

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

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

Thème

L'auto-immunité et les maladies d'origine auto-immune : Étude bibliographique.

Présenté par :

-Abdaoui Housseem
-Boualleg Khedidja
-Nessairia Aicha

Devant la commission composée de :

-Président :	Mr YOUNSI M. (MCB)	Université 8 Mai 45, Guelma.
-Examinatrice :	Mme BOUKEMARA H. (MCB)	Université 8 Mai 45, Guelma.
-Encadreur :	Mr HEMICI A. (MCB)	Université 8 Mai 45, Guelma.

Juillet 2019.

Remerciements

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

Nous Remercions Mr Younsi M. (MCB) A L'université De Guelma, Qui Nous A Fait L'honneur De Présider Le Jury,

Nous remercions également Madame Boukamara H. (MCB) A L'université De Guelma, Pour Nous Avoir Fait L'honneur De Juger Ce Travail.

Nous Remercions Aussi De Fond Du Cœur Notre Encadreur Mr Hemici A. (MCB) A L'université De Guelma Pour Sa Disponibilité Et Pour Tous Les Efforts Qu'il A Fourni Afin De Nous Aider A Réaliser ce Travail De Recherche.

Sans Oublier de remercier Tous Les Enseignants pour Les Efforts Déployés Durant Les Années De Notre Formation Universitaire...

Ainsi Que Toutes Les Personnes Qui Nous Ont Aidés De Près Ou De Loin Pour L'élaboration De Ce Travail.





Dédicace

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

Je Dédie Ce Travail :

A Ma très chère Mère Theldja

**« Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir.
Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et La
reconnaissance que je te porte En témoignage, Je t'offre ce
modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour
l'affection dont Tu m'as toujours entourée ».**

A Mon Père Abd El Madjid

**« L'homme Le Plus Chère Dans Ma Vie .à qui je dois tant et toit,
symbole du courage et de sacrifice, Sa patience
Et son aide qui m'ont toujours encouragée et soutenue
Au cours de la période de mes études ».**

**A Mes chères Sœurs ; chahra, Soraya, Layla, Souad, et mon chère
Frère Walid, et à leurs enfants En particulier Adam,
yaâkoub, Batol, Amina, Rahil, Soundes, Soujod et
À toute ma belle famille.**

**A mon cher fiancé morad, qui a toujours été de mon côté et qui
m'a chargé de terminer ce travail.**

A ma copine Khedidja et à sa famille. A Housseem et à sa famille.

**A Mes Amis Zahra Meriem Dounia Ghaniaet
toutes les personnes qui ont une place spéciale dans mon
cœur et ma vie.**



Aïcha.



Dédicace

A dieu le tout puissant de m'voir donné le courage, la sante, et m'accordé son soutien durant les périodes les plus difficiles.

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de ma grand-mère Zohra.

Aux deux être les plus chers au monde, qui ont souffert nuit et jour, pour nous couvrir de leur amour, mes parents Hafid et Hakima.

Ce travail et le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation.

A mon oncle Nacer et tout la famille.

A tous mes amis.

A tous mes camarades de promotion.

A tous ceux qui m'aiment.



Houssem.



Dédicace

Je tiens tout d'abord à remercier **ALLAH** Le tout puissant et miséricordieux
Je dédie se modeste travail :

A la mémoire de mes grands parents (Maâmer, Louiza, Omar, Mbarka).

***A Mon Très Cher Père Abd Errahmane**

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indisponible que tu as toujours su m'apporter. Que Dieu le tout puissant Te préserve, t'accorde santé, Bonheur, qui étudie de l'esprit et le protège de tout mal et je te garderai éternellement dans mon cœur.

***A Mon Très Cher Mère Zina**

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source De tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier
Aucun dédicace ne saurait être assez éloquent pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour Puisse Dieu, le tout puissant, vous préservez et vous accordez santé, longue vie et bonheur.

A ma cristal sœur Warda et son fiancé Mounir.

A m'adorable sœur Salima et ma petite ange Takwa.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma grande famille : Mes oncles (**Salah, Mohamed Lakhder et Abd El Waheb**), mes tantes (**Rachida, Nasira et Sabrina**) ainsi que mes cousins et mes cousines.

A mon amie proche Fatima Zahra et sa famille.

A mon meilleur amie Faiza et son marie Abd Esslem.

A toute mes très chère amies et à mon guide Farid Siafa pour son soutien inestimable.

A mon trinôme, Housseem, Aicha et son fiancé Mourad : Pour tous les moments ou nous avons vécu ensemble.

Je suis aussi très heureuse de remercier **Dr Chergui A** ; pédiatrie au hôpital de Mostafa Bacha à Alger pour son aide et son frère **Akrem** pour son grande collaboration.



Khedidja.

SOMMAIRE

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

INTRODUCTION	01
--------------------	----

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

I. Définition.....	03
II. La réponse immunitaire.....	03
II.1. L'immunité innée	03
II.1.1. Les barrières physico-biochimiques	04
II.1.2. Les cellules immunocompétentes de la lignée myéloïde	04
II.1.3. Les médiateurs solubles	05
II.1.4. La réponse inflammatoire locale	06
II.2. L'immunité adaptative.....	07
II.2.1. La lymphopoïèse des cellules T	07
II.2.2. La lymphopoïèse des cellules B	10
II.2.3. L'activation des lymphocytes T	12
II.2.4. L'activation des lymphocytes B	13
III. Les cellules immunocompétentes de la réponse immunitaire	15
III.1. Cellules de l'immunité innée	15
III.1.1. Les phagocytes mononuclés.....	15
III.1.2. Les cellules dendritiques	15
III.1.3. Les polynucléaires ou granulocytes	18
III.1.3.1. Les neutrophiles	18
III.1.3.2. Les éosinophiles.....	20
III.1.3.3. Les basophiles	20
III.1.4. Les cellules tueuses (Natural killer NK)	21
III.1.5. Les mastocytes	22
III.2. Cellules de l'immunité adaptative	24
III.2.1. Les lymphocytes B.....	24

III.2.2. Les lymphocytes T	25
IV. Les antigènes et les mécanismes de présentations antigéniques	27
IV.1. Définition	27
IV.2. Origine des antigènes	27
IV.2.1. Les antigènes exogènes	27
IV.2.2. Les antigènes endogènes	27
IV.2.3. Les antigènes natifs	27
IV.2.4. Les antigènes naturels	28
IV. 3. Antigènes thymo-dépendants et antigènes thymo-indépendants	28
IV. 4. Antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	28
IV.4.1. Définition	28
IV.4.2. Organisation moléculaire du CMH	29
IV.4.3. Intérêt biologique du système HLA	31
IV.5. Processus de génération et sélection des protéines immunogéniques.....	31
IV.5.1. Catégories de peptides immunogènes	31
IV.5.2. Génération des peptides immunogènes	32
IV.5.3. Devenir des peptides immunogènes	32
IV.5.4. Liaison des molécules HLA II-peptides endogènes	34

CHAPITRE II : l'AUTO-IMMUNITÉ ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

I. L'auto-immunité	35
I.1. Définition	35
I.2. L'auto-immunité physiologique.....	35
I.3. L'auto-immunité pathologique	36
I.4. Les auto-antigènes	37
I.5. Les mécanismes pathogènes des auto-antigènes.....	37
I.5.1. L'auto-antigène initiateur de la réponse auto-immune	38
I.5.2. La séquestration des l'auto-antigène	39
I.5.2.1. La séquestration anatomique.....	39
I.5.2.2. La séquestration moléculaire.....	39
I.6. Les auto-anticorps	40
I.6.1. Anticorps anti-nucléaires (AAN)	40
I.6.2. Anticorps anti-phospholipides (APL)	41
I.6.3. Les facteurs rhumatoïdes	42

I.6.4. Autres auto-anticorps	42
I.6.4.1. Les anticorps anti-actine et anti-LKM1	42
I.6.4.2. Les anticorps anti-filaggrine	42
I.6.4.3. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	43
I.6.4.4. Les anticorps anti-mitochondries	43
I.6.4.5. Les anticorps anti-gliadine	43
I.6.4.6. Les anticorps anti-neurone	43
I.7. Les mécanismes dépendant des auto-anticorps	43
I.8. Les lésions tissulaires d'origine auto-immune et leurs mécanismes	44
I.8.1. Effets lésionnels majeurs des auto-anticorps	44
I.8.2. les effecteurs lymphocytaires T	46
II. Les maladies auto-immunes	48
II.1. Définition et généralités	48
II.2. Classification des maladies auto-immunes	48
II.2.1. Maladies spécifiques d'organes	48
II.2.2. Maladies non spécifiques d'organes (ou systémiques)	49
II.3. Exemples de MAI fréquentes	49
II.3.1. Le diabète insulino-dépendant (type 1)	49
II.3.2. La thyroïdite d'Hashimoto	51
II.3.3. La polyarthrite rhumatoïde	51
II.3.4. Lupus érythémateux systémique	52
III. Facteurs prédisposant favorisant les maladies auto-immunes	53
III.1. Facteurs génétiques	53
III.2. Facteurs environnementaux	53
III.3. Facteurs endogènes	54
III.3.1. Mimétisme moléculaire	54
III.3.2. Inflammation chronique	55
III.3.3. Hormones	55
III.3.4. Cytokines	55
III.4. Facteurs exogènes	57
III.4.1. Virus	57

III.4.2. Bactéries	57
III.4.3. Médicaments	57
III.4.4. Rayons UV	58
III.5. Transplantation	59
CONCLUSION	60
• Résumé	62
• Abstract	63
• الملخص	63
• Glossaire	64
• Références bibliographiques	67

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
01	Mécanismes lésionnels des auto-anticorps.	47
02	Les principales maladies auto-immunes	50
03	Les antigènes microbiens et auto-antigènes impliqués dans le processus de mimétisme moléculaire	54
04	Prévalence des principales maladies auto-immunes en France	56
05	Principaux agents exogènes incriminés dans la survenue des MAI	58
06	Syndromes d'origine auto-immunes déclenchés par des médicaments	59

Liste des figures

Figure N°	Titre	page
01	Différenciation de la lignée myéloïde	05
02	Etapes de la lymphopoïèse T	09
03	Structure d'un TCR $\alpha\beta$	09
04	Etapes de la lymphopoïèse B	10
05	Structure d'un BCR	11
06	Activation des Lymphocytes B par les antigènes T-indépendants et T-dépendants dans la rate	14
07	TLR-4 et transduction du signal	14
08	Cellules phagocytaires mononuclées	16
09	Cellule dendritique	17
10	Rôle des cellules dendritiques inflammatoires dans les réponses immunitaires	17
11	Les différentes lignées de cellules polynucléaires	18
12	Agents peptidiques et lipidiques sécrétés par le neutrophile	19
13	Rôles des cellules NK dans la réponse immunitaire	22
14	Processus de sensibilisation et de dégranulation d'un mastocyte [23
15	Réponses humorales T-dépendantes et T-indépendantes et différenciation des LB en plasmocytes	25
16	Interaction CMH-peptide et TcR de costimulation des LT	26
17	Structure des molécules HLA classe I et II	30
18	Transport intracellulaire des molécules HLA-I et HLA-II et association aux peptides	33
19	Mécanisme de l'immunité innée et adaptative	36
20	Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps	45
21	Exemples de mécanismes lésionnels auto-anticorps dépendants.	47

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : Anticorps anti-nucléaire.

AC: Anticorps.

ADCC : Cytotoxique Cellulaire Dépendante D'anticorps. (Antibody Dependant Cellular Cytotoxicité).

ADN : Acide Désoxyribose Nucléique.

Ag: Antigène.

AID : Autoimmun Diseases.

AIRE: Auto Immune-Regulator.Element

AKA: Anticorps Anti- kératine.

APF : anti péri-nucléaires filaggrine.

APL : Anti-Phospholipides.

BCR: Récepteur lymphocyte B.

BDCA1⁺: Blood dendritic cell antigen 1.

CBP : Cirrhose Biliaire Primitive.

CD : Cluster de différenciation.

CDC : Complement- dependent Cytotoxicity.

CMH : Complexe Majeur Histocompatibilité.

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques.

Clec9A⁺: C-type lectin domain family 9 member A.

CLP : Progéniteurs Lymphoïdes Communs.

CPAg : Cellules Présentatrices d'Antigènes.

DN : Double-Négatives.

EAE : Encéphalomyélite Allergique Expérimentale

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.

FC: Fragment Constant.

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor.

GLG: Lymphocytes Granuleux.

GM-CSF: Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor.

GRM : Globules Rouges De Mouton.

HGF: Hépatocytes Growth Factor.

HIV: Human Immuno deficiency Virus.

HLA: Human Leucocyte Antigen.

HSP: Heat Shock Protein.

ICAM-1 : Inter Cellular Adhesion Molecule.

IFI : Immuno Fluorescence Indirecte.

IFN : Interférons.

Ig : Immunoglobuline.

IL : Interleukine.

LB : Lymphocytes B.

LED: Lupus Erythémateux Disséminé.

LES : Lupus Erythémateux Systémique.

LKM1 : Livre Kindney Microsomes.

LMPP : Progéniteurs Lymphoïdes Marqués.

LPS : Lipopolysaccharides.

LT : Lymphocytes T.

LTc : Lymphocytes T Cytotoxique.

LTh : Lymphocytes T Helper.

LTr : Lymphocyte T Régulateur.

MAI: Maladie Auto-Immune.

MBP : Protéine Basique De La Myéline.

MOG : Protéine Oligodendriale De La Myéline.

MPP : Progéniteur Multipotents.

NK : Natural **K**iller.

NKR : Natural **K**iller **R**eceptor.

NOD : Non **O**bese **D**iabétique.

OMS : **O**rganisation **M**ondial de la Santé.

PAMPS: **P**athogen **A**ssociated **M**olecular **P**attern.

PBR: **P**eptide **B**inding **R**egion.

PG: **P**rostaglandine.

PLP : **P**rotéine **P**rotéolipidique.

PN : **P**olynucléaires **N**eutrophiles.

PR : **P**olyarthrite **R**humatoïde.

PRRs : **P**attern **R**ecognition **R**eceptors.

RNP : **R**ibonucléoprotéides.

SAPL : **S**yndrome **D**es **A**nti- **P**hospholipides.

SEP : **S**clérose **E**n **P**laques

SCID : **D**éficit **I**mmunitaire **C**ombiné

SNC : **S**ystème **N**erveux **C**entral.

TAP : **T**ransporter **O**f **A**ntigenic **P**eptides.

TCR: **R**écepteur **L**ymphocyte **T**.

TGF: **T**umeur **G**rowth **F**actor.

TIR: **T**oll-**I**nterleukin **R**eceptor.

TLR: **T**oll-**L**ike **R**eceptor.

TNF α : **T**umor **N**ecrosis **F**actor α .

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

WR: **W**aller **R**ose.

INTRODUCTION

Introduction

Tout être vivant est exposé en permanence aux agressions de plusieurs micro-organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, etc.). L'individu est alors appelé à se défendre face à ses intrus afin de conserver l'intégrité de son organisme. Cependant, ces agresseurs potentiels présents dans l'environnement sont très nombreux et diversifiés, et leurs cycles de multiplication sont souvent rapides (**Lydyard et al., 2002**). C'est pourquoi, la défense de l'hôte doit être multiple, efficace et adaptée à chaque agresseur particulier, qualitativement et quantitativement. Une telle défense ne peut être assurée que si l'individu possède un système immunitaire capable de distinguer ses propres constituants de ceux des agents étrangers et de générer des cellules compétentes qui apprennent à réagir rapidement contre ces intrus pour les neutraliser (**Roitt et al., 2002a**).

Cela repose sur l'existence de plusieurs lignes de défense, allant des plus rudimentaires (barrières physiques ou chimiques comme la peau) aux plus raffinées (défenses cellulaires comme les lymphocytes), en associant trois groupes de gènes : les premiers dirigent la synthèse des différents récepteurs spécifiques dirigés contre les différentes substances étrangères ; les seconds contrôlent la synthèse des molécules constituant le complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA chez l'homme) ; les derniers sont impliqués dans la synthèse de facteurs d'activation, de croissance et de différenciation des cellules du système immunitaire (Interleukine, Cytokines, Monokines) (**Kindt et al., 2007**).

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (le soi) et de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger (le non soi) : les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants altérés (les cellules tumorales, en particulier) (**Guillermou, 2001**). Dans ces conditions normales, le système immunitaire serait alors susceptible de générer des clones T et B capables de reconnaître les antigènes du soi encore appelés clones auto-réactifs. Ce sont les phénomènes dits de tolérance immunitaire qui permettent de prévenir la survenue de processus auto-immuns grâce à l'élimination ou au contrôle de ces clones auto-réactifs. Dans certaines conditions non physiologiques, une dérégulation du réseau d'interactions cellulaires et moléculaires contrôlant la présence ou l'expansion de cellules auto-réactives peut conduire à une rupture de cette tolérance au soi. Lorsque tel est le cas, l'organisme

serait en mesure de produire des auto-anticorps spécifiques, ainsi que des lymphocytes cytotoxiques sensibilisés, capables de détruire ses propres tissus et conduire en conséquence au développement d'une maladie auto-immune que l'on peut définir comme étant la conséquence d'un retournement du système immunitaire d'un individu contre certaines de ses propres cellules, voire contre la totalité d'un ou plusieurs organes (**Chapel et al., 2004**).

Actuellement, on considère que beaucoup de maladies chroniques invalidantes qui atteignent la population en âge de travailler ont une origine auto-immune. On trouve surtout parmi ces maladies la sclérose en plaques, l'arthrite rhumatoïde et le diabète. La plupart des maladies auto-immunes (MAI) sont rares dans l'enfance et surviennent en général pendant la puberté et l'âge de la retraite [1]. La morbidité causée par ces MAI en Occident est considérable (environ 3% de la population en souffre), et il semble qu'elles représentent la troisième cause de mortalité dans les pays développés après les maladies cardiovasculaires et les cancers (**Chapel et al., 2004**).

Bien que ces MAI sont favorisées par plusieurs facteurs comme l'âge, l'hérédité et d'autres facteurs environnementaux tels que le tabac, ces maladies pourraient avoir également la particularité de présenter un risque accru de complications cardiovasculaires (par exemple infarctus ou attaque cérébrale) qui sont donc considérées comme un facteur de risque au même titre que l'hypertension, le tabagisme, l'âge ou le sexe de la personne [2]. D'autre part, l'influence du statut hormonal au cours des MAI a été clairement établie avec une prévalence maximale pendant la période d'activité génitale. En effet, chez des femmes enceintes présentant le lupus érythémateux disséminé ou la sclérose, des rechutes et des complications fœtales ont été nettement observées (**Laghzaoui, 2016**).

L'objectif de notre travail bibliographique est d'expliquer, à travers le premier chapitre, les notions fondamentales concernant le système immunitaire et ces principaux composants. Dans le second chapitre, nous avons essayé en premier lieu de présenter et définir certains concepts relatifs à l'auto-immunité et l'ensemble des mécanismes physiologiques nécessaires au développement et à l'expression des maladies auto-immunes. En deuxième volet, il nous paraît intéressant de présenter et passer en revue quelques exemples de maladies fréquentes, leurs épidémiologies ainsi que les facteurs favorisant ces pathologies auto-immunes.

1^{er} CHAPITRE

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

I. Définition

L'immunité désigne la capacité de l'organisme à se défendre contre des substances étrangères telles que les agents infectieux (ex., virus, bactérie, parasite, etc.) Il s'agit d'un état équilibré de l'organisme multicellulaire qui doit assurer des défenses biologiques efficaces pour combattre l'infection, la maladie ou toute autre invasion biologique indésirable, tout en maintenant une tolérance adéquate pour éviter les allergies et les maladies auto-immunes [3].

Il existe deux types de réponse immunitaire : une immunité naturelle (innée) et une immunité adaptative (acquise). La première constitue une défense spontanée, rapide et non spécifique ne nécessitant pas de contact préalable avec l'antigène extérieur. Elle est assurée, pour l'essentiel, par divers moyens (peau, muqueuses, sécrétions antimicrobiennes, cellules phagocytaires, complément, cytokines, etc.). La seconde est une réponse spécifique qui ne peut être mise en action que lorsque les lignes de défense préliminaires sont en cours d'être dépassées. Cette défense confère à l'organisme une protection plus tardive et plus durable, basée sur la mise en jeu d'une machinerie complexe où un grand nombre de facteurs interviennent de façon spécifique, notamment les immunoglobulines et les lymphocytes B et T (Travers *et al.*, 2001 ; Benzair, 2013).

II. La réponse immunitaire

II.1. L'immunité innée

L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme contre les attaques des agents infectieux. Elle reconnaît les molécules du non soi et agit de manière indépendante de la nature précise de l'antigène, ce qui lui confère une certaine polyvalence. Ses constituants existent avant tout contact avec l'antigène et a donc une mise en œuvre immédiate. Son mode d'action reste le même quel que soit l'agent infectieux rencontré, et est basé sur le processus de phagocytose qui entretenue souvent par la réaction inflammatoire. Par contre, elle ne s'améliore pas lors de contacts répétés avec le même pathogène (Travers *et al.*, 2001). Cette immunité est assurée par plusieurs constituants cellulaires et moléculaires de l'organisme tels que :

II.1.1. Les barrières physico-biochimiques

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont les barrières anatomiques qui empêchent la pénétration des bactéries et le développement d'une infection locale. Ainsi, les cellules épithéliales qui bordent les différents tissus : peau et surfaces muqueuses (tractus respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, etc.) ont des systèmes de protection efficaces, non spécifiques, qui n'impliquent pas la reconnaissance de l'antigène et s'opposent à l'évasion bactérienne en empêchant le passage des pathogènes vers les tissus cibles (**Janeway et al., 2004 ; Chatenoud et Bach, 2012**).

En outre, les cellules épithéliales produisent des médiateurs solubles qui inhibent la croissance et détruisent parfois les micro-organismes, comme par exemple le lysozyme présent dans la salive, qui est capable d'hydrolyser les glycosaminoglycanes constituant la paroi des bactéries à Gram⁺. Le tractus gastro-intestinal, quant à lui, possède un pH acide alors que l'estomac contient des enzymes digestives et des sels biliaires capables d'éliminer les micro-organismes pathogènes (**Chatenoud et Bach, 2012**).

II.1.2. Les cellules immunocompétentes de la lignée myéloïde

Cette lignée intervient principalement dans les réponses immunitaires innées. Ces cellules ou globules blancs appelés aussi leucocytes, ont pour fonction d'éliminer les substances étrangères à l'organisme en les phagocytant ou en les lysant. Certaines d'entre elles peuvent aussi enclencher une réponse immunitaire adaptative en présentant des antigènes aux LT (lymphocytes T) (**Espinosa et Chillet, 2006**). Elles dérivent toutes d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) qui se différencie en un progéniteur hématopoïétique commun situé dans la moelle osseuse, le progéniteur myéloïde, qui se multiplie et se différencie en plusieurs sous-populations, les granulocytes, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques : Le progéniteur myéloïde se différencie soit en myéloblaste soit en monoblaste. Les myéloblastes se différencient en granulocytes circulants, dont font partie les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, et en mastocytes dans les tissus. Les monoblastes deviennent des monocytes en se différenciant en macrophages dans les tissus ou en cellules dendritiques (**Fig. 1**) (**Kindt et al., 2007 ; Chatenoud et Bach, 2012**).

Le second type cellulaire correspond à des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPAg). Leur fonction principale est de présenter des parties d'antigènes aux LT auxiliaires. Pour cela, elles doivent d'abord internaliser et digérer l'antigène. Ce sont les cellules dendritiques folliculaires (à l'intérieur des follicules des organes lymphoïdes), les

cellules de Langerhans (dans la peau et les muqueuses) ou encore les cellules interdigitées (dans le thymus) ((Kindt et *al.*, 2007 ; Fripiat, 2013).

II.1.3. Les médiateurs solubles

Ces médiateurs solubles ont pour fonction d'attirer puis d'activer les cellules de l'immunité innée sur le site de l'infection ou de participer directement à l'élimination du pathogène. Il s'agit de chimiokines, de cytokines, des protéines de la phase aigüe et du système du complément. Les chimiokines sécrétées par les cellules activées par la présence de microorganismes vont attirer de nouvelles cellules à partir du sang sur le site de l'infection. Des cytokines vont alors renforcer l'activation des cellules effectrices pour enclencher la phagocytose ou la dégranulation des mastocytes et basophiles. Les protéines de la phase aigüe sont sécrétées en grande quantité lors d'une infection en facilitant la fixation des molécules du complément sur les éléments pathogènes et favorisent l'élimination rapide du pathogène (Janeway et *al.*, 2004 ; Rabhi, 2017).

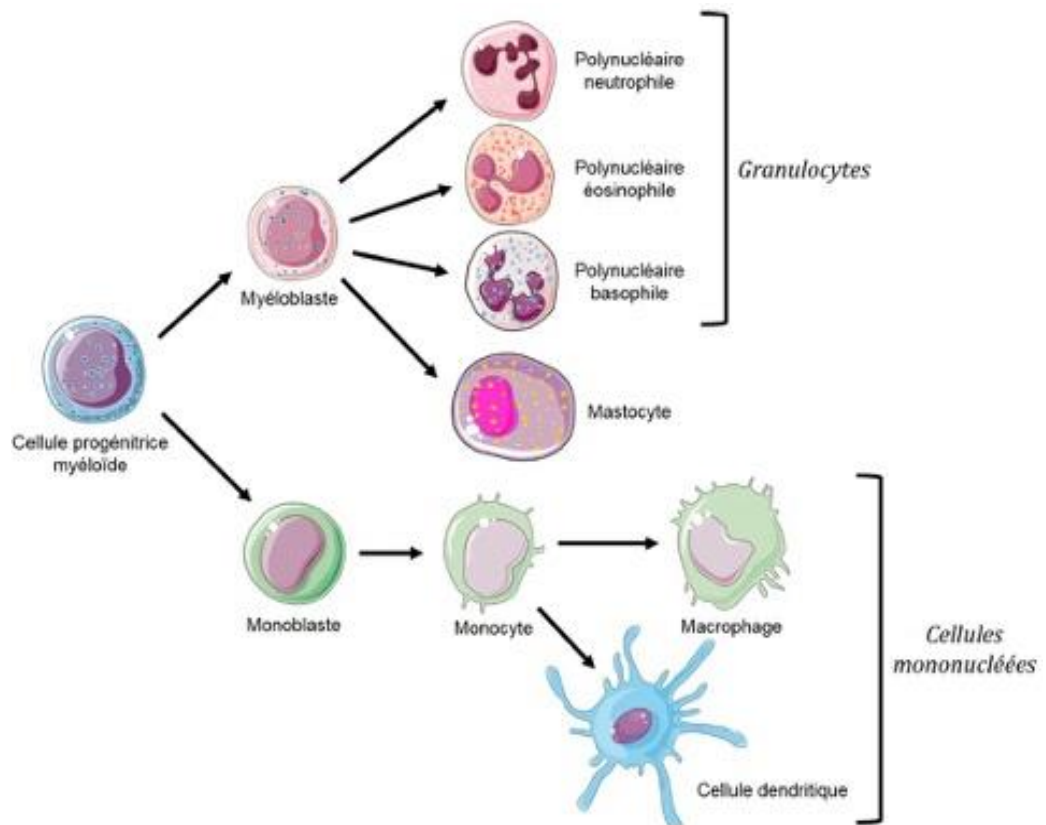


Figure 1 : Différenciation de la lignée myéloïde (Chatenoud et Bach, 2012).

Les protéines du complément sont naturellement présentes dans le sang sous forme de proenzymes. Elles peuvent être activées directement par certains microorganismes, dans le cadre de la voie alterne et de celle des lectines, ou par la présence de complexes antigène-anticorps, dans le cadre de la voie classique. Ces voies aboutissent à : (I) la lyse de la paroi des bactéries à Gram⁻, (II) l'opsonisation ou recouvrement des microorganismes pathogènes, (III) le chimiotactisme qui attire les phagocytes et (IV) l'augmentation du flux sanguin et de la perméabilité des vaisseaux sanguins à proximité des sites infectés (**Roitt et al., 2002a**).

Dans le cas d'infection virale, les IFN (interférons α et β , ou interférons de type I) sont des cytokines sécrétées par les cellules infectées, qui aident les cellules saines aux alentours à résister à la contamination virale (**Roitt et al., 2002b**).

II.1.4. La réponse inflammatoire locale

Lorsque des microorganismes traversent les barrières physico-chimiques (la peau ou les muqueuses) et pénètrent dans les tissus, ils déclenchent l'activation du complément et les cellules immunocompétentes déjà présentes sur le site d'infection. La libération au niveau de la zone infectée des fragments C5a ou C3a du complément et de molécules telles que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes, sécrétées par les mastocytes, augmente alors la perméabilité des vaisseaux sanguins à proximité et l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales de ces vaisseaux. Les phagocytes, attirés par ces molécules du complément, peuvent alors traverser la paroi du vaisseau sanguin pour rejoindre les zones infectées par diapédèse (**Kindt et al., 2007**).

Le chimiotactisme est renforcé par la sécrétion de chimiokines par les macrophages, comme IL-8 (l'interleukine 8). Les cellules phagocytaires, possédant des récepteurs de molécules du complément et des parties Fc (fragment constant) des immunoglobulines, peuvent se déplacer à la rencontre d'une particule étrangère (une bactérie par exemple) recouverte par des anticorps ou par des fragments C3b libérés par l'activation du complément, pour la capter puis la détruire par lyse ou phagocytose (**Roitt et al., 2002a ; Espinosa et Chillet, 2006**).

De plus, les motifs moléculaires associés aux pathogènes, les PAMPS (Pathogen Associated Molecular Pattern) qui sont communs à un grand nombre de microorganismes, peuvent être reconnus par des récepteurs présents à la surface des cellules phagocytaires, les molécules de reconnaissance de motifs ou PRRs (Pattern Recognition Receptors) et les TLRs

(Toll-Like Receptor). Des cytokines, comme l'IL-1 β , le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) et l'IL-6, qui sont sécrétées par les cellules présentes dans le tissu lésé ou infecté, activent la réponse inflammatoire. Elles peuvent aussi agir à distance dans d'autres organes tels que le foie, pour stimuler la production des protéines de la phase aigüe ainsi que le SNC (système nerveux central) pour déclencher l'augmentation de la température corporelle (**Baud, 1992 ; Roitt et al., 2002a**).

II.2. L'immunité adaptative

La réponse immunitaire innée n'est pas toujours efficace contre certains agents pathogènes plus dangereux, qui peuvent franchir rapidement les premières lignes de défense antibactérienne et envahissent les tissus et parfois les cellules. Dans ce cas, lorsque l'infection se poursuit, une évolution vers une défense plus spécifique est alors requise : c'est l'activation de l'immunité adaptative (ou acquise) à travers la présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigènes par exemple les de défense de l'immunité innée (**Roitt et al., 2002a**).

Ce type d'immunité, spécifique de l'agent infectieux, fait appel à des médiateurs cellulaires particuliers : les LT et LB (lymphocytes B), capables de développer des réactions plus adaptées à la nature du pathogène. Cette immunité est donc spécifique de l'agent infectieux. Elle nécessite une reconnaissance préalable de celui-ci et induit une phase de latence lors de la réponse "primaire", c'est-à-dire de la première rencontre avec l'antigène (**Rabhi, 2017**). De plus, l'immunité adaptative va permettre de conserver cet antigène en mémoire grâce à la persistance de lymphocytes spécifiques de celui-ci après son élimination. Une infection ultérieure entraînera alors une réponse plus rapide et plus intense, appelée réaction "anamnésique" ou réponse "secondaire" (**Guillermou, 2001**).

II.2.1. La lymphopoïèse des cellules T

Chez les mammifères, le système lymphoïde est composé d'organes lymphoïdes primaires (foie fœtal, moelle osseuse et thymus) et secondaires (rate, ganglions lymphatiques et tissu lymphoïde associé aux muqueuses) contenant des cellules telles que les lymphocytes et les cellules spécialisées dans la présentation des antigènes. Les organes primaires permettent la maturation et la sélection des lymphocytes présentant chacun un récepteur d'antigène à leur surface. Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu de rencontre des antigènes avec les lymphocytes et le siège de l'activation et de la multiplication de ces derniers. A l'issue de cette activation, les LT et LB spécifiques de l'antigène vont acquérir des

fonctions effectrices qui, à terme, permettront le plus souvent l'élimination de l'antigène **(Espinosa et Chillet, 2006)**.

Au cours de la lymphopoïèse, des CSH se différencient en progéniteurs multipotents pour devenir des progéniteurs lymphoïdes communs dans la moelle osseuse qui, ensuite, pourront s'engager dans la voie des cellules T, B ou NK (Natural Killer). Des MPP (progéniteurs multipotents) vont rejoindre le thymus où ils subiront une maturation progressive au contact des cellules du stroma dans le cortex. Celui-ci est caractérisé par les changements progressifs d'activité des gènes aboutissant à l'expression du récepteur de l'antigène, le TCR (T Cell Receptor), et de marqueurs protéiques tels que CD3, CD4 et CD8. Ces changements reflètent le degré de maturation des thymocytes. Le facteur de transcription Ikaros est nécessaire pour la formation des progéniteurs T et NK **(Frippiat, 2013)**.

Dans la moelle osseuse, les CSH se différencient en progéniture multipotents (MPP). Ces cellules migrent ensuite vers le thymus pour se multiplier et acquérir le récepteur d'antigène des cellules T (TCR) associé au CD3 et subir la sélection positive, sélectionnant les cellules reconnaissant les molécules du CMH; puis négative, éliminant les cellules reconnaissant des molécules du Soi. Les LT matures migrent en fin vers les tissus et les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de leur antigène spécifique **(Fig. 2)**.

Les progéniteurs de cette lignée, les cellules pro-T, vont tout d'abord se multiplier dans la zone corticale du thymus, sans exprimer ni CD4 ni CD8, à ce stade de différenciation elles sont appelées DN (double-négatives). Elles vont donner naissance à une lignée minoritaire, les $T\gamma\delta$, dont le TCR est constitué d'une chaîne γ et d'une chaîne δ non associées aux molécules CD4 ou CD8. Puis la population majoritaire, les $T\alpha\beta$, va ensuite se développer. Leur TCR est constitué d'une chaîne α et d'une chaîne β qui sera associée aux molécules CD4 et CD8 **(Fig. 3)**.

La partie N-terminale extracellulaire du TCR sera complémentaire d'une fraction de molécule étrangère à l'organisme, donc d'un antigène, et la partie C-terminale intracytoplasmique sera associée aux molécules du complexe CD3 qui assurera la transduction du signal. Une très grande diversité de TCR sera produite grâce aux réarrangements des gènes V(D)J codant les différentes parties du récepteur qui ont lieu au cours de la maturation des LT dans le thymus **(Rothenberg, 2014)**.

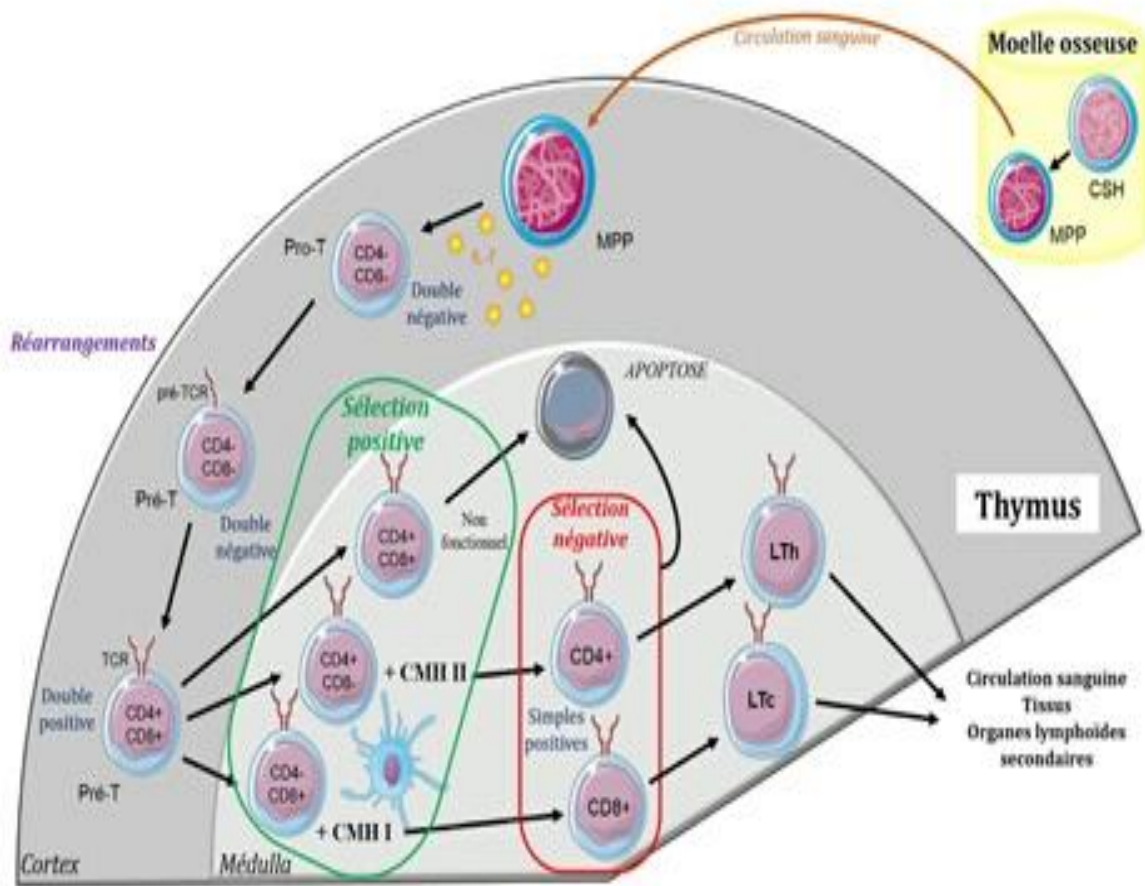


Figure 2: Etapes de la lymphopoïèse T (Rothenberg, 2014).

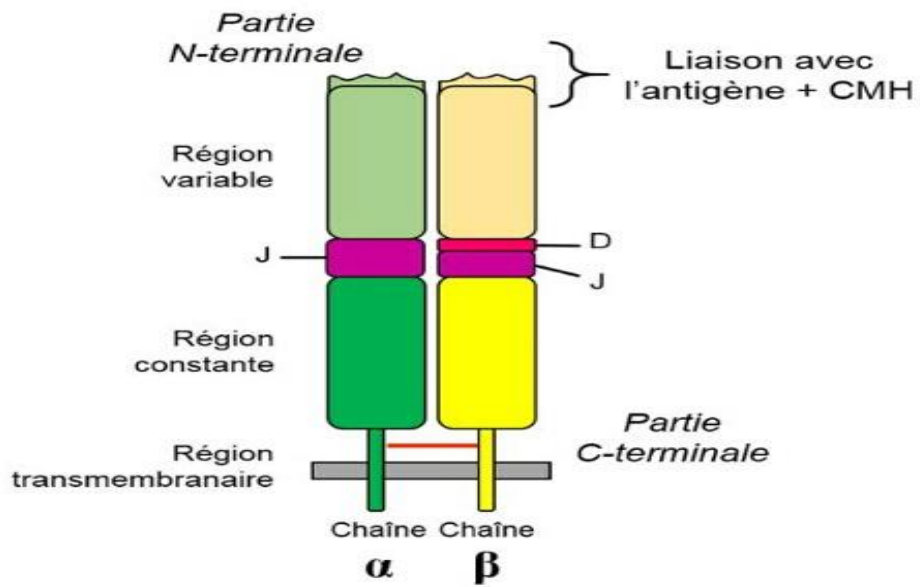


Figure 3 : Structure d'un TCR $\alpha\beta$ (Rothenberg, 2014).

II.2.2. La lymphopoïèse des cellules B

La maturation des LB a lieu dans le foie fœtal ou la moelle osseuse après la naissance à partir de CSH (**Fig. 4**). Au cours de cette maturation, Dans la moelle osseuse, les CSH se différencient en MPP puis en LMPP (progéniteurs lymphoïdes marqués) et ensuite en CLP (progéniteurs lymphoïdes communs). Les cellules pro-B engagées dans la lignée B restent dans la moelle osseuse et acquièrent le BCR (récepteur d'antigène des cellules B). Après sélection négative, les LB migrent ensuite vers les tissus et les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de leur antigène spécifique (**Sievanen, 2010**). L'engagement dans la lignée B est contrôlé par les facteurs de transcription E2A, Ebf et Pax5. De plus, l'IL-7 joue un rôle crucial dans la différenciation des cellules B (**Saxena et al., 2011**).

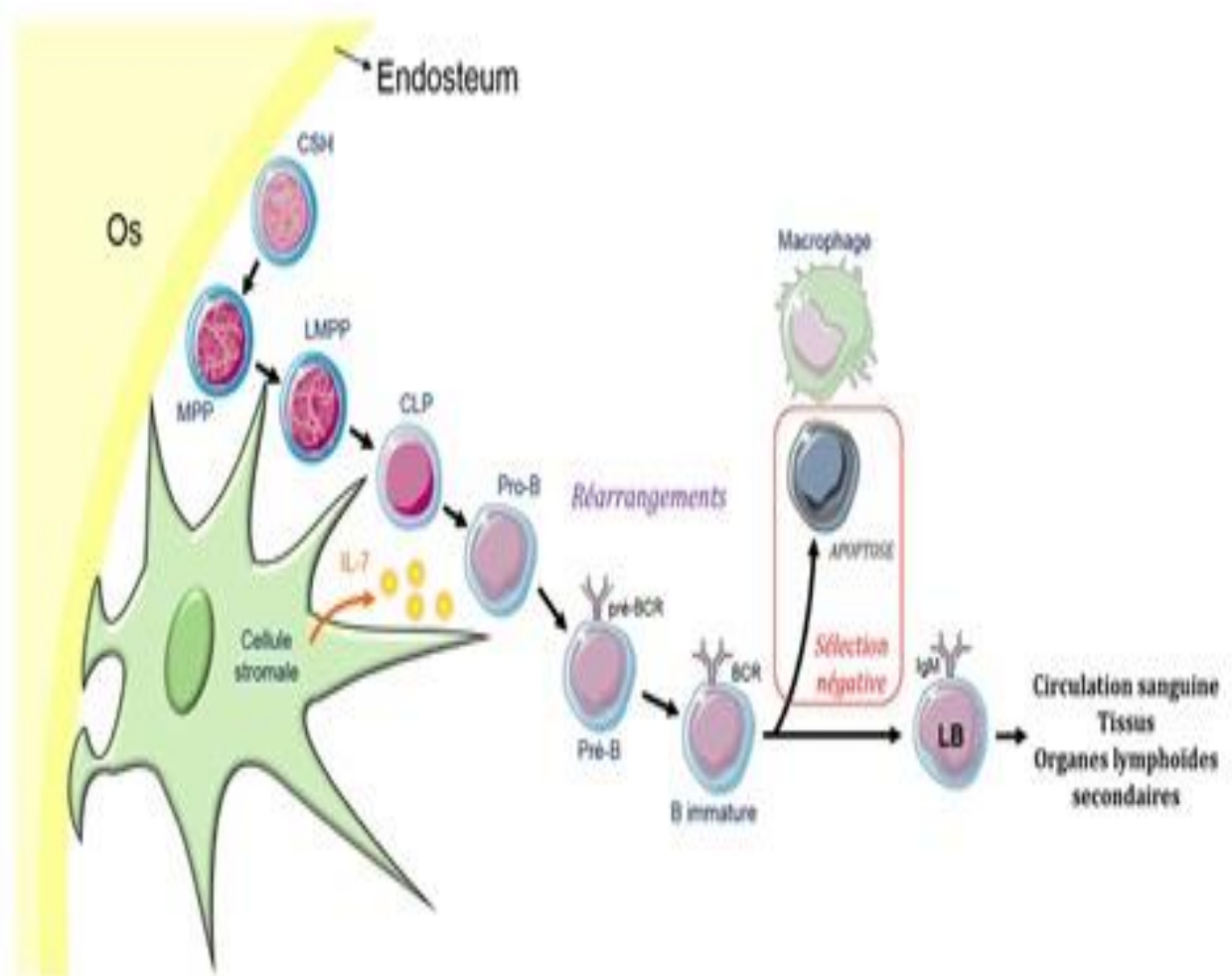


Figure 4 : Etapes de la lymphopoïèse B (**Kindt et al, 2007**).

Les premières étapes de maturation des cellules B se font en association étroite avec les cellules stromales et débutent par le réarrangement des gènes V(D)J codant le récepteur de l'antigène (BCR). Celui-ci est une immunoglobuline membranaire constituée de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L) associées entre elles par des ponts disulfures (**Fig. 4**). Les parties N-terminales extracellulaires, qui correspondent au paratope, sont complémentaires de l'antigène et les parties C-terminales intra-cytoplasmiques sont associées aux molécules responsables de la transduction du signal, comme par exemple CD79 α , CD79 β et CD19 (**Benzair, 2013**).

Comme pour les LT, une très grande diversité de BCR peut être produite grâce aux mécanismes de réarrangement. Ceux-ci se font dans un ordre précis qui permet de définir le degré de maturité de la cellule B. Ce sont tout d'abord les gènes codant les chaînes lourdes qui se réarrangent, au stade pro-B, pour aboutir à l'expression d'une chaîne μ . Puis ceux des chaînes légères se réarrangent à leur tour, au stade pré-B. A chaque étape les cellules se multiplient, permettant ainsi d'augmenter la diversité du répertoire, et progressent vers la cavité médullaire. Enfin, les B immatures, exprimant une IgM (immunoglobuline M) à leur surface sont sélectionnés négativement, afin d'éliminer par apoptose toutes les cellules pour lesquelles le BCR aurait une affinité pour une molécule du Soi (**Kindt et al., 2007**). Les LB immatures continuent leur différenciation en lymphocytes B matures exprimant une IgM et une IgD spécifique d'un antigène, puis passent dans la circulation sanguine et se rendent dans les organes lymphoïdes secondaires où ils pourront rencontrer leur antigène (**Benzair, 2013**).

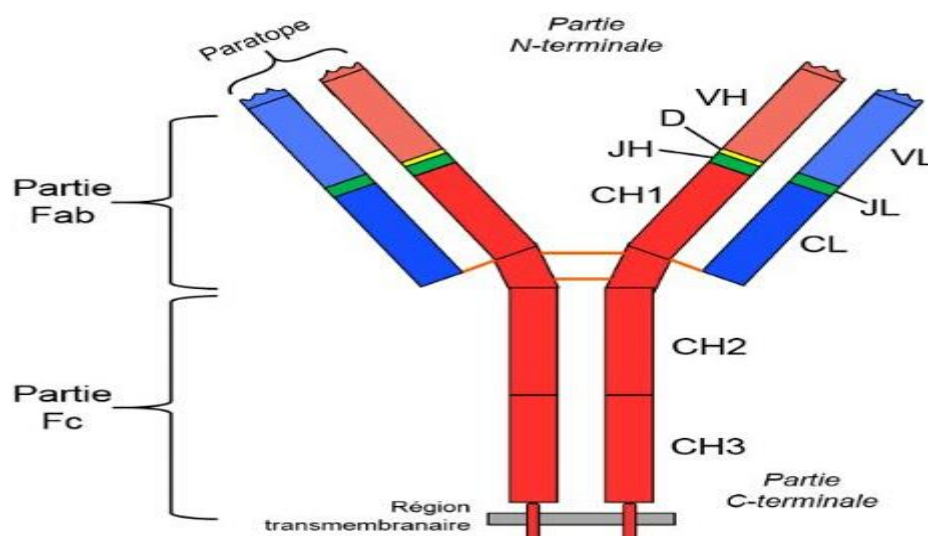


Figure 5 : Structure d'un BCR (**Kindt et al., 2007**).

II.2.3.L'activation des lymphocytes T

L'activation des LT, d'une part les LT auxiliaires ou LTh (helper) CD4⁺ et d'autre part les LTc CD8⁺, se fait au sein des organes lymphoïdes secondaires en association avec des CPAg exprimant à leur surface des molécules du CMH. Les LTh reconnaissent les antigènes présentés sous forme d'un peptide exogène par les molécules du CMH de classe II exprimées à la surface d'une CPAg. Les LTc reconnaissent les antigènes sous forme d'un peptide endogène via des molécules du CMH de classe I exprimées à la surface de CPAg, de cellules tumorales ou infectées par un pathogène intracellulaire (**Kimzey et al., 1976**).

Cette reconnaissance doit être accompagnée de signaux de costimulation provenant de la CPAg. Une fois activés, les LTh ont pour rôle d'adapter la réponse immunitaire primaire à la nature de l'antigène, en libérant des cytokines qui permettent la communication entre les différentes cellules du système immunitaire, en véhiculant des signaux de croissance, de différenciation et d'activation. C'est le type de cytokines libérées qui orientera la réponse vers celle qui sera la plus appropriée à l'élimination du pathogène. Si le pathogène est intracellulaire (virus, bactérie ou parasite par exemple), les LTh vont se différencier en lymphocytes Th1 sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-2, l'IL-12 et l'IFN γ , qui vont stimuler une réponse à médiation cellulaire avec comme effecteurs principaux les LTc, les cellules dendritiques, les cellules NK et les macrophages activés (**Chapel et al., 2004**).

Une fois activés, les LTc sont alors en mesure de reconnaître les cellules cibles infectées ou devenues anormales. Les granules du LTc se polarisent et libèrent leur contenu en perforine et granzyme (protéase et estérase) à l'interface formée avec la cellule cible. Cette dégranulation va aboutir à la mort de la cellule cible. En effet, la perforine forme tout d'abord des canaux dans la membrane de la cellule à détruire ; les granzymes pénètrent ensuite par ces canaux pour provoquer la mort cellulaire (**Kimzey et al., 1976**). Les LTc activés peuvent aussi exprimer le ligand de Fas, qui enclenchera l'apoptose des cellules devenues dangereuses pour l'organisme exprimant Fas à leur surface. Les cellules NK dérivent de la lignée des LT, mais ne possèdent pas de récepteur spécifique d'antigène. Ces cellules sont spécialisées dans l'élimination des cellules anormales (cellules cancéreuses ou infectées par un antigène) par effet cytotoxique. (**Gueguinou et al., 2009**).

II.2.4. L'activation des lymphocytes B

De la même façon, les LB rencontrent leur antigène dans les organes lymphoïdes secondaires, principalement la rate et les ganglions lymphatiques et leur activation nécessite des signaux de co-stimulation. Ces signaux sont délivrés soit directement par des constituants microbiens, c'est le cas des antigènes T-indépendants, soit par des LTh, c'est le cas des antigènes T-dépendants (**Fig. 6**). Les antigènes T-indépendants de nature polysaccharidique ou lipopolysaccharidique sont divisés en deux groupes, les types I et les types II, qui permettent l'activation des LB selon deux mécanismes différents (**Kimzey et al., 1976**) :

Les antigènes T-indépendants de type I possèdent une activité intrinsèque qui permet la prolifération et la différenciation polyclonale de LB, c'est le cas par exemple du LPS (lipopolysaccharide) bactérien (**Fig. 6A**). Il fait partie des PAMPs et interagit avec deux récepteurs présents à la surface des LB : le BCR et le TLR-4 (**Kimzey et al., 1976**). L'activation de la voie du TLR-4 chez les LB va engendrer une cascade de signalisation qui est impliquée dans la réponse immunitaire innée (**Mercier et al., 2012**). Elle nécessite l'interaction du LPS avec son récepteur mais aussi avec d'autres protéines telles que la LBP (LPS Binding Protein), la MD-2 et le CD14, qui sont des molécules associées au domaine extracellulaire (**Fig. 7**). Ces deux derniers composés sont indispensables pour la transduction du signal (**Wang et Wagers 2011**). Du côté cytoplasmique, l'activation du domaine TIR (Toll-Interleukin-1 Receptor) de la protéine adaptatrice MyD88 va déclencher une cascade de signalisation qui peut suivre deux voies : la voie MyD88-dépendante et la voie MyD88-indépendante. La première conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires alors que la seconde entraîne la synthèse d'IFN de type I (**Kimzey et al., 1976 ; Calvi et al., 2003**).

Les antigènes T-indépendants de type II sont des molécules polysaccharidiques de la paroi bactérienne à structures répétitives. Ils sont reconnus par une population de LB matures apparaissant très tôt dans l'organisme et s'accumulant avec l'âge, notamment dans la zone marginale de la pulpe blanche de la rate (**Fig. 6B**). La réponse à ce type d'antigène est rapide et spécifique vis-à-vis de nombreuses bactéries extracellulaires ayant une paroi riche en polysaccharides les protégeant de la phagocytose.

Enfin, pour les antigènes T-dépendants, lorsqu'ils se fixent sur leur récepteur, un BCR présent à la surface des LB, en présence de cytokines sécrétées par les LTh, ils entraînent, dans les follicules des organes lymphoïdes secondaires, la différenciation des LB en

plasmocytes qui vont alors sécréter cette Ig (**Fig. 6B**). Le BCR des LB naïfs est une IgM, c'est donc cet isotype qui sera sécrété en premier lieu par les plasmocytes issus de l'activation du LB. Par la suite, des mécanismes génétiques s'opérant au sein de certains LB activés permettront un changement d'isotype (G, A ou E) appelé commutation de classe (**Gueguinou et al., 2009**).

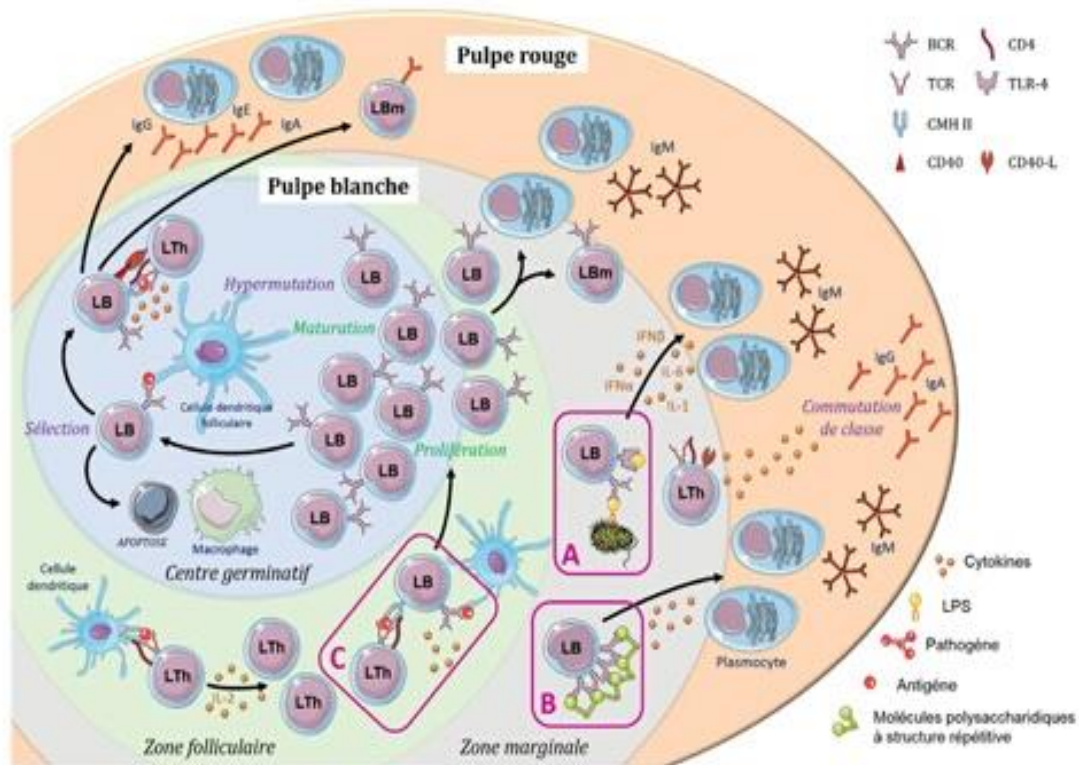


Figure 6 : Activation des Lymphocytes B par les antigènes T-indépendant et T-dépendants dans la rate (**Kindt et al., 2007**).

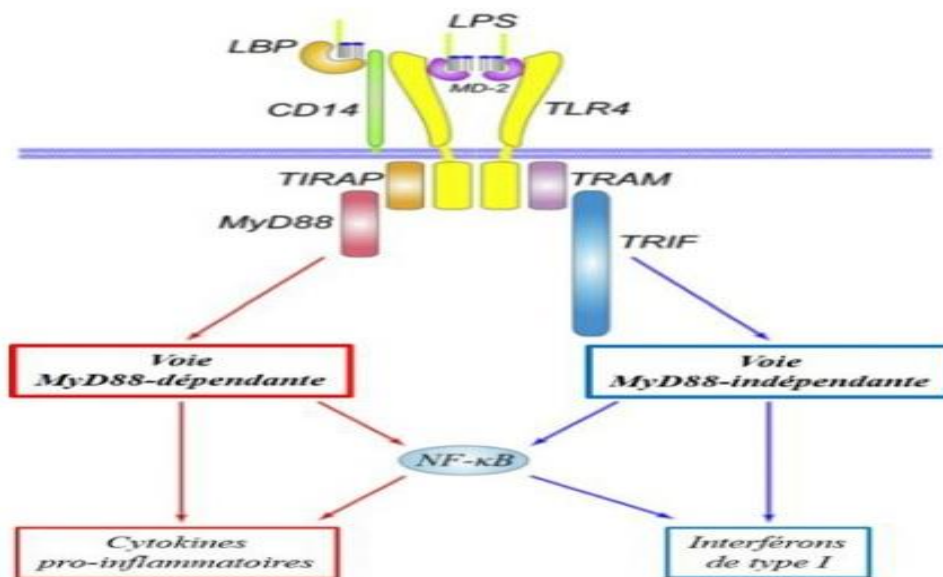


Figure 7 : TLR-4 et transduction du signal (**Lu et al., 2008**).

III. Les cellules immunocompétentes de la réponse immunitaire

III.1. Cellules de l'immunité innée

III.1.1. Les phagocytes mononucléés

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont considérés comme des éboueurs de l'organisme, capables d'ingérer et détruire des particules de taille variable (des bactéries, des cellules mortes, des tissus sanguins ou des corps étrangers à l'organisme), par un processus appelé phagocytose. Le système phagocytaire mononucléé est constitué de monocytes circulant dans le sang et de macrophages présents dans les tissus (**Fig. 8**).

Au cours de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, les cellules progénitrices des granulocytes et des monocytes se différencient en promonocytes qui quittent la moelle osseuse et passent dans le sang, ou ils se différencient plus avant en monocytes matures. Les monocytes circulent dans le sang pendant environ 8 heures, période pendant laquelle ils grossissent ; ils migrent ensuite vers les tissus ou ils se différencient en macrophages spécifiques des tissus. (**Gorden, 2003 ; Mantovani et al., 2004**).

Les propriétés fonctionnelles des macrophages varient selon leur distribution tissulaire et leur état d'activation. Il a été montré que les macrophages deviennent pleinement microbicides lorsqu'ils sont exposés à deux signaux successifs, une cytokine de type 1, par exemple l'IFN- γ ou le TNF et un produit bactérien comme le LPS mais il est apparu par la suite que l'activation des macrophages par d'autres molécules conduit à un tableau quelque peu différent (**Mantovani et al., 2004**).

Une classification M1/M2 des macrophages a été proposée ces dernières années sur le modèle de la polarisation lymphocytaire Th1/Th2 : les macrophages activés par la voie classique (cytokines de type 1 et produits microbiens) sont appelés macrophages M1, ils sont inflammatoires et microbicides, tandis que ceux qui sont activés par des voies alternatives sont appelés macrophages M2 qui modulent la réponse immune (**Benoit et al., 2008**).

III.1.2. Les cellules dendritiques

Bien qu'elles ne représentent que 0,5% des cellules mononucléées du sang, elles sont trouvées dans tous les organes et se rencontrent plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et du thymus. Il s'agit de grandes cellules dotées d'expansions cytoplasmiques appelées dendrites avec peu d'organites cytosoliques mais un grand nombre de mitochondries (**Fig. 9**).

Elles possèdent une motilité très élevée, et jouent le rôle de cellules phagocytaires et de cellules présentatrices d'antigènes, ce qui permettra d'activer la réponse immunitaire adaptative en LB et LT.

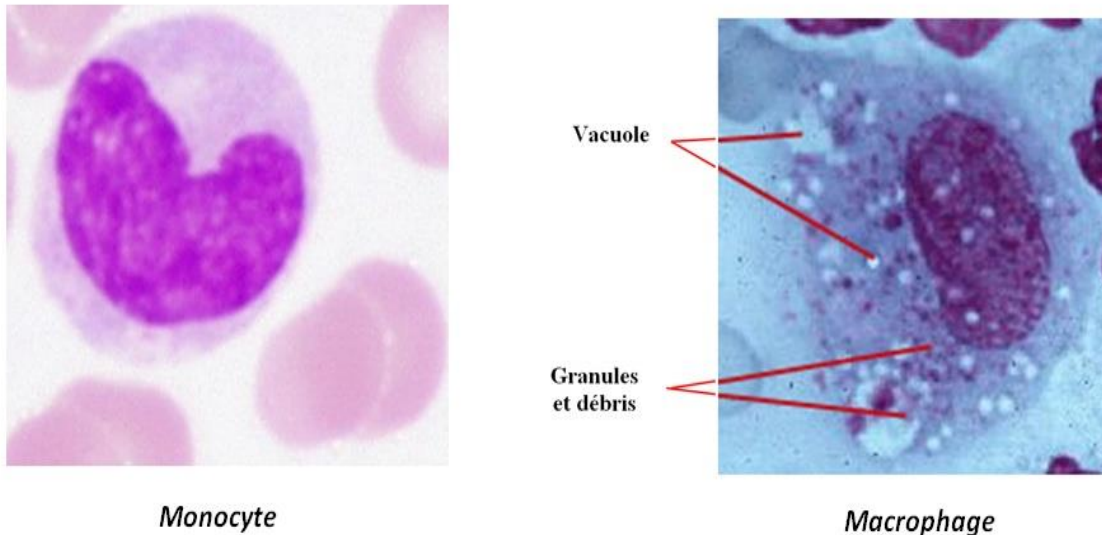


Figure 8 : Cellules phagocytaires mononucléées [4].

Chez l'homme, on retrouve des populations de cellules dendritiques résidentes et migratoires, constituées aussi de différentes sous-populations. Ainsi, dans le sang, la rate, les amygdales et les ganglions lymphatiques, on observe des cellules dendritiques résidentes BDCA1⁺ et Clec9A⁺. Dans la peau, on trouve trois populations de cellules dendritiques migratoires : les cellules dendritiques dermiques CD1a⁺ et CD14⁺, et les cellules de Langerhans épidermiques (Le Borgne et al., 2007).

Lors d'une inflammation causée par une infection par un pathogène, les cellules dendritiques migratoires du tissu capturent l'antigène et migrent vers les ganglions lymphatiques drainants où elles peuvent activer des LT naïfs spécifiques du pathogène. Les LT se différencient ensuite en cellules T effectrices qui peuvent être stimulées à nouveau dans les tissus par des cellules dendritiques inflammatoires. Lors d'une seconde infection par le même pathogène, les cellules dendritiques inflammatoires peuvent activer directement in situ des LT mémoires spécifiques du pathogène résidant dans les tissus (Segura et Amigorena, 2014) (Fig. 10).

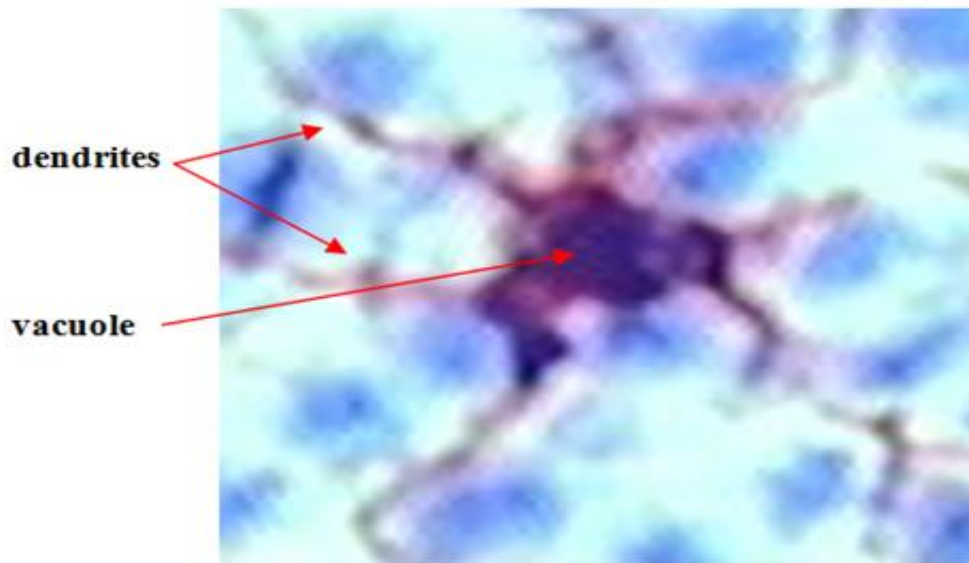


Figure 9 : Cellule dendritique [5].

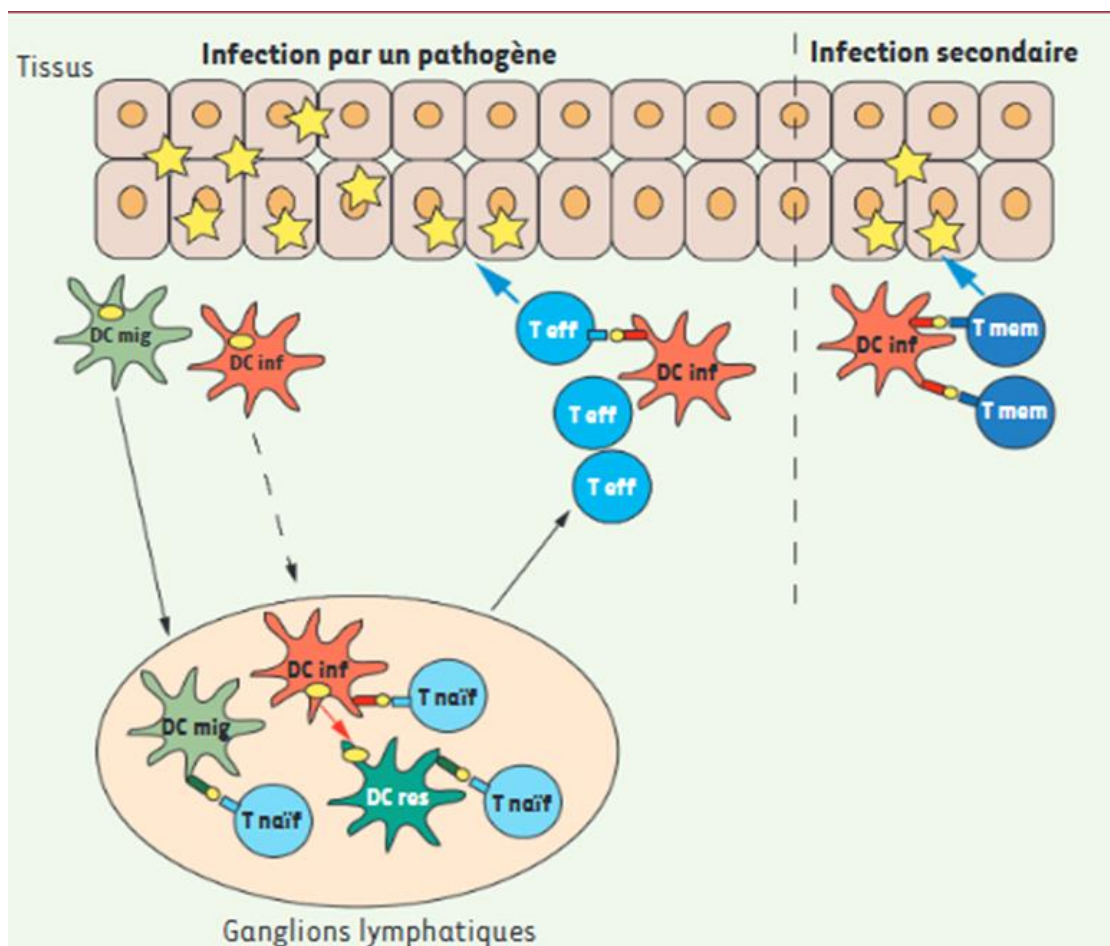


Figure 10 : Rôle des cellules dendritiques inflammatoires dans les réponses immunitaires (Segura et Amigorena, 2014).

III.1.3. Les polynucléaires ou granulocytes

Ces cellules ont pour origine la moelle osseuse. Elles ne sont pas polynuclées mais présentent des noyaux polylobés. Elles se divisent en trois lignées distinctes.

III.1.3.1. Les neutrophiles

Les neutrophiles sont produits par l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, ils sont des cellules phagocytaires mobiles ayant un noyau multilobé (2 à 5 lobes) (**Fig. 11A**). Ils sont les premières cellules qui migrent du sang vers les sites infectieux, et ils arrivent avec une quantité d'armes à déployer contre les agents responsables de l'infection. Ils sont essentiels pour la défense innée contre les bactéries et les champignons et prédominent en cas d'infection inflammatoire aiguë (**Kindt et al, 2007**).

Bien que la phagocytose soit l'arme principale des neutrophiles contre les agents infectieux, d'autres mécanismes contribuent à contenir et à éliminer les pathogènes. L'action anti-infectieuse du neutrophile repose sur ses capacités de migration transendothéliale, de phagocytose, «d'explosion oxydative» et de dégranulation (**Witko-Sarsat et al, 2000**).

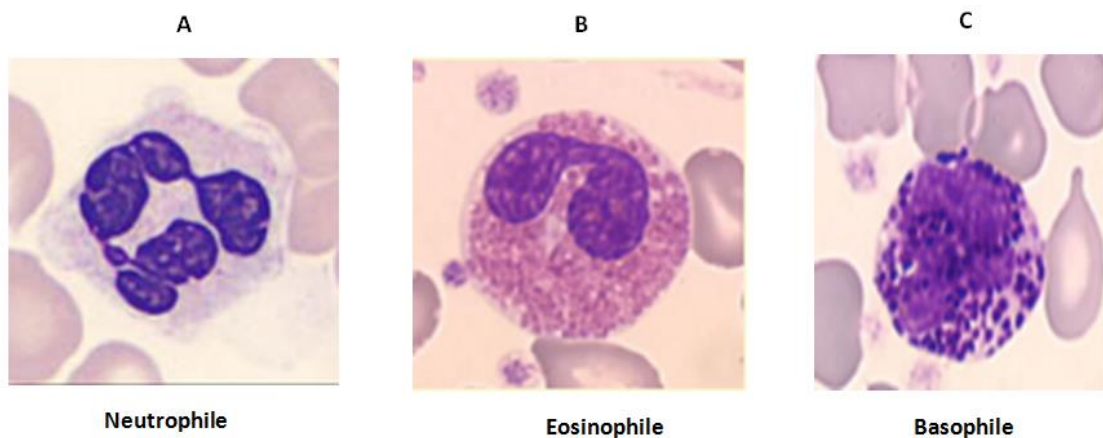


Figure 11 : Les différentes lignées de cellules polynucléaires [6].

Les PN (polynucléaires neutrophiles) sont la source de nombreux médiateurs de l'inflammation : des cytokines (IL-1 β , TNF- α), des chimiokines [CXCL8, CCL3 et 4, (MIP-1 α et β)], des facteurs de croissance [G-CSF (Granulocyte colonystimulating factor), GM-CSF (Granulocyte/macrophage colonystimulating factor)] et des médiateurs lipidiques (LTB₄, TXA₂, PGE₂). Ces médiateurs peuvent agir de manière paracrine ou autocrine. Les PN peuvent ainsi orchestrer la suite de la réponse immunitaire en influençant les cellules

environnantes et en attirant d'autres leucocytes vers ce site. Cette production de médiateurs inflammatoires est en grande partie influencée par des agents stimulants, les cytokines et les endotoxines bactériennes (LPS) comptant parmi les inducteurs les plus efficaces. (**Fig. 12**) (**Cassatella, 1995**).

Les PN, en tant que chefs d'orchestre de l'inflammation, jouent également un rôle dans son arrêt. On considère comme un premier signe de résolution de l'inflammation le remplacement, au site inflammatoire, des neutrophiles par des macrophages. Ce «changement de la garde» dépend en partie de la relève des chimiokines de la famille CXC (CXCL8, CXCL2) par la chimiokine CCL2 (MCP-1) notamment, qui favorise le recrutement des monocytes aux dépens de celui des PN. Ce changement implique le complexe formé par l'IL-6 et sIL-6R, son récepteur soluble l'oncostatine M: l'IL-6 est sécrétée par les cellules stromales activées, notamment les cellules endothéliales et le sIL-6R et l'oncostatine M sont produits par les neutrophiles (**Hurst et al, 2002**).

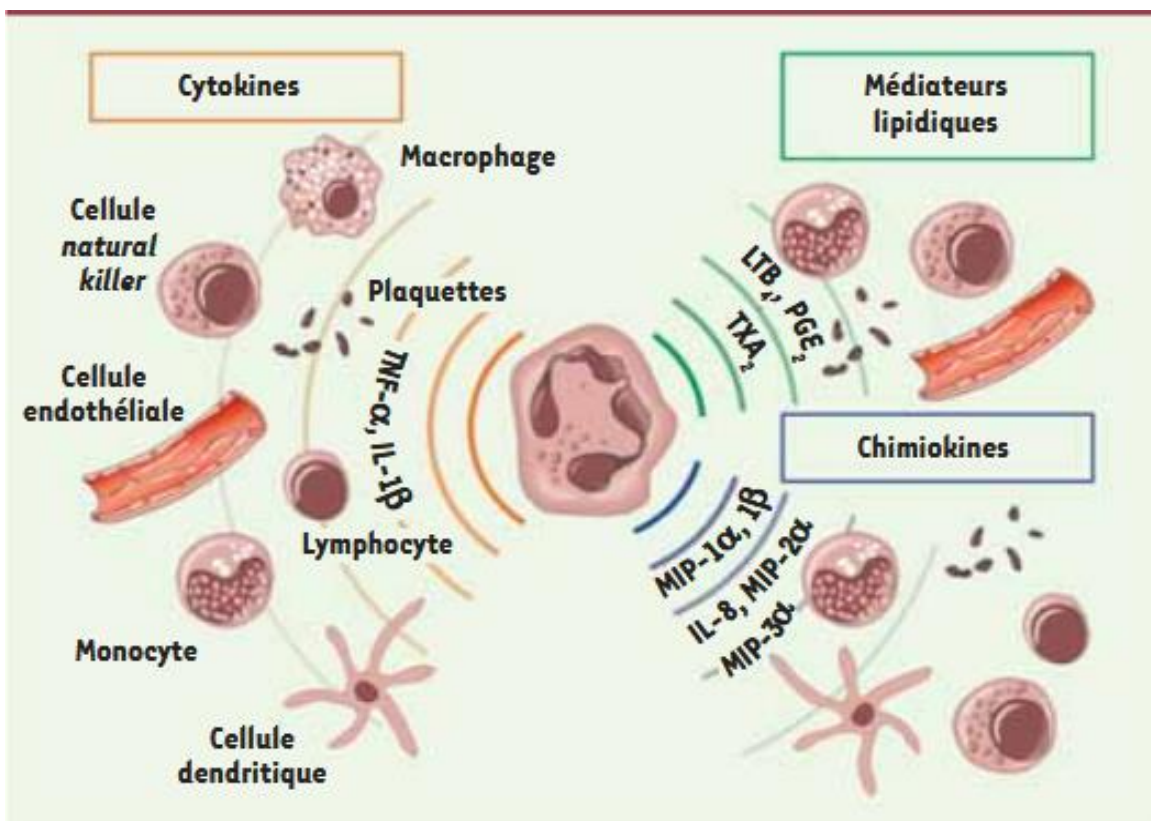


Figure 12 : Agents peptidiques et lipidiques sécrétés par le neutrophile (**Dumas et Pouliot, 2009**).

III.1.3.2. Les éosinophiles

Appelés aussi polynucléaires acidophiles. Ce sont des cellules arrondies, et présentent un noyau à 2 lobes (**Fig. 11B**). Les éosinophiles sont des cellules phagocytaires mobiles qui peuvent migrer du sang vers les espaces tissulaires. Ils sont capables de synthétiser plusieurs interleukines (l'IL-1, l'IL-3, l'IL-5, l'IL-6), du TGF β (Tumor Groth Factor β), du TNF et du GM-CSF.

Leur rôle phagocytaire est significativement moins important que celui de neutrophiles : ils sont capables de phagocyter des complexes immuns à IgG, des Ags recouverts d'IgA ou d'IgE. Ils ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et participent à certaines manifestations allergiques comme l'asthme (**Janeway et al., 2004 ; Kindt et al., 2007**).

Une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire est caractéristique de certaines infections causées par des helminthes. En effet, les éosinophiles sont capables, *in vitro*, de tuer des parasites helminthes, surtout s'ils sont au stade larvaire. La forte toxicité des protéines granulaires des éosinophiles ne s'exerce pas uniquement contre les parasites helminthes mais cause aussi des dommages tissulaires chez l'hôte (**Layland et al., 2005**).

Les éosinophiles semblent aussi être impliqués dans les infections virales sans toutefois que les mécanismes soient bien identifiés (**Rosenberg et al., 2009**). Par ailleurs, des études ont montré qu'ils ont un rôle prépondérant dans les infections fongiques : ils sont capables en effet de tuer des champignons en les entourant de leurs protéines granulaires cytotoxiques (**Yoon et al., 2008**).

III.1.3.3. Les basophiles

Ils sont les plus petits des granulocytes, mais présentent un noyau volumineux, rond ou ovale. Leur contenu, riche en histamine et d'autres médiateurs, est déversé dans les tissus notamment lors des réactions d'allergie, sous l'influence des complexes Ag-IgE. Ils sont fonctionnellement proches des mastocytes avec qui partagent les récepteur des IgE de type Fc ϵ RI et RII. Contrairement aux deux premiers cellules polynucléaires, les basophiles sont incapables de phagocyter des particules ou des corps étrangers (**Janeway et al., 2004**).

Les polynucléaires basophiles jouent également un rôle important dans différentes MAI. Outre les données anciennes publiées dans la sclérodémie systémique relatant la libération d'histamine par activation des polynucléaires basophiles chez ces patients ou l'implication de

ces cellules en cas de PR, des études plus récentes ont démontré l'importance de cette population dans le LES (lupus érythémateux systémique). En effet, chez ces patients, la présence de polynucléaires basophiles dans la rate et les ganglions lymphatiques, ainsi que des niveaux importants d'IgE antinucléaires et anti-ADN (acide désoxyribose nucléaire) double brin sont directement associés à la sévérité de la maladie et à la néphrite lupique. De plus, il a été démontré, à la fois dans un modèle murin et chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique, que l'activation des polynucléaires basophiles par des complexes immuns contenant des IgE auto-réactives pouvait être impliquée dans l'amplification de la production d'auto-Ac et contribuer à la pathogénèse de la maladie **(Pellefigues et Charles, 2013)**.

III.1.4. Les cellules NK

Les NK sont des cellules mononucléaires granulocytaires qui prédominent dans la rate et le foie, et sont absentes du thymus. Elles ont une activité cytotoxique dirigée, de manière spontanée, contre des cibles cellulaires sans activation préalable par des antigènes, contrairement aux LT **(Janeway et al., 2004)**. Grâce à ces récepteurs spécifiques NKR (Natural Killer Receptor), les NK sont capables de lyser, par cytotoxicité directe, des cellules tumorales ou infectées par des virus, et interviennent dans la médiation d'ADCC (antibody Dependant Cellular Cytotoxicité) vis-à-vis de plusieurs cellules cibles (bactéries, parasites, champignons) par le biais d'IgG qui jouent le rôle d'opsonines, et dont les Fc sont reconnus par les récepteurs Fc-gamma RIII (CD16) présents sur les cellules NK **(Vivier et al., 2011)**.

Les NK participent au rejet de greffe allogénique par cytotoxicité directe ou par ADCC, en faisant intervenir les molécules de classe I du CMH, leur permettant de différencier entre les cellules de l'organisme "le soi" et les cellules étrangères "le non soi" **(Aubert et Sauty, 2004)**. D'autre part, la sécrétion de chimiokines lors d'une inflammation permet la colocalisation des NK avec d'autres cellules hématopoïétiques, comme les cellules dendritiques **(Walzer et Vivier, 2011)**. En interagissant avec celles-ci dans les ganglions lymphatiques, les cellules NK contribuent à façonner la réponse adaptative exercée par les LT et LB. En tuant des cellules infectées et stressées, les cellules NK participent aussi au développement de la réponse adaptative en fournissant des débris cellulaires qui peuvent être cross-présentés aux LT CD8⁺ cytotoxiques **(Fig. 13) (Vivier et al., 2011)**.

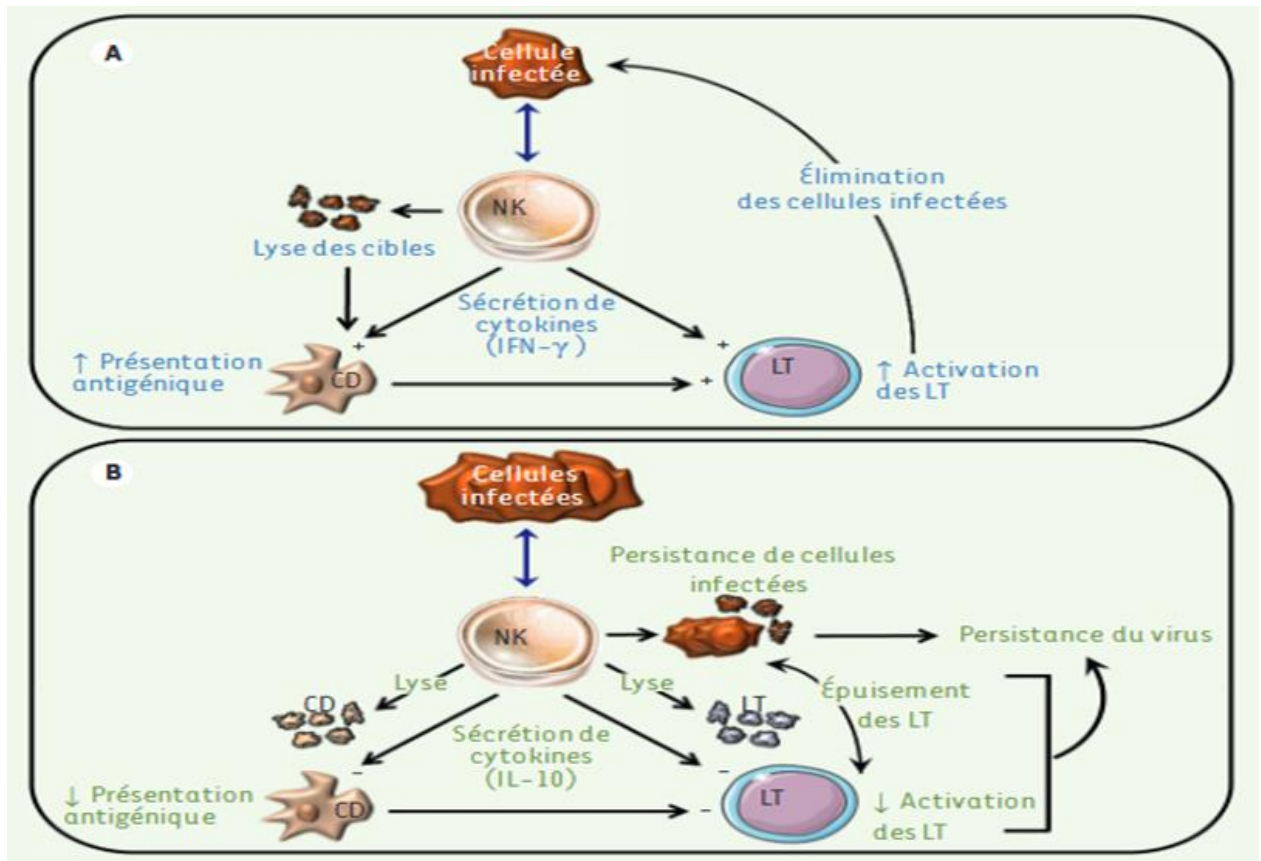


Figure 13 : Rôles des cellules NK dans la réponse immunitaire (Narni-Mancinelli et al., 2013).

III.1.5. Les mastocytes

Distribués au niveau des tissus périphériques, et autour des petits vaisseaux dans la peau et les muqueuses (digestive et respiratoire principalement), ils sont caractérisés par la présence de nombreux et volumineux granules cytoplasmiques capables d'exocytose en cas d'activation membranaire pour libérer des médiateurs préformés (**Fig. 14**). Il existe deux catégories de mastocytes :

- Les mastocytes muqueux : Contrôlés par des LT, ces cellules présentes dans les muqueuses gastro-intestinales, nasales, bronchiques et dans les alvéoles pulmonaires, sont capables de produire l'histamine, la tryptase et la PGD₂ (prostaglandine D₂).
- Les mastocytes séreux : Présents dans le derme et dans le tissu conjonctif, ce type de cellules indépendant des lymphocytes T, produit de la tryptase et de la chymase et, comme médiateurs, l'histamine, la PGD₂, l'héparine-sulfate et la cathepsine (Janeway et al., 2004).

Les mastocytes sont impliqués dans les réactions d'inflammation, les défenses anti-microbiennes et dans les manifestations allergiques (réactions d'hypersensibilité de type I et l'anaphylaxie) (Roitt *et al.*, 2002a ; Roitt *et al.*, 2002b). Leur rôle direct au cours de la phase tardive se trouve cependant renforcé par la démonstration d'une phase retardée de la synthèse de PGD₂ à la suite de l'activation par les IgE de mastocytes prétraitées par le c-kit ligand. Cette sécrétion est déterminée par la PGHS-2, enzyme inductible différente de celle qui induit la première vague de PG (PGHS-1), et dont la synthèse est augmentée par l'activation (Murakami *et al.*, 1995).

Enfin, la tryptase libérée par les mastocytes est mitogène pour les cellules épithéliales bronchiques et stimule la production d'IL-8 et d'ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule), ce qui pourrait jouer un rôle dans les phénomènes de cicatrisation et de remodelage bronchique (Cairns et Walls, 1996 ; Renoux, 1997).

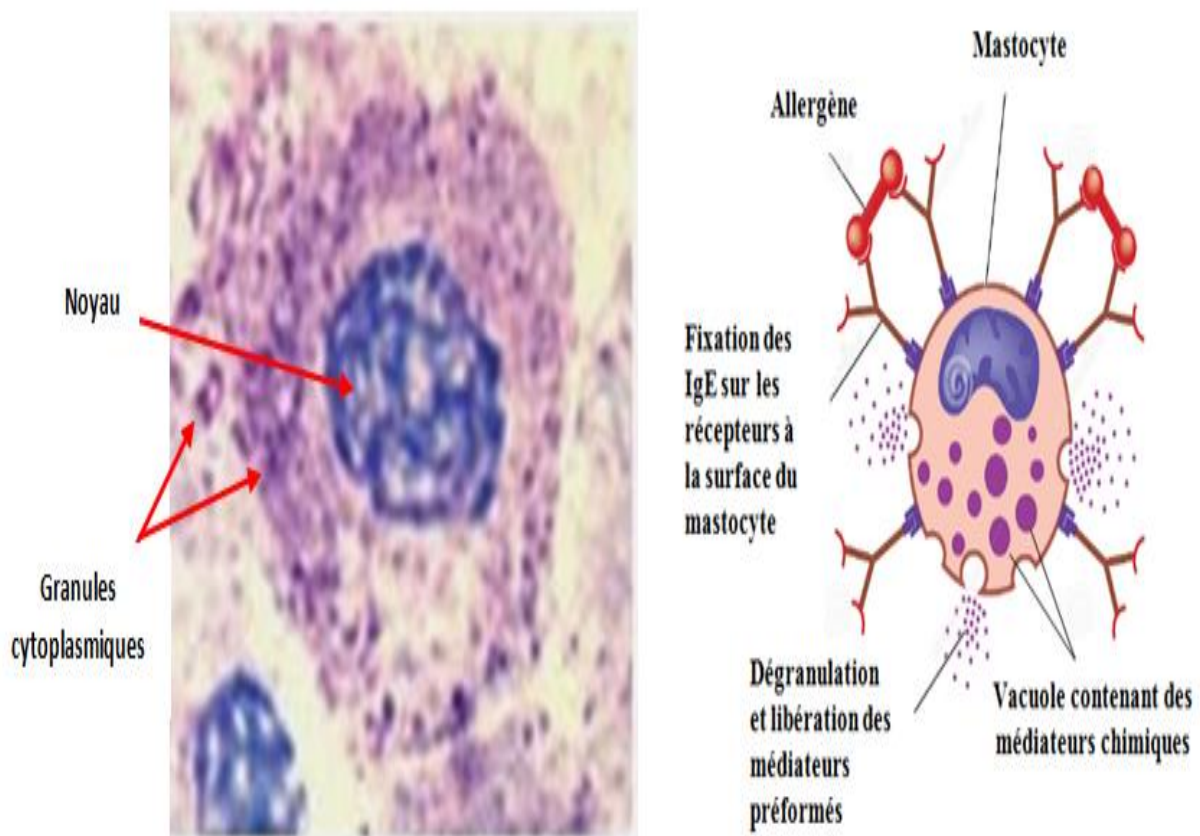


Figure 14: Processus de sensibilisation et de dégranulation d'un mastocyte [7].

III.2.cellules de l'immunité adaptative

III.2.1. Les lymphocytes B (LB)

Les LB ou cellules B (B de la « Bourse de Fabricius » qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité) sont des cellules clefs de la réponse immunitaire humorale, qui sont à l'origine de la production d'Acs. Chez l'Homme, les LB arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence de récepteurs spécifiques (BCR : une IgM membranaire) qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques présentés, le plus souvent, par une CPAg, voire des Ags libres existant dans le milieu intérieur (ex. toxines) ou inclus dans les membranes des bactéries et des virus (**Chapel et al., 2004**). Après contact avec la molécule étrangère (Ag) et des facteurs sécrétés par les LT auxiliaires (IL-4, IL-5, IL-6), les LB se divisent et se différencient en plasmocytes qui produisent des Acs sous une forme sécrétée, ou sous des formes membranaires (**Benzair, 2013**).

Les LB comportent deux sous-populations identifiables par l'expression du marqueur CD5 : les LB CD5⁺ qui se retrouvent majoritairement dans le péritoine et en moins dans la rate et le sang. Ils sont responsables de la sécrétion d'Acs naturels ; les LB CD5⁻ qui constituent la population majeure des LB dans l'organisme, et produisent des anticorps IgG de forte affinité (**Chapel et al., 2004**).

Les LB jouent un rôle clé dans la défense immunitaire spécifique en produisant des immunoglobulines (Ig) ou anticorps de différentes classes ou différents isotypes (IgM, IgD, IgG, IgA et IgE) en réponse à des antigènes variables. Selon le type d'Ag, on distingue les réponses T-dépendantes et T-indépendantes qui vont aboutir à une différenciation des lymphocytes B activés en plasmocytes sécrétant des anticorps dirigés contre l'Ag activateur (**Fig. 16**) Cependant, seules les réponses T-dépendantes, qui impliquent une collaboration entre cellules T et B spécifiques du même antigène, permettent la formation de centres germinatifs au sein desquels sont enclenchés les mécanismes d'hypermutation somatique et de commutation isotypique dans les gènes codant. Donc, à l'inverse des réponses T-indépendantes, les réponses T-dépendantes se caractérisent par l'émergence de cellules B mémoires exprimant des Ig mutées, de haute affinité pour l'Ag (**Weller et Descatoire, 2015**).

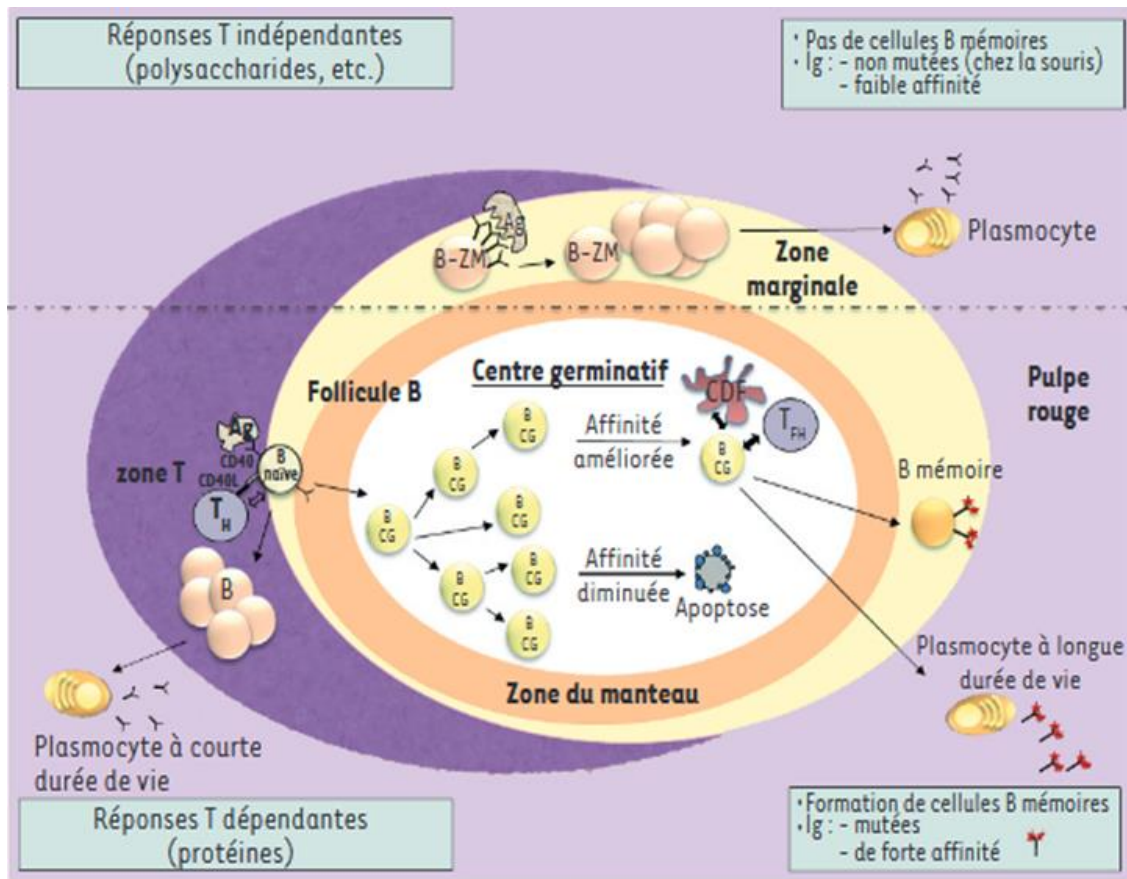


Figure 15 : Réponses humorales T-dépendantes et T-indépendantes et différenciation des LB en plasmocytes (Weller et Descatoire, 2015).

III.2.2. Les lymphocytes T (LT)

Les LT tiennent leur nom de leur site de maturation dans le thymus. Au cours de leur maturation au sein du thymus, les cellules T expriment sur sa membrane une molécule susceptible de se fixer à un antigène spécifique, appelée TCR. Contrairement aux Ac membranaires des cellules B, capables de reconnaître les antigènes libres, les récepteurs des cellules T ne peuvent reconnaître un antigène que lorsque celui-ci est associé à des protéines membranaires appelées molécules du CMH (Fig. 16) (Janeway et al., 2004).

En plus du TCR, les LT sont caractérisés par la présence du cluster de différenciation CD3, ainsi que par un certain nombre de corécepteurs membranaires (Récepteurs pour le Fc des Ig, Récepteurs pour le complément, Récepteurs pour les GRM (globules rouges de mouton), Récepteurs pour les lectines, Récepteurs pour les virus [(rougeole et le HIV (Human Immunodeficiency Virus))] et des Récepteurs de cytokines (Chapel et al., 2004). On distingue plusieurs sous-populations de LT selon des critères fonctionnels :

- Les LTh, appelés aussi LT auxiliaires. Ces cellules expriment à leur surface le marqueur glycoprotéique ou le corécepteur CD4 leur permettant de reconnaître les molécules du CMH II présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigène.
- Les LTc qui se distingue par leur marqueur membranaire CD8 qui leur permettent de reconnaître les molécules du CMH I présentes à la surface de cellules cibles (cellules infectées ou cancéreuses).
- Les LTr (lymphocytes T régulateurs), ou LT suppresseurs ont été identifiés chez l'homme comme une sous-population lymphocytaire TCD4⁺. Les LTr jouent un rôle important dans le contrôle de l'auto-immunité et le maintien de la tolérance foetale et l'établissement de la tolérance foeto-maternelle (**Espinosa et Chillet, 2006**).

Lorsqu'une cellule T reconnaît un antigène associé à une molécule du CMH à la surface d'une cellule, elle prolifère et se différencie en différents types de cellules T effectrices et mémoires. Les premières développent des fonctions spécifiques, alors que les deuxièmes génèrent une réponse à la fois plus rapide et plus forte lors d'une restimulation avec le même antigène (**Kindt et al., 2008**).

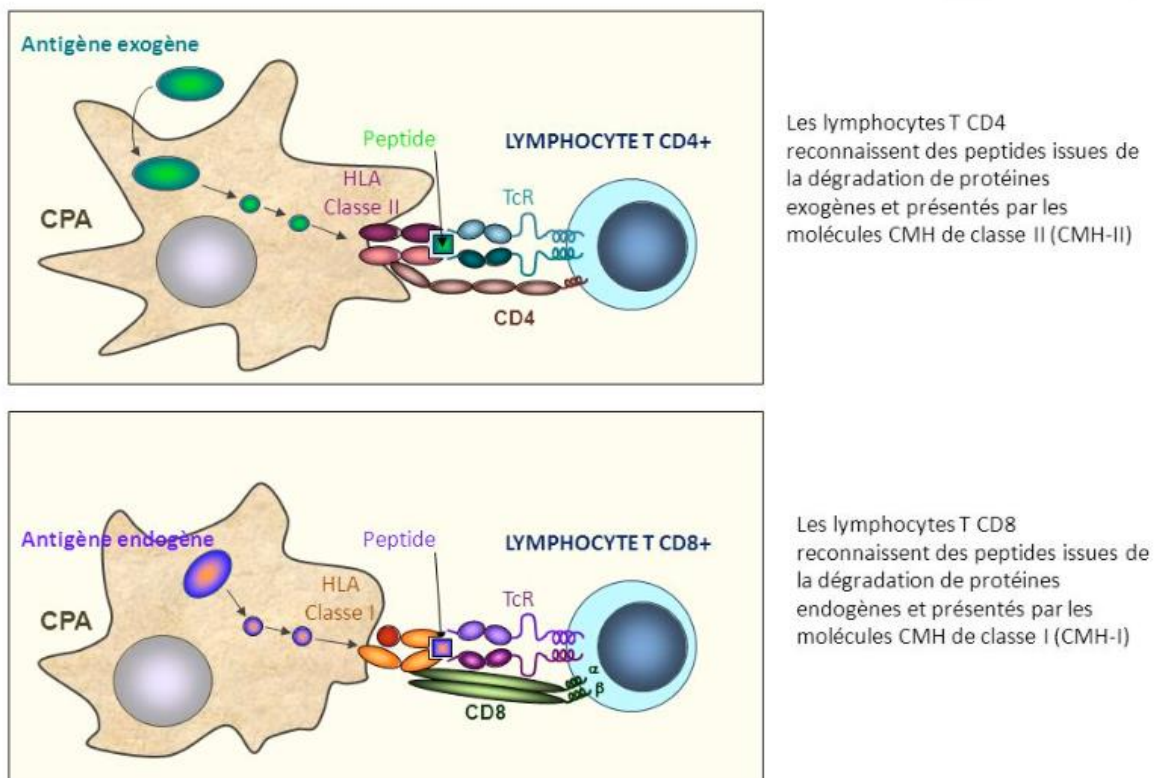


Figure 16 : Interaction CMH-peptide et TcR de costimulation des LT [8].

IV. Les antigènes et les mécanismes de présentation antigénique

IV.1. Définition

On appelle antigène toute substance étrangère à l'organisme, qui est capable de stimuler une réponse immunitaire se traduisant par la prolifération des cellules lymphoïdes et la synthèse d'Ac avec lesquels l'Ag réagit spécifiquement (**Rabhi, 2017**).

Le pouvoir d'un Ag repose sur deux propriétés fondamentales : l'immunogénicité qui est la capacité de traduire le déclenchement de la réponse immunitaire humorale ou cellulaire et l'antigénicité qui est la capacité de l'Ag de se lier spécifiquement avec l'Ac correspondant (**Janeway et al., 2004**).

Il existe des molécules ou des structures chimiques de faible poids moléculaire qui sont incapables d'induire par elles-mêmes une réponse immunitaire mais peuvent se lier de façon spécifique aux Acs correspondants. Ces substances sont appelées haptènes : ils ne sont pas immunogènes mais ils sont antigénique (**Burmester et al., 2005 ; Rabhi, 2017**).

IV.2. Origine des antigènes

Par rapport à l'individu chez lequel il exerce sa fonction, on distingue plusieurs types d'antigènes:

IV.2.1. Les antigènes exogènes

Ce sont des antigènes étrangers à l'organisme, et peuvent être soit des antigènes allogéniques issus de la même espèce, exemple les antigènes du groupe sanguin, soit des antigènes xénogéniques qui proviennent d'une espèce différente, exemple des protéines de souris injectées au lapin (**Rabhi, 2017**).

IV.2.2. Les antigènes endogènes

Il s'agit d'antigènes provenant de l'organisme même de l'individu, exemple les antigènes qui induisent la formation d'auto-anticorps dans les maladies auto-immunes.

IV.2.3. Les antigènes natifs

Ces antigènes sont dénommés antigènes de transplantation ou d'histocompatibilité, dont un groupe sont des glycoprotéines membranaires immunogènes et très polymorphes. Ce polymorphisme est à l'origine de réactions de rejet entre individus incompatibles lors d'une allogreffe (**Rabhi, 2017**).

IV.2.4. Les antigènes naturels

Ils englobent de nombreuses macromolécules biologiques d'origines animale, végétale et microbienne, exemples :

- ✓ Les protéines qui sont des substances très immunogènes, utilisées souvent pour produire des vaccins.
- ✓ Les polysaccharides qui sont des polymères constitués d'épitopes identiques, très immunogènes.
- ✓ Les lipides et les acides nucléiques qui ont généralement une très faible immunogénicité, et deviennent immunogènes lorsqu'ils sont associés à des protéines.
- ✓ Les antigènes particuliers qui sont bien des particules infectieuses et pathogènes, responsables de maladies bactériennes, virales ou parasitaires.
- ✓ Les antigènes solubles : Ils peuvent être des molécules toxiques appelées toxines, par une bactérie pathogène, ex: toxine tétanique, toxine botulique, toxine cholérique, toxine diphtérique, etc... (**Benzair, 2013**).

IV.3. Antigènes thymo-dépendant et antigènes thymo-indépendant

Il existe des relations étroites entre les structures des Ag et la nature des réponses qu'ils induisent. Ainsi, lorsque la réponse immunitaire résulte de la reconnaissance par les cellules T et les cellules B, on dit que l'antigène est T dépendant. Ces antigènes représentent la majorité des protéines, exemples : les protéines sériques xénogéniques, les peptides synthétiques d'acides aminés, les hématies xénogéniques, etc (**Rabhi, 2017**).

Par ailleurs, il existe un petit nombre d'antigènes ayant la capacité d'activer les cellules B sans les cellules T, ce sont les antigènes T indépendant, exemple les LPS des bactéries à Gram⁻ et les dextranes hémocyanine, ils sont constitués de grosses molécules polymérisées avec des déterminants antigéniques répétitifs résistant à la dégradation. Ils exercent sur les LB une activation polyclonale (activation non spécifique) (**Matsuuchi et al., 1992**).

IV.4. Antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

IV.4.1. Définition

Le CMH est une région du génome dont les gènes codent pour un panel de glycoprotéines qui sont présentent à la surface de CPAg et qui assurent la présentation des Ags aux LT pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative (**Janeway et al., 2004**).

Le CMH humain est encore appelé système HLA (Humans Leucocyte Antigen). Il est le principal support génétique du rejet des greffes, et dont les déterminants antigéniques qu'ils

définissent, constituent une véritable «carte d'identité» biochimique sur les cellules de chaque individu permettant ainsi la discrimination entre le soi et le non soi. Ces gènes sont extrêmement polymorphes au sein de l'espèce humaine et ceci d'autant plus que chaque individu possède un haplotype (combinaison de gènes) de la mère et un haplotype du père (**Bjorkman et Parham, 1990**).

IV.4.2. Organisation moléculaire du CMH

Le HLA est localisé sur le bras court du chromosome 6, et comporte plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire. On distingue :

- Les gènes de classe 1 dont les plus importants sont les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C qui codent pour la chaîne α (ou chaîne lourde) des molécules de classes I du CMH exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées y compris les plaquettes.
- Les gènes de classe 2 ou gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR qui codent pour les chaînes α et β des molécules HLA de classes II dont l'expression est restreinte aux CPAg.

La chaîne α est une protéine transmembranaire polymorphe, organisée en 3 domaines extracellulaires «immunoglobuline-like» : $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$, reliée à une chaîne légère non polymorphe, la $\beta 2$ -microglobuline, codée par un gène du chromosome 15 du HLA, et possède un domaine extracellulaire « immunoglobuline-like », la $\beta 2m$.

Ces différents domaines du CMH-I s'associent pour constituer 4 parties caractéristiques:

- La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (Peptide Binding Region) : une cavité formée par les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$, dans laquelle vient se loger le peptide antigénique.
- La région immunoglobuline-like qui est formée par les domaines $\beta 2m$ et $\alpha 3$: c'est la région qui fixe le CD8 des lymphocytes T cytotoxiques.
- La région transmembranaire qui concerne uniquement les domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$, la chaîne $\beta 2m$ ne présente cependant pas de segment transmembranaire.
- La région intra-cytoplasmique qui est également unique pour les domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$.

Ces molécules de classe 2 sont également composées de deux chaînes polypeptidiques α et β , qui présentent toutes deux des domaines « immunoglobuline-like », et associées de manière non covalente et qui sont cette fois-ci codées toutes les deux par le CMH (**Fig. 17**) :

- La chaîne α présente deux domaines « immunoglobuline-like » : $\alpha 1$ et $\alpha 2$.
- La chaîne β présente deux domaines « immunoglobuline-like » : $\beta 1$ et $\beta 2$.

Ces domaines s'organisent en 4 parties caractéristiques du CMH-II :

- La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (pour Peptide Binding Region) : elle correspond aux domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$.
- La région immunoglobuline like : elle correspond aux domaines $\alpha 2$ et $\beta 2$ (région qui fixe le CD4 des LT-CD4 qui deviendront des LT helpers).
- La région transmembranaire : elle est constituée de deux segments, un provenant de la chaîne α et l'autre de la chaîne β .
- La région intra-cytoplasmique qui est également constituée de deux segments comme pour la région transmembranaire comme pour la région transmembranaire (Pamer et Cresswell, 1998).

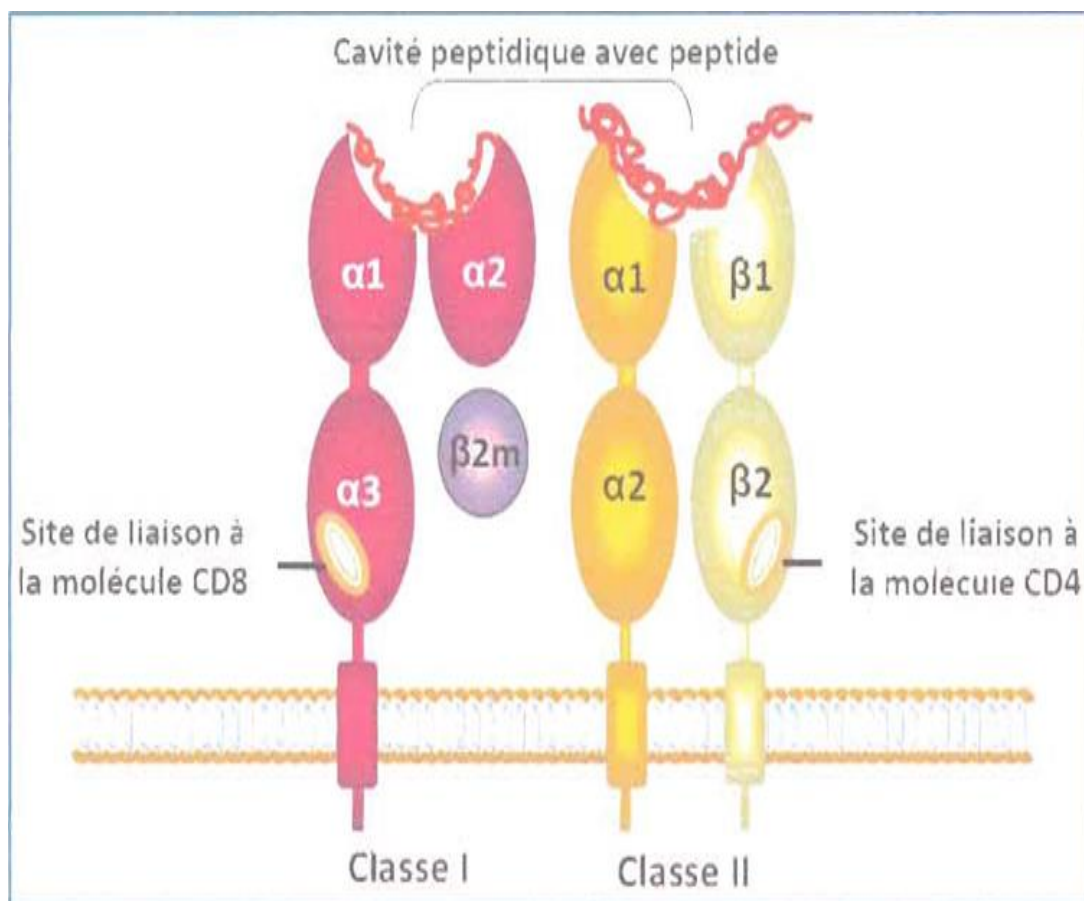


Figure 17 : Structure des molécules HLA classe I et II (Rabhi, 2017).

IV.4.3. Intérêt biologique du système HLA

a) Dans l'immunité innée : Les molécules du HLA-I jouent un rôle dans l'immuno-surveillance anti-tumorale, en présentant les peptides antigéniques produits dans la cellule correspondant aux protéines tumorales (antigènes du non-soi) aux cellules NK. Elles présentent aussi des peptides viraux à développement intracellulaire, ou de peptides endogènes synthétisés par la cellule (antigènes du soi), et dégradées par le protéasome en peptides de petite taille, aux lymphocytes cytotoxiques (TCD8⁺) (**Bjorkman et Parham, 1990 ; Bach et Chatenou, 2002**)

b) Dans l'immunité adaptative : Les molécules HLA-II présentent aux LTCD4⁺ des peptides antigéniques d'origine exogène, correspondant soit à des agents pathogènes soit à des corps apoptotiques : les Ags doivent être préalablement internalisés par des CPAg (ex. Macrophage, cellules dendritiques) ou par des LB via leurs Ig de surface (IgM ou IgD). Les déterminants antigéniques issus de la dégradation par endocytose sont reconnus par les marqueurs de HLA-II. Une fois l'Ag fixé, le complexe (HLA classe II/peptide) est exporté à la surface des CPAg pour être exprimé et présenté aux TCD4⁺ (**Bach et Chatenoud, 2002**).

c) Dans la sélection des thymocytes : Le système HLA intervient dans la sélection des lymphocytes capables de reconnaître un déterminant antigénique associé à une molécule HLA, et également l'élimination des lymphocytes autoréactifs (**Abbas et al., 2016**).

IV.5. Processus de génération et sélection des protéines immunogéniques

Les LT sont les cellules de médiation directe de l'immunité cellulaire contre de nombreux antigènes infectieux et tumoraux et un moyen de contrôle de l'induction et de l'amplification de la réponse en anticorps. Cependant, les LT sont incapables de reconnaître et de réagir spécifiquement contre des antigènes isolés ou à l'état natif. Leur activation ne peut avoir lieu que si l'Ag est préalablement capturé, phagocyté, "modifié" et présenté à la surface par les CPAg sous une forme et une taille adaptées, reconnaissables par le TCR (**Roitt et al., 2002a ; Rabhi, 2017**).

IV.5.1. Catégories de peptides immunogènes

Les antigènes soumis au processus de transformation (processing) sont des Ag protéiques. Grâce à ce processus, certains de ces peptides, en raison de leur taille et de leur charge, sont sélectionnés pour servir d'activateurs aux LT.

Parmi les peptides sélectionnés et fixés à la niche des molécules CMH, on distingue les peptides immunogènes exogènes qui sont issus du processing d'Ag phagocytés et dégradés dans les lysosomes et les peptides immunogènes endogènes qui sont issus du clivage de protéines synthétisées (produites de novo) par la cellule présentatrice elle-même et codées par des gènes viraux intégrés dans son génome ou par des gènes propres normalement réprimés (oncogènes) (**Roitt et al., 2002b ; Rabhi, 2017**).

IV.5.2. Génération des peptides immunogènes

Les peptides immunogènes exogènes sont générés dans les phagolysosomes (association du phagosome et de vacuoles contenant des molécules digestives appelées lysosomes) par action de protéases acides, principalement des cathepsines, alors que les peptides immunogènes endogènes sont générés dans le cytosol par action de protéines à activité enzymatique appelées proteasomes codées par des gènes situés sur le chromosome 6 et liés aux CMH

C'est donc dans ce compartiment que prend place l'action des protéases acides dont les cathepsines B, H, L, D, E. cette action sur l'antigène internalisé génère des peptides ayant une taille allant de 12 à 24 Aa, parmi lesquels seront recrutés des peptides immunogènes (**Kindt et al., 2007**).

IV.5.3. Devenir des peptides immunogènes (Fig. 18)

Les peptides endogènes formés dans le cytosol sont fixés par un complexe de deux protéines polymorphes TAP-1 et TAP-2 (Transporter of Antigenic Peptides). Cette fixation permet aux peptides de passer dans le réticulum endoplasmique. Leur charge variable et leur taille relativement stable (de 9 à 15 Aa) facilitent leur transport et leur fixation par les molécules du CMH de classe I. Ces dernières migrent ensuite, via le système de golgi jusqu'à la membrane plasmique pour une présentation aux LT-CD8 (**Abbas et Lichtman, 2009 ; Madden et Gorga, 1991**).

Dans une cellule présentatrice, une fusion lysosome-phagosome met en présence des molécules CMH II et un Ag exogène phagocyté. A ce stade, les peptides générés par le processing de l'Ag, dont la taille varie entre 12 et 30 résidus amino-acyles, peuvent s'associer aux molécules du CMH II. Ensuite, l'ensemble molécules de classe II/peptides gagnent la membrane plasmique pour une présentation aux LT-CD4 (**Stern et Wiley, 1994**) La différence de présentation des peptides endogènes par les molécules du CMH I et des peptides

exogènes par les molécules du CMH II, est en grande partie due à une protéine appelée chaîne invariante sous forme de trimères non covalents, fixée sur les molécules CMH II et à un degré moindre le "passage" de ces molécules dans l'endosome (**Stern et Wiley, 1994 ; Abbas et Lichtman, 2009**).

Si les molécules de classe II se présentent dans le réticulum endoplasmique non associées à la chaîne invariante, elles peuvent fixer des peptides endogènes autologues, suivre la voie d'exocytose jusqu'à la membrane où elles serviraient à activer des LTh auto-réactifs et donner lieu à des réponses auto-immunes

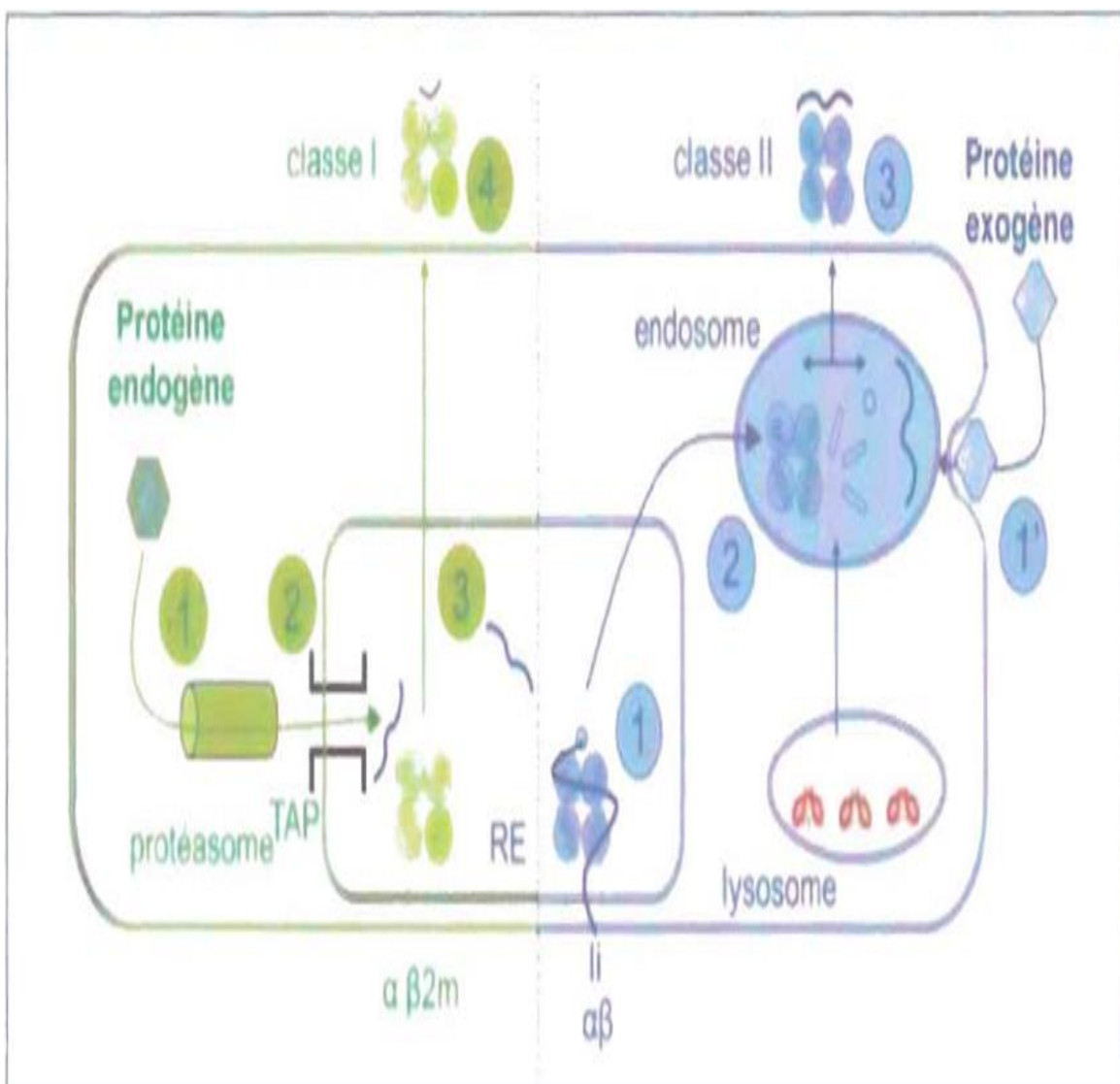


Figure 18 : Transport intracellulaire des molécules HLA-I et HLA-II et association aux peptides (**Klein et Sato, 2000**).

IV.5.4. Liaison des molécules HLA II-peptides endogènes

Les molécules de HLA I-peptides endogènes peuvent être internalisées et englobées dans un endosome où ces peptides sont libérés, et peuvent dès lors se fixer à des molécules II présentes à ce niveau et être réexprimés de nouveau à la membrane pour une présentation à des LT phénotype CD4.

Une autre possibilité impliquerait la liaison des peptides endogènes à la protéine HSP-70 (Heat Shock Protein), le passage de ce complexe dans une endosome libère des peptides qui peuvent se lier à des molécules de classe II et être présentés à des LT phénotype CD4.

Enfin, une hypothèse plus simple consiste à concevoir que les protéines codées par le génome s'organisent en virion qui gagnent la surface cellulaire pour bourgeonner à la membrane et être, pour quelques uns au moins, phagocytés pour suivre la voie d'endocytose générant des peptides exogènes associés aux molécules HLA II pour une présentation aux LT CD4 spécifiques (**Rabhi, 2017**).

2^{ème} CHAPITRE

CHAPITRE 2 : L'AUTO-IMMUNITE ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

I. L'auto-immunité

I.1. Définition

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

Les MAI 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).

I.2. L'auto-immunité physiologique

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les LB et les LT sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les LB, TCR pour les LT). En effet, l'activation et l'expression de ces cellules immunocompétentes est étroitement contrôlées dans les conditions physiologiques. Toutefois, la moindre défaillance des mécanismes de contrôle pourrait être à l'origine de la survenue de manifestations auto-immunes.

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

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 19) (Atouf, 2012).

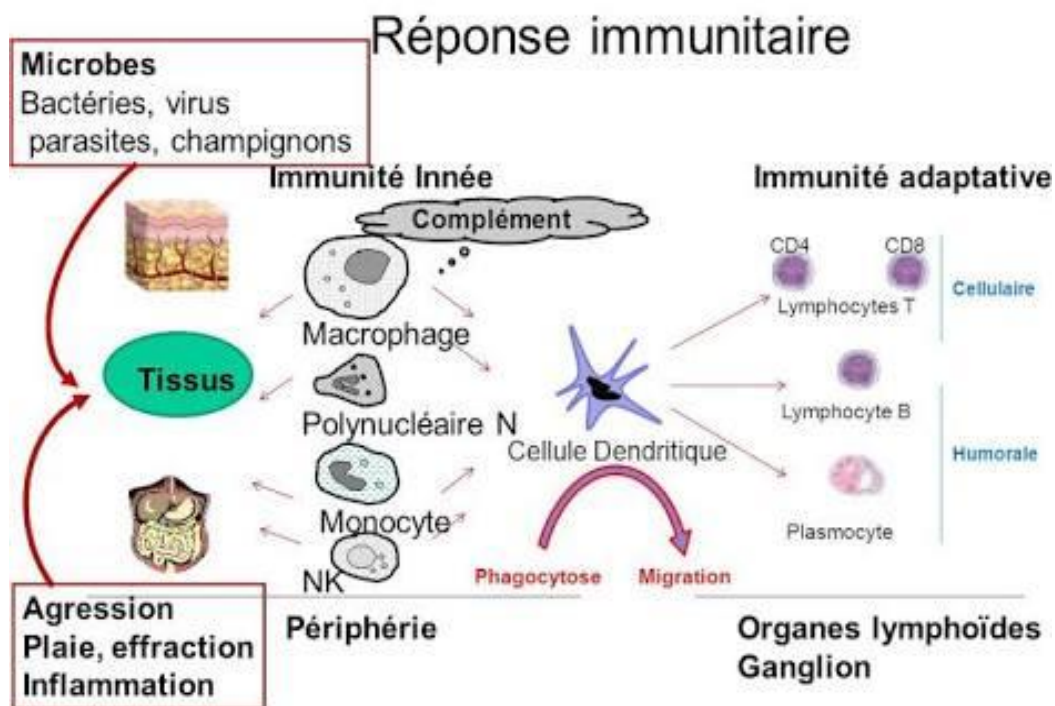


Figure19 : Mécanisme de l'immunité innée et adaptative (Sylvi et Françoise, 2008).

I.3. L'auto-immunité pathologique

L'auto-immunité est un phénomène physiologique, naturel, qui correspond à une tolérance constante du système immunitaire. Mais, lorsque le système de régulation de cette tolérance devient défaillant, il apparaît alors une auto-immunité pathologique, agressive, qui pourrait aboutir au déclenchement d'une MAI, soit par la prolifération de LB auto-agressifs, soit par la prolifération de LT auto-agressifs de forte affinité (Korganow et al., 2002). Ces maladies dépendent de facteurs immunogénétiques et environnementaux (Huck et Zouali, 1996).

La Mimétisme moléculaire : un Ag exogène peut présenter des similitudes de structure avec un Ag du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non- soi et un épitope du soi. Ainsi, des LT reconnaissant un épitope étranger pourront coopérer avec des LB dirigés contre l'épitope commun au soi et a l'Ag exogène, permettant ainsi, aux LB de produire de grandes quantités d'Ac. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité (Pasteur, 1982).

De façon analogue, la modification physique (UV, chaleur) ou chimique (Médicaments) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation (Chantal et al., 2013). L'expression anormale des molécules HLA II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en

expriment pas, peut permettre à des LT ayant échappés à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-Ag. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une MAI, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués. Un défaut de contrôle par des cellules T suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation, comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T suppressives constatés dans certains nombres de MAI (**Achour et al., 2014**).

I.4. Les auto-antigènes

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

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

I.5. Les mécanismes pathologiques des auto-antigènes

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

I.5.1. l'auto-antigène initiateur de la réponse auto-immune

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

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

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

Des CDR3 de séquence identique ont été également identifiés dans les chaînes β du TCR des cellules T CD4⁺ isolées d'individus atteints de la maladie cœliaque (**Prisco, 1997**). Cette démonstration d'une identité structurale entre clones LT spécifiques d'un même auto-antigène, et isolés de différents patients atteints d'une même MAI est un argument majeur en faveur de l'intervention d'un auto-Ag dans l'initiation de la réponse auto-immune. Etant donné le rôle de l'auto-Ag dans la survenue du processus auto-immun, il est logique de penser que des variations dans sa localisation, ses caractéristiques structurales, son niveau et ses

modalités d'expression jouent un rôle essentiel dans sa capacité à activer les LT et LB auto-réactifs (**Darnell, 1996**).

I.5.2. La séquestration des auto-antigènes

I.5.2.1. La séquestration anatomique

Malgré la démonstration de la présence d'une multiplicité d'Ag tissu-spécifiques dans le thymus humain, certains antigènes sont exclusivement exprimés au niveau d'un tissu et ne permettent donc pas la sélection négative des clones T auto-réactifs qui en fin, vont circuler en périphérie. Cette séquestration anatomique d'Ag du soi peut rendre compte de la rupture de la tolérance lorsque ces molécules sont anormalement libérées, apprêtées par les molécules du CMH et présentées aux cellules T auto-réactives, avant d'être passées à la périphérie (**Sebzda, 1999**). C'est le cas des Ag séquestrés (Ags portés par les spermatozoïdes ou le cristallin) dont la libération anormale à l'occasion d'un traumatisme ou d'une infection, peut induire la survenue d'une MAI spécifique d'organe (orchite auto-immune secondaire due à une vasectomie, ophtalmie sympathique consécutive due à une intervention sur l'œil). Par ailleurs, certains syndromes paranéoplasiques neurologiques pourraient relever d'un tel mécanisme en raison de l'expression anormale par les cellules tumorales de l'Ag qui était jusqu'ici ignoré par le système immunitaire avant son expression ectopique (**Darnell, 1996**).

I.5.2.2. La séquestration moléculaire

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

Ce mécanisme aboutit donc à un défaut de tolérance des LT spécifiques d'épitopes sous-dominants ou cryptiques qui gagnent alors la périphérie. Certaines circonstances contribuent à la présentation de déterminants antigéniques cryptiques aux cellules T et par

conséquent, à l'induction d'une réponse auto-immune. Par exemple, lors d'infection virale ou bactérienne, un peptide porté par l'agent pathogène peut être identique structurellement à un épitope cryptique d'un Ag du soi (phénomène de mimétisme moléculaire) qui dans ce contexte, peut devenir immunodominant.

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

I.6. Les auto-anticorps

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

I.6.1. Anticorps anti-nucléaires (AAN)

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

La recherche d'AAN commence par un dépistage suivi d'une analyse pour identifier tout ou partie des Ag reconnus. L'IFI est la technique de choix qui permet d'orienter la caractérisation du type d'auto-Ac présent dans le sérum en fonction de l'aspect d'immunofluorescence observée : les images de fluorescence nucléaire périphérique correspondent en règle à des anti-ADN, de fluorescence nucléaire homogène à des auto-Ac dirigés contre des nucléoprotéines nucléosomes (histones), de fluorescence mouchetée à des Ag nucléaires solubles (**Korganow et al., 2002**).

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

I.6.2. Anticorps anti-phospholipides (APL)

Les APL constituent une famille d'auto-Ac plus hétérogènes puisqu'ils n'ont en commun que de reconnaître un ou plusieurs phospholipides. Ils sont détectés dans différents tests de laboratoire et classés selon leur méthode de détection à savoir, le test de VDRL reconnaissant un phospholipide cardiaque bovin, la mise en évidence par un test fonctionnel d'une activité anticoagulante dans le sérum des patients au départ atteints de lupus érythémateux, d'où un terme initial d'anticoagulant de type lupique des Ac de type IgG, IgM ou IgA détectés par des tests immuno-enzymatiques ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) avec un Ag cardiolipidique (**Korganow et al., 2002**).

Les anti-phospholipides ne réagissent pas uniquement avec les phospholipides mais nécessitent la présence d'un cofacteur et reconnaissent un complexe formé de phospholipides et d'une composante protéique. Les cofacteurs les plus fréquemment cités sont la β 2GPI et la prothrombine, les anticorps anti- β 2GPI sont mesurables en pratique clinique. Les APL (anti-phospholipides) sont fortement associés à des événements thrombotiques récurrents formant le SAPL (syndrome anti-phospholipides) (**Korganow et al., 2002**).

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

I.6.3. Les facteurs rhumatoïdes

Les FR (facteurs rhumatoïdes) sont des auto-Ac dirigés contre le fragment Fc des IgG, ou le plus souvent des isotypes IgM, détectés par les réactions de Latex et de WR. On estime que cette dernière réaction est positive dans 0 à 6% des sérums de sujets normaux et le test au Latex dans 2 à 25%. La prévalence augmente avec l'âge. Des FR de classe IgG sont également détectés chez le sujet sain, d'autres dits agglutinants apparaissent dans 70% des cas de PR de l'adulte mais ce pourcentage augmente avec l'ancienneté de la maladie (30% pour les PR de moins de 6 mois, contre 80% après quelques années d'évolution). Au cours des polyarthrites, la sensibilité du latex est donc d'environ 75 à 80%. Cependant, des FR peuvent être détectés au cours d'autres maladies systémiques, comme au cours du syndrome de Sjögren primitif, du LED, des connectivites mixtes, des sclérodermies. Ils peuvent être retrouvés dans d'autres situations pathologiques : infectieuses chroniques, virales, néoplasiques (**Korganow et al., 2002**).

I.6.4. Autres auto-anticorps

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

I.6.4.1. Les anticorps anti-actine et anti-LKM1

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

I.6.4.2. Les anticorps anti-Filaggrine

Les anticorps APF (Anti-Péri-Nucléaires Filaggrine) et les AKA (Anticorps Anti-Kératine) sont des auto-anticorps détectés dans 35 à 60% des PR pour les AKA et 49% à 87% pour les APF. Leur spécificité est supérieure à 80%, y compris au cours des polyarthrites sans FR. Leur déterminant antigénique est commun : en immunofluorescence les AKA marquent la couche cornée de certains épithéliums et reconnaissent la filigrane épidermique humaine, les APF reconnaissent pour leur part, des protéines apparentées à la profilaggrine des cellules épithéliales (**Korganow et al., 2002**).

I.6.4.3. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA)

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

I.6.4.4. Les anticorps anti-mitochondries

La CBP (Cirrhose Biliaire primitive) n'a pas le monopole des anticorps anti mitochondries. Ce sont les anticorps anti-mitochondries de type II qui sont les plus spécifiques de CBP. L'Ag correspondant est le pyruvate déshydrogénase.

I.6.4.5. Les anticorps anti gliadine

Les Ac anti-gliadine évoquent la maladie cœliaque et la dermatite herpétiforme, les Ac anti-thyroïde la maladie de Basedow qui est caractérisée par des Ac anti-récepteur de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) (**Korganow et al., 2002**). Des anticorps anti-microsomes thyroïdiens (anti-thyroperoxydase) et anti-thyroglobuline sont retrouvés dans les pathologies auto-immunes thyroïdiennes (thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow) (**Korganow et al., 2002**).

I.6.4.5. Les anticorps anti-neurone

Des Ac dirigés contre la myéline ou des structures de la myéline peuvent être retrouvés au cours de polyneuropathies auto-immunes. D'autres auto-anticorps peuvent être mis en évidence dans des manifestations neurologiques paranéoplasiques.

I.7. Les mécanismes dépendant des auto-anticorps

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

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

L'ADCC est principalement médié par les cellules NK et les macrophages, mais aussi par les éosinophiles et neutrophiles. Lorsqu'un Ac est lié à son Ag, une cellule cytotoxique peut le reconnaître via le FcR. La cellule est alors activée et libère des enzymes lytiques, issues des lysosomes ou granules cytoplasmiques, qui induisent une lésion à la membrane de la cellule cible (**Fig. 20**). Du TNF peut également être sécrété et avoir un effet cytotoxique, de même que des perforines par certaines cellules (ex., éosinophile, NK) selon un mécanisme semblable aux LTc (**Rowley et Whittingham, 2015**).

I.8. Les lésions tissulaires d'origine auto-immune et leurs mécanismes

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

I.8.1. Effets lésionnels majeurs des auto-anticorps

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

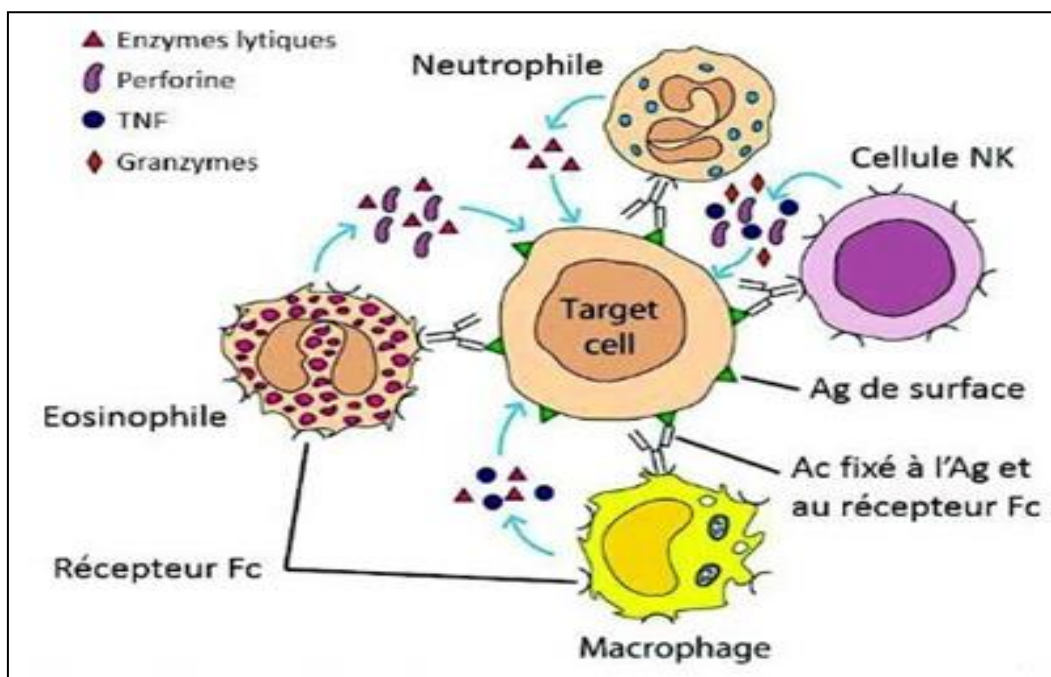


Figure 20: Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (Kindt et al., 2007).

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

- **Cytolyse de la cellule cible:** c'est le cas des anémies hémolytiques où les Ac anti-inflammatoires fixés à la surface des érythrocytes activent le complément via la voie classique, ce qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b9 qui forme des pores dans la membrane du globule rouge et induit la lyse cellulaire (Mouquet, 2005). En outre, l'ADCC constitue un second mécanisme lésionnel de cytolyse directe, exercée par des cellules mononuclées en particulier les cellules NK. Ce mécanisme interviendrait dans la destruction des cardiocytes au cours des myocardites (Anand, 1983).

- **Blocage des molécules ou des sites de fixation des effecteurs:** certains auto-Ac ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'en modifier l'expression ou les fonctions biologiques. La myasthénie en fournit l'illustration la plus éloquent du blocage par des auto-Ac qui modulent l'expression membranaire du récepteur de l'acétylcholine, ce qui altère la transmission neuromusculaire qui caractérise la maladie (Eymard, 1997).

La thyroïdite de Hashimoto illustre également le blocage par des auto-anticorps qui bloquent le récepteur de la TSH et provoquent une inhibition des fonctions thyroïdiennes (Mukhtar, 1975 ; Geenen, 2001).

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

- **Stimulation et modification fonctionnelle:** des auto-Ac sont capables de pénétrer a l'intérieur d'une cellule vivante, d'atteindre leur cibles antigéniques par exemple nucléaires et, ainsi de modifier les fonctions cellulaires C'est le cas des anti-Ac RNP (ribonucléoprotéides) et anti-ADN produits au cours du LED qui participent au dysfonctionnement de certaines catégories cellulaires et donc de certains organes (**Alarcon, 1996a ; Alarcon, 1996b**).

Les différents mécanismes lésionnels dus aux auto-anticorps sont regroupés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 01**) :

I.8.2. les effecteurs lymphocytaires T

Le diabète de type 1 et la sclérose en plaques représentent deux prototypes de MAI médiées par les LT. La première démonstration du caractère auto-immun du diabète type 1 a été fournie par la détection d'auto-Ac dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans dans les sérums d'individus prédiabétiques ou diabétiques. Les modèles de diabète type 1 spontané chez la souris NOD ou chez les rats BB ont toutefois démontré que la destruction des cellules β , caractéristique de la maladie humaine, est dépendante et assurée par les LT, les cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ étant toutes deux nécessaires (**Tisch, 1996**).

La spécificité du diabète type 1 chez l'homme est l'infiltration cellulaire des îlots pancréatiques. Les études immuno-histochimiques ont montré que ces cellules sont majoritairement des LT et, plus particulièrement, des LT $CD8^+$ auxquels s'associent des macrophages et des LB. Le rôle prépondérant des effectue T dans le développement de la maladie est démontré par le fait que les LT purifiés a partir de la rat de souris diabétiques donatrices peuvent transférer le diabète, de manière adoptive, a des souris receveuses

syngéniques et non atteintes, les souris NOD-SCID (Déficit Immunitaire Combiné Sévère), dépourvues de LB et LT, par exemple (Haskins, 1996).

Tableau 1 : Mécanismes lésionnels des auto-anticorps.

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

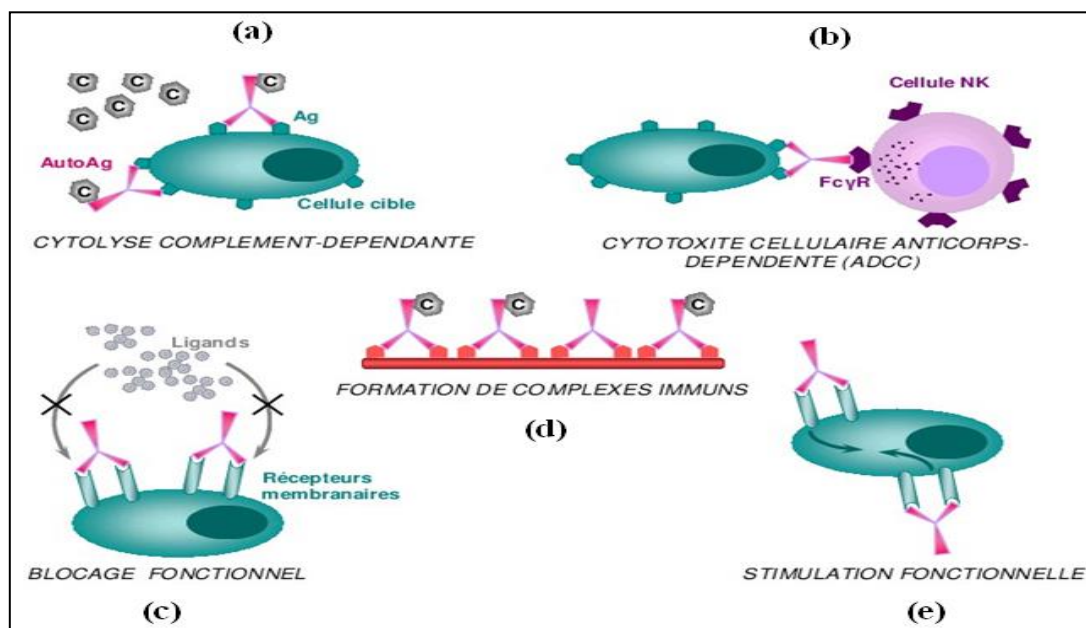


Figure 21 : Exemples de mécanismes lésionnels auto-Acs dépendants (Mouquet, 2005).

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

II. Les maladies auto-immunes

II.1. Définition et généralités

Une MAI est caractérisée par un dysfonctionnement du système immunitaire de l'organisme, entraînant l'attaque par l'organisme de ses propres tissus. Cette réponse, appelée réaction auto-immune, induit des effets néfastes pouvant être constitutifs d'une MAI, dont les symptômes varient en fonction du développement du trouble et de la partie de l'organisme affectée. Cependant, de nombreuses personnes ne produisent que de petites quantités d'auto-Ac, au point que cela n'entraîne pas chez eux l'apparition et l'expression de ce type de maladie.

L'auto-immunité est une anomalie qui résulte donc d'une réponse immunitaire délétère contre les antigènes propres d'un individu. Chez l'homme, ce phénomène apparaît généralement de façon spontanée, sans que l'on puisse savoir quels évènements amorcent cette réponse immunitaire pathogène. Il existe de nombreuses MAI, parmi lesquelles on compte des affections graves, de traitement difficile. Certaines affections peuvent être déclenchées par des agents infectieux comme le rhumatisme articulaire aigu, d'autres impliquent la survenue d'un dérèglement interne du système immunitaire, sans intervention d'agents infectieux, comme les sarcoïdoses ou les atopies (**Tsai et al., 2008**) [9].

II.2. Classification des maladies auto-immunes

On regroupe sous le nom de MAI un ensemble hétérogène de pathologies selon la spécificité d'organes et la non spécificité d'organes (**Tableau 02**).

II.2.1. Maladies spécifiques d'organes

Les MAI spécifiques d'organes sont la conséquence d'une réponse dirigée contre un Ag dont la localisation est restreinte à un organe en particulier. Les cellules de l'organe cible peuvent être lésées directement par des mécanismes humoraux par le biais d'Ac auto-réactifs

ou à médiation cellulaire, en particulier par le biais de LT auto-réactifs (Tsai *et al.*, 2008). C'est le cas d'un grand nombre de MAI, comme par exemple le diabète type I, la myasthénie, les thyroïdites et les pemphigus, caractérisées par une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes exprimés spécifiquement par l'organe cible (Matsumoto *et al.*, 1999).

II.2.2. Maladies non spécifiques d'organes (ou systémiques)

Les MAI systémiques résultent d'une réponse dirigée contre des Ac disséminés dans tout l'organisme. Ces maladies reflètent un déficit général de la régulation de l'immunité qui conduit à des cellules T et à des cellules B hyperactives. Les dommages tissulaires disséminés sont ainsi provoqués par des réponses immunitaires à médiation cellulaire causées par des auto-Ac. La majorité d'entre elles sont cependant causées par le dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux sanguins. C'est l'exemple du LES qui résulte de la production excessive de complexes Ag-Ac et de leur dépôt dans la paroi des vaisseaux sanguins de nombreux autres organes. La pathologie du lupus ainsi que de nombreuses MAI systémiques, est dictée par le ou les sites dans lesquels les complexes immuns se déposent et non par la source de l'Ag (Tsai *et al.*, 2008).

II.3. Exemples de MAI fréquentes

II.3.1. Le diabète insulino-dépendant (type 1)

Le diabète type 1 est une maladie provoquée par une destruction des cellules β pancréatiques, productrices d'insuline associée au système immunitaire.

Historiquement, le diabète type 1 était considéré comme un trouble chez les enfants et les adolescents, mais cette opinion a changé au cours de la dernière décennie, de sorte que l'âge à l'apparition des symptômes n'est plus un facteur restrictif (Atkinson *et al.*, 2014). Son incidence augmente dans le monde depuis plusieurs décennies de façon égale dans tous les groupes d'âge.

En Europe, les augmentations les plus importantes ont été observées chez les enfants de moins de 5 ans (Dabelea 2007 ; Hattersley *et al.*, 2009); en Finlande, en Allemagne et en Norvège, des augmentations annuelles de l'incidence de 2,4%, 2,6% et 3,3% respectivement ont été signalées (Hattersley *et al.*, 2009).

Une caractéristique clé qui distingue le diabète type 1 du diabète type 2 est la présence d'auto-Ac contre les auto-Ag à cellules β (Bingley, 2010). Ces auto-Ac peuvent apparaître dès l'âge de 6 mois, avec un pic d'incidence avant l'âge de 2 ans, en particulier chez les individus

génétiqnement sensibles. Ainsi, ils sont présents des mois jusqu'à des années avant l'apparition des symptômes. En plus d'avoir une valeur diagnostique dans le diabète type 1, les auto-anticorps peuvent aider à identifier les personnes présentant un risque accru de développer la maladie, par la détection chez des parents du premier degré ou dans la population en général (Kent et al., 2005).

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

Maladies auto-immunes		
<i>Non spécifiques d'organe</i>	<i>Spécifiques d'organe et Organe cible</i>	
-Lupus érythémateux disséminé	-Thyroïdites -Maladie de Basedow -Hypoparathyroïdie -Maladie d'Addison -Diabète de type 1 -Certains hypogonadismes	GLANDES ENDOCRINES
-Polyarthrite rhumatoïde	-Anémie de Biermer -Maladie de Crohn	TRACTUS GASTRO-INTESTINAL
-Syndrome de Gougerot-Sjögren	-Myasthénie -Rhumatisme articulaire aigu -Syndrome de Lambert-Eaton	MUSCLE
-Anémies hémolytiques, leucopénies et thrombopénies auto-immunes	-Sclérose en plaques -Syndrome de Guillain-Barré	SYSTEME NERVEAUX
-Sclérodermie	-Syndrome de Goodspature	REIN
-Dermatomyosite, polymyosite	-Pemphigus -Maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques -Vitiligo -Pelade -Psoriasis	PEAU
	-Hépatites aiguës -Hépatites chroniques actives -Cirrhose biliaire primitive	FOIE
	-Ophtalmies sympathiques -Uvéites	ŒIL
	-Certaines stérilités	SPERMATOZOIDES

II.3.2. La thyroïdite d'Hashimoto

Appelée également maladie de Hashimoto, c'est l'une des causes les plus fréquentes de l'augmentation du volume de la thyroïde, autrement dit goitres, évoluant généralement vers une hypothyroïdie : une thyroïdite lymphocytaire chronique, due à une inflammation qui fait entrer en jeu les substances synthétisées par les lymphocytes. Il s'agit d'Ac qui sont potentiellement toxiques pour la glande thyroïde qui sous l'effet conjugué de l'œdème lié à l'inflammation et de la difficulté à produire une quantité suffisante d'hormones thyroïdiennes, elle augmente de volume et devient goitreuse, alors que s'installe progressivement une hypothyroïdie (**Schlienger, 1998 ; Marieb, 1999**).

Le plus souvent asymptomatique, cette thyroïdite est certainement la maladie thyroïdienne la plus fréquemment rencontrée ou ignorée en clinique. Lorsqu'elle est symptomatique, cette affection prédomine chez la femme d'âge moyen. Dans la phase initiale, le patient peut présenter un goitre de type diffus, parfois asymétrique, indolore, de consistance élastique ou ferme (**Leclere et al., 1992**).

Considérée initialement comme rare, la thyroïdite de Hashimoto ayant la forme typique des thyroïdites lymphocytaires chroniques, est devenue ces dernières années très fréquente à l'échelle mondiale. Elle survient classiquement chez une femme d'âge moyen entre 30 et 60 ans, présentant un goitre très ferme, et touche 9 femmes pour 1 homme. Elle est volontiers associée à certains groupes HLA : DR3 dans sa forme atrophique, DR5 dans sa forme avec goitre. Chez l'enfant et l'adolescent surtout, cette forme de thyroïdite représente l'étiologie la plus fréquente de goitre sporadique depuis que le déficit en iode a disparu (**Leger, 2001**).

II.3.3. La polyarthrite rhumatoïde

La PR est une MAI inflammatoire chronique qui touche les articulations. Elle touche environ 0,5% de la population mondiale avec notamment une plus forte prévalence en Amérique du Nord et en Europe allant de 0,5% à 1,1% (**Kalla et Tikly, 2003 ; Alamanos et Drosos, 2005**). Ses principaux symptômes sont la douleur, la raideur et le gonflement des articulations. Cette inflammation des articulations peut conduire à la déformation, la destruction du cartilage et de l'os, ce qui rend cette maladie très handicapante (**Wilder, 1996**).

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, car elle touche la synoviale, membrane qui recouvre la totalité des articulations, et même si elle engage peu

le pronostic vital, elle reste grave sur le plan fonctionnel. Elle touche entre 0,5 et 1% de la Population adulte dans la plupart des populations considérées (autour de 200 000 personnes diagnostiquées en France) **Silman et Marc, 1993 ; Carmona et al., 2002**).

Chez les Indiens d'Amérique du Nord, sa prévalence est fortement augmentée, où elle peut atteindre 5%. La PR peut survenir à n'importe quel âge, mais apparaît surtout entre 35 et 55 ans avec un pic aux alentours de 45 ans. Elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (**Kwoh et al., 1996 ; Arend, 2001**).

La PR est également une maladie systémique, c'est-à-dire qu'il existe des manifestations extra-articulaires qui peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations s'observent surtout lors de PR sévères avec des FR à titre élevé. On peut citer:

- Les nodules rhumatoïdes qui sont présents chez 20% des patients et siègent surtout aux coudes, sur le dos des mains et sur les tendons d'Achille.

- Le syndrome sec qui associe xérostomie, sécheresse buccale, xérophtalmie et sécheresse lacrymale, à la polyarthrite.

- Les manifestations nerveuses.

- Les manifestations cutanées comme les nodules rhumatoïdes et les lésions de vascularités qui peuvent s'observer principalement au cours de polyarthrites sévères.

- Les manifestations oculaires.

- Les manifestations cardiovasculaires comme la péricardite (**Smolen et Steiner, 2001**).

II.3.4. Lupus érythémateux systémique

Le LES est classiquement considéré comme le prototype d'une MAI systémique. Il s'agit d'une maladie non spécifique d'organe, à la physiopathologie complexe, incomplètement comprise, se traduisant sur le plan clinique par des phénotypes divers et des manifestations cliniques très polymorphes (**Lim et al., 2014 ; Somers et al., 2014**). On considère qu'il s'agit d'une maladie rare, touchant préférentiellement la femme jeune en âge de procréer et évoluant par poussées (**Mills, 1994**), dont la prévalence en France est estimée à 47 cas pour 100 000, ce qui est un peu inférieur à ce qui a été enregistré aux états unis (**Lim et al., 2014 ; Somers et al., 2014**).

Le pronostic du lupus est lié à la nature des lésions viscérales, atteintes rénale, neurologique et vasculaire au premier plan (**Ruiz-Irastorza et al., 2001**). Bien que polymorphe, on distingue deux types de tableau clinique : les formes bénignes et les formes fréquentes cutané-articulaires dont l'aspect le plus typique est celui d'un érythème du visage d'aspect maculeux ou maculo-papuleux avec une topographie en vesperilio ou masque de loup (**Piette et al., 2003**).

L'atteinte rénale constitue, quant à elle, un facteur pronostique majeur du LES, qui est généralement révélée par analyse histologique de la ponction ou biopsie rénale, permettant d'observer dans la grande majorité des cas une atteinte glomérulaire. Par ailleurs, les formes neuropsychiatriques du LES correspondent à de nombreux symptômes (neurologiques, psychiatriques) survenant chez le patient lépreux, où l'ensemble du système nerveux, central et périphérique peut être atteint et l'imagerie par résonance magnétique peut être d'une aide diagnostique précieuse (**Piette et al., 2003**):

III. Facteurs favorisant les maladies auto-immunes

III.1. Facteurs génétiques

La conjonction de certains facteurs d'environnement et de certains gènes rend le développement de la maladie possible, sans qu'il y ait pour autant de dysfonctionnement au niveau génétique sans anomalie de gène : on transmet un facteur de risque, pas une maladie. L'association entre certains génotypes du CMH et certaines MAI n'est pas fortuite, puisque la réponse auto-immune met en jeu des LT auto-réactifs dont le récepteur pour l'Ag reconnaît des peptides complexés aux molécules de CMH. L'association HLA-MAI peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière de certains allèles HLA à présenter certains auto-Ag aux LT (**Servettaz, 2018**).

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

III.2. Facteurs environnementaux

L'implication de facteurs environnementaux dans la survenue des MAI est suspectée sur la constatation que l'incidence des MAI n'est pas la même chez les jumeaux monozygotes et est dépendante de la localisation géographique des malades et de leur mode de vie. Le rôle

d'agents infectieux a été suspecté en particulier sur des différences de profils sérologiques entre malades et témoins (c'est le cas dans l'association sclérose en plaques et virus d'Epstein-Barr), et sur la détection du génome de différents virus au sein des lésions (Servettaz, 2018).

III.3. Facteurs endogènes

III.3.1. Mimétisme moléculaire

Des similarités de structure entre des protéines provenant de μ -organismes et celles du soi peuvent être à l'origine d'une réaction auto-immune. Un peptide du soi, présent en faible concentration est dépourvu d'accès à des cellules présentatrices d'antigènes peut être l'objet d'une réaction croisée avec un peptide microbien de structure analogue (Tableau 3). Ainsi, lors d'une infection systémique, ces réactions croisées vont provoquer l'expansion des populations de LT spécifiques qui peuvent alors reconnaître le peptide du soi si la situation locale comme une lésion tissulaire permet la présentation de ce peptide et l'accès des LT aux tissus. Ce processus appelé mimétisme moléculaire intervient activement dans l'expression des pathologies d'origine immunitaire (Chapel et al., 2004).

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

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

III.3.2. Inflammation chronique

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

III.3.3. Hormones

Il existe des différences liées au sexe dans la survenue de certaines pathologies du système immunitaire. Ainsi, l'incidence des MAI est plus forte chez les femmes que chez les hommes, suggérant que les hormones sexuelles comme les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, pourraient intervenir dans le contrôle de l'auto-immunité (**Guery et al., 2004**). Cependant, le sex-ratio (**Tableau 4**) et l'âge de début sont variables d'une maladie à l'autre : il existe ainsi des formes à début pédiatriques et des formes dites «à début tardif» [10]. D'autre part, il a été rapporté qu'à partir de la puberté, le taux élevé d'œstrogène chez la femme inhibe l'expression d'AIRE (Auto-Immune Regulator) dans le thymus, augmentant la susceptibilité aux MAI [11].

III.3.4. Cytokines

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

Les cytokines participent au maintien de la tolérance immunitaire périphérique entre différents types de cellules immunocompétentes. Elles sont impliquées dans le développement, la régulation et la fonction des cellules immunes, et jouent un rôle important dans la pathogenèse des MAI (**Falcone et Sarvetnick, 1999 ; Ferrari-Lacraz, 2004**).

Tableau 4 : Prévalence des principales maladies auto-immunes en France [10].

Pathologies	Prévalence (/100 000)	Sex-ratio (F/H)
Thyroïdite de Hashimoto	1 000-1500	10:01
Maladie de Basedow	500-1 500	07:01
Maladie cœliaque	500-1 000	2-3:1
Polyarthrite rhumatoïde	300-800	04:01
Diabète de type 1	200-300	01:01
Sclérose en plaques	50-120	03:01
Lupus systémique	40-50	09:01
Sclérodermie systémique	15-25	04:01
Artérite à cellules géantes	50	2-3:1
Syndrome de Sjögren	15	09:01
Cirrhose biliaire primitive	15	09:01
Maladie d'Addison	15	02:01
Maladie de Behçet	05	0,75:1
Myopathies inflammatoires	06	1-2:1
Myasthénie	05	03:01
Granulomatose avec polyangéite	02	0,75:1
Polyangéite microscopique	02	02:01
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	01	0,6:1
Syndrome de Goodpasture	< 01	01:02

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

III.4. Facteurs exogènes (Tableau 5).

III.4.1. Virus

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

III.4.2. Bactéries

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

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

III.4.3. Médicaments (Tableau 6)

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

Les statines sont des agents pro-apoptotiques puissants qui augmenteraient l'apoptose cellulaire et libèrent l'antigène nucléaire dans la circulation. Cela induit la production d'auto Ac pathogènes (**Van-Heyningen, 2005**). De plus, le rôle des statines dans l'induction d'une réponse de stress réticulaire endoplasmique avec une régulation excessive associée des

principales expressions complexes histocompatibilité-1 et de la présentation par les fibres musculaires a également été signalé (**Needham et Fabian, 2007**).

III.4.4. Rayons UV

Il est bien connu que l'exposition aux rayons ultraviolets peut provoquer des inflammations cutanées et même parfois des atteintes systémiques chez les patients atteints de LED. Les rayons UV aggravent vraisemblablement des phénomènes auto-immuns préexistants et ne sont probablement pas des agents étiologiques véritables. Ils pourraient amplifier les symptômes du LED par plusieurs mécanismes tels que la libération de radicaux libres qui modifient la structure des antigènes du soi et augmentent donc leur immunogénicité. De manière plus subtile, les UV peuvent également entraîner l'apoptose des cellules cutanées, ce qui s'accompagne de l'expression à la surface cellulaire d'auto-antigènes lupiques associés à la sensibilité (**Chapel et al., 2004**).

Tableau 5 : Principaux agents exogènes incriminés dans la survenue des MAI [10].

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

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

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

III.5. Transplantation

Le système immunitaire a mis au point des mécanismes élaborés et efficaces pour lutter contre les agents étrangers. Ces mécanismes sont également impliqués dans le rejet des organes transplantés, qui sont reconnus comme étrangers par le système immunitaire du receveur [12].

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

Enfin, le rejet chronique survient habituellement des mois ou des années après la transplantation d'organes ou de tissus. Divers mécanismes impliquant une inflammation chronique, des réactions immunitaires humorales et cellulaires jouent un rôle essentiel dans l'immuno-pathogenèse du rejet chronique [13].

CONCLUSION

Conclusion

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

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

La prévalence de l'auto-immunité tend à être plus élevée dans les pays développés, et est probable qu'elle soit également plus élevée dans les pays industrialisés occidentaux et ceux en voie de développement. En Algérie, bien que l'examen de la littérature scientifique montre que peu de données épidémiologiques sur les MAI sont disponibles, il semble que leur incidence augmente en même temps que le modèle d'organisation sociale et économique se développe.

Il existe de nombreuses maladies auto-immunes dont le nombre n'a cessé de croître depuis les années 70. On compte en effet, selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), des dizaines de maladies et syndromes auto-immunitaires, et on estime aujourd'hui que 5 à 8% de la population mondiale est touchée par une maladie auto-immune. Parmi les maladies auto-immunes les plus fréquemment rencontrées chez les deux sexes, à travers le monde, est le diabète de type 1 dont 80% des cas concernent des femmes. En deuxième position, viennent les thyroïdites auto-immunes dont la morbidité est élevée chez les enfants et les adolescents ; 6 à 10% des adultes en souffrent.

Comme dans la plupart des maladies chroniques complexes, des facteurs génétiques et environnementaux interviennent de manière critique dans la genèse des MAI. En plus, de nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'induction de l'auto-immunité avec preuves à l'appui pour chacun de ces mécanismes, y compris la libération d'antigènes séquestrés, le mimétisme moléculaire, l'expression inappropriée de molécules de classe II du CMH sur les cellules, ce qui traduit le fait que plusieurs voies différentes conduisent à des réactions d'auto-immunité.

Le traitement actuel des MAI n'est pas satisfaisant. Les deux stratégies thérapeutiques existantes reposent sur la suppression de la réaction immunitaire inappropriée ou sur la substitution de la fonction de l'organe lésé. Ces traitements palliatifs ayant pour but de réduire les symptômes, incluent principalement les immunosuppresseurs, la thymectomie et la plasmaphérèse dans le cas des maladies impliquant des complexes immuns. L'utilisation de cytokines comme l'agent bloquant TNF- α a donné des résultats significatifs dans le contrôle de certains MAI telles que la PR, la maladie de Crohn et le psoriasis.

RÉSUMÉS

Résumé

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une réponse immune contre les composants naturels de l'organisme lui-même (cellules, organes et tissus), anormalement considéré comme étranger.

Les maladies auto-immunes classées en deux groupes : les maladies spécifiques d'organes et non spécifiques d'organes (systémiques) sont considérées actuellement la troisième cause de morbidité et de mortalité aussi bien dans les pays développés que dans les pays sous-développés.

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

Les thérapeutiques actuelles des MAI ne sont pas curatives. Mais l'avancement des techniques de dépistage et de traitement de ces maladies au cours des dernières années démontrent une volonté réelle du monde scientifique de s'attaquer aux mécanismes précoces incriminés dans l'induction de l'auto-immunité et les anomalies qui en résultent.

Mot clés : Système immunitaire ; Auto-antigènes, Auto-anticorps ; Maladies auto-immunes.

Abstract

Autoimmune diseases are the result of an immune response against the natural components of the body itself (cells, organs and tissues), abnormally considered foreign. Autoimmune diseases classified into two groups: specific diseases of organs and non-specific diseases of organs (systemic) are currently considered the third cause of morbidity and mortality in both developed and underdeveloped countries. There are a range of environmental factors (infections, drugs, UV rays, etc.) and host-related genetic factors that have a crucial impact on early autoimmunity programming. It is therefore important to identify these factors and to know more about their mechanisms of action. Current MAI therapies are not curative. But the advances in screening and treatment techniques for these diseases over the past few years have demonstrated a real will in the scientific world to tackle the early mechanisms implicated in the induction of auto-immunity and the resulting abnormalities.

Key words : Autoimmune system , Auto-antigens, Auto-antibodies, Autoimmune diseases.

ملخص

أمراض المناعة الذاتية هي نتيجة إستجابة مناعية ضد المكونات الطبيعية للجسم نفسه خلايا وحدات، أعضاء و أنسجة، التي تعتبره وبصورة غير طبيعية على انه غريب المصدر. وتعتبر أمراض المناعة الذاتية المصنفة في مجموعتين: الأمراض المحددة للأعضاء وغير المحددة للأعضاء (في الوقت الحاضر السبب الثالث للاعتلال والوفيات في البلدان المتقدمة وكذلك في البلدان المتخلفة. هناك سلسلة من العوامل البيئية لها تأثير تحديدا على البرمجة المبكرة للمناعة الذاتية. ومن المهم بعد ذلك تحديد هذه العوامل ومعرفة المزيد عنها إن العلاجات الحالية للأمراض الذاتية ليست شفاوية. غير أن التقدم في تقنيات الانتقاء ومعالجة هذه الأمراض خلال السنوات الاخيرة يبرهن إرادة حقيقية من الجماهير العلمية للحد من الأليات المبكرة المتدخللة في حدوث المناعة الذاتية والطفرة الناتجة عنها.

الكلمات المفتاحية: الجهاز المناعي, مولد ضد ذاتي, جسم مضاد ذاتي, أمراض المناعة الذاتية.

GLOSSAIRE

Glossaire

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

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

Epitope: Est le déterminant antigénique qui permet au paratope de le reconnaître et de déterminer s'il s'agit ou non d'un agent extérieur qui nécessite une réaction immunitaire.

La dermatomyosite : est une maladie caractérisée par l'inflammation de certaines zones de la peau (derme) et de certains muscles. Elle se manifeste par une éruption et des rougeurs (souvent au niveau du visage), et par une faiblesse et des douleurs dans les muscles.

L'Auto-Immune RE gulator : (AIRE) est un facteur de transcription exprimé dans le noyau des cellules épithéliales thymiques situées dans le thymus. Il joue un rôle essentiel dans la tolérance immunitaire en gouvernant l'expression d'ARN ectopiques par ces cellules thymiques et est donc indispensable à la sélection négative des lymphocytes T auto-réactifs.

La polydipsie est un symptôme caractérisé par une sensation de soif permanente et intense. Celle-ci est responsable d'une consommation excessive de liquides.

La polymyosite : est une **maladie rare caractérisée par une inflammation musculaire** dont les causes sont inconnues à ce jour. Elle peut affecter de nombreux muscles au sein de l'organisme, dont ceux de l'appareil locomoteur, du système respiratoire et de la sphère ORL.

La polyphagie se traduit par une faim disproportionnée, qui ne s'atténue pas malgré une prise alimentaire conséquente : la sensation de satiété n'est jamais atteinte

La polyurie : est un symptôme ou une maladie caractérisée par des urines abondantes, fréquemment rencontrée dans le cas du diabète insipide et du diabète sucré.

La rubéole : (ou 3^e maladie) est une maladie virale épidémique, d'incubation voisine de 13 à 20 jours. C'est une maladie généralement bénigne qui touche essentiellement les enfants mais qui peut provoquer de graves malformations congénitales lorsque les femmes sont infectées au début de leur grossesse.

La sclérodermie est une maladie caractérisée avant tout par le durcissement de la peau, Il existe plusieurs formes de sclérodermie : soit la maladie ne touche que certains endroits de la peau (elle est localisée), soit elle n'est pas circonscrite et atteint également les organes internes, qui subissent un durcissement similaire à celui de la peau.

L'athérosclérose : est une maladie artérielle chronique caractérisée par des dépôts de lipides dans les artères. L'artériosclérose correspond au vieillissement des artères.

La thymectomie : est l'ablation chirurgicale du thymus, pour traiter le plus souvent un thymome ou une myasthénie. Elle relève du domaine de la chirurgie thoracique.

La thyroperoxydase : (TPO), également appelée peroxydase thyroïdienne ou thyroïde peroxydase, est une oxydoréductase qui catalyse la première étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes à partir de la tyrosine, un acide aminé protéinogène. Chez l'Homme, elle est codée par le gène TPO.

Le cytomégalo virus (ou CMV) : est un virus responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues. Son caractère pathogène survient surtout chez des patients dont les défenses immunitaires ont été affaiblies, tels ceux traités par immunosuppresseurs, atteints par le sida, et les fœtus.

Les leucotriènes : sont des lipides, appartenant à la famille des eicosanoïdes. Ils sont le produit de l'action de lipoxygénases sur l'acide arachidonique, l'EPA ou bien encore l'acide dihomogamma-linolénique. Seule la 5-lipoxygénase permet la synthèse des leucotriènes.

La plasmaphérèse : séparation du plasma (partie liquide) et des éléments figurés (globules et plaquettes) du sang. Ces derniers sont ensuite injectés sans le plasma, qui est remplacé par un autre plasma humain ou par un plasma artificiel.

Les prostaglandines : sont des métabolites de l'acide arachidonique, obtenues à partir de phospholipides membranaires par action de phospholipases (plusieurs sous-types existants).

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

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

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

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S., Masson P.L. (2016). Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 5^{ème} édition française, Elsevier Masson, 328 pages.)

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

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

Alamanos Y., Drosos A.A. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev,* 4(3): 130-6.

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

Alarcon S D., RuizA A., Llorente L. (1996) b. Broken dogma: penetration of autoantibodies into living cells. *Immunol Today* 17, 163-164.

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

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

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

Arend W. P. (2001).The innate immune system in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum;* 44: 2224-34.

Atkinson M. A., Eisenbarth G. S., Michels A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet;* 383(9911), 69–82.

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.

Aubert J. D., Sauty A. (2004). Les chémokines jouent un rôle dans les phénomènes de rejet de greffon pulmonaire. *Rev. Mal. Respir.* **21** : 5S13-5S21.

-B-

Bach J.F., Chatenoud L. (2002). Immunologie. Médecine-sciences Flammarion. 4^{ème} édition. 369.

Baud L. (1992). Médiateurs : Aspects moléculaires et physiopathologiques, édition Pradel, Paris, 345 pages.

Benoît M, Desnues B, Mege JL. (2008). Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol*; **181** : 3733–9.

Benzair A.B. (2013). Immunologie : Les connaissances de bases, 4ème Réimpression, OPU, 244 pages.

Bingley PJ. (2010). Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*; **95**: 25–33.

Bjorkman P.J., Parhan P. (1990). Structure, fonction and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Biochem* ;**59** :253-288

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

Burmester G.R., Pezzuto A., Ulrichs T., Aicher A., VanEndert P. (2005). Atlas de poche d'immunologie : Bases, analyses biologiques, pathologies. *Médecine Sciences Publications*, 2^{ème} édition, 321 pages).

-C-

Calvi L. M., Adams G. B., Weibrecht K. W., Weber J. M., Olson D. P., Knight M. C., et al., (2003). Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* **425**, 841-846.

Cairns J. A, Walls A. F. (1996). Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J. Immunol.*, **156**, 275-283

Carmona L., Villaverde V., Hernandez-Garcia C., Ballina J., Gabriel R., Laffon A (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* **41**:8895.

Cassatella M. A. (1995). The production of cytokines by polymorpho nuclear neutrophils. *Immunol Today*; **16**: 21-6.

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

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

Chatenoud L., Bach J.F. (2012). *Immunologie. 6^{ème} Édition, Médecine Sciences Publications / Lavoisier, 469 pages.*

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

-D-

Dabelea D. (2009). The accelerating epidemic of childhood diabetes. *Lancet*; **373**: 1999–2000.

Dabelea D., Bell RA., D'Agostino RB Jr., et al. (2007). Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*; **297**: 2716–24.

Daniels T. R., Martinez-Maza O., Penichet M. L. (2012) : Animal models for IgE-mediated cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* ; **61(9)**:1535-46.

Darnell R. (1996). Le rôle de l'auto antigène dans les maladies auto-immunes: Etude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. *Immunologie. Thèse de doctorat. Université de Rouen, France ; 328page.*

Dawicki W., Marshall J. S. (2007). New and emerging roles for mast cells in host defence. *CurrOp in Immunol* ; **19** : 31-8.

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

Dumas A., Pouliot M. (2009). Le neutrophile : ennemi ou ami ? *Médecine/sciences*, **25(8-9)**, 699–704.

-E-

Espinosa E., Chillet P. (2006). Immunologie, édition Ellipses, Paris, 675 pages.

Eymard B., Chillet P. (1997). Autoimmune myasthenia: recent physiopathological data. *Presse Med* **26**, 872-879.

-F-

Falcone M., Sarvetnick N. (1999) : Cytokines that relate autoimmune responses. *Curr Opin Immunol* ; 11 : 670-6.

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

Frippiat J. P. (2013). Contribution of the urodeleamphibian *Pleurodeles waltl* to the analysis of spaceflight-associated immune system deregulation. *Mol. Immunol.*, **56** : 434-441.

-G-

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

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

Gordon S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*; **3** : 23–35

Gueguinou N., Huin-Schohn C., Bascove M., Bueb J. L., Tschirhart E., Legrand-Frossi C., Frippiat J. P. (2009). Could spaceflight-associated immune system weakening preclude the expansion of human presence beyond Earth's orbit? *J Leukoc Biol* **86**, 1027-1038.

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

Guillermou D. (2001). Mécanisme de l'immunité Ellipses, 96 pages.

-H-

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

Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue KC. (2009). The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*; 10 (suppl 12): 33–42.44.

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

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

Hurst S. M., McLoughlin R. M., Monslow J., Owens S., Morgan L., Fuller GM., et al. (2002). Secretion of oncostatin M by infiltrating neutrophils: regulation of IL-6 and chemokine expression in human mesothelial cells. *J Immunol* ; **169** : 5244-51.

-J-

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

John S. G., Thorn J., Sobonya R. (2014) : Statins as a Potential Risk Factor for Autoimmune Diseases. *American Journal of Therapeutics* ; 21 : e94–e96.

-K-

Kalla A.A., Tikly M. (2003). Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; **17(5)**: 863-75.

Kent S.C., Chen Y., Bregoli L, et al. (2005). Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature*; **435**: 224–28.

Kimzey S. L., Johnson P. C., Ritzman S. E., Mengel C. E. (1976). Hematology and immunology studies: the second manned Skylab mission. *Aviat Space Environ Med* **47**, 383-390.

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

Klein J., Sato A. (2000) .the HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* ; **343** :702-709.

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

Kwoh C.K., Venglish C., Lynn A.H., Whitley D.M., Young E., Chakravarti A. (1996). Age, sex, and the familial risk of rheumatoid arthritis. *Am J Epidemiology*; **144**: 15-24.

-L-

Layland L. E., Wagner H., da Costa C. U. (2005). Lack of antigen-specific Th1 responseal tersgranuloma formation and composition in *Schistosomamansoni*-infected MyD88^{-/-} mice. *Eur J Immunol*; **35** : 3248-57.

Le Borgne M., Dubois B., Kaiserlian D. (2007). Cellules dendritiques des muqueuses de la peau. *Med Sci*; **23** : 819-25.

Leclere J., Orgiazzi J., Rousset B, et al. (1992). La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la pratique clinique paris 6^{ème}: Expansion Scientifique Française, 573 pages.

Leger A. (2001). Pathologie thyroïdienne : diagnostic & traitement. 4^{ème} édition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris : 225 pages.

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

Lim S.S., Bayakly A.R., Helmick C.G., Gordon C, Easley K.A., Drenkard C. (2014). The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus, 2002–2004 : The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol*; **66**: 357–68.

Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. (2008). LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. **42**, 145–51.

Lydyard P., Whelan A., Fanger M. (2002). L'essentiel en immunologie. Berti. 384 pages.

-M-

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

Madden D.R., Gorga J.C., Strmingr J.L., Wiley D.C.(1991) . The structure of HLA-B27 reveals nonamer self-peptides bound in an extended conformation. *Nature* ;**353** :321-325

Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*; **25** : 677–86.

Marieb N. (1999). Anatomie et physiologie humaines. Traduction de la 4^{ème} édition américaine. Canada: Editions du Renouveau pédagogique Inc. 1194 pages.

Mercier F. E., Ragu C., Scadden D. T. (2012). The bone marrow at the crossroads of blood and immunity. *Nat Rev Immunol* **12**, 49-60

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

Matsuuchi L., Gold M.R., Travis.A., Grosschedl R., Franco A., et Kelly R.B.(1992).the membrane IgM –associated proteinsMB-1and Ig –beta are sufficient to promote surface expression of a partially functional B-cell antigen receptor in a nonlymphoid cell line.*proc Nati .Acad Sci U.S. a* ;**89** :3404-3408

Mercier F. E., Ragu C., Scadden D. T. (2012). The bone marrow at the crossroads of blood and immunity. *Nat Rev Immunol* **12**, 49-60.

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

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

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

Mukhtar E D., Smith B R., Pyle G A., Hall R., Vice P. (1975). Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine, and antithyroid drugs. *Lancet* **1**, 713-715.

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

Murakami M., Bingham C. O., Matsumoto R., Austen K. F., Arm J. P. (1995). IgE-dependent activation of cytokine-primed mouse culture mast cells induces a delayed phase of prostaglandin D2 generation via prostaglandin synthase-2. *J. Immunol.*, **155**, 4445-4453.

Murphy W. J., Keller J. R., Harrison C. L., Young H. A., Longo D. L. (1992). Interleukin-2-activated natural killer cells can support hematopoiesis in vitro and promote marrow engraftment in vivo. *Blood* ; **80** : 670-7.

- N-

Narni-Mancinelli É., Ugolini S, Vivier E. (2013). Les cellules natural killer. *Méd sciences* ; **29** : 389–395.

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

- O-

Oksenberg J., Panzara M., Begovich A., Mitchell D., Erlich H., Murray R., Sherritt M. et al (1993). Le rôle de l'auto antigène dans les maladies auto-immunes: Etude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. *Immunologie*. Thèse de doctorat. Université de Rouen, Français ; 328page.

- P-

Pamer E., Cresswell P. (1998). Mechanisms of MHC class I restricted antigen processing *Annu Rev Immunol* ; **16** :323-358

Parhan P. (2003). Le système immunitaire De Boeck, 407 pages.

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

Pellefigues C., Charles N. (2013) : The deleterious role of basophils in systemic lupus erythematosus. *CurrOp in Immunol* ; **25** :704-11.

Piette J.C., Amoura Z., Frances C. (2003). Systemic lupus erythematosus. Antiphospholipid syndrome. *Rev Prat* ; **53**:2175-82.

Prisco A., Troncone R., Mazzarella G., Gianfrani C., Auricchio S., Even J., Guardiola J. et al (1997). Le rôle de l'auto antigène dans les maladies auto-immunes: Etude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. *Immunologie*. Thèse de doctorat. Université de Rouen, France ; 328page.

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

-R-

Rabhi H. (2017). Manuel d'immunologie. 5^{ème} édition, OPU, 182 pages.

Renoux M. (1997). Les mastocytes Origine, cytologie, localisation et variétés, propriétés. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique ; **37(4)**, 465–478.

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

Roitt I., Brostoff J., Male D. (2002) b. Immunologie: Immunité antivirale. 3^{ème} édition De Boeck, Traduction de la 6^{ème} édition anglaise par Pierre L. Masson, Bruxelles, 480 pages.

Rosenberg H. F., Dyer K. D., Domachowske J. B. (2009). Respiratory viruses and eosinophils: exploring the connections. Antiviral Res ; **83** : 1-9.

Rothenberg EV. (2014). Transcriptional control of early T and B cell developmental choices. *Annu. Rev. Immunol* **32**, 283–3

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

Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Castellino G., Hughes G.R. (2001). Systemic lupus erythematosus. *Lancet*; **357**:1027-32.

-S-

Sanhadji K. (2015). Immunobiology: The Immune System in Health and Disease: Les maladies auto-immunes ou l'auto-destruction de l'organisme, 5th (Fifth) Edition, le soir d'Alger

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

Saxena R., Pan G., Dohm E. D., McDonald J. M. (2011). Modeled microgravity and hindlimb unloading sensitize osteoclast precursors to RANKL-mediated osteoclastogenesis. *J Bone Miner Metab* **29**, 111-122.

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

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

Sebzda E. Mariathasan S. Ohteki T. Jones R. Bachmann M. Ohashi P(1999) : le rôle de l'auto antigène dans les maladies auto-immunes: Etude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. Immunologie. Thèse de doctorat. Université de Rouen, Français ; 328page.

Segura É., Amigorena S. (2014). Les cellules dendritiques inflammatoires. Med Sci; **30** : 67-8

Servettaz A., Lelièvre J-D., Sibilia J. (2018) : Immunopathologie. Ed Elsevier-Masson ; 360p.

Sievanen H. (2010). Immobilization and bone structure in humans. Arch Biochem Biophys **503**, 146-152.

Silman A.J., Marc H. (1993). Epidemiology of the rheumatic diseases .Oxford University press 504 pages.

Smolen J.S., Steiner G. (2001). Rheumatoid arthritis is more than cytokines: autoimmunity and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum; **44**: 2218-20.

Somers E.C., Marder W., Cagnoli P., Lewis E.E., DeGuire P., Gordon C., et al. (2014). Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus : the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ ; **66**: 369–78.

Stern L.J.,Wiley D.C.(1994).Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins.structure ;**2** :245-251

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

Sylvie F., Françoise J. (2008). Immunité vaccination. **37** :111.

-T-

Tisch R., McDevitt H. (1996). Insulin-dependent diabetes mellitus. Cell 85, 291-297.

Travers P., Walport M., Shlomchik M., Janeway C. (2001). Immunobiology: The Immune System in Health and Disease: 5th (Fifth) Edition. *Paperback.,884 pages.*

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

-V-

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

Van-Heyningen C. (2005) : Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem.*;42 (part 5):402–404.

Vivier E., Raulet D. H., Moretta A., Caligiuri M. A., Zitvogel L., Lanier L. L. (2011) : Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science ; 331* : 44-9.

-W-

Walzer T., Vivier E. (2011). G-protein-coupled receptors in control of natural killer cell migration. *Trends Immunol ; 32* : 486-92.

Wang L. D., Wagers A. J. (2011). Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* **12**, 643-655.

Weller S., Descatoire M. (2015). Les lymphocytes B IgM+IgD+CD27+chez l'homme. *Méd sciences, 31(6-7), 647–653*

Wilder R.L. (1996). Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl; 44: 10-2.*

Witko-Sarsat V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L. (2000). Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest ; 80* : 617-53

-Y-

Yoon J., Ponikau J. U., Lawrence C. B., Kita H. (2008) : Innate antifungal immunity of human eosinophils mediated by a beta 2 integrin, CD11b. *J Immunol ; 181* : 2907-15.

-Z-

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

Zinkernagel R., Hengartner H. (2001) .le rôle de l'auto antigène dans les maladies auto-immunes: Etude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. Immunologie. Thèse de doctorat. Université de Rouen, Français.328page.

Les sites web

[1]. Maladies auto-immunes : <https://www.egora.fr/conseil-patients/maladies-auto-immunes/essentiel>

[2]. **Risque élevé d'infarctus dans les maladies auto-immunes :**
<https://www.planetesante.ch/Magazine/Cardiovasculaire/Infarctus-du-myocarde/Risque-eleve-d-infarctus-dans-les-maladies-auto-immunes>

[3] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medcine-immunite2723/>

[4] **Teuku F. (2009).** Monocytes. <https://tfakhrizalspd.wordpress.com/category/biologi-ok/page/2/>

[5] **Anonyme**2 Células dendríticas Definición. <https://www.educandose.com/celulas-dendriticas/>

[6] **Léontine R. (2014).** La Granulopoïèse Origine Structure Fonctions Répartition. <https://slideplayer.fr/slide/1553323/>

[7] **Lamb P. (2017).** Mastocyte entraînant la dégranulation des amines vasoactives. https://fr.123rf.com/photo_59219653_allerg%C3%A8ne-li%C3%A9-%C3%A0-l-ige-sp%C3%A9cifique-de-l-allerg%C3%A8ne-sur-un-mastocyte-entra%C3%A9nant-la-d%C3%A9granulation-des-amines-va.html

[8] **Eliane R. (2016).** Système HLA, présentation de l'antigène et réponse immunitaire. <https://slideplayer.fr/slide/9488571>

[9] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaire/r%20actions-allergiques-et-autres-troubles-d%20hypersensibilité%20maladies-auto-immunes>.

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

[11] **Agathe M. (2016)** : Les œstrogènes favorisent le développement des maladies auto-immunes. <https://www.topsante.com/medecine/maladies-genetiques/autres-maladies-rares/les-oestrogenes-favorisent-le-developpement-des-maladies-auto-immunes-611275> (consulté le 11 mai 2016).

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

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