La pulpe blanche donne lieu à des rencontres antigènes-lymphocytes et est centrée par une artériole. Elle est construite en deux zones : (Fig. 5)
- La gaine lymphoïde péri-artérielle riche en lymphocyte T.
 - Le corpuscule de Malpighi correspond à un amas de lymphocytes, essentiellement de LB. (DE MYD *et al.*, 2012)

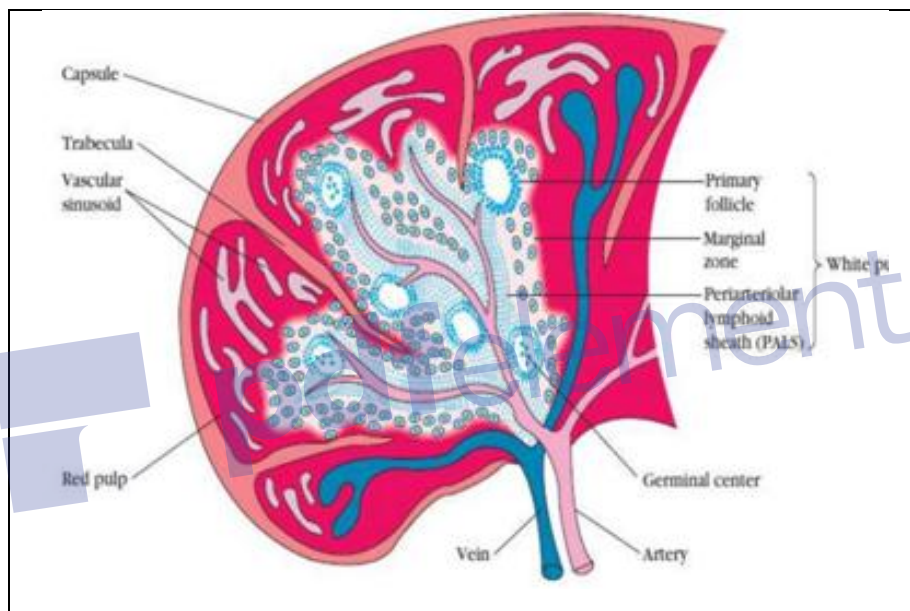


Figure 5 : Coup schématique de rat (Friman & compan 2000)

c) Les amygdales

Les amygdales (ou tonsilles) sont des formations lymphoïdes pairs, en forme d'amande, situés dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation. En effet, elles sont situées à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx.

On distingue plusieurs types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines, les autres ayant des fonctions accessoires (amygdales linguales, amygdales pharyngiennes, amygdales vélopalatines, amygdales tubulaires). L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer. Elles sont constituées de follicules

lymphoïdes situées sous un épithélium multi-stratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées cryptes. Les follicules lymphoïdes sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la présence de lymphocytes B et sont particulièrement présent au niveau des cryptes. Entre ces follicules on observe des nappes diffusées de lymphocytes T. (Fig. 6) (DE MYD *et al.*, 2012)

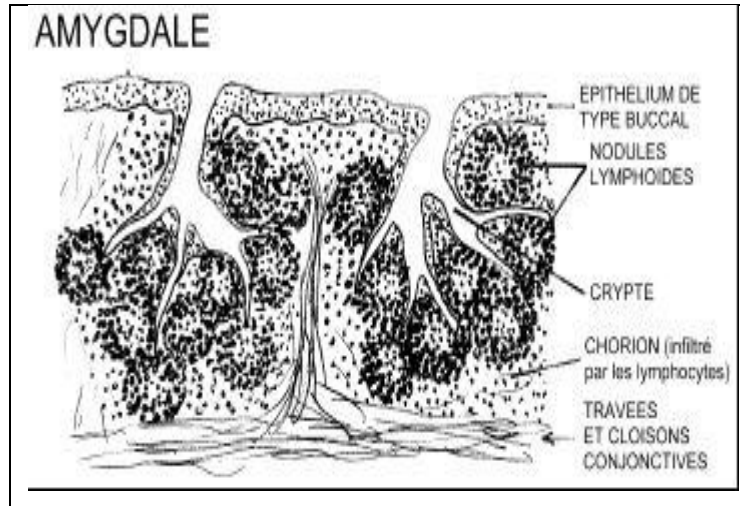


Figure 6 : Structure tissulaire des amygdales [4]

d) Les plaques de Peyer

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présent au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. A la surface de l'intestin on observe la présence de villosités. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffusée à la périphérie des follicules.

La plaque de Peyer possède dans sa partie la plus centrale un dôme qui est caractérisée par la présence de cellules dites « cellules M ». Ces cellules caractéristiques forment une cavité intra-épithéliale où se logent différents types de cellules du système immunitaire responsables des défenses mises en place à ce niveau là : macrophages, cellules présentatrices d'antigènes, lymphocyte (Fig. 7) (DE MYD *et al.*, 2012)

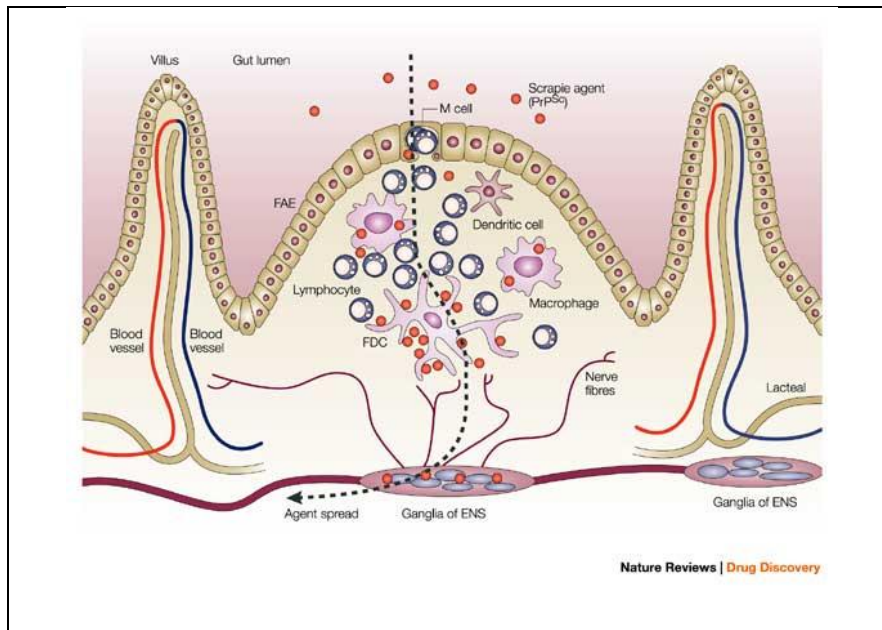


Figure 7 : La structure tissulaire de la plaque de Peyer. [5]

3.2. Les cellules de la réponse immunitaire innée

3.2.1. Les phagocytes

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires. (DE MYD *et al.*, 2012)

a) Les monocytes

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elles résideront, et sera ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques. (Fig. 8)

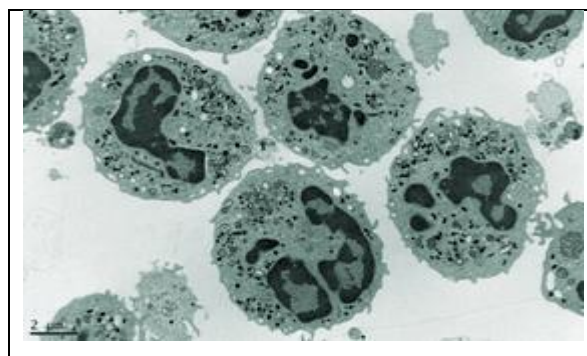


Figure 8 : Les monocytes [6]

b) Les macrophages

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes, il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques, il présente donc les molécules de classe 2 du CMH.

Un des rôles principal des macrophages est le nettoyage de l'organisme, dont des corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes. Ils se doivent donc d'être ubiquitaires au sein de l'organisme (tissus conjonctifs, foie, tissus nerveux, poumons, plasma, rate, ...). Les macrophages résidents portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : les cellules de Kupffer dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux, les macrophages alvéolaires dans les poumons...

Les macrophages présentent les récepteurs membranaires CD4, B7 et CCR5, pratiquement tous les PRR membranaires (= PRR endocytaire), et les molécules de classe 1 et 2 du CMH. (Fig. 9) (DE MYD *et al.*, 2012)

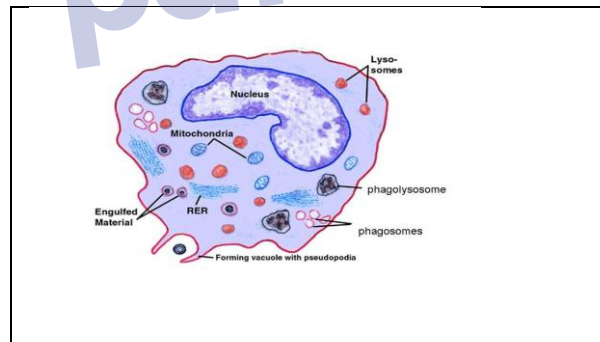


Figure 9 : Les macrophages [7]

c) Les cellules dendritiques (CD)

La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Elle a deux origines, soit myéloïde en dérivant du monocyte, soit lymphoïde.

La cellule dendritique a différent rôle dans la réponse immunitaire :

Elles jouent un rôle important dans l'auto-immunité. Elles peuvent être soit tolérogènes (exemple des cellules dendritiques immatures induisant une délétion de lymphocytes T autoréactifs ou une expansion de lymphocytes T régulateurs), soit immunogènes et stimulantes des lymphocytes T ou B auto-réactifs après activation par des phénomènes inflammatoires. Par exemple, la sécrétion d'interféron type 1 par les cellules dendritiques plasmacytoïdes orchestre la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires au cours du lupus érythémateux systémique (Fig. 10) (**Burmester *et al.*, 2005**).

La cellule dendritique a différents rôles dans la réponse immunitaire :

- ✓ Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle a donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. En effet une fois l'antigène phagocyté et présenté, la cellule dendritique quitte son lieu de résidence et migre vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de l'épiderme elle est capable de s'insérer entre les cellules épithéliales et ceci car elle exprime les mêmes molécules d'adhérences que celles présentes au niveau des jonctions intercellulaires (occludines, ...).
- ✓ Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.
- ✓ Les cellules dendritiques présentent pratiquement tous les PRR membranaires (= PRR endocytique), et les récepteurs membranaires CD4, B7 et les molécules de classe 1 et 2 du CMH. (**DE MYD *et al.*, 2012**)

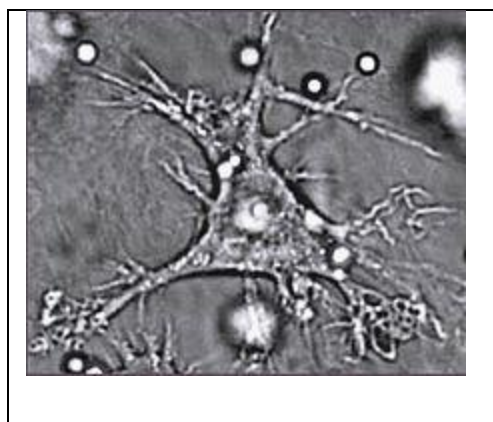


Figure 10 : Cellule dendritique [8]

d) Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Attention leur appellation « polynucléaire » est due à une erreur historique, en effet ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés. On en distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les acidophiles, qui portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts. (Fig. 11)

- **Les polynucléaires neutrophiles** sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Il passe ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin où il se situe en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose. (DE MYD *et al.*, 2012)

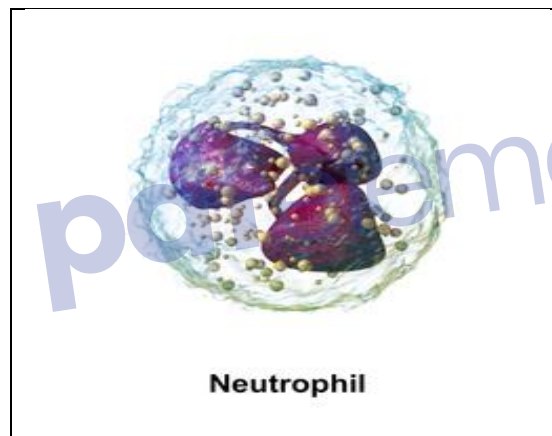


Figure 11 : Les neutrophiles [9]

- **Les polynucléaires basophiles** sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse. (Fig. 12)

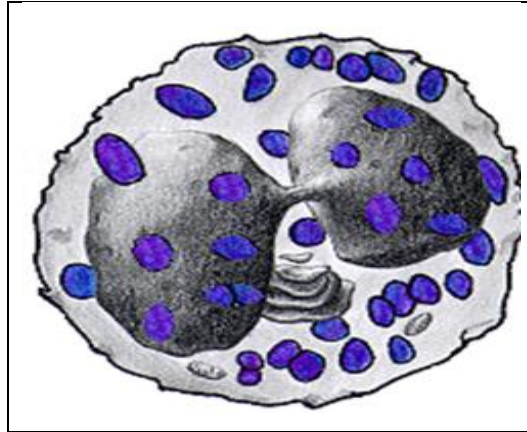


Figure 12 : Les basophiles. [10]

- **Les polynucléaires acidophiles** (ou éosinophiles) ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans L'allergie. (Fig. 13)



Figure 13 : Les éosinophiles [11]

3.2.2. Les cellules NK (pour « *Natural Killer* »)

La cellule NK fait parti des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse ; elle fait partie des grands lymphocytes granuleux (GLG). Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T, ne présentant respectivement ni le dimère $I\alpha-I\beta$ ni le cluster de différenciation CD3. La cellule NK est caractérisée par le cluster de différenciation CD56. (Fig. 14)

La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe 1 du CMH, et sont capables de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». Pour se faire elle présente deux grands types de récepteurs :

- des **récepteurs activateurs** ayant comme ligand le « ligand activateur » présent à la surface des cellules de l'organisme.
- des **récepteurs inhibiteurs** ayant comme ligand les molécules de classe 1 du CMH qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme.

La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe 1 du CMH, d'où son nom de cellule « Natural Killer », ce qui donne en français « cellule tueuse naturelle ». Elle exprime également :

- Un **dimère DAP-12** associé au récepteur activateur et présentant des motifs ITAM nécessaire à la transmission du signal intracellulaire.
- Des **récepteurs RFC** qui sont des récepteurs reconnaissant les fragments constants (Fc) des anticorps Ig-G. En effet ces anticorps jouent le rôle d'opsonines, qui sont reconnus par la cellule NK permettant la lyse de la cellule cible. Ces récepteurs RFC ne sont autre que le CD16. (DE MYD *et al.*, 2012)

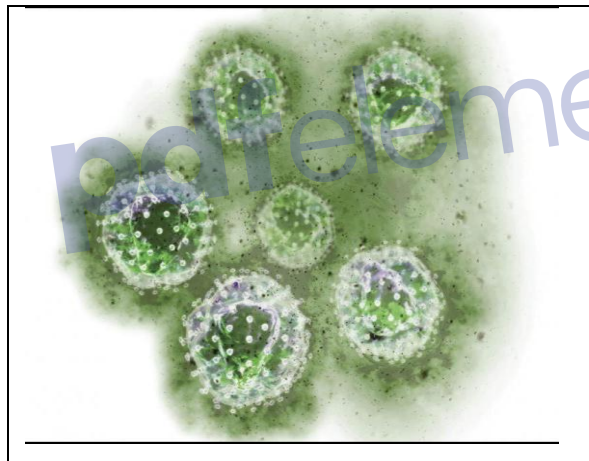


Figure 14 : La cellule NK (pour « *Natural Killer* ») [12]

3.2.3. Les mastocytes

Le mastocyte est une variété de leucocytes jouant un rôle primordial dans les allergies. Il est habituellement situé au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse où il est produit.

Le mastocyte contient des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocyte a donc plusieurs effets : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la

diapédèse. (Fig. 15). Elle représente des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle caractéristique dans les allergies. Lorsque les mastocytes, complexés avec ces IgE dirigé spécifiquement contre un allergène, rentre en contact avec cet allergène, il y a dégranulation, provoquant des réactions allergiques qui peuvent être très grave parfois même jusqu'à des chocs anaphylactiques. (DE MYD *et al.*, 2012)

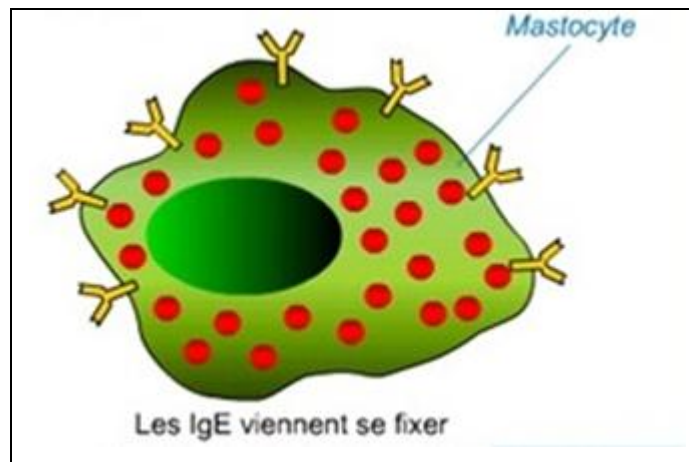


Figure 15 : Les Mastocytes [13]

3.3. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

3.3.1. Les lymphocytes

Ce sont des cellules mononuclées, au rapport nucléo / cytoplasmique élevé. Leur durée de vie est variable, certains lymphocytes mémoires peuvent avoir une durée de vie très longue.

Tous les lymphocytes sont semblables sur le plan morphologique mais il existe plusieurs groupes de lymphocytes mis en évidence par des marqueurs antigéniques de membrane : Les lymphocytes B et les lymphocytes T, dont la maturation se fait au niveau du thymus. On trouve également un troisième groupe apparenté aux lymphocytes T : Les cellules NK ou Natural Killer. La population lymphocytaire sanguine comprend 8 à 12 % de lymphocytes B, 70 à 80 % de lymphocytes T et 5 à 15 % de cellules NK. Les lymphocytes : microscopie électronique (Fig. 16)

Les lymphocytes sont les cellules majeures de la réponse immunitaire adaptative qui font partis des leucocytes. Ils sont principalement de deux types :

- ✓ D'une part les lymphocytes B (LB) ou cellule B, dont la lettre « B » provient de la « Bourse de Fabrice » qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité. Chez l'Homme, les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques.
- ✓ D'autre par les lymphocytes T (LT) ou cellule T, dont la lettre « T » provient du « Thymus », organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité. Ils sont caractérisés par la présence d'un TCR qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques.
(DE MYD *et al.*, 2012)

Les lymphocytes ont différentes localisations suivant leur stade de maturité, en effet ils sont d'avantages présents aux niveaux des organes lymphoïdes secondaires, du sang et de la lymphe lorsqu'ils ne sont pas encore activés, et ont une localisation ubiquitaires lorsqu'ils sont activés. Les lymphocytes sont les seuls cellules sanguines à avoir une double différenciation, et ceci sous l'influence de l'antigène (DE MYD *et al.*, 2012)

a) Les lymphocytes B

Le lymphocyte B est responsable de l'immunité humorale, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène. En plus du BCR, le lymphocyte B est caractérisé par un dimère $Ig\alpha-Ig\beta$ qui est associé au BCR (IgM), des récepteurs de cytokines, des protéines membranaires telles que des intégrines (LFA-1), des sélectines, des immunoglobulines-like, les récepteurs membranaires B7 et des clusters de différenciation CD19, CD21, CD35, CD45, CD80 (ou B7-1 est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), CD81 et CD86 (ou B7-2 est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), etc. (Fig. 16)

Le lymphocyte B aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

- ✓ Soit en plasmocytes qui sécrètent les anticorps solubles qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Ces cellules ne présentent pas d'anticorps membranaires.
- ✓ Soit en lymphocyte B mémoire qui expriment à leur surface les anticorps spécifique d'un antigène, permettant une réponse plus rapide si une seconde infection se présente.

Le lymphocyte B joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène et présente donc ainsi les molécules de classe 2 du CMH, en plus des molécules de classes 1 du CMH. (DE MYD *et al.*, 2012)

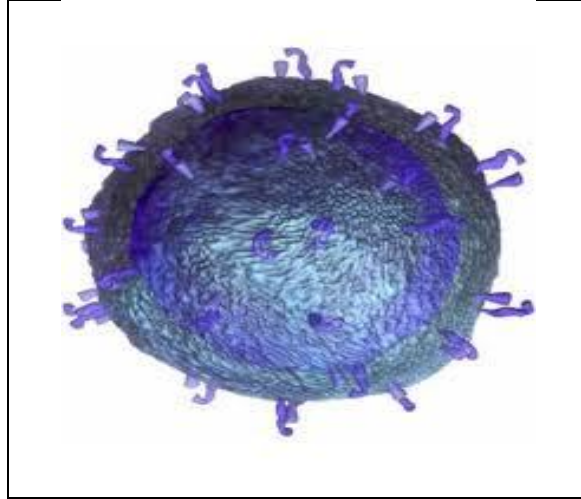


Figure 16 : Les Lymphocytes B. [14]

b) Les lymphocytes T

Le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses. En plus du TCR, le lymphocyte T est caractérisé par le cluster de différenciation CD3, ainsi que par un certain nombre de protéines membranaires : des immunoglobulines, des intégrines, des sélectines L, des récepteurs de cytokines et d'autres clusters de différenciation CD4 ou CD8, CD2 (récepteur des clusters CD48 et CD58 présents sur les cellules présentatrices d'antigènes), CD28 (récepteur des clusters CD80 ou B7-1, et CD86 ou B7-2), CD45 et CD154 (ligand de CD40 (CD40-L) que l'on trouve à la surface des cellules présentatrices d'antigènes), etc.

On distingue plusieurs types de lymphocytes T selon des critères fonctionnels :

- ✓ Les LT CD8 qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique.
- ✓ Les LT CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires. (DE MYD *et al.*, 2012) (Fig. 17)

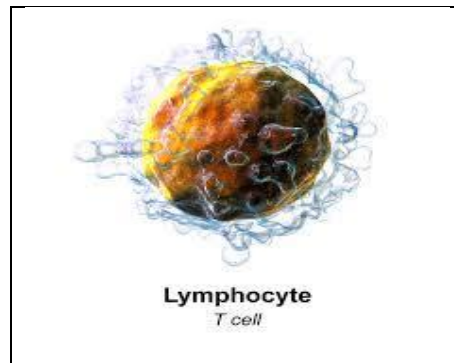


Figure 17 : Lymphocyte T [15]

3.4. Les cellules à l'interface entre les deux systèmes

3.4.1. Les cellules NKT

La cellule NKT (pour « *Natural Killer T* ») est une cellule intermédiaire entre la cellule NK et le lymphocyte T. Elle fait parti des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse, mais contrairement à la cellule NK, elle présente un TCR bien qu'il soit quasiment invariant, autrement dit c'est le même sur toutes les cellules NKT. La cellule NKT dérive de thymocytes au niveau du thymus, où elle acquiert son TCR α - β , ainsi que le CD3 lors de l'ontogénie des LT, mais se distingue du LT α - β car elle ne présente ni CD4, ni CD8.

Le TCR présenté par les cellules NKT est caractéristique dans le sens où il reconnaît les lipides et les glycolipides présentés par des molécules structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH, les CD1d qui sont également invariant. Parmi les lipides reconnus on compte les glycosphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

Lorsque la cellule NKT est activée, les cellules présentatrices d'antigène se fixe à la cellule NKT qui produit ainsi un certain nombre de cytokines (IL-4, IL-13 et interférons γ) qui activeront quasiment tous les types de cellules immunitaires. **(DE MYD *et al.*, 2012)**

3.4.2. Les lymphocyte T γ - δ

Les LT- $\gamma\delta$ sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Il est beaucoup plus rare que les LT présentent un TCR-2. **(DE MYD *et al.*, 2012)**

3.5. Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto-réactifs

Leur activation et leur expansion sont étroitement contrôlées chez l'individu sain (tolérance périphérique). En l'absence d'anomalie de la tolérance centrale, les lymphocytes auto-réactifs sont des cellules dont l'affinité pour l'auto-antigène est insuffisante pour induire leur délétion au niveau central mais suffisante pour induire leur anergie. C'est la levée de l'anergie par des mécanismes pathologiques divers qui conduit à leur activation. Dans le cas d'antigènes séquestrés, les lymphocytes auto-réactifs sont naturellement présents en périphérie car l'absence de la circulation de l'antigène n'a pas permis leur délétion ou leur anergie. C'est l'apparition de l'antigène qui déclenchera la réaction auto-immune. Néanmoins il existe une auto-immunité physiologique non dommageable pour l'organisme et indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance par des auto-anticorps naturels non pathogènes de faible affinité, généralement poly-réactifs car reconnaissant des antigènes du soi mais également des antigènes étrangers ou des antigènes très conservés entre les espèces. Il s'agit d'antigènes polysaccharidiques ou glycolipidiques présents sur les membranes des cellules eucaryotes et procaryotes. Chez la souris, ils sont produits par une population de lymphocytes B1 (CD5+ ou CD5-) de la cavité péritonéale, chez l'homme ils représentent environ 20 % des lymphocytes B circulants sans restriction de site. Les auto-anticorps produits après activation des lymphocytes B2 auto-réactifs de forte affinité peuvent avoir une action pathogène. (Fig. 18) (**Janeway C. A. & Murphy K. 2018**).

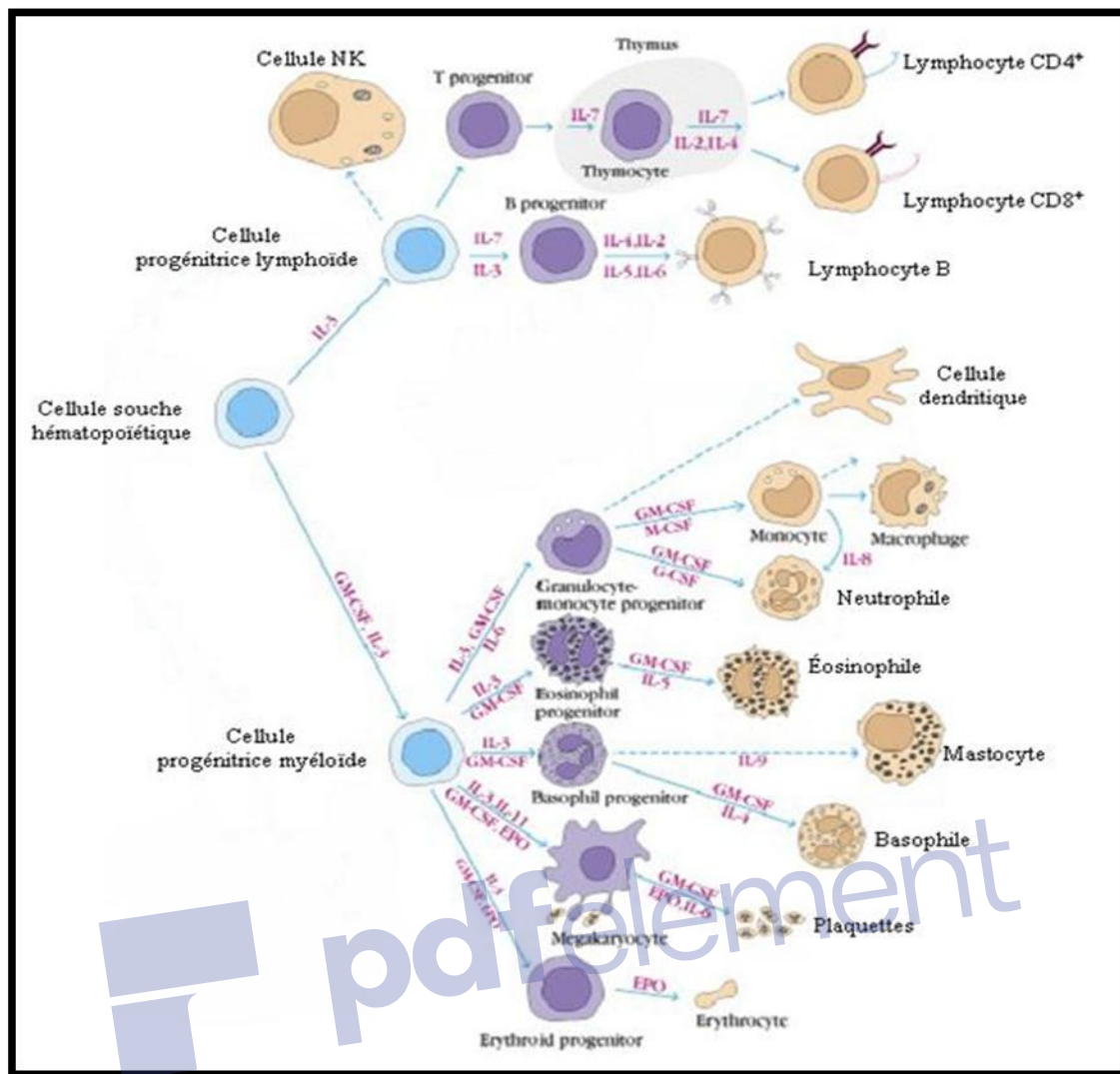


Figure 18 : Hématopoïèse du système immunitaire [16]

4. Les substances solubles

4.1. Cytokines

Les cytokines, produites par les leucocytes et dans certains cas par d'autres types cellulaires, sont des éléments très importants dans le contrôle de la réponse immune. Elles modulent la différenciation et la multiplication des cellules souches hématopoïétiques ainsi que l'activation des lymphocytes et des phagocytes. Elles contrôlent la balance entre les réponses humorales et cellulaires. D'autres cytokines peuvent intervenir dans l'inflammation ou encore avoir une fonction de cytotoxines. (David K., 2005)

4.2. Le système de complément

Il intervient dans l'inflammation, dans l'opsonisation des particules antigéniques et dans la destruction des pathogènes. Ce système est constitué de 25 protéines qui peuvent être activé selon 3 voies < voie classique >, < voie alterne >, < voie de lectine >. (David K., 2005)

4.3. Antigène HLA

C'est une molécule située à la surface des cellules, les antigènes HLA sont un marqueur du système immunitaire. Plus précisément, l'abréviation HLA signifie « antigènes des leucocytes humains ». Le Rôle Ces protéines constituent un système de reconnaissance propre à l'organisme appelé complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH. Elles servent au système immunitaire pour déterminer si une cellule fait partie de l'organisme ou s'il s'agit d'un envahisseur. La présence de certains antigènes appelés HLA-B27 indique un risque plus élevé de développer une maladie auto-immune

5. Les réactions antigène-anticorps

Les réactions antigène-anticorps sont des réactions très spécifiques. Un anticorps ne peut reconnaître qu'un antigène particulier ou un déterminant de celui-ci. Toutefois, lorsqu'un déterminant est commun à plusieurs antigènes, un anticorps aura la capacité de reconnaître ce déterminant sur les différents antigènes. On parle alors de réaction croisée. [17]

5.1. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont les récepteurs de l'antigène des cellules B. Elles sont exprimées à la surface de cellules B matures, produites et sécrétées dans le sang par les plasmocytes, les cellules B en fin de différenciation. Dont la combinaison est à la base de la réaction immunologique d'un organisme contre un agent extérieur n'ont pas de définition en eux-mêmes, mais se définissent l'un par rapport à l'autre :

- **antigène** toute substance que le système immunologique d'un individu reconnaît comme étrangère, et qui provoque une réponse par la production d'anticorps
- **anticorps** une protéine (globuline) produite par le système immunologique de l'organisme capable de réagir en présence d'un antigène.

Ainsi toute substance étrangère, tout microbe, introduit dans le corps, peut se comporter en antigène, c'est-à-dire y provoquer la fabrication de protéines spéciales, les anticorps qui ont la propriété de neutraliser les effets nocifs de la substance étrangère ou du microbe et des toxines qu'ils produisent. Ce faisant, le corps devient réfractaire à l'agent envahisseur, il s'immunise. Les anticorps constituent l'immunoglobuline principale du sang, parfois on utilise aussi le terme *immunoglobuline* à la place du mot anticorps, mais cet emploi est abusif. Dans le cas de maladies auto-immunes, on parle d'*auto-anticorps* [18]

5.1.1. Les caractéristiques structurales des immunoglobulines

Les anticorps ont une forme de « Y », et possèdent ainsi deux sites de liaison à l'antigène. Les anticorps sont des hétéro-tétramères extrêmement polymorphique au sein de l'individu qui sont constitués de deux chaînes lourdes H (pour *Heavy*) et deux chaînes légères L (pour *Light*) liées entre elles de manière covalente par des ponts disulfures. Les deux chaînes H et les deux chaînes L sont respectivement identiques entre elles. Chacune de ces quatre chaînes sera caractérisée par une région variable V (extrémité N-terminale) qui est le site de liaison à l'antigène, et par une région constante C (extrémité C-terminale) (Fig. 19). (DE MYD *et al.*, 2012)

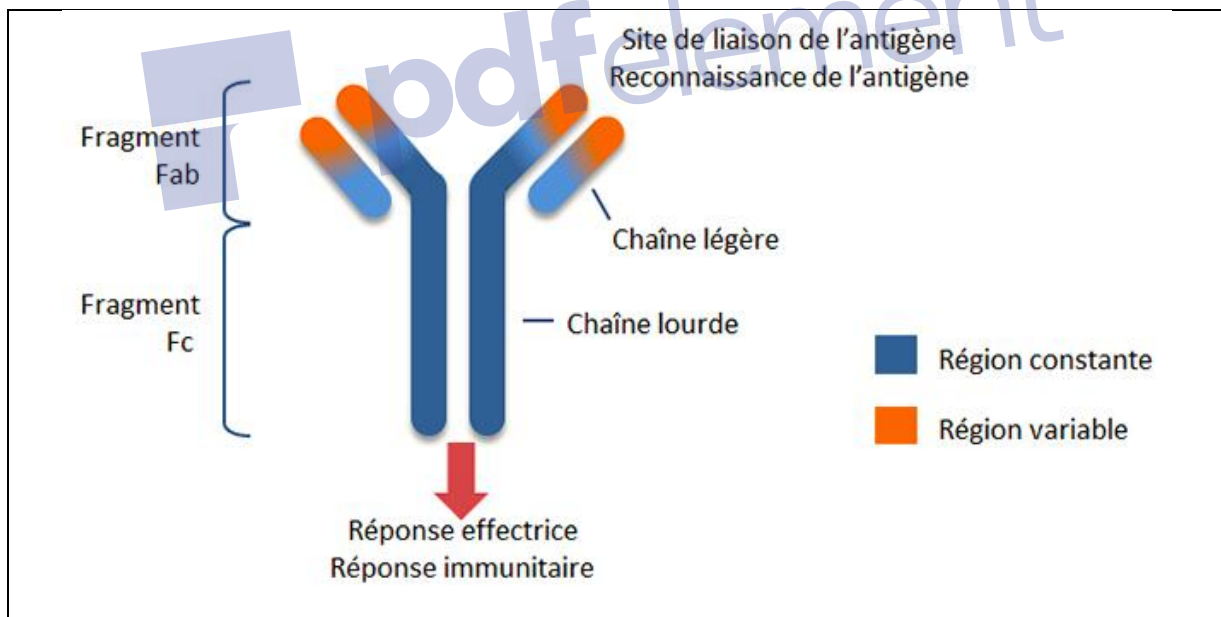


Figure 19 : Structurales des immunoglobulines [19]

5.1.2. Les différents isotypes des immunoglobulines

Les anticorps circulants sont produits et sécrétés par les plasmocytes de la moelle osseuse et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (Burmester *et al.*, 2005)

Les isotypes correspondent aux différents types d'immunoglobulines qui se distinguent les unes des autres par des changements de structure de la région constante de leurs chaînes, mais sans toucher leur site de liaison à l'agent pathogène et donc à leur action d'anticorps. Ainsi les différentes classes d'immunoglobuline peuvent lier un même antigène au niveau d'un même épitopes (= site de liaisons à l'anticorps). Ces isotypes sont spécifique de l'espèce, autrement dit, ils sont identiques chez chacun d'entre nous. On distingue ainsi 3 niveau d'isotypie (Fig. 20) (**DE MYD *et al.*, 2012**)

La classe des immunoglobulines déterminée par des variations de structure de la région constante de leur chaîne lourde :

- **IgM (mu μ)** sont les premières immunoglobulines présentes à la surface des lymphocytes B lors de l'expression du BCR et sont les premiers anticorps circulants exprimés par les plasmocytes suite à une primo-infection par un agent pathogène. La concentration sanguine des IgM diminue très rapidement pour être remplacée par d'autres isotypes. La structure pentamérique des IgM solubles leurs procure un rôle efficace dans l'agglutination des antigènes, ainsi que dans l'activation du complément ; elles ne peuvent par contre pas traversés le placenta. Les IgM sont 10% des anticorps circulants

Premier anticorps à apparaître après immunisation :

- ✓ Apparaît après le 1^{er} contact
 - ✓ 1^{er} marqueur à apparaître dans le sang après une infection
 - ✓ Plus le taux d'IgM est important, plus l'infection est récente
 - ✓ Ne passe pas la barrière placentaire (**DE MYD *et al.*, 2012 ; RENOUF. 2005**).
- **IgD (delta δ)** sont co-exprimées avec les IgM à la surface des lymphocytes B. Elles n'ont pas de rôle dans l'activation du complément et ne peuvent pas traverser le placenta, mais joueraient un rôle indispensable dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et cellules mémoires.
 - ✓ Les IgD : 1% des anticorps circulants
 - ✓ rôle mal connu
 - ✓ interviendrait dans l'activation des lymphocytes B (**DE MYD *et al.*, 2012 ; RENOUF. 2005**).
 - **IgG (gamma γ)** sont les plus abondants des anticorps circulants et jouent ainsi un rôle important dans la détection d'infection. Elles ont la caractéristique d'activer le

complément ainsi que de passer aisément à travers les parois des vaisseaux sanguins et du placenta, procurant ainsi une défense immunitaire au fœtus.

- ✓ Les IgG : 70 à 80% des anticorps circulants
- ✓ Neutralisent les toxines bactériennes
- ✓ Seuls à pouvoir traverser le placenta et à gagner la circulation fœtale : protège le fœtus est constitue la 1^{ère} ligne de défense du nouveau né
- ✓ Dernière immunoglobuline à apparaître après immunisation
- ✓ Sa présence dans le sang signe d'un contact ancien (**DE MYD et al., 2012 ; RENOUF. 2005**).

➤ **IgA (alpha α)** joue un rôle particulier au niveau des muqueuses (digestives, respiratoires, génito-urinaire,...), empêchant ainsi la fixation des agents pathogènes aux surfaces des cellules épithéliales. Elles sont sécrétées sous forme de dimère.

- ✓ Les IgA : 12% des anticorps circulants
- ✓ protège la surface des muqueuses
- ✓ se retrouvent dans les différentes sécrétions : la salive, les larmes, sécrétions respiratoires et digestives, le liquide prostatique et les sécrétions vaginales ainsi que le lait maternel
- ✓ moyen de défense contre les bactéries et virus
- ✓ ne traverse pas la barrière placentaire (**DE MYD et al., 2012 ; RENOUF. 2005**).

➤ **IgE (epsilon ξ)** jouent un rôle important dans les mécanismes allergiques, et ceci par la présence de récepteurs aux domaines constant des IgE à la surfaces des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

- ✓ Les IgE : moins de 1% (0,004) des anticorps circulants
- ✓ jouent un rôle dans la réaction allergique (la combinaison IgE-Ag provoque la libération de puissants médiateurs chimiques responsables de la modification vasculaire à l'origine des manifestations allergiques, entraîne une vasodilatation importante de tous les vaisseaux sanguins et entraîne le décès par hypotension. C'est le choc anaphylactique (**DE MYD et al., 2012 ; RENOUF. 2005**).

La sous-classe des immunoglobulines également déterminée par des variations de structure de la région constante de leur chaîne lourde : une sous-classe d'IgM, d'IgD et d'IgE, mais deux sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) et quatre sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4). Le type de chaîne légère déterminée par des variations de structure de la région constante : κ (kappa) et λ (lambda). (**DE MYD et al., 2012**).

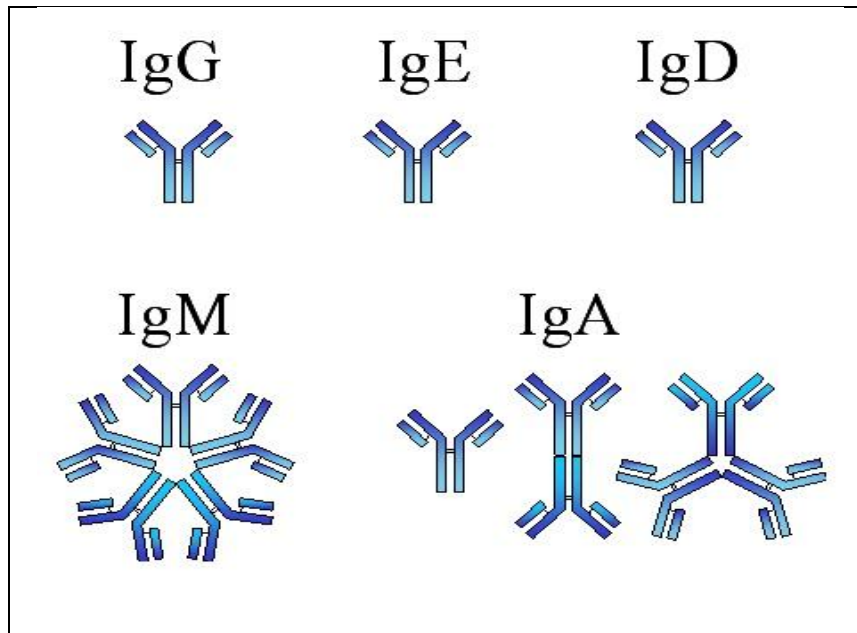


Figure 20 : Les différentes isotypes des immunoglobulines [20]

5.2. Les anticorps monoclonaux et polyclonaux

Un agent pathogène (bactérie, virus, etc.) est reconnu par le système immunitaire par l'intermédiaire d'antigènes. Un antigène possède généralement plusieurs épitopes différents qui sont autant de sites de liaison aux anticorps. On peut classer une population d'anticorps selon sa capacité à reconnaître un seul ou plusieurs épitopes. On parle alors respectivement d'anticorps monoclonaux et polyclonaux. (Fig. 21) [21]

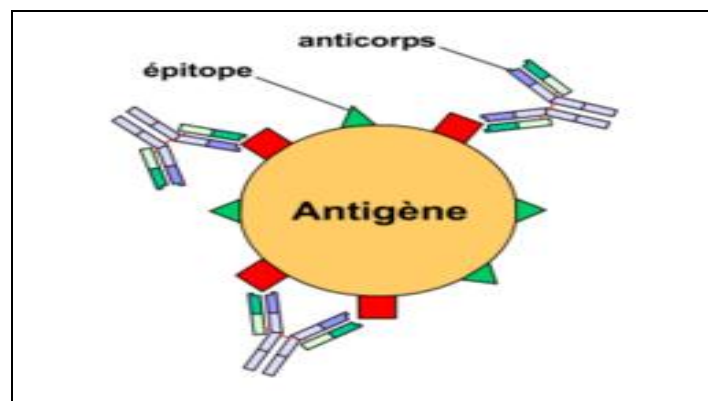


Figure 21 : Anticorps monoclonaux, liaison à un épitope spécifique. [21]

5.2.1 Les anticorps monoclonaux

Sont des anticorps produits naturellement par une même lignée de lymphocyte B activé ou plasmocyte, reconnaissant le même épitope d'un antigène.

Afin de pouvoir être utilisés comme thérapie, ils sont produits grâce à une cellule issue de la fusion entre un lymphocyte_B et une cellule cancéreuse (myélome) appelée hybridome. [21]

5.2.2. Les anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux sont un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes sur un antigène donné, chaque idiotype étant sécrété par un clone de plasmocytes différent. Au cours de la réponse immunitaire, un organisme synthétise des anticorps dirigés contre plusieurs épitopes d'un antigène : la réponse est dite polyclonale. *In vivo*, la réponse est toujours polyclonale, sauf cas exceptionnels (vaccination par exemple). Cet exemple est en fait un exemple d'anticorps polyclonal monospécifique qui est en fait un anticorps qui reconnaît différents épitopes du même antigène. Un autre exemple concerne les anticorps anti-RH1. Une personne immunisée produit une multitude d'anticorps, donc polyclonaux, qui reconnaissent différents épitopes de la protéine RHD. Les anticorps monoclonaux utilisés au laboratoire ne reconnaissent chacun qu'un seul épitope de cette molécule. D'où le fait que certains variant de cette molécule peuvent être reconnus par un réactif et donc étiquetés comme Rhésus Positif dans un laboratoire et ne pas être reconnus par un second réactif et donc étiquetés comme Rhésus Négatif dans un autre laboratoire. (Fig. 22) [18]

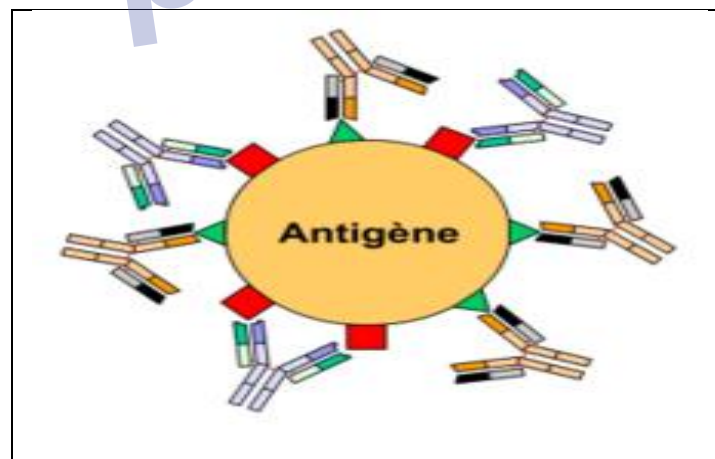


Figure 22 : Anticorps polyclonaux, liaison à des épitopes différents. [21]

5.3. Agents intervenants de la réponse auto-immune

5.3.1. Définition et généralité sur les auto-anticorps pathogène :

Leur effet pathogène peut se faire directement ou par l'intermédiaire des complexes immuns. Une fois fixé sur sa cible, un anticorps peut induire une destruction de celle-ci par l'activation successive des facteurs de la voie classique du complément. Ce mécanisme est

impliqué par exemple, dans la destruction des globules rouges au cours des anémies hémolytiques. La fixation d'un anticorps à son antigène forme un complexe immun. Ces complexes peuvent fixer le complément et être pathogènes par interaction avec les cellules endothéliales vasculaires.

La lésion initiale vasculaire est capable d'activer localement les cellules endothéliales. Cela augmente les capacités locales d'adhésion favorisant les phénomènes de thrombose et de migration extravasculaire des cellules inflammatoires. Au cours des maladies auto-immunes, la preuve du rôle pathogène d'un auto-anticorps est plus souvent suspectée que démontrée. Dans de multiples cas on ne peut parler que d'association. Ces derniers sont plutôt satellites des manifestations même s'ils sont retrouvés sous forme de dépôts tissulaires ou sous forme de complexes circulants. Très souvent, il n'y a pas de corrélation entre les taux d'auto-anticorps et l'intensité des signes cliniques et des lésions. **(Pierre Miossec, 2004).**

5.3.2. Classification des auto-anticorps pathogènes:

Il existe plusieurs types d'auto-anticorps ; anticorps, anti-érythrocytes, anti-neutrophiles, anti-plaquettes (anémies hémolytiques, neutropénies, thrombocytopénies auto-immunes).

L'anticorps dirigés contre les protéines de jonction entre les kératinocytes (pemphigus), contre les membranes basales (syndrome de Goodpasture) **(Pierre Miossec, 2004)**

On distingue schématiquement cinq catégories d'auto-anticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes :

- **les anticorps antinucléaires** : anti-ADN, anti-nucléosome, anti-histone, anti-ARN, sont des marqueurs des maladies auto-immunes systémiques comme le lupus.
- **les anticorps anti-tissus ou anti-cellules** : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.
- **les anticorps anti -IgG** : par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes.
- **les anticorps anti phospholipides** : ce sont des anticorps dirigés contre les phospholipides entrant dans la constitution de la membrane des cellules de notre organisme. les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des neutrophiles. **(Bouchekout R., 2017)**

Chapitre II

Chapitre II Les maladies auto-immunes

L'auto-immunité est un état pathologique au cours duquel le patient doit lutter contre ses propres constituants en fabriquant des anticorps contre ses propres tissus.

Les maladies auto-immunes touchent 5% de la population et constitue la troisième cause de mortalité dans les pays développés. (Subra. J., 2004).

1. Définition d'auto-immunité

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de défense qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune (MAI). Cette dernière peut être définie par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes (Ag). (Bonnotte. B., 2004)

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. (Abid. et al., 2006).

2. Auto-immunité physiologique

L'activation et l'expression des lymphocytes T et des lymphocytes B sont étroitement contrôlées dans les conditions physiologiques. C'est la défaillance des mécanismes de contrôle qui est à l'origine de la survenue de manifestations auto-immunes. Dans un premier temps, il faut distinguer l'immunité innée, la première ligne de défense de l'organisme, de l'immunité adaptative, dont les acteurs sont les LB et les LT. Ensuite successivement les mécanismes pouvant contribuer à la survenue de pathologies auto-immunes, qu'il s'agisse d'un défaut de contrôle de la réponse immunitaire humorale ou cellulaire (Fig. 23). (Atouf. Et al., 2012)

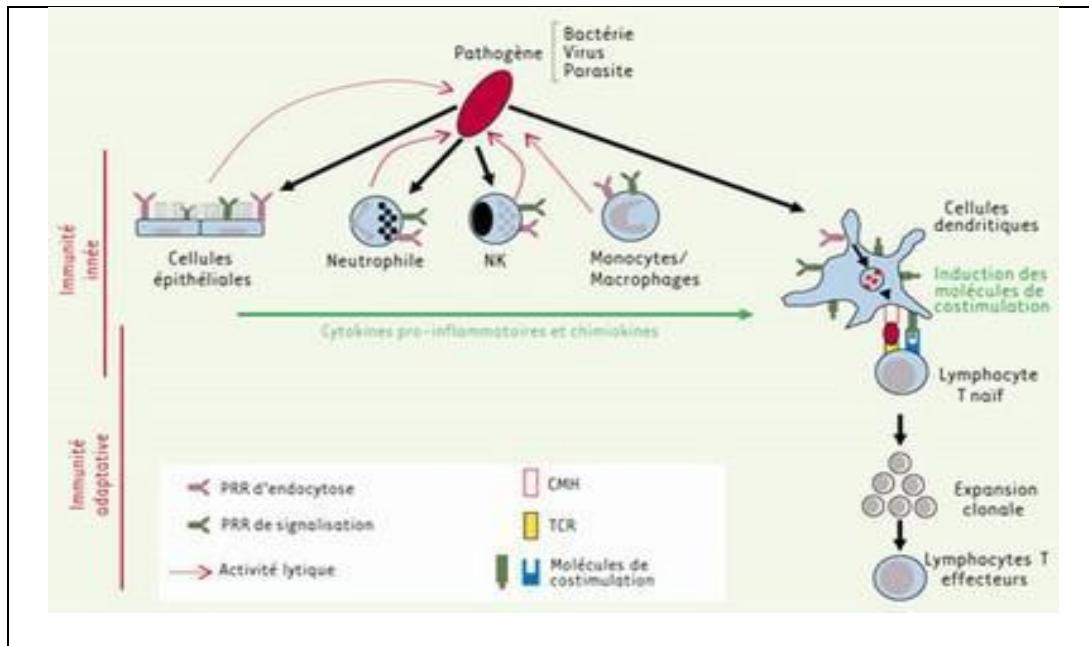


Figure 23 : Mécanisme de l'immunité innée et adaptative (Sylvie et al, 2008).

2.1. La tolérance centrale

C'est un processus qui permet de vérifier la capacité de reconnaissance et de réactivité des récepteurs à l'antigène nouvellement synthétisés vis-à-vis des antigènes du soi. Cette sélection se résume par la phrase suivante : «l'organisme est tolérant à tout ce que le LTC voit dans le thymus». Le facteur de transcription (qui permet l'activation de gènes) auto-immune régulateur « AIRE » est impliqué dans l'expression de nombreux gènes codant pour de nombreuses protéines. Aussi, une mutation de ce gène induit une diminution de l'expression de plus d'une centaine de gènes au sein du thymus. Elle est également responsable de certaines maladies auto-immune comme : hépatite, anémie hémolytique, diabète type 1. (Dighiero.G & Oppezso.P. 2004)

2.2 .La tolérance périphérique

La tolérance périphérique aux auto-antigènes repose sur plusieurs mécanismes.

Si les lymphocytes T reconnaissent le complexe peptide/CMH en l'absence de signaux de co-stimulation sur la cellule présentatrice d'antigène, ils ne peuvent pas développer de réponse immune, même s'ils sont restimulés ultérieurement avec des signaux de co-stimulation. Ces lymphocytes sont dits anergiques. . (Cotton.et al ., 2013) Chez tous les individus il existe dans l'organisme des LcT reconnaissant avec une affinité faible des Ag du soi et qui sont exprimées par les cellules de l'organisme. Néanmoins dans la plupart des cas, les patients ne développent pas de

MAI. Les deux raisons principales qui expliquent l'absence de ces maladies sont une présentation inefficace de l'auto-Ag par les cellules de l'organisme ne permettant pas l'activation des LcT auto-réactifs et une régulation efficace du système immunitaire (Oppezzo.P. 2004).

3. Classification des maladies auto immunes

D'après les données de la littérature, il existe plusieurs modalités de classifications : La classification la plus reconnue et la plus employée, reste celle opposant les MAI en deux grands groupes:

3.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Elles se manifestent au niveau de différents organes (Fig. 24) ce sont par exemple :

- **Les thyroïdites auto-immunes :** comme la maladie de Basedow, qui active la glande thyroïde, ou la thyroïdite d'Hashimoto, qui détruit la glande thyroïde
- **Les hépatites auto-immunes:** qui touche le foie
- **Le diabète de type 1:** souvent dû à une destruction auto-immune des cellules du pancréas qui produisent l'insuline
- **La maladie de Biermer:** qui touche l'estomac
- **La sclérose en plaque:** qui touche le système nerveux central, en particulier le cerveau
- **L'anémie hémolytique auto-immune:** c'est-à-dire la destruction des globules rouges par des anticorps ciblés contre eux
- **Les maladies bulleuses de la peau:** comme la pemphigoïde bulleuse

3.2 Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes

Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, aussi appelées maladies systémiques, sont une attaque du système immunitaire qui peut toucher plus ou moins n'importe quel organe. Ce sont par exemple :

- **le syndrome de Gougerot-Sjögren**, résultant de l'atteinte des glandes salivaires de la bouche et les glandes lacrymales.
- **la polymyosite et dermato-polymyosite** et la connectivité mixte.
- **le lupus érythémateux systémique.**
- **la polyarthrite rhumatoïde.**
- **la sclérose systémique (aussi appelée sclérodermie).**

- **la dermatomyosite.**
- **Les vasculites :** qui sont une maladie auto-immune qui touche les vaisseaux sanguins, et par conséquent virtuellement tous les organes qui en contiennent. Classiquement, peau, articulations et reins sont concernés. Les vasculites sont entre autres de la polyangéite microscopique, la granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée maladie de Wegener) et les vasculites cryoglobulinémiques.

Les maladies auto immunes sont divisées en deux types, selon la localisation de l'antigène cible. Les maladies « spécifiques d'organe » dans lesquelles l'antigène cible est localisé dans un seul organe et les maladies « systémiques » dans ce cas l'antigène cible est dispersé dans différents tissus de l'organisme. (Tab. 1)

Tableau 1 : Classification des maladies auto-immunes (Ernerudh et al., 2006)

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe :	Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe :
<ul style="list-style-type: none"> • diabète de type 1 • thyroïdite auto-immune • hépatopathies auto-immunes • myasthénie • maladies bulleuses auto-immunes • vitiligo • uvéite auto-immune • rétinite auto-immune • cytopénies auto-immunes 	<ul style="list-style-type: none"> • lupus systémique • syndrome de Gougerot-Sjogren • polyarthrite rhumatoïde • sclérodermie • Poly-myosite et dermato polymyosite. • connectivite mixte • vascularité primitive • poly chondrite atrophiant

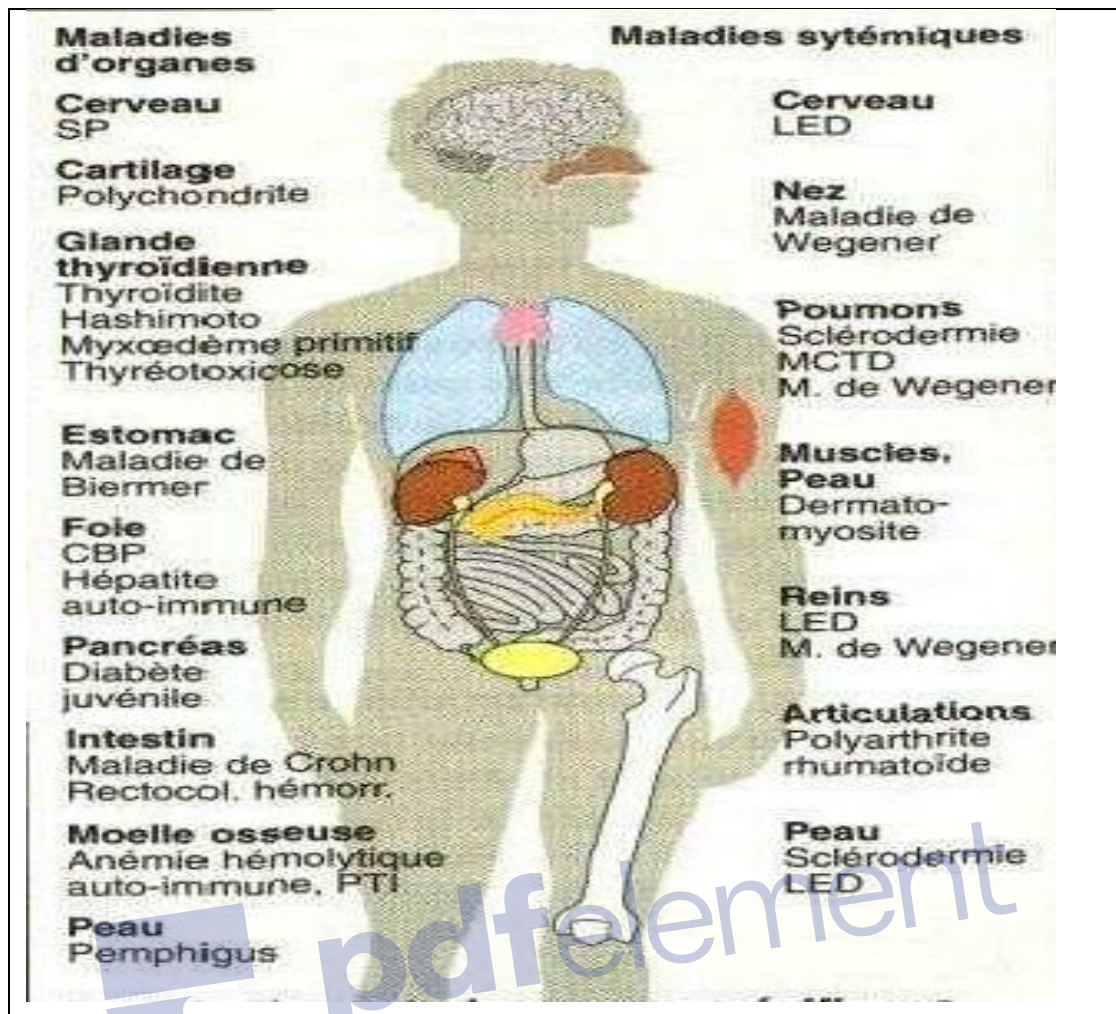


Figure 24 : Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe. (Burmester *et al.*, 2005).

3.3. Prévalence en fonction du sexe dans diverses pathologies auto-immunes


Prévalence en fonction du sexe dans diverses pathologies auto-immunes pathologies à incidence féminine ; pathologies à incidence masculine ; pathologies à incidence identique en fonction du sexe (Tab .2). (Gleicher *et al.*, 2007)

Tableau.2 : Prévalence en fonction du sexe dans diverses pathologies auto-immunes

Pathologies	Rapport Femme : Homme
Maladie d'Addison	12,3 : 1
Thyroïdite d'Hashimoto	5,2-50 : 1
Maladie de Basedow (Maladie de Grave)	3,5-7,2 : 1
Hépatite auto-immune	7,5-8 : 1
Sclérodermie	3-11,8 : 1
Syndrome de Sjögren	4-20 : 1
Lupus érythémateux systémique	7,4-9 : 1
Polyarthrite rhumatoïde	2,7-4 : 1
Maladie cœliaque	1,8-3,3 : 1
Maladie de Crohn	0,45-3 : 1
Sclérose en plaques	1,8-4,3 : 1
Myasthénie auto-immune	1,6-3 : 1
Anémie pernicieuse	2 : 1
Polymyosite	2 : 1
Diabète de type 1	0,9-2 : 1
Vitiligo	1,1 : 1
Uvéite auto-immune	1 : 1
Maladie de Behçet	1 : 1
Psoriasis	0,8-1,1 : 1
Myocardite auto-immune	1 : 1,2
Syndrome Guillain-Barré	0,45-0,9 : 1

 Pathologies à incidence féminine ;

 Pathologies à incidence masculine ;

 Pathologies à incidence identique en fonction du sexe

4. Mécanismes lésion des maladies auto-immunes

Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité (exocytose de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose de la cellule cible, etc.).

Les auto anticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes :

- cytotoxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques
- dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus
- auto anticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (par exemple, auto anticorps anti récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie) .
- autoanticorps interférant avec différentes structures cellulaires (par exemple, anticorps antiphospholipides). [22]

5. Auto-immunité pathologique

L'auto-immunité est physiologique, mais parfois le système de régulation peut être défaillant. Il apparaît alors une auto-immunité pathologique, agressive, qui aboutit au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de LB ou de LT auto agressifs de forte affinité. Ces maladies dépendent de facteurs immunogénétiques et environnementaux (**Huck. S, Zouali. M. 1996**)

- **Mimétisme moléculaire** : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non- soi et un épitope du soi. Ainsi, des lymphocytes T reconnaissant un épitope étranger 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'Ac. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité (Fig.25), exemple : mimétisme batésien, mimétisme mullérien, mimétisme mertensien (ou emsleyen) , mimétisme. . (**Pasteur.G . 1982**).

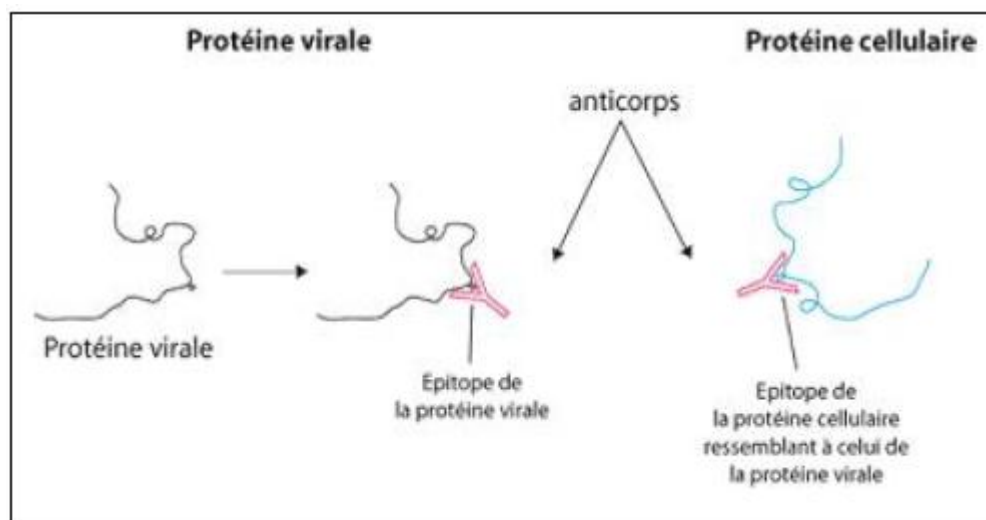


Figure. 25 : Mimétisme moléculaire (**Jenny. 1991**)

De façon analogue, la modification physique (U V, chaleur) ou chimique (Médicaments) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation .(**Chantal *et al.*, 2013**)

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 échappés 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 montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T suppressives constatés dans certain nombres de maladies auto-immunes.(**Achour *etal.*,2014**)

5.1. Rôle pathogène des lymphocytes T

Le plus souvent, les maladies auto-immunes expérimentales sont transmises à un animal receveur sain histocompatible par les lymphocytes T mais pas par les anticorps.

Dans ces maladies, les lésions sont caractérisées par un infiltrat de cellules mononuclées avec présence de lymphocytes T activés. Ces lymphocytes T ont généralement un profil de cytokines Th1. Les maladies spontanées chez l'homme ont globalement les mêmes caractéristiques (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, psoriasis, thyroïdite).

Ces maladies sont en règle générale aggravées par l'injection de cytokines Th1 (IFN- γ au cours de l'encéphalomyélite expérimentale et de la sclérose en plaques) et améliorées par les cytokines Th2 comme l'IL4. Inversement, d'autres maladies sont associées plus directement aux cytokines Th2 (rôle de l'IL10 au cours du lupus, de l'IL4 au cours de la sclérodermie). **(Pierre Miossec, 2004)**

5.2. Rôle pathogène des auto-anticorps

Leur effet pathogène peut se faire directement ou par l'intermédiaire des complexes immuns. Une fois fixé sur sa cible, un anticorps peut induire une destruction de celle-ci par l'activation successive des facteurs de la voie classique du complément. Ce mécanisme est impliqué par exemple, dans la destruction des globules rouges au cours des anémies hémolytiques. La fixation d'un anticorps à son antigène forme un complexe immun. Ces complexes peuvent fixer le complément et être pathogènes par interaction avec les cellules endothéliales vasculaires. **(Pierre Miossec, 2004)**

La lésion initiale vasculaire est capable d'activer localement les cellules endothéliales. Cela augmente les capacités locales d'adhésion favorisant les phénomènes de thrombose et de migration extravasculaire des cellules inflammatoires. Au cours des maladies auto-immunes, la preuve du rôle pathogène d'un auto-anticorps est plus souvent suspectée que démontrée. Dans de multiples cas on ne peut parler que d'association. Ces derniers sont plutôt satellites des manifestations même s'ils sont retrouvés sous forme de dépôts tissulaires ou sous forme de complexes circulants. Très souvent, il n'y a pas de corrélation entre les taux d'auto-anticorps et l'intensité des signes cliniques et des lésions. **(Pierre Miossec, 2004)**

Différents auto-anticorps pathogènes ont été mis en évidence :

L'anticorps anti-érythrocytes, anti-neutrophiles, anti-plaquettes (anémies hémolytiques, neutropénies, thrombocytopenies auto-immunes); l'anticorps dirigés contre les protéines de jonction entre les kératinocytes (pemphigus), contre les membranes basales (syndrome de Goodpasture) **(Pierre Miossec, 2004)**

Les auto-anticorps sont des anticorps (Ac) dirigés contre des éléments de l'organisme qui les a fabriqués ; leur nombre est élevé. Certains de ces auto-anticorps sont plus fréquemment retrouvés dans certaines maladies appelées maladie auto-immune. **(Andrès et al., 2004)** [39.40] Ces maladies sont :

- **Maladie de Berger** : Ac anti-glomérule rénal.

- **Maladie de Basedow** : Ac anti-récepteurs de la TSH.
- **Thyroïdite d'Hashimoto** : Ac anti-thyroglobuline, Ac anti-thyropéroxydase.
- **Hypothyroïdie** : Ac anti-thyropéroxydase.
- **Maladie cœliaque** : Ac anti-endomysium, Ac anti-gliadine, Ac anti-transglutaminase.
- **Rectocolite hémorragique** : Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.
- **Maladie de Crohn** : Ac anti-Saccharomyces cerevisiae.
- **Cirrhose biliaire primitive** : Ac anti-mitochondries type pyruvate déshydrogénase.
- **Cholangite sclérosante primitive** : Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.
- **Anémies hémolytiques auto-immunes Anémie de Biermer (anémie pernicieuse)**: Ac anti-facteur intrinsèque, anti-cellule pariétale¹⁴ .
- **Lupus érythémateux** : Ac anti-ADN natif, Ac anti-Sm .
- **Syndrome de CREST (Le terme CREST tend à disparaître on parle actuellement de sclérodémie limitée)** : Ac anti-centromères .
- **Syndrome de Stiff Man (ou maladie de l'homme raide) (en)¹⁵** : Ac anti-GAD 65 et Ac anti-GABA .
- **Diabète de type 1** : Ac anti-cellules Bêta du pancréas ;
- **Sclérodémie systémique** : Ac anti-Scl 70 .
- **Pemphigus profond** : Ac anti-desmogléine .
- **Pemphigoïde bulleuse** : Ac anti-glycoprotéine intégrine .
- **Épidermolyse bulleuse acquise** : Ac anti-collagène VII .
- **Dermatite herpétiforme** : Ac anti-gliadine, Ac anti-endomysium .
- **Myasthénie** : Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (Ac anti-RACH) .
- **Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton** : Ac anti-canaux calciques voltage-dépendants (Ac anti-VGCC) .
- **Polymyosite** : Ac anti-Jo 1, PL7, PL12, OJ, EJ16 .
- **Syndrome de Goujerot-Sjögren** : Ac anti-SSA, Ac anti-SSB .
- **Purpura thrombopénique idiopathique** : Ac anti-plaquettes.

5.3. Les auto-antigènes

Ils sont soit spécifiques d'organes car présents dans un seul organe (thyroperoxydase dans les thyrocytes) ou à la surface d'un seul type cellulaire (antigènes de globules rouges dans les anémies hémolytiques auto-immunes), soit ubiquitaires et présents

dans toutes les cellules (ADN, nucléoprotéines, mitochondries). Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces.

6. Epidémiologie

6.1. Prévalence de maladies auto-immunes

Il s'agit de maladies rares, touchant 5 à 10% de la population mondiale (les maladies rares tant définies par une fréquence de survenue inférieure à 1/2000). Dans 80% des cas, ce sont des pathologies à prédominance féminine. (Tab.3) Elles représentent la troisième cause de morbidité des pays développés, après les maladies cardiovasculaires et cancéreuses. On dénombre à ce jour environ 80 maladies auto-immunes. Les valeurs épidémiologiques que l'on peut trouver dans la littérature sont extrêmement variables, ce qui souligne les caractères importants génétiques et environnementaux. (. **BLANCO Pierre 2010**). (**TALAGAS M., LEDUC J. 2007**). (**COOPER et al., 2009**)

Tableau. 3 : Exemple de taux de prévalence de maladies auto-immunes. (**Andrès et al., 2004**)

MALADIES AUTO-IMMUNES PREVALENCE	
Thyroïdite auto-immune	1% de la population féminine
Polyarthrite rhumatoïde	0,5% de la population féminine
Syndrome Gougerot-Sjögren	1 à 5/1000
Diabète de type1	2 à 3/1000
Maladie Coeliaque	1/300 à 1/1000
Lupus et Sclérose en plaque (SEP)	1/2000
Maladie de Crohn	1/10000
Myasthénie	14/100000
Sclérodermie (cutanée diffuse)	5/100000

6.2 Statistiques des maladies auto-immunes silences (Dr Jean Seignalet)

Les maladies auto-immunes silencieuses sont moins fréquentes que les autres, le diagnostic clinique et biologique est plus difficile par rapport aux qui déclenche rapidement. (Tab.4)

Tableau.4 : Statistiques des maladies auto-immunes silencieuses. (Magnien, J. M. 2013).

Maladie	nombre Patients	Silence à 100%	Silence à 90%	Silence à 50%	Echecs	Succès %
Arthrite Juvénile	4		2		2	
Addison	1	1				
Cholangite	2	2				
Cirrhose biliaire	6	5	1			
Dermatomyosite	3		3			
Fasciite Shulman	1		1			
Gougerot- Sjörger	86	15	11	48	12	86%
Granulomatose	2		2			
Guillain-Barré	1		1			
Hépatite auto-immune	7	7				
Lapeyronie (maladie de)	5	3	2			
Lupus cutané	5	1		3	1	
Lupus Erythémateux D.	20	10	6	3	1	95%
Narcolepsie	1	1	Cas personnel de J.M. Magnien			
Neuropathie périphérique	9		4	3	2	
Pemphigoïde bulleuse	1	1	Cas personnel de J.M. Magnien			
Périartérite noueuse	1		1			
Polyarthrite rhumatoïde	297	127	100	18	52	82%
Polychondrite Atrophiante	1	1				
Polymyosite	3		3			
Pseudo polyarthrite	17	12	4		1	94%
Rhumatisme palindromique	4	3			1	
Rhumatisme Psoriasique	39	15	10	11	3	92%
Sclérodermie	14		14			100%
Sclérose en plaques	42	13	20	8	1	98%
Spondylarthrite ankylosante	122	76	40		6	95%
Still (Maladie de)	8	5		1	2	
Thyroïdite Hashimoto	8			2	6	
Uvéite antérieure	14	10	2		2	98%

Chapitre III

Chapitre III Le diabète de type I

1. Définition de Diabète

Le diabète correspond à une élévation anormale de la glycémie, définie par le taux de sucre dans le sang. Cette augmentation de la glycémie peut provoquer à plus ou moins long terme des lésions de différents organes, comme par exemple les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux. Près de 90% des diabétiques vivent pendant des années avec cette maladie sans le savoir car le diabète ne provoque en général pas de manifestations pendant une très longue période. Selon l'OMS, le diabète est évoqué lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l. Il est conseillé de vérifier ce chiffre une seconde fois afin d'avoir deux dosages de la glycémie. (SUCRÉ, D. D. D. & D. E. 2001)

2. Classification du diabète

Une fois le diagnostic du diabète sucré est confirmé, le problème de sa classification va se poser. Dans ses rapports (1980/1985), l'OMS distinguait deux principaux types de diabètes : le diabète insulino dépendant (DID) et le diabète non insulino dépendant (DNID) ; bien que d'autres types, peuvent être inclus. Il s'agit du diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose. La nouvelle classification proposée repose sur l'étiologie de la maladie et non sur le degré d'hyperglycémie ou son traitement. Cette classification étiologique comporte de nombreux types de diabète, dont les plus fréquents sont le diabète de type1 et le diabète de type2. (Herold *et al.*, (2002)

2.1. Le diabète de type 1

Anciennement diabète insulino dépendant (DID), ce dernier correspond à la destruction des cellules β , que l'origine soit idiopathique ou auto-immune [90]. La conséquence est un déficit en insuline. La destruction des cellules β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T CD4 Helper et des lymphocytes T CD8 Cytotoxiques. Ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent. Il touche environ 10% des diabétiques (Grimaldi A., 2000 ; Dubois LD., 2010).

2.2. Le diabète de type 2

C'est une maladie très hétérogène. Secondaire à une insulino résistance associée. Un déficit relatif de l'insulinosécrétion. Bien qu'il se manifeste généralement vers l'âge de 40ans, il atteint aujourd'hui des personnes de plus en plus jeunes, il affecte davantage les personnes

obèses, il est plus courant chez les personnes qui ont des antécédents familiaux du diabète. Puisqu'il ne nécessite pas dans la majorité des cas l'injection d'insuline, on lui donne souvent le nom de diabète non insulino-dépendant. Comme cette maladie s'accompagne rarement de symptômes à ses débuts, on le découvre souvent de façon fortuite au cours d'un examen médical de routine (**Grimaldi. A., 2004**).

3. Critères de diagnostic

Les critères établis par l'OMS sont :

- ✓ Deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l ; soit 7 mmol/l.
- ✓ ou une glycémie à jeun supérieure à 2 g/l (11mmol/l) ; ou une glycémie supérieure à 2 g/l, deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose.

Chez l'enfant, la quantité du glucose ingérée sera de 1,75 g par kilogramme de poids corporel.

3.1. Signes biologiques

3.1.1. Les auto-anticorps

Dans près de 96 % des cas de diabète de type 1 chez l'enfant on observe la présence d'auto-anticorps : anti-îlot (ICA), anti-insuline (IAA), anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) et anti-tyrosine phosphatase membranaire (IA2). Ce qui confirme que la plupart des cas de diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent sont de nature auto-immune. Dès lors qu'au moins un des quatre auto-anticorps du diabète est retrouvé ce diabète est alors classé en type 1A. Si l'origine est inconnue, ils sont dits idiopathiques et sont classés 1B. [23,24]

4. Les organes et les agents intervenants de diabète de type 1

4.1. Anatomie du pancréas

Le pancréas est une glande volumineuse (**Lacaine F et al., 2009**). Il a une forme grossièrement triangulaire. La tête pancréatique est inscrite dans le cadre duodénal, la queue du pancréas passe en avant du rein gauche. Il est rose, ferme, mesure 15 cm de long, 6 à 7 cm de large, 2 à 3 cm d'épaisseur ; il pèse 60 à 80 g (**London J., 1992**). Il est à la fois exocrine et endocrine (**Validire P. & Validire Charpy P., 2001**).

Le pancréas exocrine, qui constitue la partie la plus importante de la glande, sécrète un liquide alcalin riche en enzymes dans le duodénum, par le canal pancréatique (**Belghiti J et al., 2001**). Les enzymes pancréatiques dégradent les protéines, les glucides, les lipides et les acides nucléiques selon le processus de digestion intra liminale (**Ader J., et Carré F., 2006**). Le pancréas endocrine est caractérisé par la sécrétion des hormones pancréatiques (**Levy P., (2009)**). [Fig. 26]

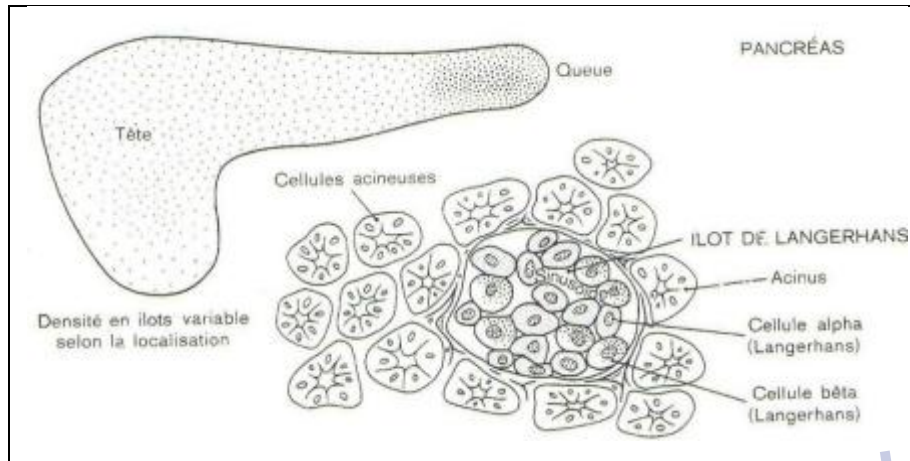


Figure 26 : L'histologie du pancréas (**Elmaleh H., 1969**).

4.2. L'insuline :

L'insuline est une hormone polypeptidique comprenant deux chaînes d'acides aminés unies par des ponts disulfures [fig. 27], Elle est composée de 51 acides aminés ; elle est synthétisée sous forme de pro-insuline et est transformée en insuline dans les cellules pancréatiques (**Brooker C., et Wils II., 2001**).

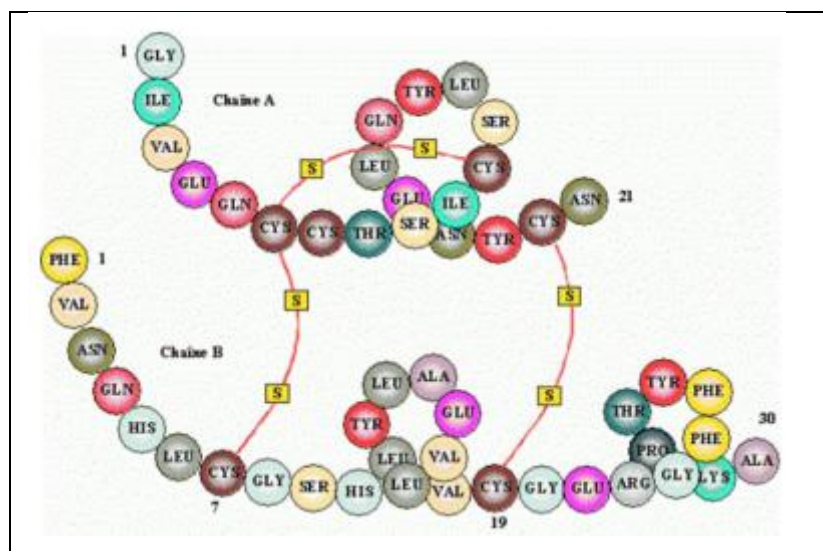


Figure 27: La structure de l'insuline (**Sanger S., 1955**).

4.3. La sécrétion de l'insuline

L'insuline est sécrétée par les cellules endocrines du pancréas (les cellules β des îlots de Langerhans) (Ganong W., Jobin M., 2005), le glucose entre dans les cellules β via des transporteurs GLUT2 et il est phosphorylé par la glucokinase puis métabolisé en pyruvate dans le cytoplasme. Le pyruvate passe dans les mitochondries où il est métabolisé en CO_2 et H_2O via le cycle de l'acide citrique, ce qui entraîne la formation d'ATP par phosphorylation oxydative. L'ATP passe dans le cytoplasme où il inhibe les canaux potassiques sensibles à l'ATP par phosphorylation oxydative. L'ATP passe dans le cytoplasme où il inhibe les canaux potassiques sensibles à l'ATP, ce qui réduit l'efflux de K^+ . Cela dépolarise les cellules β et déclenche alors l'exocytose d'un pool facilement libérable de granules sécrétoires renfermant de l'insuline, ce qui cause le pic initial de sécrétion d'insuline [fig. 28].

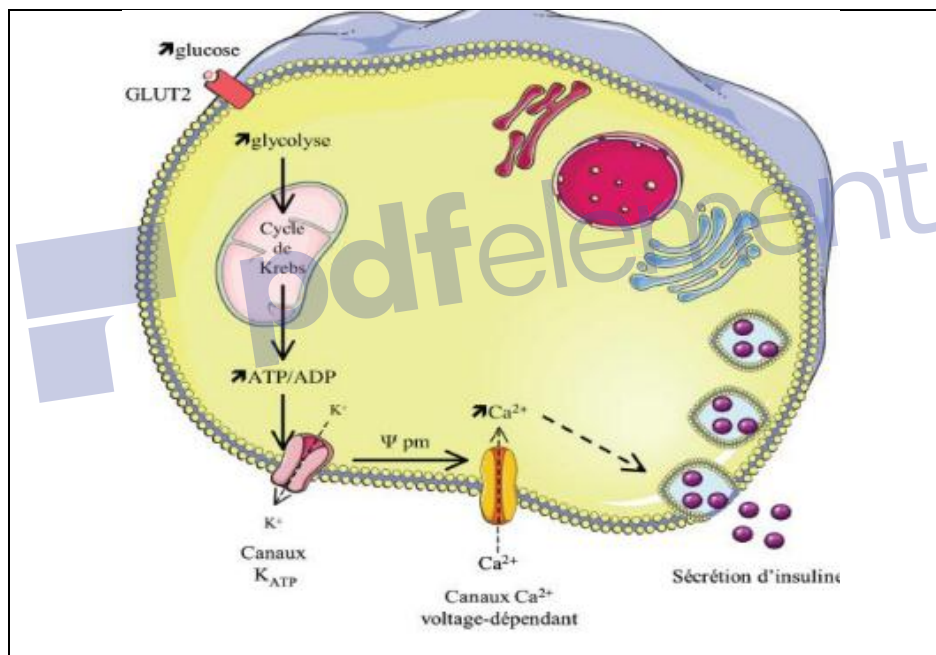


Figure 28: Voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline [25]

4.4. Mécanisme d'action de l'insuline

Les cellules susceptibles de répondre à l'insuline contiennent à leurs surfaces des récepteurs d'insuline qui possèdent une activité enzymatique RTK (Récepteur à activité Tyrosine Kinase). La fixation de l'insuline change la conformation de la sous unité réceptrice RTK et active sa tyrosine. Dès que le récepteur d'insuline est activé, les protéines IRS (substrat de récepteur d'insuline) phosphorylées servent de port d'attache à plusieurs protéines différentes possédant des ponts disulfures, chaque une pouvant activer une voie de

transmission différente. Par conséquent, les messages que l'insuline a fixé sur les surfaces cellulaires peuvent irradier à travers celle – ci en suivant plusieurs voies aboutissant au transfert des transporteurs de glucose GLUT à la membrane plasmique où ils interviennent dans le prélèvement de glucose et à la stimulation de glycogène synthétase aboutissant à transformer le glucose en glycogène (Karp G., Wissocq Jc., Bouharmont J., 2004).(Fig. 29,30)

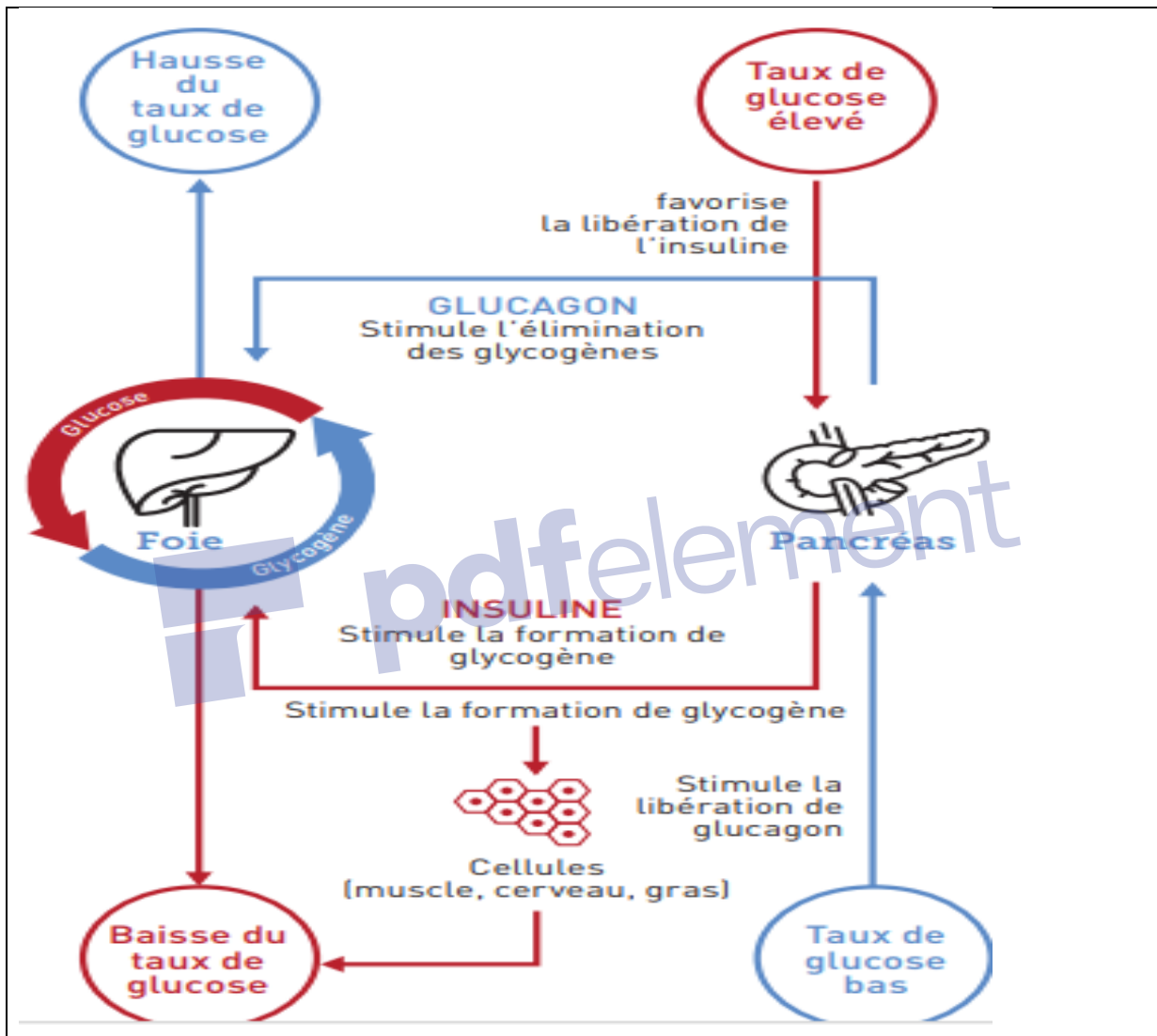


Figure 29 : Production et action de l'insuline [26]

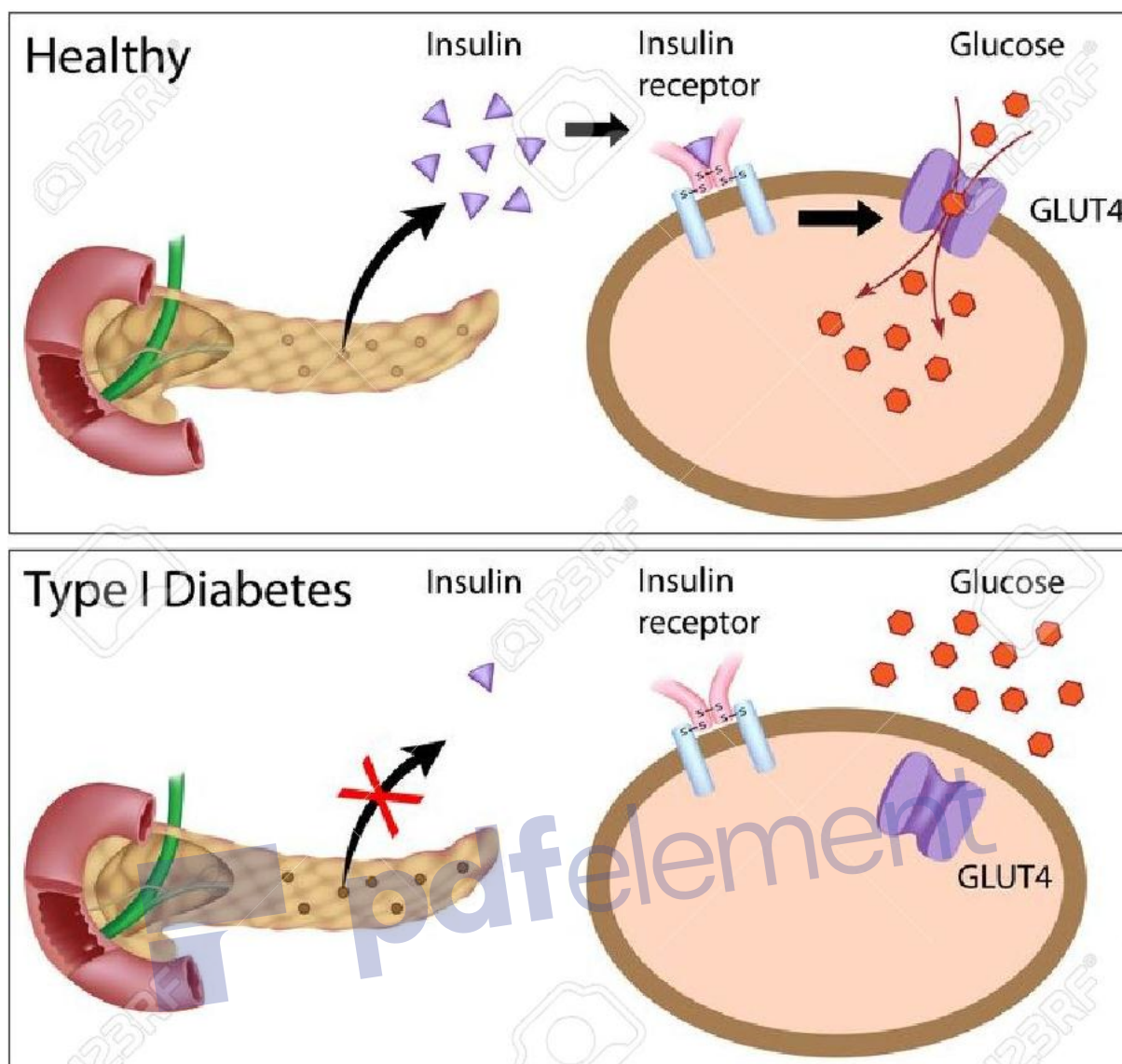


Figure 30 : le rôle de l'insuline dans diabète de type 1: [27]

4.5. Les actions de l'insuline et les métabolismes

4.5.1. Action de l'insuline sur les glucides

L'insuline est une hormone anabolisante par excellence, en phase d'absorption alimentaire, la sécrétion d'insuline s'accroît facilitant la pénétration du glucose sanguin dans les muscles, le foie et le tissu adipeux. Dans ces cellules, l'insuline produit les effets suivants (**Brunner et al., 2006**) : Elle stimule le transport du glucose à travers la membrane plasmique et sa transformation en énergie.

- Elle incite le foie et le muscle à mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène (glycogénogénèse) en activant la glycogène synthétase et en inhibant la glycogène phosphorylase.

- Elle empêche la libération du glucose par le foie en inhibant la néoglucogenèse.
- Elle inhibe également la dégradation du glycogène en glucose.

4.5.2. Action de l'insuline sur les lipides

L'insuline fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang en favorisant le stockage des triglycérides (**Sherwood L., Lockhart A., 2006**) :

- Elle favorise l'entrée d'acides gras venant du sang dans les cellules et le tissu adipeux.
- Elle stimule l'entrée du glucose dans les cellules des tissus adipeux.
- Elle stimule les réactions chimiques qui aboutissent à la synthèse des triglycérides à partir du glucose et d'acides gras.
- Elle inhibe la lipolyse, ce qui réduit la libération d'acide gras par le tissu adipeux.

4.5.3. Action de l'insuline sur les protéines

L'insuline fait baisser la concentration d'acides aminés dans le sang et stimule la synthèse des protéines (**Sherwood L., Lockhart A., 2006**) :

- Elle favorise le transport actif d'acides aminés du sang vers les cellules musculaires et vers d'autres tissus.
- Elle stimule la machinerie de la synthèse des protéines à partir des acides aminés dans les cellules.
- Elle inhibe le catabolisme protéique, diminution de la synthèse d'urée et de la gluconéogenèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

4.6. Les tissus gluco-dépendants

Les tissus gluco-dépendants (cerveau, globules rouges, médullaire rénale) n'utilisent comme substrat énergétique que le glucose. Il est donc capital que, quel que soit l'état nutritionnel de l'organisme, les besoins énergétiques de ces tissus soient toujours satisfaits. Le rôle du tissu adipeux est à cet égard essentiel. Quand l'apport de glucose est suffisant, l'augmentation du glycérol 3-phosphate et de l'ATP accélère la ré-estérification des acides gras intra-adipocytaires, le taux d'acides gras libres circulants baisse alors, favorisant l'utilisation du glucose par tous les tissus. Quand l'apport de glucose est insuffisant, la diminution du glycérol 3-phosphate et de l'ATP freine la ré-estérification des acides gras intra-adipocytaires, le taux d'acides gras circulants augmente alors, favorisant leur utilisation par les tissus non gluco-dépendants et l'utilisation du glucose par les tissus gluco-dépendants «le cycle glucose-acides gras de Randle» (**. Moussard C., 2004**).

5. Pathogénèse du diabète sucré de type 1

Le diabète sucré de type 1 est dû à une atteinte de nature auto-immune des cellules β des îlots pancréatiques. Lorsque l'hyperglycémie est cliniquement manifeste, l'atteinte touche déjà 80% des cellules β . Pourtant, le trouble auto-immun de ces cellules débute déjà des années avant que le diabète ne soit manifeste (Fig31).

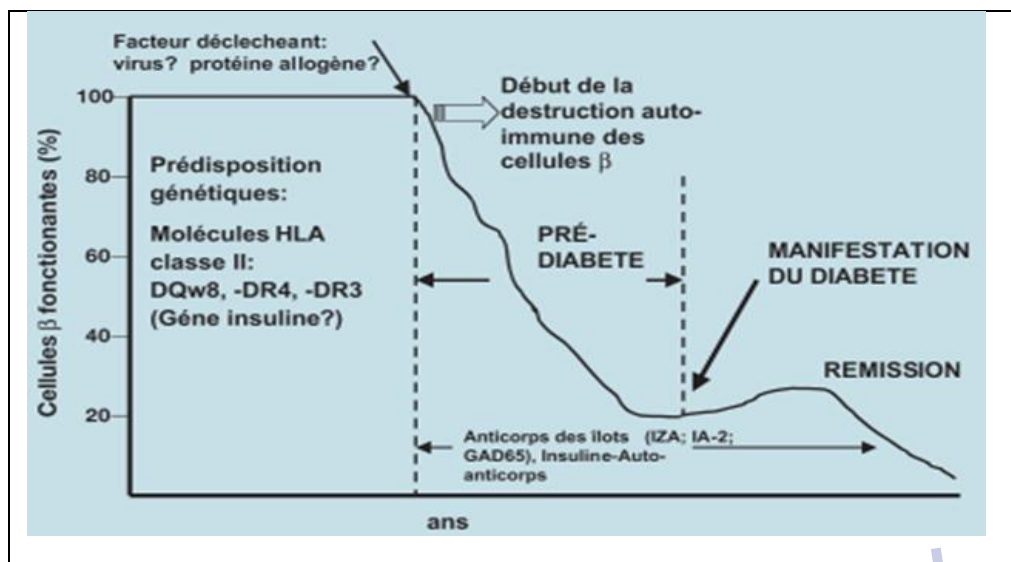


Figure 31 : Courbe naturelle de diabète (Spinas, G. A., & Lehmann, R. 2001).

Durant cette phase progressive de détérioration, on peut déjà observer des altérations immunologiques dans le sang, telles que la présence d'auto-anticorps ou de lymphocytes activés. Avec l'augmentation de la perte de la masse des cellules β apparaissent également des troubles métaboliques, c'est-à-dire une perte de la phase précoce de la sécrétion insulinaire après administration intraveineuse de glucose et, plus tard, une diminution de la tolérance orale au glucose. Cette phase prodromique entre le début de la destruction des cellules β et la manifestation clinique de déficit en insuline est appelée prédiabète. Fondamentalement, pour la constitution du diabète de type 1, il faut:

1. une prédisposition immuno-génétique, c'est-à-dire des caractéristiques particulières du système HLA.
2. un facteur déclenchant (facteur environnemental?).
3. ainsi qu'une réaction auto-immune dirigée contre les cellules β , à laquelle participent des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, des cytokines et des auto-anticorps (Fig. 32).

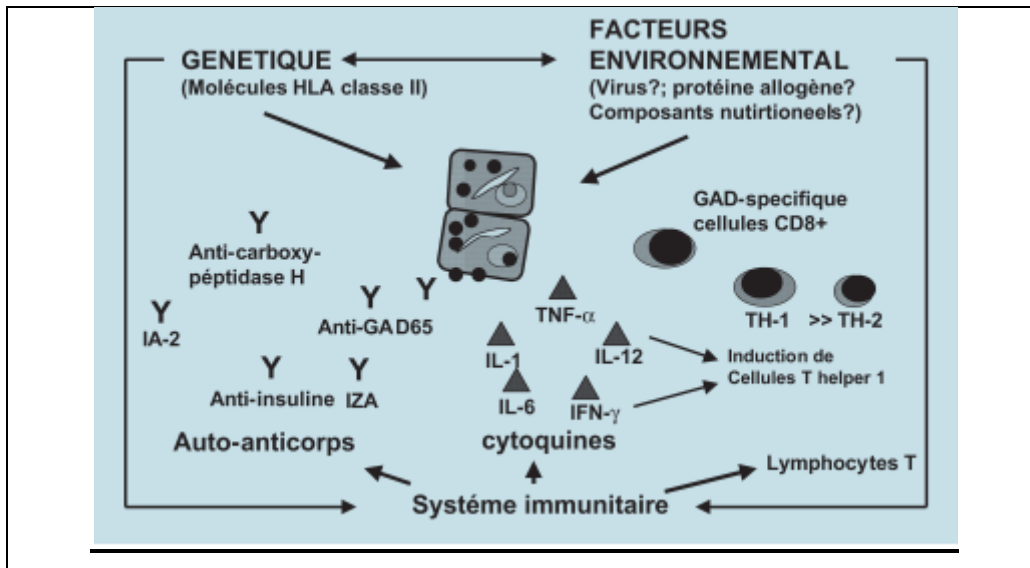


Figure 32 : Interactions entre génétique, facteurs environnementaux et système immunitaire lors de destruction auto-immune des cellules β. (Spinas, G. A., & Lehmann, R., 2001).

6. La physiopathologie

6.1. La physiopathologie du diabète de type I

Ce type du diabète est provoqué par les mécanismes auto-immunes de destruction des cellules β. Les LT produisent des anticorps dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des cellules β. La réaction anticorps-antigènes jointe à l'action directe des LT (Killers) entraîne la destruction de ces cellules (Perlmutter L., Thomas J., 2006) à cause de ces cinq facteurs : (Fig. 33 ;34)

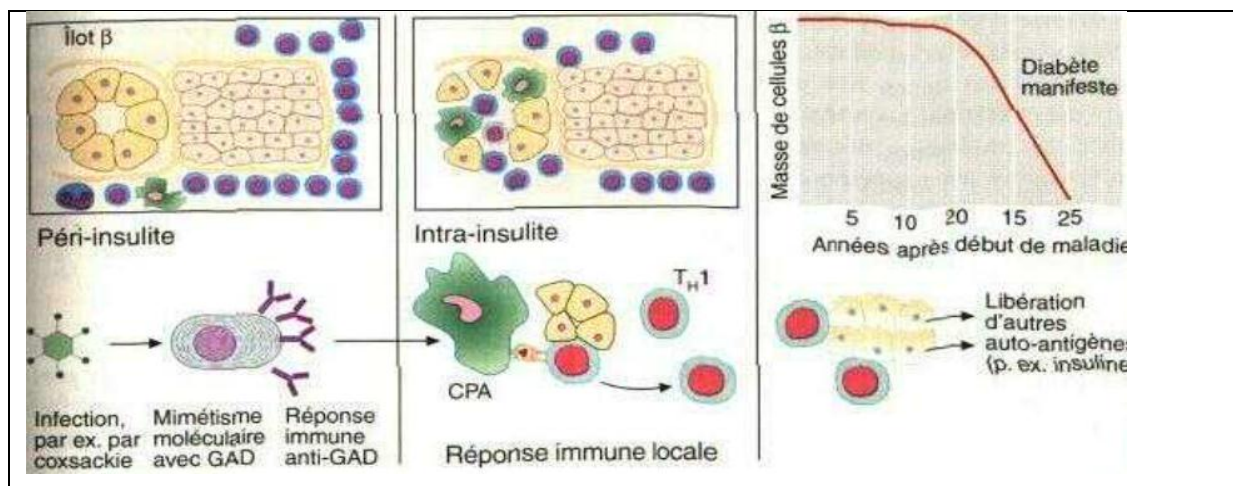


Figure 33 : Modèle physiopathologique de diabète de type 1 (Burmester *et al.*, 2005).

6.2. Facteurs de risque

6.2.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont mis en cause dans environ un tiers de la susceptibilité au diabète de type 1 (Perlmutter L., Thomas J., 2006). ; dont la transmission héréditaire est

polygénique (**Grimaldi A., 2007**). Plus de 20 régions différentes du génome humain représentent une certaine liaison avec le diabète de type 1 telles que la région codant pour le HLA sur le chromosome 6p21 et la région codant pour le gène de l'insuline sur le chromosome 11p 15 (gène appelé maintenant DSID2, ou en anglais IDDM2). Les types de HLA associés au diabète varient selon les populations étudiées (**Arfa L et al., 2008**). L'insuline ou ses précurseurs peuvent agir autant qu'auto-antigènes de la cellule β , où le niveau de sa production déterminera l'activité de la cellule β et son expression des autres auto-antigènes.

6.2.2. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune (**Kukreja A., Maclaren NK., 2002**).

6.2.3. Virus

Le rôle de l'infection virale dans certaines formes du diabète de type 1 a été prouvé par des études dans lesquelles des particules ou auto-immunes des cellules β , ont été dissolues du Pancréas. Plusieurs virus ont été impliqués, dont le virus de la rubéole, le virus d'Epstein Barr et le cytomégalovirus (**Dubois LD., Timsit J., 2000**).

6.2.4. Régime alimentaire

Des facteurs diététiques peuvent dans certaines circonstances influencer le développement du diabète de type 1. Le Sérum Albumine Bovine (SAB) a été impliqué dans le déclenchement du diabète de type 1 (**Williams BD., (2009)**). Il a été montré que des enfants nourrisaient au lait de vache au début de leur vie risquent plus de développer un diabète de type 1, que ceux nourrisaient au sein (**Stuebe A., (2007)**). La SAB peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules β et les léser. Divers nitrosamines, et le café ont été proposés comme facteurs potentiellement diabétogènes (**Williams BD., (2009)**). Il en est de même pour diverses protéines alimentaires (le gluten par exemple.) qui peuvent aussi jouer un rôle dans l'expression du diabète de type 1 (**Knip M., et al., 2010**).

6.2.5. Stress

Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologiques. (**Vialettes *et al.*, 2006 ; Friedman S., et al., 1996**).

6.2.6. Facteurs immunologiques

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune lente médiée par les lymphocytes T. Des études familiales ont prouvé que la destruction des cellules β par le système immunitaire (des auto-anticorps dirigés contre le pancréas) se fait sur nombreuses années (**Langlois A., 2008**). L'hyperglycémie et les signes classiques du diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules β ont été détruites (**Dubois LD., 2010**). Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes, la maladie cœliaque, et certaines formes d'anémies. (**Carneir M., Dumont C., 2009**).

6.2.7. Autres

Les toxiques tels que les nitrosamines, nitrites, et même la vaccination dans certains cas, mais qui reste encore comme hypothèse (**Johanston SL., Openshaw PJM., 2001; Boudera Z., 2008**).

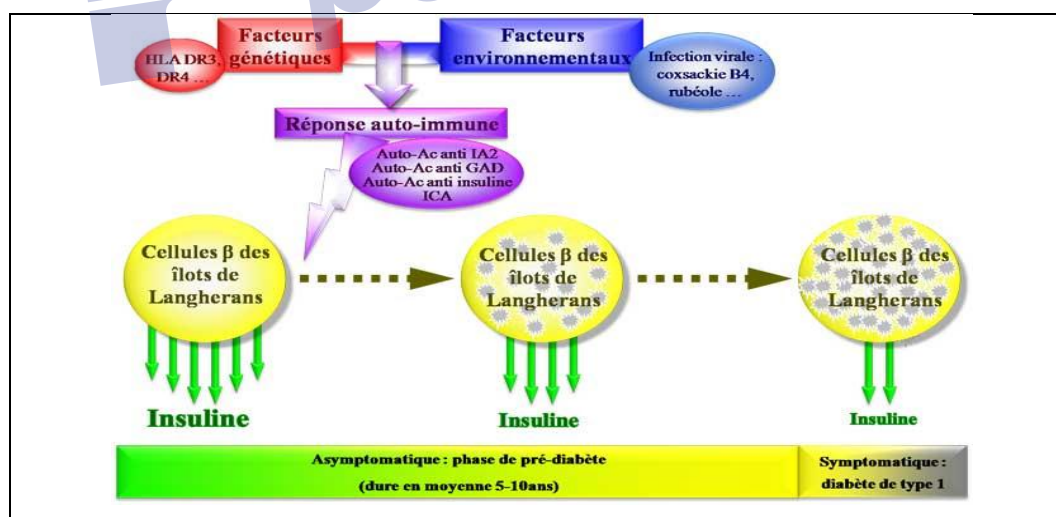


Figure 34 : Facteurs du risque du diabète. [28]

6.3. Causes

La physiopathologie nous apprend que le diabète de type 1 a une origine auto-immune. Le système immunitaire va détruire les îlots de Langerhans du pancréas en raison de facteurs génétiques et/ou d'une infection virale rubéole par exemple [29].

7. Le processus auto-immun

Il a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire.

L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire, et par l'effet destructeur sur les cellules β des lymphocytes T8 cytotoxiques. Le rôle des auto-Ac dans la destruction des cellules β semble être secondaire.

Le processus auto-immun dans le diabète de type 1 s'accompagne de l'apparition d'auto-Ac : au moins un des auto-anticorps témoins circulants est détectable dans 85 % des cas :

- Auto-anticorps anti-cellules des îlots = ICA :

Ils sont très spécifiques du diabète de type I et sont détectables chez les sujets jeunes. Ils disparaissent par la suite chez la majorité des patients.

- Auto-anticorps anti-insuline :

Ils sont présents avant tout traitement par insuline, à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4.

- Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique : anti-GAD

Présents dans 85% des cas de diabète de découverte récente

- -Auto-anticorps anti-IA2 : témoins de l'imminence de la maladie clinique.

Le processus auto-immun est étalé sur plusieurs années avant et après l'apparition du diabète.

D'autres maladies auto-immunes sont fréquemment associées au diabète de type 1, avec présence d'auto-anticorps spécifiques d'organes (15%). (MULLER, C., 2014)

8. Epidémiologie

- Environ 1,8 million de personnes sont atteintes de diabète en Algérie
- la marge d'incertitude statistique pour les personnes atteintes de diabète en Algérie s'établit entre 1,25 et 2,45 millions, correspondant à un taux de prévalence nationale compris entre 4,9 et 9,5%.
- Pour le diabète de type 1, 42.500 cas ont été jusque-là diagnostiqués chez les enfants et les adolescents en Algérie en 2017.

- 3800 nouveaux cas de diabète de type 1 sont apparus en Algérie en 2017 chez les enfants et adolescents de moins de 20 ans, dont 2900 cas chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans.
 - Statistiquement, 26 nouveaux cas de diabète de type 1 sont décelés chez les personnes de moins de 20 ans par tranche de 100.000 habitants (Sylvie FANFANO, Françoise Jauzein , 2008)

9. Les complications du diabète

Il existe de nombreuses complications du diabète de type 1. On distingue deux catégories :

Le diabète entraîne des complications à court terme (hyperglycémie ou hypoglycémie), aiguës, parfois mortelles qui peuvent aboutir à un coma, faute de traitement, elles sont souvent le fruit d'un diagnostic tardif, d'un traitement inadéquat ou inapproprié, de l'existence de maladies intercurrentes ou concomitantes (comme la tuberculose, la pneumonie ou des troubles diarrhéiques), l'absence d'accès aux services de santé et à l'éducation liées à l'auto-administration des soins. Les complications à long terme, parfois irréversibles à défaut de diagnostic, de traitement ou de contrôle peuvent être des troubles de la vision ou la cécité, une insuffisance rénale, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral amputation d'un membre inférieur ou encore des dysfonctionnements érectiles. Si ces complications trouvent, pour l'essentiel, leur origine dans la persistance d'une hyperglycémie, d'autres facteurs contribuent à leur apparition telle que l'âge, l'hérédité, la durée de la maladie, les habitudes de vie, l'hypertension, l'obésité et les perturbations lipidiques [31,32] un bon contrôle des glycémies permet d'en retarder l'apparition et parfois même d'en diminuer les conséquences.

10. Antidiabétiques oraux et insuline

Les traitements médicamenteux du diabète sont les antidiabétiques oraux et l'insuline. Le diabète est une maladie chronique qui constitue une préoccupation majeure pour les professionnels de la santé publique. Sa gravité relève de ses complications aiguës et chroniques. Chez l'enfant, cette maladie devient de plus en plus fréquente, avec des percussions lourdes sur la qualité de vie de l'enfant, de sa famille et sur sa santé actuelle et future (Benharrat, B., & Habi, F. 2017).

11. La théorie de l'hygiène

La théorie de l'hygiène Dans les pays développés, on observe une diminution de l'incidence de nombreuses maladies infectieuses, grâce au traitement antibiotique, à la vaccination, à l'amélioration de l'hygiène et aux meilleures conditions socio-économiques. Paradoxalement, l'incidence des maladies auto-immunes, dont le DT1, est en constante augmentation (**Bach JF(2002)**).

Cette hypothèse « hygiéniste » suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées. En effet, la réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immune et, par conséquent, exposerait à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes (**Knip M et al.,2005**)



Conclusion

Conclusion

Les maladies auto-immunes touchent environ plus de 5% de la population. Elles se définissent par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes (**Mark S Anderson 2002**). Ces maladies résultent de mécanismes physiopathologiques divers impliquant l'intrication de facteurs génétiques et environnementaux (**Mark S Anderson 2002**).

Concernant le facteur génétique, l'observation clinique de familles ayant de nombreux membres atteints de maladies auto-immunes différentes suggère qu'il existe des gènes qui prédisposent à de telles maladies, ce sont donc des maladies multi géniques (**Bonnott B 2004 ; Henderson et al., 2000 ; Ginn LR A et al., 1998**). Le système endocrinien paraît plus touché par ces MAI essentiellement le diabète de type 1.

Enfin, certains auteurs ont essayé d'expliquer la physiopathologie de cette cascade auto-immune. En fait, une fois déclenchée, la maladie auto-immune peut s'amplifier par plusieurs mécanismes et parfois même changer de cibles auto antigéniques. Les destructions cellulaires vont libérer de nouveaux auto-antigènes potentiels qui sont jusque-là protégés par une membrane cytoplasmique ou nucléaire, donc sans contact avec les cellules du système immunitaire. Le système immunitaire va alors déclencher des réactions immunitaires contre ces auto-antigènes « méconnus » avec production de cellules cytotoxiques et d'auto anticorps qui n'existent pas au début de la maladie (**Bonnott B 2004 ; Vanderlugt CI et al., 2000**)

Le DT1 est une maladie complexe à de multiples niveaux. Il existe une évidence quant au phénomène immunitaire qui engendre la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans, mais les éléments déclencheurs restent, en grande partie méconnus. La prédisposition génétique est également une notion bien reconnue.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Abid. M, Ayadi. H, Chabchoub. G, Maalej. A, Mnif. M, Charfi. N.(2006).

Étude épidémiologique des maladies auto-immunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'Endocrinologie*. 67:591-595. Achour. A,

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

Ader J., et Carré F., (2006). *Physiologie Générale*. Ed : Masson Elsevier. Paris, 02. P : 271/433.

Andrès & N. H. Loukili, E. Noel, G. Blaison, B. Goichot, G. Kaltenbace, M. Rondeau and E. « Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations » *La Revue de Médecine Interne* Volume 25, Issue 8, août 2004, Pages 556-

Arfa L., Abid A., Kéfi R., Noura S., (2008). Base génétique du diabète. XI éme congrès de la Société Tunisienne de médecine interne .www.stmi.org.tn. Janvier 2011.

Atouf. O, Benseffaj. N, Brick. C, Essakalli. M, Ouadghiri. S. 2012. Valeur diagnostique des auto-anticorps dans les maladies auto-immunes Immuno-analyse. *Biologie Spécialisée*. 27:233-236.

B

Bach JF(2002). *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases*. *N Engl J Med.*; 347:911-20.

Belghiti J., Bernades P., et Zerbib E., (2001). *Pathologie Du Pancréas Exocrine: Isotopes*. Ed : Doin. France. P : 156/ 362.

Benharrat, B., & Habi, F. (2017). *Profil épidémiologique du diabète type 1 chez l'enfant au niveau du CHU de Béjaia*(Doctoral dissertation, Université de Béjaia).

Belkhadir, j. (2017). recommandations 2016 du colloque national sur le diabete et la nutrition. *international journal of medicine and Surgery*, 4(s), 36-42.

BLANCO Pierre. Médecine interne: les maladies auto-immunes. Anticorps et maladies auto-immunes. *canal u, vidéothèque numérique de l'enseignement supérieur*. 25 mars 2010. http://www.canalu.mobi/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/medecine_interne_les_maladies_auto

Bonnott B (2004) « Physiopathologie des maldies auto-immunes » La revue de médecine interne 25: 648-658

Bonnotte. B. (2004). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Médecine Interne*. 2: 648-658.

Bouhekout, R.(2017) Etude épidémiologique et biologique des maladies auto immunes exprimant des facteurs anti nucléaires: particularité du lupus. Présenté.

Boudera Z., (2008). Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5^{ème} Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques.

Brooker C., et Wils II., (2001). Le Cops Humain : Etude, Structure Et Fonction. 2^{ème} Edition. De Bock De L'université. P : 170/562.

Brunner SI., Smelter. Sc., Bare B., Suddarth Ds., (2006). Soins Infirmiers En Médecine Et En chirurgie : 3. Fonction Digestives. De Boeck Université. P : 252-253(456).

Burmester, G. R., Pezzutto, A., & Ulrichs, T. (2005). *Atlas de poche d'immunologie: bases, analyses biologiques, pathologies.* Flammarion médecine-sciences.

C

Carneir M., Dumont C., (2009). Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pédiatrie*. Vol.16 (4): 357-59

Chantal André, Frédéric Batteux, Sophie Desplat-Jego, Marie Agnès

Dragon-Durey, Sylvain Dubucquoi, Guy Gorochov, Lionel Prin. 2013. Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. *Médecine interne*. 30:1-8.

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

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

D

DE MYD88, E. D. S. D. (2012). *Faculté de Pharmacie* (Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE LIMOGES).

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

Dragin, N., Le Panse, R., & Berrih-Aknin, S. (2017). Prédilection aux pathologies auto-immunes-Les hommes ne manquent pas «d'Aire». *médecine/sciences*, 33(2), 169-175.

Dubois LD., (2010). Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. *Revue du praticien.* Vol.60. P : 165-69

Dubois LD., Timsit J., (2000). Diabète de type 1 et environnement. *Médecine/Sciences ;* 16. P : 1045-50.

E

Elmaleh H., (1969). *Glandes Endocrines Et Régulation Hormonale.* Ed: Dunod. Paris. P : 12/ 265.

Ernerudh. J, Nilsson. B, Skogh. T, et al. 2006 .Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *J Autoimmun.* 27: 281-8.

F

Friedman S., Villa G., Christine M., (1996). Diabète insulino-dépendant, stress et troubles psychiatriques. *Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrie.* 37-665 : A10.

Friman and compan 2000 Immunologie 4° édition

G

Ganong W., Jobin M., (2005). *Physiologie Médicale* 2eme édition Paris : De Bock Université. P : 322, 325- 327, 441 (850).

Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, Mbuya A et al (1998) “Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune disease” *Arthritis rheum*; 41: 400-5

Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. J Autoimmun 2007 ; 28 : 1–6.

Goldsby RA., Kindt TJ. Et Osborne BA. (2000) : Immunologie, le cours de Janis Kuby. Edition Dunod;660p

Grimaldi. A., (2004). Diabète de type 2, Paris : Elsevier Sas, P : 48 -50-51 (504).

Grimaldi A., (2000). Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. P : 15-19.

Grimaldi A., (2007). Type 2 diabetes of the adult . *Rev Prat* 57:531-536

H

Henderson RD, Bain CJ, Pender MP (2000) « The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families » *J Clin Neurosci*; 7: 434-7

Herold, K. C., Hagopian, W., Auger, J. A., Poumian-Ruiz, E., Taylor, L., Donaldson, D., ... & Bluestone, J. A. (2002). Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 346(22), 1692-1698.

Huck. S, Zouali. M. 1996 .Facteurs liés au sexe et pathologies auto-immunes. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités*. 7: 143-146.

J

Janeway, C. A., & Murphy, K. (2018). *Immunobiologie de Janeway*. De Boeck Supérieur.

Jenny. 1991 From *Immunology Letters* 1991 May. 28(2): 91-99.

Johanston SL., Openshaw PJM., (2001). The protective effect of childhood infections. *BMJ*.Vol.322 (7283) : 376-77.

K

Karp G., Wissocq Jc., Bouharmont J., (2004). *Biologie Moléculaire Et*

Cellulaire. 2ème édition Paris : De Boeck, P : 648-649-650 (852).

Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK.

Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. **2005**; 54 Suppl 2:S125-36.

Knip M., Virtanen S., Seppa K., Llonen J., (2010). Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *N Engl J Med*; 363 : 1900-8

KOHLER, C. (2010). Les cellules sanguines. *Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes cytologistes et cytogénéticiens, 2011.*

Kukreja A., Maclaren NK., (2002). NKT Cells and Type-1 diabetes and the "Hygiene Hypothesis" to explain the rising incidence rates diabetes. *Technology & Therapeutics.*, 4(3): 323- 33.

L

Lacaine F., Sauvanet A., Delpero J., (2009). Chirurgie du pancréas et de la rate. Ed : Masson Elsevier. Paris. P : 14/147.

Langlois A., (2008). Optimisation de la revascularisation des ilots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.

Levy P., (2009). Hépto-gastro-entérologie, Ed : Masson Elsevier. Paris. P: 257

London J., (1992). Le monde du vivant, Ed : Sciences Flammarion. Paris. P : 778/ 1223

M

Magnien, J. M. (2013). *Réduire au silence 100 maladies avec le régime Seignalet: sans gluten et sans lait, avec des compléments alimentaires.* T. Souccar.

Male, David K. (2005). *Immunologie : aide-mémoire illustré.* Bruxelles : De Boeck.

Mark S Anderson (2002) « Autoimmune endocrine disease » *Current opinion in immunology*, 14 : 760-764

Moussard C., (2004). Biochimie Structural Et Métabolique 2ème édition. Paris : De Boeck Université, P : 183(328).

MULLER, C. 2014 du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE HOSPITALIERE..

O

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

P

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

Perlmutter L., Thomas J., (2006). Diabétologie, Affections Métaboliques: Soins Infirmiers.
Ed : Masson Elsevier. Paris. 09. P : 30/ 172.

Pierre Miossec, 2004.Pathologies auto-immunes Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.revu du praticien2189-2190

Pierre Miossec, 2004.Pathologies auto-immunes Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.revu du praticien2189-2190

R

RENOUF. 03/2005. I. *GENERALITES.* A. *Le système lymphatique.*

Revillard, J. P. (2001). *Immunologie.* De Boeck Supérieur.

S

Sanger S., (1955). Epidémiologie de la neuropathie périphérique à propos de 37 cas dans le service de médecine interne CHU point G.

Sherwood L., Lockhart A., (2006). Physiologie Humaine.2ème édition. Paris : De Boeck. P : 565-566(692).

Stuebe A., (2007). Allaitement et diabète; bienfaits et besoins spécifiques. *Diabetes voice.* Vol.52. No.1. P : 26-29.

Spinas, G. A., & Lehmann, R. (2001). Diabète sucré: diagnostic, classification et pathogénèse. *Abteilung Endokrinologie und Diabetologie*, 20, 519-525.

Subra. J. (2004). Silice et auto-immunité. Française des Laboratoires. 23-25.

SUCRÉ, D. D. D. (2001). D. E., & LES CRITÈRES BIOLOGIQUES, Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(2), 91.

Sylvie FANFANO, Françoise Jauzein , 2008. immunité vaccination. 37 :111.

T

TALAGAS M., LEDUC J. *Module 8, Immunopathologie, Réaction inflammatoire.* s.l. : Estem, 2007._immunes.5960.

V

Validire P., Validire – Charpy P., (2001). Histologie Fonctionnelle. Ed : De Boeck University. Bruxelles. 04. P : 283/ 424.

Vanderlugt CI, Neville KL, Nikceвич KM, Eagar TN, Bluestone JA, Miller SD 2000 "Pathologic role and temporal appearance and newly emerging autoepitopes in relapsing experimental autoimmune encephalo-myelitis" *J Immunol*; 164: 670-8

Vialettes B., Atlan C., Conte-D., Raccah D., Simonin G., (2006). Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. Endocrinologie nutrition. Faculté de médecine de Marseille. P : 1-45

W

Williams BD., (2009). Can cows milk increase your diabetic risk ?, Top external factor that can cause diabetes. www.ezinearticles.com. Mai. 2011.

Wolf G., (2005). Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. Flammarion- Médecine-Science. Actualités néphrologiques. 205-216.

Webographies

1. [.1.https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/36650-systeme-immunitaire-definition](https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/36650-systeme-immunitaire-definition) **Avril 2018 Publié par Jeff.** Journal des Femmes Santé (sante-medecine.journaldesfemmes.fr)
2. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-reponses-immunitaires.html>
3. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anticorps#/media/File:Polyclonal.png>
04. <https://www.google.com/search?q=structure+des+amygdales>
05. <https://www.google.com/search?q=de+la+plaque+de+Peyer>
09. <https://ca.wikipedia.org/wiki/Neutr%C3%B2fil>
06. <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/13679-monocytes-definition>
07. <https://www.google.com/search?q=:+Les+macrophages>
08. https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_dendritique
10. <https://www.google.com/search?q=:+Les+basophiles>
11. https://fr.wikipedia.org/wiki/Granulocyte_%C3%A9osinophile
12. <https://www.google.com/search?q=cellule+nk>
13. <https://www.google.com/search?q=Les+Mastocytes>
- 14 <https://www.google.com/search?q=Lymphocyte+b>
- 15 <https://www.google.com/search?q=Lymphocyte+T>
- 16 <https://www.google.com/search?q=Hématopoïèse+du+système+immunitaire>
17. <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/anticorps/reaction-antigenes-anticorps.php>
18. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anticorps#/media/File:Monoclonal.png>
19. <https://www.google.fr/search?q=:+les+organes+lympho%C3%AFdes+primaires+et+secondaires&tbm=isch&source>
<https://www.google.com/search?client=firefox-b&biw=1366&bih=654&tbm=isch&sa=1&ei=2joVW5qeJsamU9HDoOgK&q=immunoglobulines&oq=immunoglobulines&gs>
20. <https://www.google.com/search?q=isotype+anticorps>
21. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anticorps#/media/File:Polyclonal.png>
22. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato13/site/html/cours.pdf>
23. <http://emedicine.medscape.com/article/765856-treatment>
24. www.sfendocrino.org (consulté le 1^{er} mai 2018 a 16.30)

- 25 <https://www.google.com/search>
26. <file:///C:/Users/Admin/Downloads/IDF-Diabetes-Atlas-8e-FR-finalRT.pdf>
27. <https://www.google.com/search?q=mcanisme+immunologique+de+diabete+type+1>
28. https://www.google.fr/search?q=Facteurs+du+risque+du+diab%C3%A8te&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiS_6_Cx9XbAhXMXBQKHAYCiUQ_AUICigB&biw=1366&bih=662#imgrc=7V_Qu4Fc79xSZM:
29. <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/5970-steatose-hepatique-causes-symptomes-et-traitements>
30. <https://www.tsa-algerie.com/sante-18-million-de-personnes-atteintes-de-diabete-en-algerie/>
31. **OMS, Etat des lieux des maladies non transmissibles dans tous les pays, Communiqué de presse, Genève ; 14 Septembre 2011.**
32. **OMS. Diabète sucré. Aide-mémoire. N°138.** www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr

Résumés

Résumé

Actuellement, les résultats des essais thérapeutiques dans le but de ralentir ou éradiquer les phénomènes auto-immunitaires ne sont guère spectaculaires. Néanmoins, l'avancement des travaux concernant les maladies auto-immunes au cours des dernières années démontrent une volonté réelle du monde scientifique de s'attaquer aux mécanismes précoces incriminés dans le DT1. Une meilleure précision du risque génétique chez des individus encore indemnes autorisera à proposer différentes interventions (immunologiques, voire environnementales) afin de poursuivre cette quête vers la prévention du DT1, objectif tant attendu par les patients et les médecins devant faire face à cette maladie complexe.

Mots clés : Système immunitaire, Déficit immunitaire, Maladies auto-immunes, Diabète de type 1.

ملخص

حاليا، نتائج التجارب العلاجية لإبطاء أو القضاء على ظاهرة المناعة الذاتية ليست مذهلة. ومع ذلك، فإن تقدم هذا العمل على مدى السنوات القليلة الماضية يدل على وجود إرادة حقيقية للعالم العلمي لمعالجة الآليات المبكرة المتورطة في T1D. سيسمح تحسين دقة المخاطر الجينية لدى الأفراد الذين لا يزالون غير متأثرين باقتراح تدخلات مختلفة (مناعية وحتى بيئية) لمواصلة هذا السعي نحو الوقاية من T1D ، الهدف الذي طال انتظاره من قبل المرضى والأطباء الذين يواجهون هذا المرض المعقد.

الكلمات المفتاحية: جهاز المناعة ، نقص المناعة ، امراض المناعة الذاتية، مرض السكري من النوع الأول،

Abstract

Currently, the results of therapeutic trials to slow down or eradicate autoimmune phenomena are hardly spectacular. Nevertheless, the progress of work on autoimmune diseases over the last few years demonstrates a real will of the scientific world to tackle the early mechanisms implicated in T1D. Improving the accuracy of the genetic risk in individuals still unaffected will allow proposing different interventions (immunological, even environmental) to continue this quest towards the prevention of T1D, long-awaited objective by the patients and the doctors having to cope with this complex disease.

Keywords: Immune system, Immune Deficiency, Autoimmune Diseases, Type 1 Diabetes.

Glossaire

Glossaire

Acidocétose : Elle est due à l'accumulation dans l'organisme de Corps cétoniques.

Acidose : Abaissement du pH du sang.

Acides gras : Éléments qui composent les matières grasses.

Activité physique : Toute forme de mouvement résultant en une augmentation de la dépense énergétique.

Antidiabétiques : Médicaments sous forme de comprimés contribuant au contrôle du diabète.

Athérosclérose : Accumulation de dépôts graisseux (plaques) dans les artères.

Cardiovasculaire : Qui se rapporte au coeur et aux vaisseaux sanguins.

Cholestérol HDL : souvent appelé « bon » cholestérol. Il est fabriqué par l'organisme. C'est un transporteur qui enlève le cholestérol du sang pour l'amener au foie.

Cholestérol LDL : souvent appelé « mauvais » cholestérol. Il est fabriqué par l'organisme. Il transporte le cholestérol vers le sang.

Chronique (maladie) : se dit d'une maladie qui se développe graduellement sur une très longue période et qui perdure toute la vie.

Corps cétoniques : Aussi appelés cétones. Produits chimiques provenant de la dégradation des graisses que l'on peut retrouver dans le sang et l'urine des personnes diabétiques lors d'une hyperglycémie.

Cétonémie : Présence de corps cétoniques dans le sang.

Dyslipidémie : taux anormal de lipides dans le sang.

Glucagon: hormone sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas et augmentant la glycémie. Son action est antagoniste de celle de l'insuline.

Glucosurie : présence anormale de glucose dans les urines.

Glucides : Terme comprenant l'ensemble des différents sucres qu'ils soient simples ou complexes.

Glucose : Sucre simple s'avérant une des principales sources d'énergie du corps.

Glycémie : Taux de glucose dans le sang.

Hypercholestérolémie : Augmentation du taux de cholestérol sanguin au-dessus des valeurs normales.

Hyperglycémie : Augmentation du taux de glucose dans le sang au-dessus des valeurs normales.

Hypertension : Augmentation de la tension artérielle au-delà des valeurs normales.

Hypertrigycéridémie : Augmentation du taux de triglycérides sanguin au-dessus des valeurs normales.

Hypoglycémie : Diminution du taux de glucose dans le sang sous les valeurs normales.

Hémoglobine glyquée: Partie de l'hémoglobine liée au glucose, permettant d'évaluer le contrôle du diabète lors des deux à trois derniers mois lors d'une prise de sang analysée en laboratoire.

Indice de masse corporelle: Indicateur permettant d'évaluer le niveau de risque de maladies chroniques, comme le diabète, en relation avec le poids.

Insuline : Hormone sécrétée par le pancréas ayant pour fonction d'abaisser le taux de glucose dans le sang en permettant aux cellules d'utiliser le glucose.

Insulinodépendant : Diabète qui nécessite un traitement par injections multiples d'insuline.

Insulinothérapie : Traitement utilisant des injections d'insuline.

Îlots de Langerhans : Ensemble des cellules du pancréas responsables de la production d'insuline et de glucagon.

Neuropathie : Maladie du système nerveux, complication fréquente du diabète.

Néphropathie : Affection du rein pouvant aller jusqu'à l'arrêt de sa fonction. Est une complication fréquente du diabète.

Polyphagie: besoin excessif de manger et absence de sensation de satiété.

Résistance à l'insuline : Résistance du corps à l'action de l'insuline sécrétée par le pancréas ou injectée.

Rétinopathie : Maladie de la rétine. Est une complication fréquente du diabète. Elle peut causer une baisse importante de la vision, et dans les cas les plus graves, la cécité.