

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 DE GUELMA  
FACULTE DES SCIENCES ET DE L'INGENIERIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire  
Option : Immunologie approfondie

---

**Thème : Le stress oxydant et le diabète auto-immun**

---

Présenté par : MAHDJOUB Hanane  
MAGHMOULI Salima

Membre de jury :

Présidente :	Dr. BENDJEDDOU Dalila (M.C A)	Université de Guelma
Examineur :	Dr. SOUIKI Lynda (MC. B)	Université de Guelma
Encadreur :	M <sup>r</sup> DJEKOUN Mohamed (M A. A)	Université de Guelma

Session de juin 2010

**Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le  
Très Miséricordieux**

**Merci Dieu tout puissant, qui nous a honoré  
d'être parmi ceux qui savent lire et écrire, et  
qui a guidé notre pas sur le chemin de la  
science.**

**Nous l'implorons de nous éclairer et de nous  
guider sur le chemin.....**

Produced with Scantopdf

## REMERCIEMENT

*Tout 'abord, Nous voudrions adresser nos sincères remerciements et notre gratitude la plus profonde à notre promoteur Mr : Djakoun. M pour son aide inestimable et son soutien scientifique et moral tout long du travail pour l'accomplissement de cette thèse.*

*A M<sup>me</sup> Bendjeddou D, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider ce jury, à M<sup>me</sup> Souiki L, qui a accepté d'examiner notre travail, une immense reconnaissance.*

*Aussi un grand remerciement aux enseignants de département de la BIOLOGIE à l'université 8 mai 1945 de GUELMA de nous avoir transmis leurs savoirs le long de notre cycle universitaire.*

*Ainsi qu'à toutes les personnes qui nous ont aidés de près et de loin à la réalisation de ce travail.*

# Sommaire

**Remerciement**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures et des tableaux**

**Introduction**

## **Chapitre I : stress oxydant et pathologies humaines**

1. Définition du stress oxydant .....	3
2. Origine du stress oxydant .....	3
2.1 Les radicaux libres .....	4
2.1.1. Définition .....	4
2.1.2. Les radicaux libres dans les systèmes biologiques .....	5
2.1.3. Sources des radicaux libres .....	8
2.1.3.1. Sources exogènes .....	8
2.1.3.2. Sources endogènes .....	9
2.1.4. Rôle physiologique des espèces réactives de l'oxygène .....	11
2.1.5. Cibles biologiques des ERO .....	11
2.2. Mécanismes antioxydants .....	14
2.2.1. Les antioxydants enzymatiques .....	14
2.2.2. Les antioxydants non enzymatiques .....	15
3. Les maladies liées au stress oxydant .....	17
4. Diabète .....	18
4.1. Définition du diabète sucré .....	18
4.2. Classification du diabète sucré .....	19
4.2.1. Le diabète de type 1 .....	21
4.2.2. Le diabète de type 2 .....	21

## **Chapitre II : Auto-immunité**

1. Définition .....	22
2. Classification des maladies auto immune .....	22

2.1. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes .....	22
2.2. Les maladies auto-immunes systémiques .....	22
3. L'auto-immunité physiologique .....	23
4. Mécanismes de la tolérance au soi.....	23
4.1. Mécanisme de la tolérance des cellules T .....	24
4.1.1. La tolérance centrale des lymphocytes T .....	24
4.1.2. La tolérance périphérique des lymphocytes T .....	25
4.2. Tolérance des lymphocytes B .....	27
4.2.1. La tolérance centrale .....	27
4.2.2. La tolérance périphérique .....	27
5. Mécanismes de la rupture de la tolérance au soi .....	28
5.1. Rôle de l'activation par l'auto-antigène .....	29
5.2. Activation des cellules T auto-réactives .....	29
5.2.1. L'inflammation de l'organe cible .....	29
5.2.2. Mimétisme moléculaire .....	29
5.2.3. Superantigènes et autres activateurs extrinsèques .....	30
5.3. L'activation des cellules B auto-réactives .....	30
5.4. La régulation déficiente médiée par les cellules T régulatrices (Treg).....	30
5.5. Intervention des cytokines.....	30
6. Mécanismes immunitaires effecteurs des maladies auto-immunes.....	31
6.1 Mécanismes à médiation humorale .....	31
6.1.1 Cytotoxicité due aux auto-anticorps .....	31
6.1.2 Auto-anticorps anti-récepteurs .....	31
6.1.3. Auto anticorps dirigés contre des auto- antigènes solubles .....	31
6.1.4. Complexes immuns mettant en jeu l'interaction d'un auto-anticorp avec un auto-antigène.....	32
6.2. Mécanismes à médiation cellulaire .....	32
6.2.1, Lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs .....	32
6.2.2. L'hypersensibilité retardée .....	32
7. Etiologie des maladies auto-immunes .....	33
7.1. Les facteurs génétiques .....	33
7.2. Les facteurs de l'environnement .....	34

## Chapitre III : Diabète de type 1 et le stress oxydant

1. Définition.....	36
2. Les Formes de diabète de type 1 .....	36
3. L'histoire naturelle du diabète de type 1 .....	37
4. Étiologie du diabète de type 1 .....	39
4.1 Génétique du diabète de type 1 .....	39
4.2 Les facteurs de l'environnement .....	40
5. Les modèles expérimentaux de diabète de type 1 .....	41
6. Les mécanismes effecteurs de la lésion des cellules $\beta$ par les ERO .....	41
6.1. Anomalies de la sélection du répertoire T.....	43
6.1.1. Altération du répertoire affectant la sélection positive .....	43
6.1.2. Défaut de sélection négative .....	43
6.1.3. L'architecture du stroma thymique .....	43
6.1.4. Défaut d'apoptose.....	44
6.2. Anomalies de présentation de l'antigène .....	44
6.3. Anomalies des cellules régulatrices .....	46
6.4. Anomalies du tissu cible .....	47
7. Marqueurs immunologiques du diabète de type 1 .....	48
7.1 Marqueurs humoraux .....	48
7.2 Marqueurs cellulaires .....	49
8. La toxicité du glucose .....	49
8.1 Production accrue de dérivés actifs de l'oxygène au cours du diabète .....	49
8.2 Altération des défenses anti-oxydantes au cours du diabète.....	50
9. Les complications associées au diabète.....	51
<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>
<b>Bibliographie</b>	
<b>Résumés</b>	

# Liste des Abréviations

- **Ac** : anticorp.
- **ADA** : l'Association Américaine du Diabète.
- **ADCC** : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.
- **ADN** : acide désoxyribonucléique.
- **Ag** : antigène.
- **AGE**: advanced glycation end products.
- **AGPI**: acides gras polyinsaturés.
- **AIRE**: Autoimmune Regulator.
- **APECED**: Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy.
- **ATP** : Adénosine Tri Phosphate.
- **BB** : bio-breeding
- **CAT** : catalase.
- **CI** : Complex Immun.
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- **CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigène.
- **CTLA-4** : l'Antigène des Lymphocyte T Cytotoxique4.
- **C<sup>u+2</sup>** : le Cuivre.
- **DC**: Dendritic Cell.
- **DID** : Diabète InsulinoDépendant.
- **ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène.
- **Fas** : récepteur de la mort cellulaire.
- **FasL**: Ligand de Fas.
- **FC** : Fragment Cristallisable.
- **FOXP3**: Facteur de transcriptionforkhead 3.
- **GAD** : Décarboxylase de l'Acide Glutamique.
- **GADA** : Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique.
- **GSH-Px** : Glutathion peroxydase.
- **GSH** ; Glutathion réduit.
- **HLA** : Human Leucocyte Antigen.
- **HO<sub>2</sub><sup>o</sup>** : Radical perhydroxyle.

- **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'Hydrogène.
- **HOCL** : l'acide hypochloreux.
- **IA<sub>2</sub>** : anti-islet-cell antigen 2.
- **ICA** : Anticorps Anti-îlots de Langerhan .
- **ICAM-1** : Intercellular Adhesion Molecule 1.
- **IFN $\gamma$**  : Interféron  $\gamma$ .
- **IgM** : Immunoglobuline M.
- **IL** : Interleukine.
- **LADA** : Latent Autoimmune Diabetes of the Adult.
- **LB** : Lymphocyte B.
- **LED** : Lupus Erythémateux Disséminé.
- **LFA-1** Lymphocyte Function-associated Antigen-1.
- **LPS** : Lipopolysaccharide.
- **LT** : Lymphocyte T.
- **MAI** : Maladie Auto-Immunes.
- **MPO** : Myéloperoxydase.
- **NADP<sup>+</sup>** : Nicotinamide-adénine-dinucléotide.
- **NADPH** : Nicotinamide-adénine-dinucléotide phosphate réduit.
- **NF-kB** : Nuclear Factor-kappa B.
- **NK** : Natural Killer.
- **NO** : Monoxyde d'azote.
- **NOD** : Non obese diabetic.
- **<sup>1</sup>O<sub>2</sub>** : Oxygène singlet.
- **O<sub>2</sub><sup>•-</sup>** : Radical superoxyde.
- **OH** : Radical hydroxyle.
- **8-OH-dG** : 8-Hydroxy-désoxyguanosine.
- **ONOOH** : Nitroperoxyde.
- **ONOO<sup>-</sup>** : Peroxynitrite.
- **R** : Radical acide gras.
- **RL** : Radical libre.
- **RO<sup>•</sup>** : Radical alkoxyde.
- **RO<sub>2</sub>** : Radical peroxyde.

- **SI** : Système Immunitaire.
- **SOD** : SuperOxyde-Dismutases.
- **TCR** : Récepteur d'antigène des lymphocytes T.
- **TGF- $\beta$**  : Transforming Growth Factor- $\beta$ .
- **TH** T Helper.
- **TIL** : lymphocytes infiltrant la tumeur.
- **TNF** : Facteur Nécrosant des Tumeurs .
- **Treg** : Lymphocyte T CD4+ CD25+ régulateur.
- **VCAM-1** : Vascular Cell Adhesion Molecule.
- **VEGF** : Vascular endothelial growth factor.
- **VEB** : Virus d'Epstein-Barr.
- **VIH** : Virus de l' Immunodéficience Humain.
- **XDH** : Xanthine Déshydrogénase.
- **XO** : Xanthine Oxydase.

Produced with ScanTOPDF

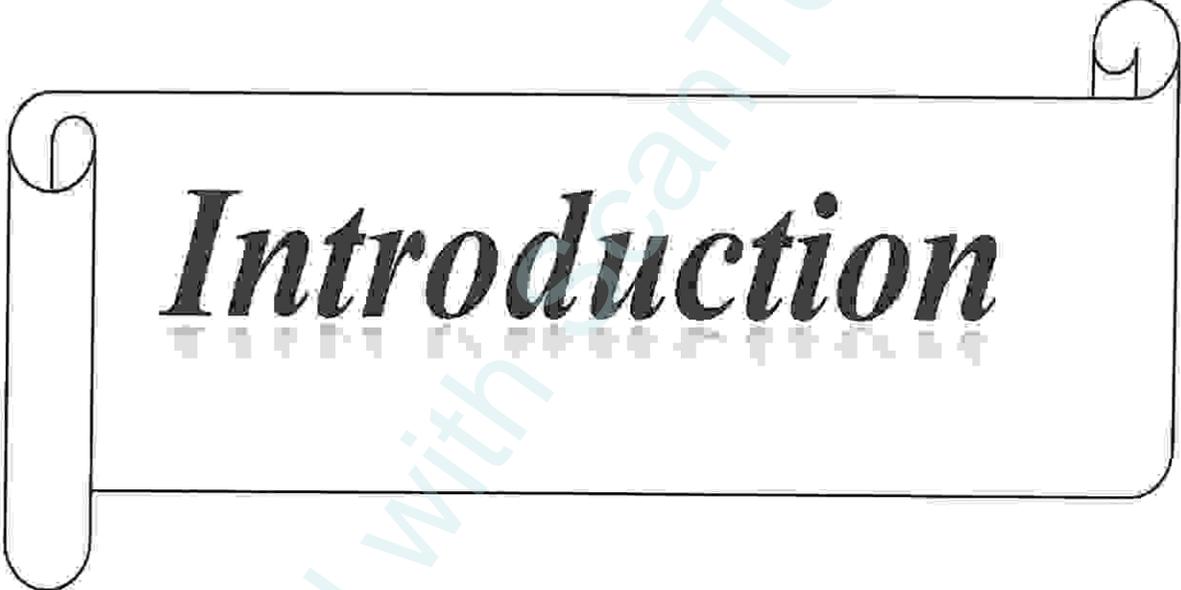
# LISTE DES FIGURES

Figures	Titres	Pages
Figure 01	Facteurs intervenant dans l'équilibre de la balance anti/pro-oxydante	04
Figure 02	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie	07
Figure 03	Génération d'oxydants réactifs par les neutrophiles	11
Figure 04	Lésions de l'ADN formées suite à un stress oxydant	12
Figure 05	Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	13
Figure 06	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques	14
Figure 07	Rôle de l'insuline sécrété par le pancréas	19
Figure 08	Devenir des thymocytes en fonction de l'affinité de leur TCR pour le complexe CMH-peptide	25
Figure 9	Suppression des réponses immunitaires par les lymphocytes T	26
Figure 10	Mort des lymphocytes T induite par activation	27
Figure 11	Tolérance centrale des lymphocytes B Immatures	28
Figure 12	Tolérance périphérique des lymphocytes B	28
Figure 13	Mécanismes des lésions tissulaires provoquées par les LT	33
Figure 14	Histoire naturelle du diabète de type 1	38
Figure 15	L'insulite, marqueur histologique du diabète de type 1.	38
Figure 16	La position 57 de la chaîne $\beta$ d'HLA-DQ est liée à la prédisposition au diabète sucré insulindépendant	40
Figure 17	Hypothèses physiopathologiques de l'auto-immunité dans le diabète de type 1	42
Figure 18	Mécanisme d'activation de NF- $\kappa$ B médiée par les ERO	45

## LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Titres	Pages
Tableau 01	Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant	06
Tableau 02	Principales sources des radicaux libres	08
Tableau 03	Antioxydants endogènes	15
Tableau 04	Antioxydants exogènes	16
Tableau 05	Classification étiologique du diabète sucré selon ADA	20

Produced with ScanTopdf



# *Introduction*

Produced with ScantOPDF

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », qui de nos jours, jugé, comme une situation physiologique impliquée dans la plupart des maladies humaines.

L'oxygène est indispensable à la vie des cellules aérobies. Cependant, les espèces réactives de l'oxygène générées par le métabolisme oxydatif, lors d'un stress oxydant, sont considérées comme un poison de l'organisme.

L'évolution des connaissances scientifiques sur le phénomène du stress oxydant, nous a renseignés davantage sur l'effet délétère des radicaux libres sur les cellules. En effet, la complexité de ce phénomène et son implication dans de nombreuses voies pathologiques explique l'intérêt et le nombre des recherches. ✖

Le diabète constitue un exemple de maladies associées au stress oxydant, aussi bien de type 1 que de type 2. Sa prévalence à travers le monde, et ses complications s'ajoutent à la nouvelle notion du stress oxydant et constituent un sujet d'actualité.

En effet, le système immunitaire est constitué d'un ensemble de mécanismes qui protègent notre organisme contre les maladies et les infections. Mais dans le cas d'une maladie auto-immune, le système attaque par erreur l'organisme. Dans les pays industrialisés, les maladies auto-immunes représentent la troisième cause de mortalité

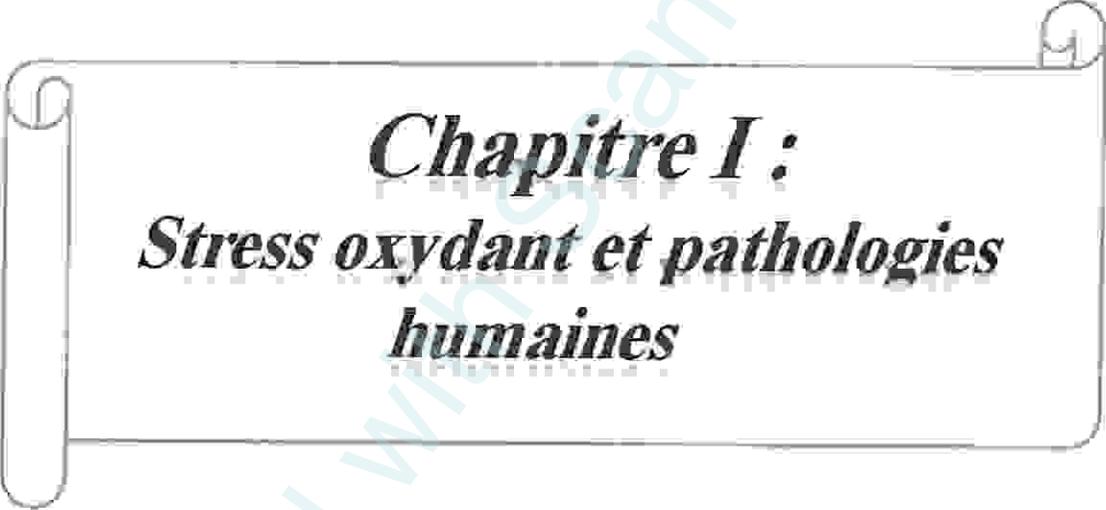
Ce n'est que de manière récente, au cours des années 1980, que le diabète de type 1 a été reconnu comme une maladie auto-immune, lorsque Bottazzo et Doniach découvrent dans le sérum de patients atteints, la présence d'auto-anticorps spécifiques des cellules  $\beta$  insulinosécrétrices des îlots de Langerhans.

Il existe une abondante littérature montrant l'intervention des radicaux libres dans la destruction auto-immune des cellules bêta dans le diabète de type 1. Cette association pose plusieurs types de problèmes :

- Quel serait le mécanisme immunologique par lequel le stress oxydant entraîne une atteinte spécifique des cellules  $\beta$  du pancréas ?
- les variations pathologiques de la glycémie interviendraient-elles sur Le stress oxydant?

Dans ce contexte nous allons tenter d'approfondir nos connaissances sur le stress oxydant et les radicaux libres. Dans un premier lieu, nous avons évoqué des pathologies impliquant le stress oxydant, puis nous nous sommes concentré sur le cas particulier du diabète de type 1. Ensuite, nous avons détaillé les différents mécanismes qui maintiennent la tolérance aux antigènes du soi et comment les défaillances de chacun de ces mécanismes provoque une auto-immunité. Enfin, nous nous sommes intéressé aux effets du stress oxydant sur le développement du diabète de type 1.

Notre manuscrit est structuré en trois chapitres. Il est initié par un chapitre relatif au stress oxydant, le deuxième chapitre apporte les informations concernant l'auto-immunité. Le dernier chapitre de cette revue bibliographique définit les mécanismes d'action du stress oxydant qui sont impliqués dans la pathologie de diabète de type 1.



***Chapitre I :***  
***Stress oxydant et pathologies***  
***humaines***

Produced with ScantPDF

### 1. Définition :

La conséquence des effets nocifs des radicaux libres (RL) et des métabolites réactifs est dite « stress oxydant ». Ce terme est défini initialement comme étant « un déséquilibre profond de la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants en faveur des premiers » (Baskin et *al.*, 1994 ; Jenkins, 2007). Cette définition ne signale aucun effet délétère d'un tel changement sur la fonction des tissus et n'indique pas l'origine de ce déséquilibre s'il est dû à une augmentation de la production des oxydants ou à une diminution de la capacité réductrice des tissus (Kehrer, 1993; Barouki, 2006). D'autres chercheurs ont dit que le stress oxydant désigne un état caractérisé par une augmentation de la génération des ROS (reactive oxygen species) en ajoutant que ce terme est synonyme du dommage (Kehrer, 1993).

Selon les points de vue actuels, le stress oxydant peut être défini comme étant « un déséquilibre entre la production et l'élimination des métabolites réactifs de l'oxygène (O<sub>2</sub>) et du nitrogène en faveur de leur production conduisant à des dommages potentiels (Zdenka Durackova, 2008) et à des dégâts cellulaires irréversibles (Pincemall et *al.*, 1999 ; Abuja et *al.*, 2001) ».

### 2. Origine du stress oxydant :

Les RL sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à doses raisonnables. Dans Les circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, un état de « stress oxydant » est signalé (Favier, 2003) qui peut provenir soit :

- D'une production endogène massive des radicaux libres.
- D'une défaillance du système antioxydant (Fig. 01).

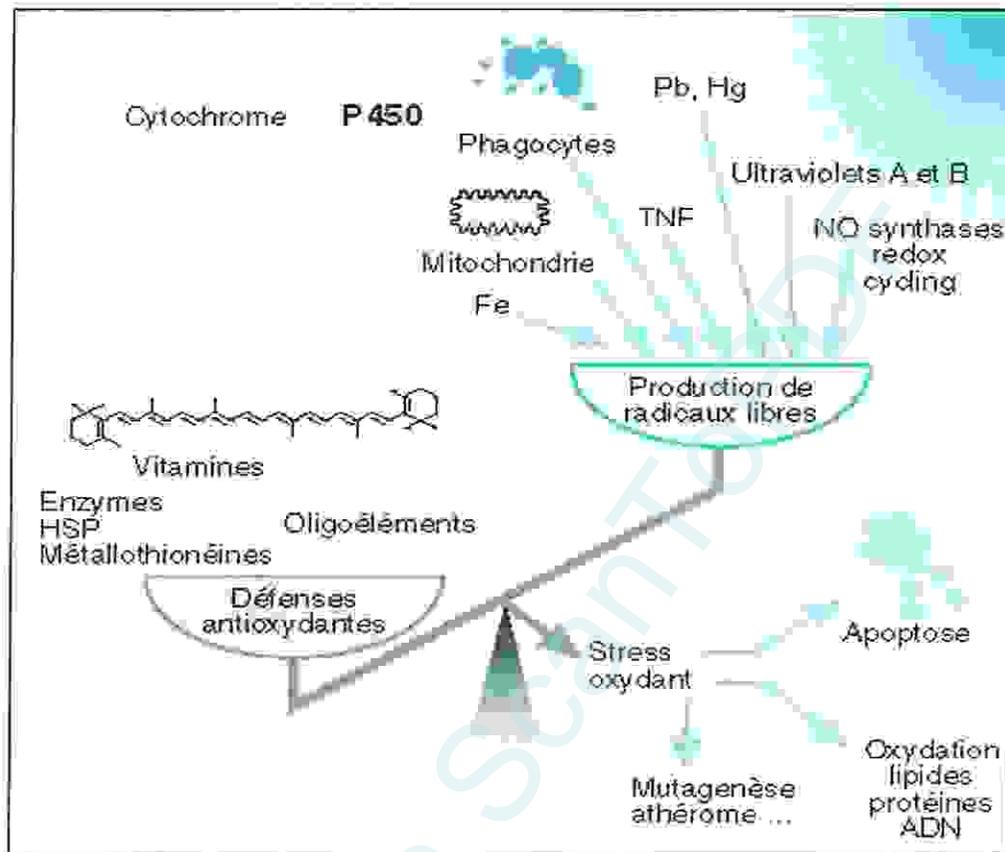


Figure 01 : Facteurs intervenant dans l'équilibre de la balance anti/pro-oxydants (Favier, 1997).

### 2.1. Les radicaux libres :

Dans notre corps, la majorité des électrons(e) existent par paires. Les électrons appariés sont tout à fait stables.

Mais en 1930, la chimie fut bouleversée par la découverte que certaines molécules et certains atomes possédaient des électrons célibataires, les rendent fortement instable et réactive [1].

#### 2.1.1. Définition :

Un groupe de termes est utilisé dans la littérature scientifique pour désigner les radicaux libres : oxyradicaux, radicaux libres de l'oxygène (Kehrer, 1993) et oxydants en raison de leur haute réactivité qui leur permet de gagner un électron à partir d'autres composés en causant leur oxydation (Durackova, 2008), ainsi que d'autres nominations.

Les RL sont des espèces chimiques indépendantes (Kehrer, 1993), atome, molécules ou leurs fragments (Durackova, 2008) possédant un ou plusieurs électrons non apparié (célibataires) sur l'orbitale externe. (Kehrer, 1993 ; Delatter, 2005 ; Durackova, 2008). Le champ magnétique créé par sa rotation, ou spin, n'est donc pas compensé par la rotation en sens inverse d'un électron apparié (Soares, 2005 ; Benaraba, 2007).

Cette propriété lui confère une réactivité importante ; les RL réagissent avec différentes molécules, dont les composés cellulaires : lipides, protéines et acides nucléiques (Benaraba, 2007), pour capter ou céder leurs électrons, créant ainsi de nouveaux radicaux en initiant des réactions en cascade (Gardès, 2006). Cette réactivité des radicaux de l'oxygène ne doit pas non plus être exagérée car elle est très variable selon la nature du radical (Soares, 2005), et la durée de vie qui est extrêmement brève, de quelques fractions de seconde (Chatenoud et al., 2008).

L'existence des RL primaires qui dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron, et d'autres radicaux secondaires formés par la réaction des radicaux primaires sur les composés biochimique de la cellule, ainsi que des espèces non radicalaires dérivé de l'oxygène, et douées d'une réactivité semblable, impose la notion des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Baskin et al., 1994), pour désigner l'ensemble des entité possédant toutes au moins un atome d'oxygène qui leur confère un critère défini d'être chimiquement réactif (Gardès, 2006). En conséquence, tous les radicaux oxygénés sont des ERO, mais tous les ERO ne sont pas des radicaux (Bertrand, 2008).

Les Espèces Réactives de l'Azote (ERA) possédant à la fois des capacités oxydantes et nitrifiantes, devraient plutôt être dénommées Espèces Réactives de l'Oxygène et de l'Azote (Halliwell, 2006).

### 2.1.2. Les radicaux libres dans les systèmes biologiques :

Si l'oxygène tient un rôle fondamental dans la biologie des organismes vivants, c'est notamment en raison des propriétés physico-chimiques exceptionnelles de cette molécule, et à sa potentialité à entrer dans de nombreuses voies métaboliques. Parmi ces voies, certaines sont impliqués dans la genèse d'espèces radicalaires (Bertrand, 2008).

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer trois groupes : Les radicaux primaires, les radicaux secondaires et d'autres espèces dérivées de l'oxygène (Favier, 2003). Les principaux ERO rencontrés en biologie sont montrés dans le tableau 01.

**Tableau 01 :** Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant (Delattre et *al.*, 2005).

Radicaux libres primaires	Dérivés oxygénés non radicalaires
$O_2^{\circ-}$ = Radical superoxyde	$^1O_2$ = Oxygène singlet
$HO_2^{\circ}$ = Radical perhydroxyle	$H_2O_2$ = Peroxyde d'hydrogène
$^{\circ}OH$ = Radical hydroxyle	$ONOOH$ = Nitroperoxyde
$RO_2^{\circ}$ = Radical peroxyde	$ONOO^{\cdot}$ = Peroxynitrite
$RO^{\circ}$ = Radical alcoxyle	
$NO^{\circ}$ = monoxyde d'azote	

✓ **Les radicaux primaires :**

Constituent un ensemble restreint de composés radicalaires, directement dérivées de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^{\circ}$ ), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote ( $NO^{\circ}$ ) (Darley-Usmar, 1995).

✓ **Les radicaux secondaires :**

Les radicaux secondaires se forment par réaction des radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Contrairement aux ERO primaires, produites de façon régulière et en quantité importante par les cellules, les ERO secondaires sont seulement formées dans des conditions particulières (Bertrand, 2008).

✓ **D'autres espèces dérivées de l'oxygène :**

Dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singlet  $^1O_2$ , le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou le nitroperoxyde ( $ONOOH$ ), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de certains radicaux (Delattre et *al.*, 2005).

Considéré comme étant le chef de file des espèces oxygénées réactives, l'anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ ) va déclencher une cascade de réaction de réduction monovalente

aboutissant à la formation des différents types de radicaux libres (Zarrouki, 2007). (Koechlin, 2006) (Fig. 02).

Il peut être réduit en présence d'hydrogène et transformé en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), c'est la réaction de dismutation catalysée par le superoxyde dismutase (SOD) (Carol Deby, 2008).

En effet,  $H_2O_2$  a des propriétés oxydantes faibles et  $O_2^{\bullet-}$  semble encore moins toxique, mais dont la toxicité provient du fait qu'ils peuvent donner naissance à des composés plus réactif (Chatenoud et al., 2008).

L' $O_2^{\bullet-}$  réagit avec le  $NO^{\bullet}$  pour former l'anion peroxyntrite ( $ONOO^{\bullet}$ ). Celui-ci peut nitrer des protéines au niveau des résidus tyrosines ou engendrer un radical nitrite  $NO_2^{\bullet}$  (Gardès A, 2006) et par cette voie, le radical hydroxyle ( $OH^{\bullet}$ ) espèce plus réactive (Deby, 2008).

Par ailleurs, l' $H_2O_2$  qui n'est pas un radical libre, a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. Il peut engendrer le radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$  très agressif, cette réaction est catalysée par la présence de métaux de transition comme le cuivre ( $Cu^{+2}$ ) et le fer ( $Fe^1$ ). (Gardès, 2006). En présence d'ion  $Cl^-$ , l' $H_2O_2$  forme l'acide hypochloreux ( $HOCl$ ), cette réaction est catalysée par la Myéloperoxydase (MPO) (Koechlin, 2006).

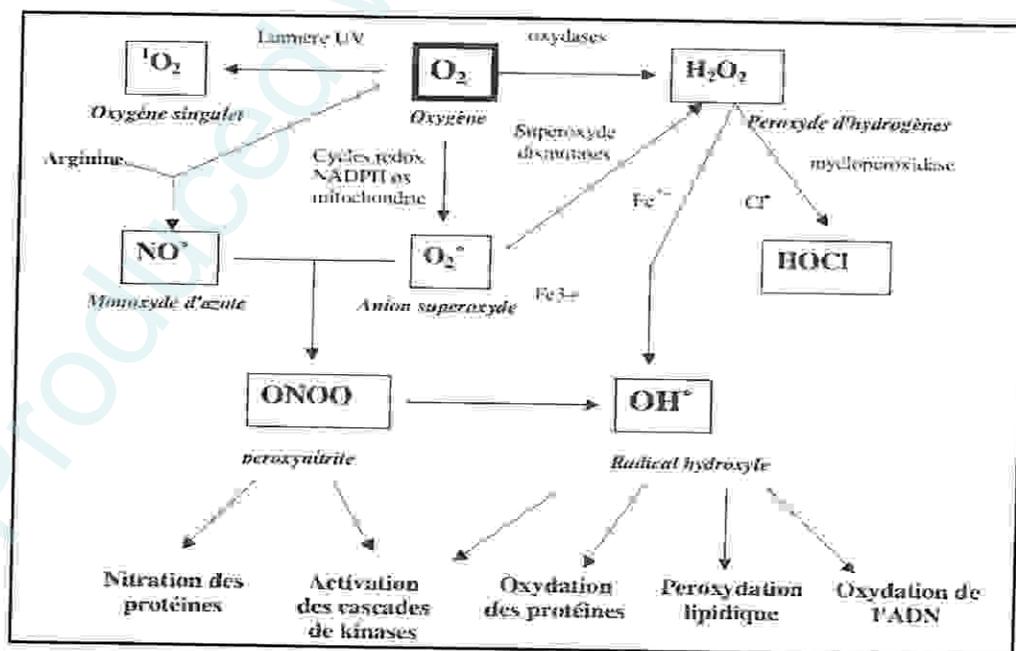


Figure 02: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier, 2003).

**2.1.3. Sources des radicaux libres :**

Les RL sont générés par le fonctionnement normal de notre organisme (sources endogènes) [1], nous pouvons considérer que certaines de ces productions sont volontairement programmées par l'organisme à des fins de défense ou d'envoi des signaux (Hininger-Favier, 2002). Mais leur production peut également être stimulée et intensifiée par beaucoup d'éléments extérieurs (sources exogènes) (Tableau 02) [1].

**Tableau 02:** Principales sources des RL (Halliwell, 2006 ; Durackova, 2008 ; Reeset *al.*, 2008).

<i>Sources endogènes</i>	<i>Sources exogènes</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- NADPH oxydase.</li> <li>- Chaîne respiratoire mitochondrial.</li> <li>- Peroxysomes.</li> <li>- Cytochrome P<sub>450</sub>.</li> <li>- Xantine oxydase.</li> <li>- Cyclo-oxygénases.</li> <li>- Lipo-oxygénases.</li> <li>- Phagocytes.</li> <li>- Réaction des ions de transition.</li> <li>- Inflammation.</li> <li>- Etat d'ischémie-reperfusion.</li> <li>- Atherogénèse.</li> <li>- Hémodialyses.</li> <li>- Exercices intensifs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxiques environnementaux.</li> <li>- Radiations ionisantes.</li> <li>- Radiations UV.</li> <li>- Champs électroniques.</li> <li>- Xénobiotiques prooxydants.</li> <li>- Cytokines pro inflammatoires.</li> <li>- Tabagisme.</li> <li>- Chimiothérapie.</li> <li>- Ozone.</li> </ul>

**2.1.3.1. Sources exogènes :**

Les sources exogènes peuvent être représentées par des facteurs environnementaux tels que la fumée de tabac, pollution diverses, bactéries, produits chimiques ainsi que des contaminations par des métaux lourds ou certaines carences nutritionnelles (Geronimi, 2008). Les rayonnements sont par différents mécanismes des sources de radicaux, qu'il s'agisse des rayons ionisants X ou gamma, ou des rayons ultraviolets (UV) capables de produire l'anion superoxyde ou de l'oxygène singulet (Koechlin, 2006).



### 2.1.3.2. Source endogènes :

Les RL sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes (Koechlin, 2006). Les sources cellulaires de ERO sont enzymatiques et non-enzymatiques (Servais, 2004).

#### ❖ Réactions non-enzymatiques :

Plusieurs molécules sont capables d'activer l'oxygène moléculaire lors des réactions d'auto oxydation. Ces différentes molécules endogènes (ascorbate, glutathion réduit, adrénaline, flavines, des thiols par exemple la cystéine... etc) réagissent spontanément avec l' $O_2$  et sont ainsi oxydées conduisant à la formation de  $O_2^{\circ}$ . Le produit direct de ces auto-oxydations est souvent l'anion superoxyde (Garait, 2006).

#### ❖ Réactions enzymatiques :

La production des ERO dans les cellules mammifères est essentiellement d'origine enzymatique et découlent dans plusieurs sources possibles (Delattre et *al.*, 2005) (Tableau 02). Il s'agit principalement de :

##### a) Les enzymes de la Chaîne respiratoire mitochondriale :

La mitochondrie est un organe intracellulaire qui est responsable de la majorité de la production de l'énergie sous forme d'ATP pour la cellule. Elle est considérée comme une des principales sources des ERO dans la cellule (Servais, 2004). Il existe lors du transport d'électrons le long de la chaîne respiratoire mitochondriale, une fuite d'électrons à l'origine de la production d' $O_2^{\circ}$  (Zarrouki, 2007).

Dans les conditions physiologiques, la formation de ce radical est liée à l'activité physique et par là même à l'intensité d'oxygénation. Cette production peut s'intensifier lorsqu'interviennent des désordres mitochondriaux génétiques, inflammatoires ou nutritionnels (Hininger-Favier, 2002).

##### b) Les enzymes pro-oxydantes impliquées dans l'inflammation :

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées soumises à un phénomène appelé explosion oxydative (Soares, 2005), ce phénomène est consécutive à l'activation du

complexe enzymatique de la NADPH oxydase, la myéloperoxydase (MPO) et la NO synthases (Chatenoud et *al.*, 2008).

NADPH oxydase est une enzyme membranaire (Delatter et *al.*, 2005), l'activation peut être déclenchée par une stimulation appropriée de la membrane tant par des agents particuliers (bactéries, particules de latex), que par des médiateurs physiologiques de la réaction inflammatoire (facteurs activés du complément, anticorps, cytokines). Cette activation métabolique oxydatif permettant la réduction de l' $O_2$  en  $O_2^{\ominus}$  (Chatenoud et *al.*, 2008) (Fig. 03).

En clinique, un déficit génétique de la NADPH oxydase est responsable de la granulomatose septique chronique, une maladie caractérisée par une susceptibilité importante à de nombreuses infections bactériennes et la formation de granulomes (Janeway et *al.*, 2008).

Ce mécanisme, lorsqu'il est contrôlé, est capital dans la lutte anti-infectieuse car il permet la phagocytose des bactéries et des corps étrangers (Favier, 2003).

En fait, la puissance des mécanismes microbicides des polynucléaires neutrophiles réside dans leur capacité à former des quantités importantes d'oxydants chlorés (HOCl et chloramines) à partir d' $H_2O_2$  et selon une réaction catalysée par la myéloperoxydase (MPO) libérée lors de la fusion des granules azurophiles avec la membrane du phagosome synthases (Chatenoud et *al.*, 2008), elle est également présente au sein des monocytes, mais pas des macrophages (Delatter et *al.*, 2005). (Fig. 03)

L'intérêt actuel pour la MPO au cours du stress oxydant résulte de sa fonction primordiale de transformation d' $H_2O_2$  en autre espèces hautement réactives de l'oxygène (Delatter et *al.*, 2005).

Le troisième système enzymatique important dans la génération d'oxydants toxiques bactéricides est la NO synthase, cette enzymes catalyse la conversion de la L-arginine en L-citrulline et monoxyde d'azote ( $NO^{\circ}$ ) en utilisant le NADPH et l' $O_2$  comme co-substrats (Chatenoud et *al.*, 2008).

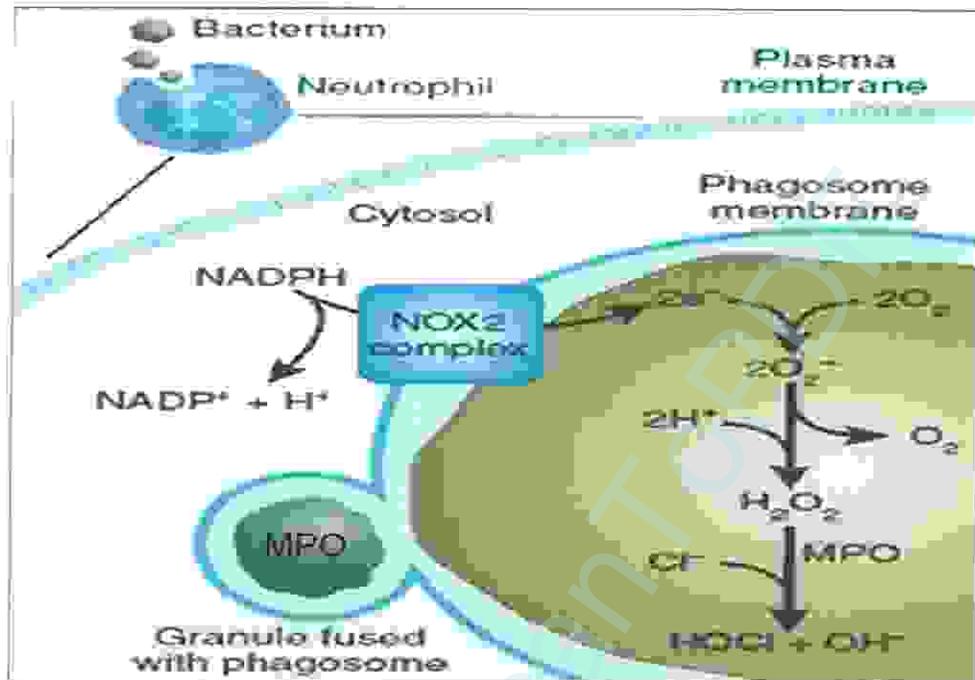


Figure 03 : Génération d'oxydants réactifs par les neutrophiles [2]

#### 2.1.4. Rôle physiologique des espèces réactives de l'oxygène :

Un paradoxe : les radicaux libres sont-ils indispensables à la vie ? En effet, ils remplissent de très nombreuses fonctions utiles qui, à par la phagocytose, ont été découvertes récemment. Les RL participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes, phénomène appelé contrôle redox des gènes (Favier, 2003).

#### 2.1.5. Cibles biologiques des ERO :

En plus des fonctions biologiques, la réactivité des ERO ajoute des propriétés toxiques (Barouki, 2006). En effet, Les dommages liés à un stress oxydant se traduisent par diverses altérations biochimiques intracellulaires telles que l'oxydation de l'ADN, des protéines ou encore la peroxydation des lipides (Soares, 2005).

✓ **Les lipides :**

Les acides gras polyinsaturés comme l'acide linoléique ou l'acide arachidonique sont les cibles privilégiées des ERO (Etsuo et al., 2005) qui conduisent à la formation des radicaux et des peroxydes lipidiques (Tratner, 2003 ; Delattre et al., 2005).

✓ **Les acides nucléiques :**

Le spectre des dégâts causés par les ERO au niveau de l'ADN est large. Ces dégâts sont regroupés en quatre grandes catégories : les coupures simples et doubles brins, la modification de bases, la formation de sites abasiques et les pontages ADN-protéines ; catégories auxquelles se rajoutent les adduits de dérivés oxydés (Fig. 04) (Bertrand, 2008). Un exemple d'oxydation est la production de 8-oxo-guanine, résultant de l'addition d'un radical hydroxyle sur le C8 d'une guanine, à l'origine de mutation géniques (Barouki, 2006)

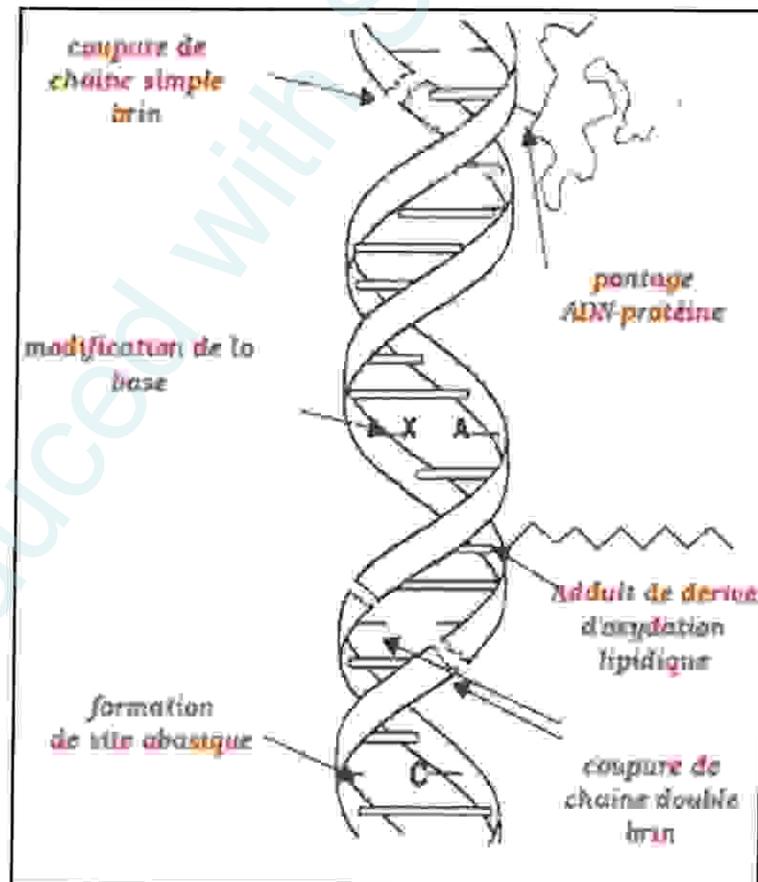


Figure 04 : Lésions de l'ADN formées suite à un stress oxydant (Favier, 2003).

✓ **Les protéines :**

Les protéines sont aussi des cibles pour les ROS en particulier certains acides aminés comme la cystéine, la méthionine et la tyrosine (Fig. 05) (Tratner, 2003). Les protéines oxydées perdent leurs propriétés biologiques, et sont beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Garait, 2006), conduisant à l'inactivation de certaines enzymes (Bertrand, 2008).

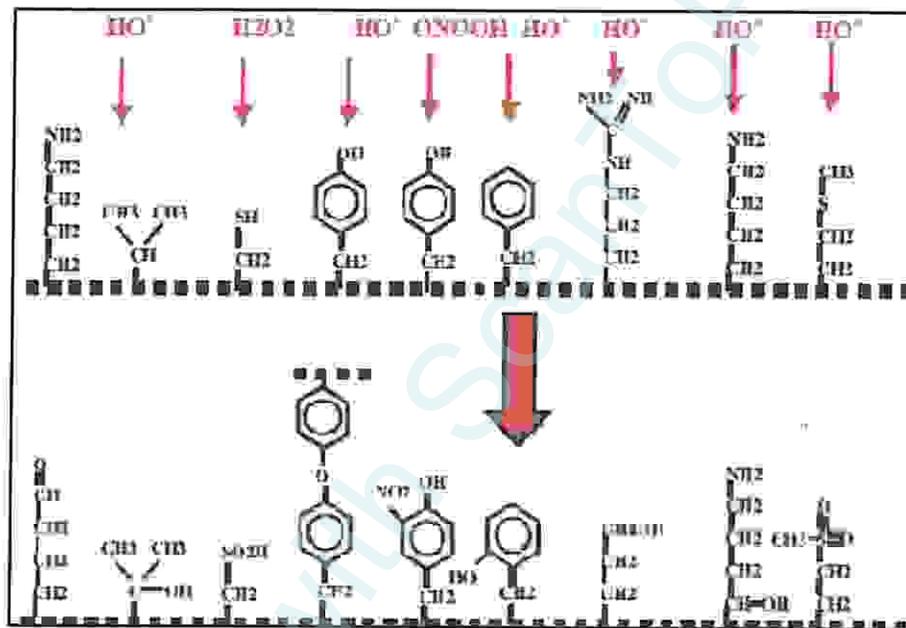


Figure 05 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

✓ **Les polysaccharides :**

Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les ERO attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage (Afonso et al., 2007). Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et OH•, qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant un dérivé AGE (advanced glycation end products).

Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine (Bonfont et al., 2004).

### 3. Mécanismes anti-oxydants :

Du point de vu biologique, les antioxydants sont toutes substances qui, présentes en une faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire ces substrat (Favier, 2003; Halliwell et *al.*, 2004), et dont les produits de la réaction entre l'oxydant et l'antioxydant ne doivent pas être toxiques (Durackova et *al.*, 2008). Pour contrecarrer les effets nocifs des ERO, l'organisme est équipé de mécanismes enzymatiques et non enzymatiques qui agissent synergiquement (Geronimi, 2008).

#### 3.1 Les antioxydants enzymatiques :

Les enzymes antioxydants sont produites par nos propres cellules [3], ont une signification négligeable dans l'espace extracellulaire alors qu'ils jouent un rôle très significatif dans l'espace intracellulaire (Durackova et *al.*, 2008). On note principalement : Les enzymes responsables de la dismutation de l'anion superoxyde, ce sont les les superoxydes dismutases (SOD), les enzymes agissant sur les peroxydes, c'est la catalase (CAT), et les glutathion peroxydase, ainsi que les enzymes intervenant dans la protection des protéines à fonction thiol, c'est la thiorédoxine (Fig. 06) (Goudable et *al.*, 1997).

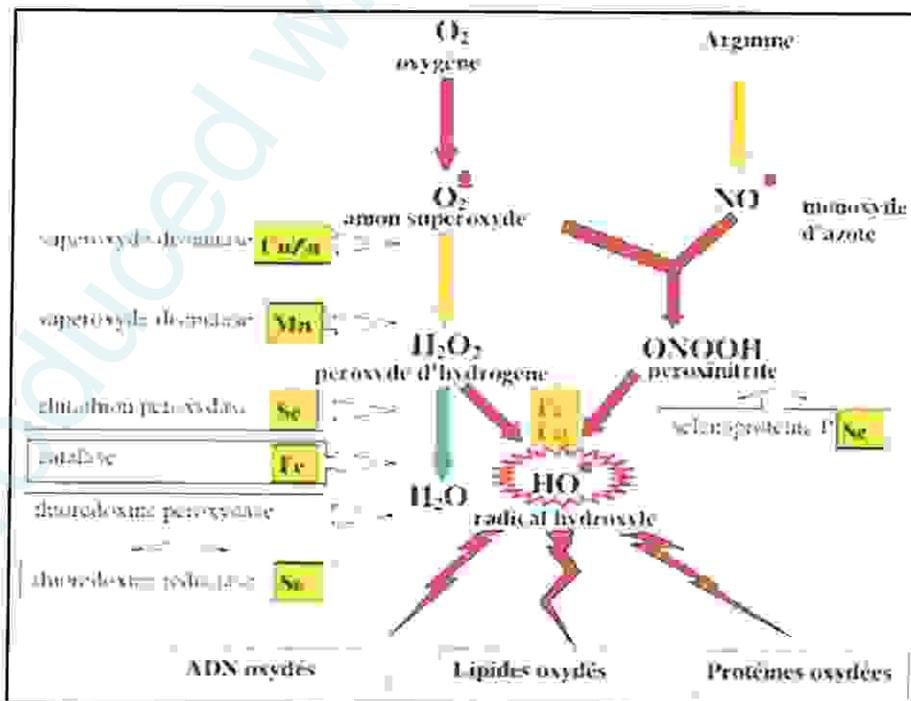


Figure 06: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Matés, 1999).

### 3.2 Les antioxydants non enzymatiques :

Les principaux systèmes antioxydants non enzymatiques protéiques dans l'organisme humain comprennent la transferrine, l'apotransferrine, la ceruloplasmine, et l'albumine (Favier, 2003).

Les éléments constitutifs de ce potentiel antioxydant peuvent être aussi distingués selon leur nature chimique (protéique ou non) et selon leur origine endogène ou exogène (apport par l'alimentation par exemple) (Tableau 03 et 04) (Geronimi, 2008).

**Tableau 03** : Antioxydants endogènes (Geronimi, 2008)

Antioxydants de l'organisme	nature	Fonction
Superoxyde dismutase(SOD) à base de zinc et cuivre	enzyme	Neutralise les radicaux super-oxydes en les transformant en peroxyde d'hydrogène.
Superoxyde dismutase (SOD) à base de manganèse	enzyme	Neutralise les radicaux super-oxydes en les transformant en peroxyde d'hydrogène.
Catalase (à base de fer)	enzyme	Neutralise le peroxyde d'hydrogène en les transformant en eau d'oxygène.
Glutathion peroxydase (à base de sélénium)	enzyme	Neutralise le peroxyde d'hydrogène en les transformant en eau d'oxygène.
transferrine	Protéine	Transporte le fer.
Lactoferrine	Protéine	Transporte le fer.
ceruloplasmine	Protéine	Transporte le cuivre.
Acide urique	Molécule	Neutralise les radicaux libres dans les compartiments extra cellulaires.
Albumine	Protéine	Neutralise les radicaux libres.
Glutathion	Protéine	Neutralise les radicaux libres et joue un Rôle de détoxifiant.
Coenzyme Q10	Transporteur d'électrons	Prévient les réactions radicalaires dans les mitochondries.
mélatonine	hormone	Neutralise les radicaux libres.

**Tableau 04** : Antioxydants exogènes (Geronimi, 2008)

<b>Antioxydants de l'alimentation</b>	<b>Fonction</b>
Vitamine C (fruits, légumes).	Réagit avec les radicaux libres dans le plasma et à l'intérieur des cellules. Régénère la Vitamine E et le bêta-carotène.
Vitamine E (germe de blé, noix, amandes, huiles végétales).	Réagit avec les radicaux libres dans les milieux gras. Protège les membranes, les graisses circulantes, et les protéines.
Caroténoïdes (légumes à feuilles vertes, carottes, tomates, maïs, brocolis, agrumes)	Réagit avec les radicaux libres dans le milieu gras. Protège les membranes, les graisses circulantes, et les protéines.
Poly phénols (fruits, légumes).	Réagissent avec les radicaux libres dans les milieux aqueux et /ou gras. Protègent la Vitamine C.
Terpènes (épices, aromates)	Neutralise les radicaux libres.
Sélénium, fer, zinc, manganèse, cuivre (viandes, végétaux).	Composants des enzymes anti-oxydantes.
Cystéine (viandes, végétaux).	Précurseur de Glutathion
Acide phytique (céréales complètes)	Minimise la concentration des formes réactives des minéraux (fer, cuivre, manganèse) qui peuvent donner naissance à des radicaux libres.
Sulforaphane (légumes crucifères : brocoli, choux, choux de Bruxelles)	Induit des enzymes détoxifiant qui s'opposent à la formation du radical super-oxyde.



Sous l'appellation d'Antioxydant ont distingué des substances qui protègent contre les dégâts occasionnés par les radicaux libres. Au sein de l'organisme, ils protègent les acides gras insaturés, les protéines et le matériel génétique. Ils contribuent à prévenir les maladies engendrées par l'excès de radicaux libres, à renforcer l'activité du système immunitaire, à aider l'organisme à faire face aux polluants exogènes de toutes origines et, enfin, à ralentir le processus de vieillissement [3].

#### 4. Les maladies liées au stress oxydant :

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La multiplicité des conséquences médicales de ce stress n'a rien de surprenant car, selon les maladies, celui-ci se localisera à un tissu et à des types cellulaires particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu (Favier, 2003).

Le stress oxydant est la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, cataracte, vieillissement accéléré (Barouki, 2006). Il est aussi un parmi les facteurs potentialisant la genèse de maladies plurifactorielles telles le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardio-vasculaires (Favier, 2003 ; Daum-Badouard, 2006).

Enfin dans certaines maladies la cause initiale ne met pas en jeu un processus radicalaire, mais la survenue secondaire de ce stress vient aggraver le processus initial. Un exemple caractéristique de cette situation est le SIDA où le processus initial est l'infection virale, mais le virus induit un stress oxydant en réprimant le gène de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase facilitant la mort des lymphocytes T par apoptose (Favier, 2003).

La responsabilité la plus nette des radicaux libres est mise en évidence dans les maladies génétiques qui sont directement induites par des anomalies héréditaires d'un gène antioxydant. Ainsi plusieurs mutations de la superoxyde dismutase ont été observées dans les formes familiales d'une maladie neurologique très sévère, la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) (Favier, 2006).

## 5. Diabète :

Diabète, du grec « qui traverse », est un terme englobant diverses affections ayant en commun l'association d'une polyurie et d'une polydipsie. On utilise le terme diabète (sans épithète) pour les diabètes sucrés (Fagherazzi-Pagel, 2002).

### 5.1. Définition du diabète sucré :

Le diabète sucré, condition caractérisée par une hyperglycémie, est un désordre métabolique chronique, plus ou moins sévère, dû à un déficit relatif ou absolu, de la sécrétion d'insuline associée ou non d'un trouble de son activité tissulaire (Januel, 2003 ; Rahimi et al., 2005 ; Jenkins, 2007). Le diabète n'est pas une maladie unique mais c'est une constellation d'anomalies métaboliques et pathologiques avec une variété de causes (Lais et al., 2008) environnementales et héréditaires (Beaudeau, 2005).

Le diabète est actuellement défini par deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l. Cette hyperglycémie perturbe le métabolisme glucidique cellulaire. L'insuline est en effet, la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme (Januel, 2003). Elle est sécrétée par le pancréas en réponse à l'augmentation du taux sanguin de glucose. En se fixant aux récepteurs de surface, l'insuline stimule la capture cellulaire du glucose et son incorporation dans les hydrates de carbone et les lipides. Du fait que l'insuline représente le régulateur principal du métabolisme cellulaire, cette hormone est essentielle pour la croissance (Fig. 07) (Parham et al., 2003).

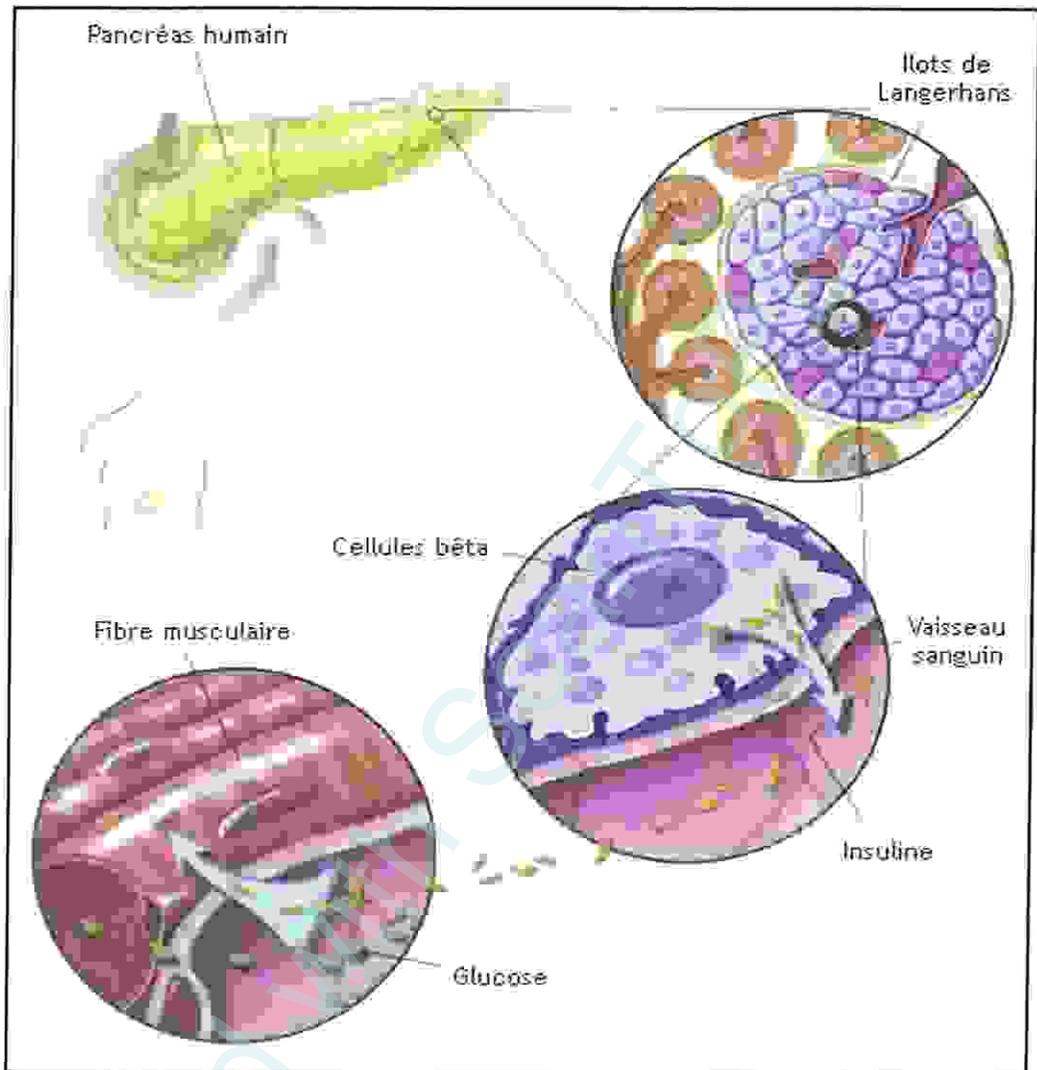


Figure 07 : Rôle de l'insuline sécrété par le pancréas [5]

### 5.2. Classification du diabète sucré:

L'ancienne classification des diabètes, insulino-dépendants et non-insulino-dépendants, était fondée sur leur traitement plutôt que sur leur mécanisme causal (Fagherazzi-Pagel, 2002).

Depuis 1997, une nouvelle classification du diabète sucré a été proposée par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) (Tableau 05) (Rodier, 2001).

**Le tableau 05 : Classification étiologique du diabète sucré selon ADA**

Type	Facteurs associés
<b>1. Diabète sucré de type 1 :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. auto-immun (trouble des cellules B)</li> <li>b. idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto- immun).</li> </ul>
<b>2. Diabète sucré de type 2 :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Résistance à l'insuline.</li> <li>b. Défaut de sécrétion d'insuline.</li> </ul>
<b>3. type spécifique de diabète :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Défaut génétique de la fonction des cellules B (Maturity Onset Diabetes of the Young: MODY).</li> <li>b. Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A).</li> <li>c. Maladies du pancréas exocrine (pancréatite, autres).</li> <li>d. Endocrinopathies (acromégalie, autres)</li> <li>e. Induit par les médicaments (stéroïdes, pentamidine, autres).</li> <li>f. Infections (rougeole congénitale)</li> <li>g. Formes rares de diabète immunogène (syndrome de Stiff-Man, anticorps anti-insuline-récepteurs, autres)</li> <li>h. Autres syndromes génétiques associés au diabète.</li> </ul>
<b>4. Diabète gestationnel :</b>	<p>Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse.</p>

***Chapitre II :***  
***L'auto-immunité***

Produced with Scantopdf



Il existe deux principales formes cliniques de diabète correspondant à deux mécanismes pathogéniques différents : le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 et le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2.

### 5.2.1. Le diabète de type 1 :

Autrefois appelé diabète insulino-dépendant DID (ou encore diabète juvénile) [6], C'est une maladie auto-immune, qui survient le plus souvent chez les enfants et adolescents ainsi que les adultes âgés de moins de 40 ans, mais il peut survenir à tous les âges (Dubois-Laforgue, 2010). Le diabète de type 1 représente 10 à 15% des diabètes. Il n'est pas causé par l'obésité ni par une consommation excessive de sucre: on croit plutôt qu'il est causé par une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs agressifs du milieu (Fagherazzi-Pagel, 2002).

Certaines formes de type 1 n'ont pas d'étiologie connue (absence de signes d'auto-immunité notamment) et sont donc nommées idiopathiques. Ce diabète partage avec le diabète de type 1 le début brutal cétosique, la présence de groupes particuliers HLA, mais ne s'accompagne pas de réaction auto-immune et évolue souvent, après un début brutal, vers un diabète de type non insulino-dépendant, quoique plus faiblement insulino-sécréteur que le diabète de type 2 classique. On y retrouve une forte hérédité familiale et une tendance au surpoids, comme dans le diabète de type 2 (Perlemuter et al., 2003).

### 5.2.2. Le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est défini par l'hyperglycémie chronique et par la présence d'un défaut d'action de l'insuline (insulino-résistance) et d'un défaut de sécrétion de l'insuline. Le diabète de type 2 est le plus répandu, il représente plus de 90% des cas de diabète diagnostiqués. Le diabète de type 2 fait habituellement son apparition après l'âge de 40 ans (Fagherazzi-Pagel, 2002).



### 1. Définition :

Une des caractéristiques essentielles du système immunitaire (SI), sa capacité à distinguer les antigènes du soi des antigènes du non-soi. Si ses mécanismes sont altérés, le système immunitaire risque de s'attaquer aux propres cellules et tissus de l'individu. De telles réactions portent le nom d'**auto-immunité**, et les maladies qu'elles déclenchent sont appelées **maladies auto-immunes** (MAI) (Parham et *al.*, 2003).

Cependant, l'auto-immunité est définie comme une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes du soi (antigènes autologues) (Abbas et *al.*, 2008)

Ainsi, les maladies auto-immunes traduisent la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire qui contrôlent, à l'état physiologique, le niveau d'activation des lymphocytes B (LB) et lymphocytes T (LT) vis à vis des auto-antigènes exprimés par l'organisme [7] ; et ce sont considérées comme des affections dues à l'effet délétère d'une réponse auto-réactive dirigée contre des constituants de l'organisme, les auto-antigènes (Chatenoud et *al.*, 2008). Cette définition exclut les stigmates d'auto immunité observés en l'absence de toute lésion tissulaire pathologique. Elle exclut également les maladies résultant des réactions immunitaires dirigées contre les antigènes (exogènes) exprimés dans un tissu cible [7].

### 2. Classification des maladies auto immune :

Il est habituel de classer les maladies auto-immunes en deux groupes principaux :

**2.1. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes :** sont caractérisées par des lésions limitées à un tissu, secondaires à une réaction immunitaire dirigée contre des auto-antigènes dont la distribution est limitée à ce tissu (thyroïdite auto-immune) (Chatenoud et *al.*, 2008)

**2.2. Les maladies auto-immunes systémiques :** sont caractérisées par des lésions plus étendues, secondaire à une réaction auto-immune dirigée contre des auto-antigènes de distribution ubiquitaire (lupus érythémateux disséminé, LED) (Chatenoud et *al.*, 2008).

Les processus auto-immune sont souvent pathogènes (Roitt et *al.*, 2007). L'auto-immunité pathologique doit être distinguée de l'auto-immunité observée à l'état



physiologique en l'absence de toute lésion tissulaire pathologique (Youinou et *al.*, 2006 ; Chatenoud et *al.*, 2008).

### 3. L'auto-immunité physiologique :

Il existe dans le sérum de sujet sains des anticorps (Ac) susceptibles de se lier avec des auto-antigènes qui remplissent ainsi les critères de définition d'un auto-anticorps. Ces auto-anticorps produits par des cellules B-1 CD5+, appelés auto-anticorps « naturels », ils apparaissent indépendamment de toute immunisation (Peter et *al.*, 2008). Ces auto-anticorps diffèrent à de nombreux égards des auto-anticorps observés dans les maladies auto-immunes humaines. Ils sont souvent polyspécifiques, on comprend dès lors que leur affinité pour l'auto-antigène soit faible. Ils se distinguent aussi des autres auto-anticorps par leurs isotypes (le plus souvent mais non exclusivement IgM) et leur idiotypes (habituellement public, c'est-à-dire partagé avec d'autres auto-anticorps) (Chatenoud et *al.*, 2008).

Parallèlement, il existe, en dehors de toute immunisation, de multiples cellules T d'affinité moyenne qui échappent à la sélection négative et qui recouvrent les cellules T auto-réactives physiologiques (Male et *al.*, 2007). Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie du SI. Elle permet d'éliminer la production de clone auto-réactif ou la production d'auto-anticorps (Marcelli, 2008 ; Peter et *al.*, 2008).

Différents mécanismes de tolérance permettent au SI de se protéger contre ces clones auto-réactifs ou de les inactiver (Marcelli, 2008).

### 4. Mécanismes de la tolérance au soi :

La tolérance immunitaire est une absence de réponse aux antigènes induite par l'exposition des lymphocytes à ces antigènes. Normalement, tous les individus sont tolérants en vers leurs propres antigènes : c'est la tolérance du soi (Abbas et *al.*, 2008):

La tolérance immunitaire à différents antigènes du soi peut être induite selon deux mécanismes :

- ✓ lorsque les lymphocytes en développement rencontrent ces antigènes dans les organes lymphoïdes primaires ; la moelle osseuse et le thymus (tolérance centrale).

- ✓ ou lorsque les lymphocytes matures rencontrent les antigènes du soi dans les tissus périphériques (tolérance périphérique) (Abbas et al., 2008).

Ceci affecte les cellules B et T mais plus particulièrement les cellules T (Youinou et al., 2006).

#### 4.1. Mécanisme de la tolérance des cellules T :

##### 4.1.1. La tolérance centrale des lymphocytes T :

Après avoir réarrangé les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur T à l'antigène (TCR) les thymocytes subissent une double sélection (fig. 08) [8]. La sélection positive assure la restriction au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et repose sur l'interaction du TCR avec les complexes CMH-peptide des cellules épithéliales du cortex thymique. Seuls les thymocytes reconnaissant les molécules du CMH du soi reçoivent un signal de survie et poursuivent leur maturation, alors que les autres ne reçoivent pas ce signal et meurent par « négligence » (Puissant, 2004). La sélection négative permet ensuite d'éliminer les LT auto-réactifs présentant une trop forte affinité pour les antigènes du soi [8].

D'après cela, La tolérance centrale des LT est le résultat de leur interaction de haute affinité avec des antigènes (Ag) thymiques. Certains de ces cellules T auto-réactives meurent (sélection négative), ce qui élimine les LT potentiellement les plus dangereux. D'autres LT de la lignée CD4 qui reconnaissent des auto-antigènes peuvent se différencier en cellules régulatrices (Treg). Ces cellules suppriment l'auto-réactivité en périphérie (Abbas et al., 2008).

Ainsi, la majorité des clones T auto-réactifs sont éliminés. Cependant, certains d'entre eux échappent à la délétion clonale thymique, soit parce que l'auto-antigène correspondant n'est pas exprimé dans le thymus (auto-antigène séquestré), soit parce que l'épitope en question est présenté en concentration relativement faible sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) du fait d'un apprêtement inefficace ou d'une faible affinité pour la cavité du CMH ou pour les deux raisons (ces épitopes sont appelés cryptiques) (Male et al., 2007).

De ce fait, la sélection négative n'est pas efficace à 100 %, et des LT auto-réactifs sont présents dans le sang circulant. L'activité de ces lymphocytes est en effet contrôlée en périphérie (Puissant, 2004).

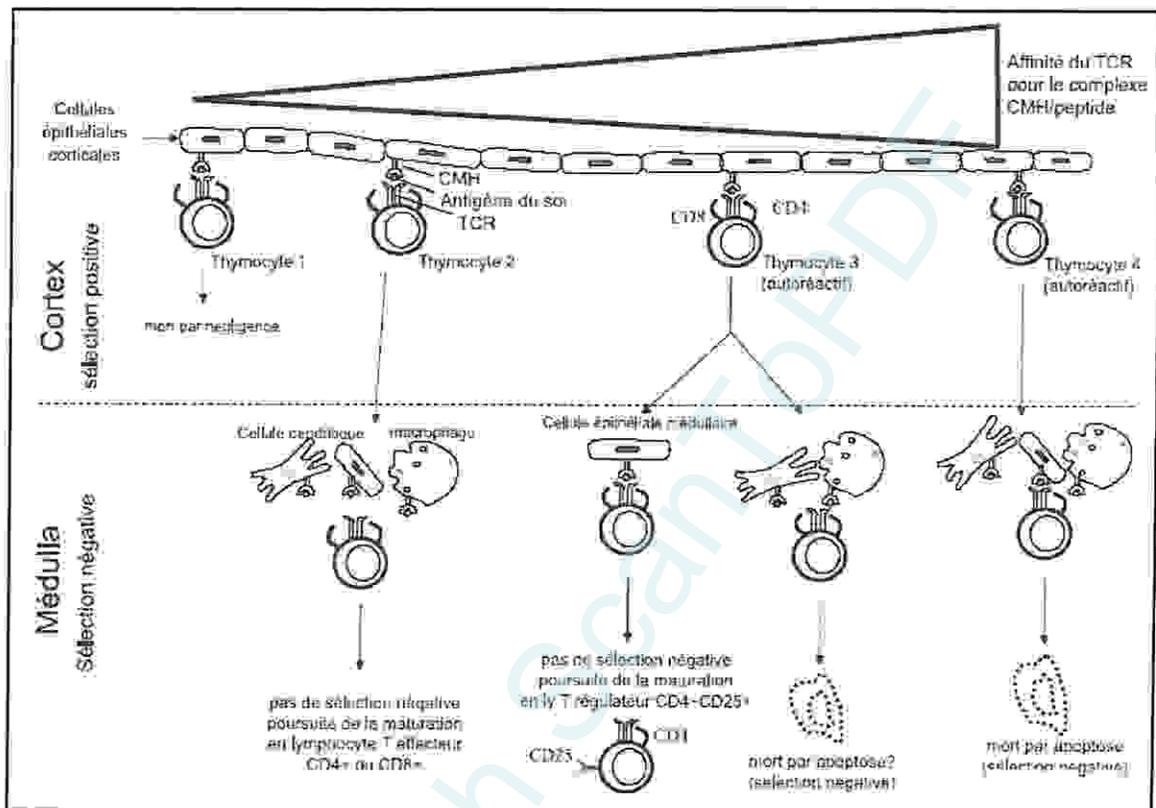


Figure 08 : Devenir des thymocytes en fonction de l'affinité de leur TCR pour le complexe CMH-peptide (Puissant, 2004).

4.1.2. La tolérance périphérique des lymphocytes T : est induite par de nombreux mécanismes : l'anergie, la suppression immunitaire par les cellules T régulatrices et la délétion.

✓ **Anergie** : est définie comme l'inactivation fonctionnelle des LT qui survient lorsque ces cellules reconnaissent des antigènes en absence de co-stimulation d'intensité adéquate nécessaires à une activation complète des LT. Les mécanismes de l'anergie comprennent un blocage de la signalisation provenant du TCR et l'engagement de récepteurs inhibiteurs comme l'antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4 (CTLA-4) (Abbas et al., 2008).

✓ **Suppression immunitaire par les cellules T régulatrices** : Les LT CD4 qui reconnaissent des auto-antigènes peuvent se différencier en cellules régulatrices dans le thymus ou en tissus périphériques, à la suite d'un processus qui dépend du facteur de transcription forkhead box (Foxp3), et qui requiert l'interleukine (IL-2) (Peter et al.,

2008). La plupart des cellules T régulatrices sont CD4+ et expriment, en forte densité, CD25, la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2 (Esquerre, 2007). Ces cellules régulatrices inhibent l'activation des LT naïfs et leur différenciation en cellules T effectrices par des mécanismes de contact membranaire ou par l'intermédiaire de cytokines, comme l'IL-10 et le TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) (Fig. 09) (Puissant, 2004 ; Abbas *et al.*, 2008).

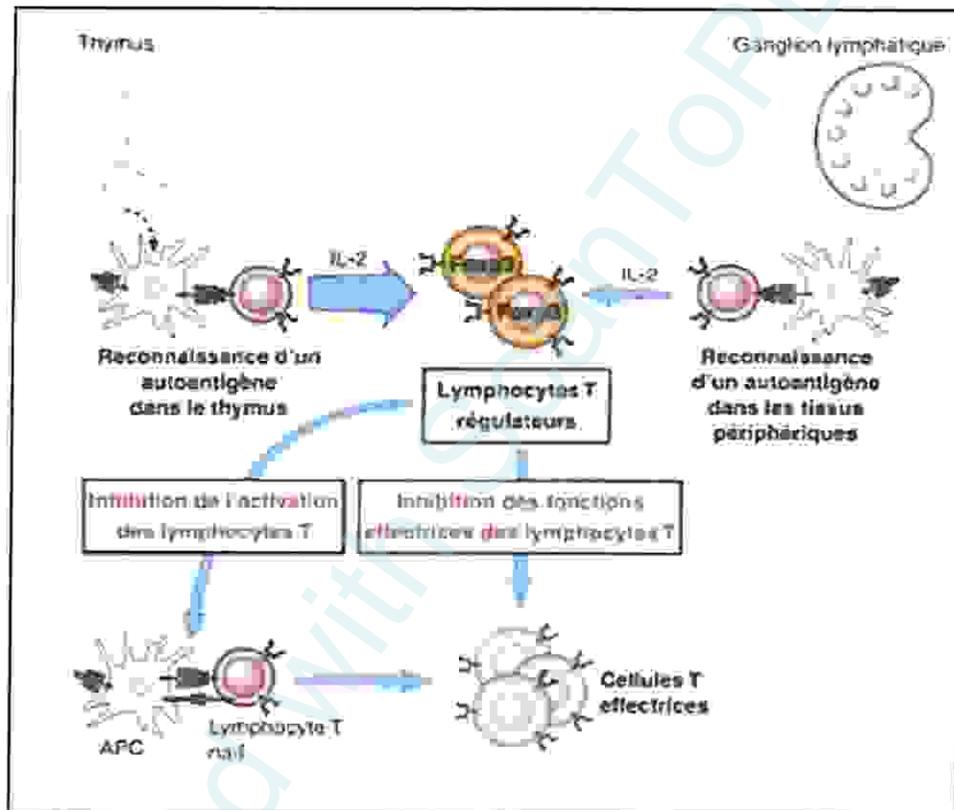


Figure 09 : Suppression des réponses immunitaires par les lymphocytes T (Abbas *et al.*, 2008).

✓ **Délétion ou la mort cellulaire induite par activation** : Il existe deux mécanismes de mort des LT matures induite par des auto-antigènes. En premier lieu, la reconnaissance de l'Ag induit la production de protéines pro-apoptotiques dans les cellules T qui induit la mort cellulaire par la voie mitochondriale. En seconde lieu, la reconnaissance d'Ag en absence de co-stimulation peut entraîner l'expression de récepteurs de mort et de leurs ligands, comme Fas et le ligand de Fas (FasL), sur les lymphocytes, l'engagement du récepteur de mort aboutissant la mort cellulaire (Fig. 10) (Abbas *et al.*, 2008).

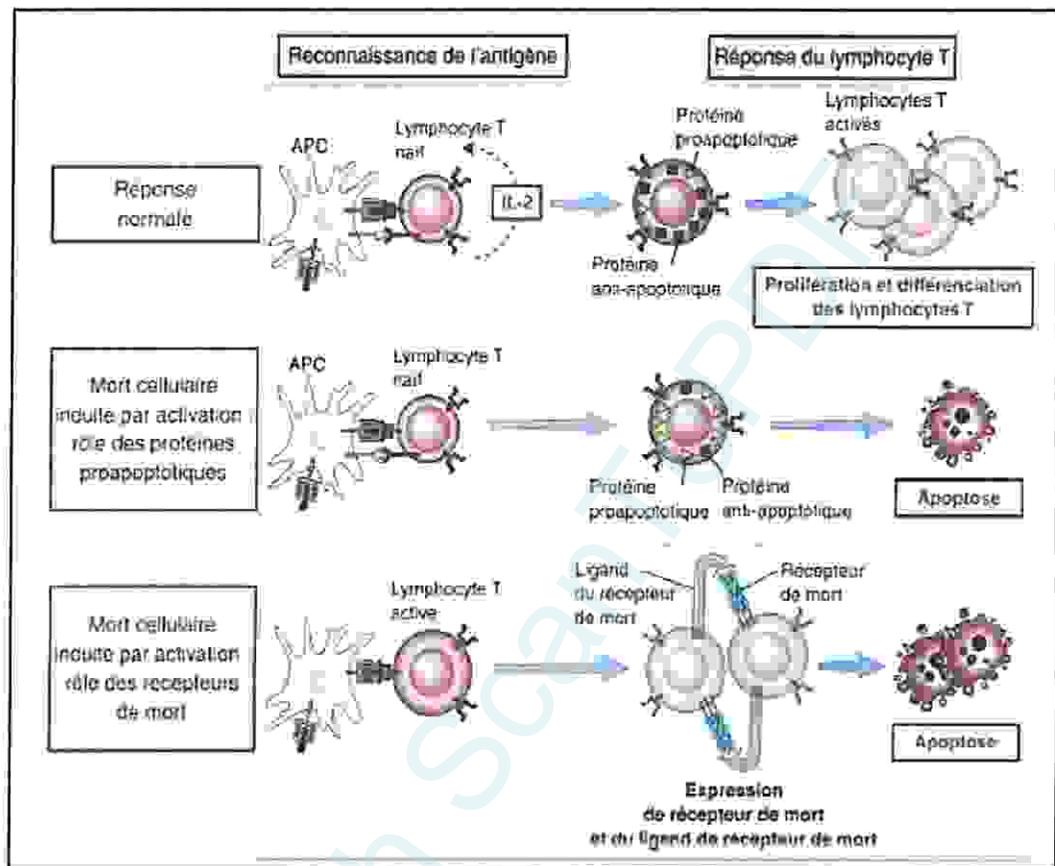


Figure 10 : Mort des lymphocytes T induite par activation (Abbas et *al.*, 2008).

#### 4.2. Tolérance des lymphocytes B :

La Tolérance des cellules B est moins efficace que la tolérance des cellules T, elle peut survenir au niveau central (moelle osseuse) ou périphérique (ganglions lymphoïdes, rate, ...) [8].

**4.2.1. La tolérance centrale :** est induite lorsque les lymphocytes immatures interagissent fortement avec des Ag du soi dans la moelle osseuse, soit ils modifient la spécificité de leur récepteur (révision des récepteurs), soit ils meurent d'apoptose (sélection négative ou délétion) (Fig. 11) (Abbas et *al.*, 2008).

**4.2.2. La tolérance périphérique :** est induite lorsque les lymphocytes B matures reconnaissent les Ag du soi sans coopération des LT, ce qui entraîne l'anergie et la mort des cellules B (Fig. 12) [8].

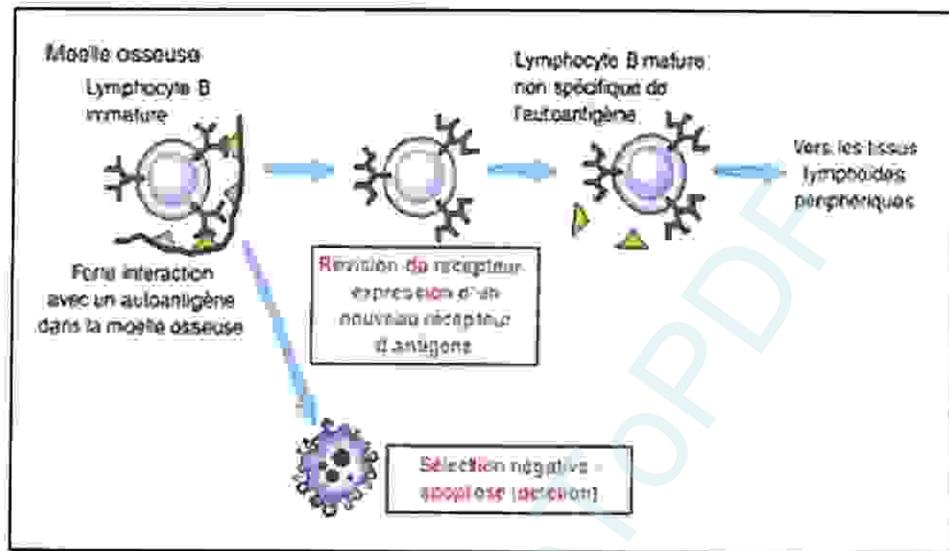


Figure 11 : Tolérance centrale des lymphocytes B Immatures (Abbas et al., 2008).

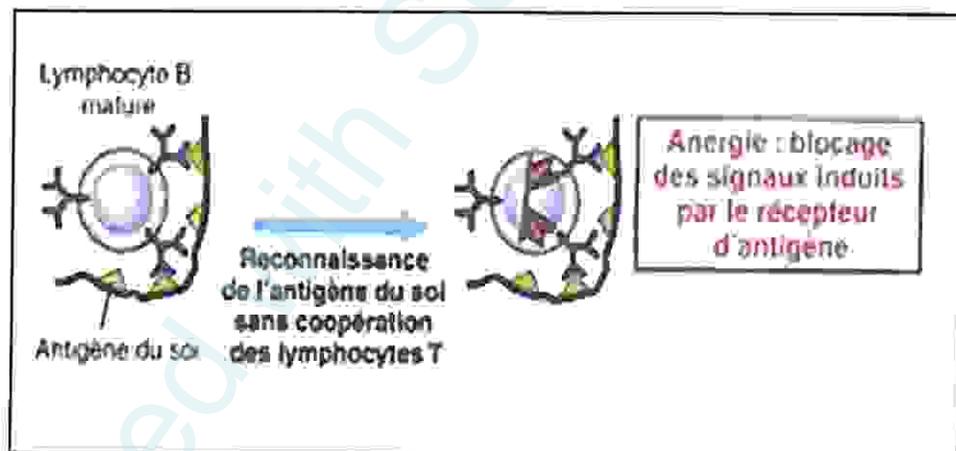


Figure 12 : Tolérance périphérique des lymphocytes B (Abbas et al., 2008).

Une réaction auto-immune survient quand l'un de ces mécanismes est dérégulé (Weill et al., 2003).

### 5. Mécanismes de la rupture de la tolérance au soi :

Ils peuvent inclure : l'activation par l'auto-antigène, l'activation des cellules T auto-réactives (par une inflammation de l'organe cible, mimétisme moléculaire ou par les Superantigènes) et activation des cellules B auto-réactives (interaction avec l'auto-antigène et activation polyclonale non spécifique). Ainsi que d'autres mécanismes.



### 5.1. Rôle de l'activation par l'auto-antigène :

Les auto-antigènes étant séquestrés au sein de l'organe, en raison de l'absence de contact avec le système lymphoréticulaire ne parviennent pas à établir la tolérance immunitaire. Tout incident qui provoque une fuite de l'Ag est alors une occasion de susciter la formation d'auto-anticorps (Peter et *al.*, 2008). L'Ag du soi peut être présenté par des cellules qui ne devraient pas le présenter. À titre d'exemple, certains Ag pancréatiques sont présentés par des cellules qui, en condition normale, n'expriment pas de molécules présentatrices de l'Ag. Ces phénomènes participent à l'apparition d'une maladie auto-immune spécifique d'organe dont le diabète fait l'exemple (Chevalier, 2005).

### 5.2. Activation des cellules T auto-réactives :

Elle est fondamentalement soumise aux mêmes règles que celles des Ag étrangers. La différence tient, à la faible immunogénicité relative des auto-antigènes (Chatenoud et *al.*, 2008). Trois processus principaux semblent intervenir : l'inflammation, mimétisme moléculaire, et les super-antigènes.

#### 5.2.1. L'inflammation de l'organe cible :

Elle peut être d'origine très diverses, une infection virale ou l'effet d'un produit chimique pro-inflammatoire ou toxique. Elle est associée, sous l'effet des cytokines produites au cours du processus inflammatoires, à l'expression accrue des molécules promouvant la reconnaissance des auto-antigènes (Peter et *al.*, 2008). Il suffit ainsi de surexprimer le gène de l'interféron  $\gamma$  (INF  $\gamma$ ) dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par transgénèse pour induire une insulite auto-immune (Chatenoud et *al.*, 2008).

#### 5.2.2. Mimétisme moléculaire :

Une autre façon d'activer les cellules auto-réactives fait intervenir des réactions croisées entre certains auto-antigènes et des Ag étrangers (Peter et *al.*, 2008). A l'état normal, les cellules T auto-réactives naïves qui reconnaissent des épitopes cryptiques du soi ne sont pas activées (Chatenoud et *al.*, 2008). Cependant une infection par un microbe porteur d'Ag qui induisent des réactions croisées avec les épitopes cryptiques du soi peut permettre à des CPA professionnelles de présenter des peptides en quantité suffisante pour activer des cellules T auto-réactives naïves. Une fois activées, ces cellules sont capables de réagir à l'épitope du soi exprimé sur des CPA non professionnelles (Male et *al.*, 2007).

Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité. De façon analogue, la modification physique (les rayons ultraviolets, la chaleur) ou chimique (médicaments hapténiques) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation [8].

### 5.2.3. Superantigènes et autres activateurs extrinsèques :

Les cellules T auto-réactives peuvent enfin être activées de façon non spécifique de l'auto-antigène. Il peut s'agir d'une activation totalement polyclonale, sous l'effet d'une stimulation par un super-antigène (Peter et *al.*, 2008).

### 5.3. L'activation des cellules B auto-réactives :

Les cellules B auto-réactives ne sont pas, pour l'essentiel ; déletées mais tolérante. Il suffit de leur apporter l'aide de cellules T auxiliaires auto-réactives ayant échappé à la tolérance, pour induire leur activation après exposition à l'auto-antigène en question (Chatenoud et *al.*, 2008). Cependant, l'activation peut être polyclonale. Par exemple le virus d'Epstein Barr peut entraîner une activation polyclonale directe des cellules B, y compris de certains clones produisant des auto-anticorps (Male et *al.*, 2007).

### 5.4. La régulation défectueuse médiée par les cellules T régulatrices (Treg) :

L'absence d'activation n'est pas la seule explication du contrôle de l'auto-immunité physiologique. En fait, même en l'absence apparente d'activation patente, les cellules auto-réactives seraient susceptibles de se différencier en cellules pathogènes s'il n'existait pas un puissant mécanisme régulateur de rétrocontrôle assuré par les LTreg.

La survenue de la MAI tient à la capacité des cellules T effectrices ou auxiliaires (Th) à se différencier, mais aussi à déborder l'effet protecteur des LTreg (Chatenoud et *al.*, 2008).

### 5.5. Intervention des cytokines

Enfin, le rôle des cytokines dans le maintien de l'auto-immunité n'est pas négligeable. On sait que l'harmonie entre Th-1 et Th-2 est assurée par l'IL-10 dans un sens et par l'IFN $\gamma$  dans l'autre (Youinou et *al.*, 2006). Il faut que cet équilibre soit rompu pour qu'une MAI se développe. La production non régulée de cytokines induisant une réaction inflammatoire locale peut lancer le processus auto-immun (Peter et *al.*, 2008).

## 6. Mécanismes immunitaires effecteurs des maladies auto-immunes :

Les mécanismes directement responsables de lésions tissulaires au cours des maladies auto-immunes recoupent ceux mis en jeu par toute réaction immunitaire dirigée contre un Ag étranger. Des mécanismes lésionnels plus particuliers à l'auto-immunité peuvent néanmoins être mis en jeu, assurés notamment par des auto-anticorps (Chatenoud *et al.*, 2008).

**6.1. Mécanismes à médiation humorale :** les auto-anticorps peuvent être responsables des lésions de plusieurs façons [8].

### 6.1.1. Cytotoxicité due aux auto-anticorps :

Les auto-anticorps cytotoxiques sont directement responsables de la lyse de cellules ou tissus cibles exprimant un auto-antigène. Une telle cytotoxicité résulte soit de l'activation en cascade des protéines du complément jusqu'au complexe lytique C5-C9 [8], soit de l'intervention de cellules exprimant des récepteurs pour le fragment cristallisable (FC) des immunoglobulines (ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), mécanismes auxquels peuvent contribuer différents types cellulaires, macrophages et cellules tueuses (NK) (Chatenoud *et al.*, 2008).

### 6.1.2. Auto-anticorps anti-récepteurs :

Les auto-anticorps anti-récepteurs exercent différentes actions à la suite de leur interaction avec les récepteurs membranaires: stimulation du récepteur reproduisant l'ensemble des actions biologiques; blocage du récepteur; interférence avec l'internalisation et la dégradation physiologique du récepteur. Certains auto-anticorps peuvent induire séquentiellement plusieurs de ces actions (Chatenoud *et al.*, 2008).

### 6.1.3. Auto anticorps dirigés contre des auto- antigènes solubles :

La liaison des auto-anticorps à un antigène soluble est responsable, dans certaines pathologies, du blocage des fonctions de cet antigène et de modifications de ses actions physiologiques (auto-anticorps anti-insuline,) (Chatenoud *et al.*, 2008).

#### 6.1.4. Complexes immuns mettant en jeu l'interaction d'un auto-anticorps avec un auto-antigène :

Les complexes immuns mettant en jeu l'interaction d'un auto-anticorps avec un auto-antigène. Ce complexe ainsi formés modifient la perméabilité locale des membranes biologiques et activent les protéines du complément, aboutissant à la libération de fragments (C3a, C4a, C5a) dont les propriétés chimiotactiques expliquent le recrutement local de cellules participant à une réaction inflammatoire responsable secondairement des lésions. L'attraction de polynucléaires neutrophiles au site de formation des complexes explique la libération locale d'enzymes lysosomiales et de métabolites réactifs de l'oxygène directement responsables des lésions tissulaires (Chatenoud L et *al.*, 2008).

**6.2. Mécanismes à médiation cellulaire :** lié à une hypersensibilité retardée ou bien à des LT cytotoxiques auto-réactifs [8].

##### 6.2.1. Lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs :

Nombre des auto-antigènes cibles des réactions auto-immunes sont caractérisés par leur localisation intracellulaire. Leur reconnaissance par la réaction immunitaire effectrice implique que les lésions soient assurées par des L T (Chatenoud et *al.*, 2008). Les L T CD8 sont susceptibles de reconnaître directement les peptides d'auto-antigènes présentés par les molécules de CMH classe I exprimées sur les cellules cibles potentielles des réactions auto-immunes (Fig. 13) [8].

##### 6.2.2. L'hypersensibilité retardée :

Des mécanismes d'hypersensibilité retardée dépendant de lymphocytes T (le plus souvent CD4<sup>+</sup>) ont été invoqués au cours des maladies auto-immunes dirigées contre des Ag de certains modèles de diabète insulino-dépendant. Le mécanisme lésionnel exact dans ces exemples n'est pas déterminé, mais fait probablement intervenir des cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17) (Fig. 13) (Chatenoud et *al.*, 2008).

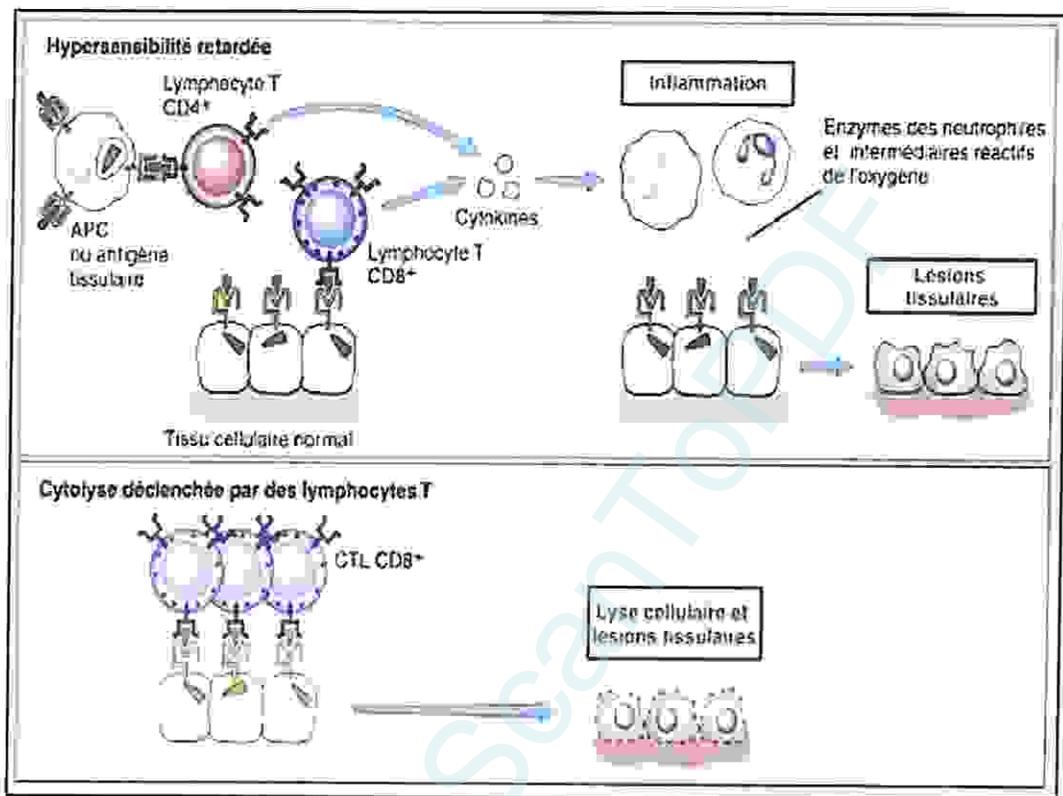


Figure 13 : Mécanismes des lésions tissulaires provoquées par les T.T (Abbas et *al.*, 2008).

## 7. Etiologie des maladies auto-immunes :

Les principaux facteurs contribuant au développement de l'auto-immunité sont, d'une part, des gènes de susceptibilité et d'autre part, des facteurs environnementaux déclenchants (Abbas et *al.*, 2008). Cependant, La prédisposition à l'auto-immunité est d'origine génétique plutôt que due à l'environnement (Male et *al.*, 2007).

### 7.1. Les facteurs génétiques :

Un rôle majeur revient aux gènes du CMH qui sont responsables d'approximativement la moitié de la transmission héréditaire dans les MAI spécifique d'organe (Chatenoud et *al.*, 2008). Des allèles particuliers du CMH peuvent contribuer au développement d'une auto-immunité car soit : ils s'avèrent inefficace dans la présentation des Ag du soi, ce qui empêche la sélection négative des LT, soit les Ag peptidiques présentés par ces allèles du CMH ne parviennent pas à stimuler les LT régulateurs (Abbas et *al.*, 2008).



Il est important de souligner qu'un allèle HLA peut augmenter le risque de développer une maladie auto-immune particulière, mais que l'allèle HLA n'est pas, par lui-même, la cause de cette maladie. De nombreux gènes non HLA sont également associés à des maladies auto-immunes (Abbas et *al.*, 2008).

### 7.2. Les facteurs de l'environnement :

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

#### ✓ L'infection :

Une infection tissulaire peut induire une réponse immunitaire innée locale et celle-ci peut provoquer une augmentation de l'expression des molécules de co-stimulation et des cytokines par les APC tissulaires. Il en résulte que ces APC tissulaires activées sont en mesure de stimuler des lymphocytes T auto-réactifs qui rencontrent les antigènes du soi dans le tissu (Abbas et *al.*, 2008).

#### ✓ Médicaments :

Certains médicaments peuvent déclencher des réactions auto-immunes par des mécanismes inconnus; ex les Béta- bloquants dans certains forme de lupus (Roitt et *al.*, 2007).

#### ✓ L'âge et le sexe :

Les auto-antigènes sont plus répandus chez les sujets âgés, peut être en raison d'une immuno-régulation moins rigoureuse par le système immunitaire âgé et les maladies auto immunes observées chez les enfants sont rares et la majorité des maladies est observée chez les adultes (Peter et *al.*, 2008). La femme présente un risque plus élevé par rapport à l'homme quant au développement d'une maladie auto immune. Cette prévalence dépend fortement des hormones (Peter et *al.*, 2008).

✓ **Autre agents physiques :**

L'exposition aux rayons ultraviolets peut provoquer des inflammations, ces rayons aggravent les phénomènes auto- immuns préexistant soit en causant la libération de radicaux libres qui modifient la structure des antigènes du soi augmentant ainsi leurs immunogénéicité, soit en entraînant l'apoptose des cellules (Chapel et *al.*, 2004 ; Peter et *al.*, 2008).

Dans la très grande majorité des cas, les MAI sont multifactorielles, résultant de l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques (Chatenoud et *al.*, 2008).

Produced with ScanTopDF

***Chapitre III :***  
***Le diabète de type 1 et le stress***  
***oxydant***

Produced with ScanTOPDF

C'est seulement dans les années 1950 qu'une distinction nette a été faite entre le diabète de type 1, et le diabète de type 2 (Chatenoud et *al.*, 2008).

### 1. Définition :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune spécifique d'organe (Rodier, 2001 ; Parham et *al.*, 2003), due à la destruction sélective des cellules  $\beta$  insulinosécrétrices des îlots de Langerhans pancréatiques, par des mécanismes immunologiques, aboutissant à une carence totale en insuline (Humbel et *al.*, 1999 ; Chatenoud et *al.*, 2008 ; Dubois-Laforgue, 2010).

### 2. Les Formes de diabète de type 1 :

Il existe une forme de diabète de type 1 qui se développe de manière plus lente et insidieuse, le diabète auto-immun latent ou LADA. Cette forme est souvent diagnostiquée en un premier temps comme un diabète de type 2, car elle survient fréquemment chez des individus adultes, avec des cas de diabète de type 2 dans leurs antécédents familiaux. Dans ces formes particulières, le diagnostic de diabète de type 1 repose sur la découverte dans le sérum des patients d'auto-anticorps spécifiques des cellules  $\beta$  (Dubois-Laforgue, 2010).

Le diabète de type 1 est une maladie héréditaire à composante polygénique. Il existe deux exceptions principales à cette règle générale, qui concernent les maladies héréditaires mono-géniques dénommées IPEX (pour Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X linked) et APECED (pour Autoimm une Polyendocrinopathy, Candidiasis Ectodermal Dysplasia) (Chatenoud et *al.*, 2008).

APECED est un syndrome héréditaire rare lié à l'X (chromosome X), qui inclut un diabète auto-immun, une thyroïdite, une parathyroïdite et une candidose muco-cutanée (Chatenoud et *al.*, 2008). Il est lié à une mutation dans un gène codant pour un facteur de transcription impliqué dans la tolérance immunitaire, le gène auto-immune regulator (AIRE) situé sur le chromosome 21 (Puissant, 2004 ; Bouhours-Nouet et *al.*, 2005).

IPEX est un syndrome auto-immun grave, qui associe une entérocolite sévère, un diabète auto-immun et une thyroïdite. Il affecte le plus souvent de très jeunes enfants et des nourrissons. La maladie est due à des mutations du gène codant le facteur de transcription FoxP3, qui est impliqué dans la différenciation et la fonction des lymphocytes régulateurs naturels CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Bouhours-Nouet et *al.*, 2005).



Enfin, il existe des formes rares de diabète de type 1, dues à la présence d'auto-anticorps spécifiques du récepteur de l'insuline. Il s'agit de situations particulièrement difficiles à traiter puisqu'elles sont résistantes au traitement par l'insuline (Chatenoud et *al.*, 2008).

### 3. L'histoire naturelle du diabète de type 1 :

L'histoire naturelle du diabète de type 1 est classiquement décrite en trois phases : phase de latence, phase préclinique (prédiabète) et une phase clinique (Gorochev et *al.*, 2000 ; Bouhours-Nouet et *al.*, 2005 ; Dubois-Laforgue, 2010) (Fig. 14)

#### ❖ La phase de latence :

La phase de latence est caractérisée par l'existence d'une susceptibilité génétique à la maladie auto-immune anti-cellules d'îlots (Bouhours-Nouet et *al.*, 2005). Cette phase asymptomatique précède souvent de plusieurs années la déclaration clinique de la maladie. (Humbel et *al.*, 1999).

#### ❖ La phase préclinique (Le prédiabète) :

L'émergence clinique du diabète est précédée d'une période asymptomatique, plus ou moins longue appelée « pré-diabétique » (Humbel et *al.*, 1999 ; Chatenoud et *al.*, 2008), caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots et par la destruction progressive des cellules  $\beta$  (Bouhours-Nouet et *al.*, 2005).

Chez l'animal, cette période de pré-diabète peut être visualisée de manière directe par l'analyse histo-pathologique du pancréas, qui montre une infiltration progressive des îlots de Langerhans par des cellules mononucléées (Chatenoud et *al.*, 2008). Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule  $\beta$ , avec lesquels coexistent des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages. On parle de péri-insulite, sans destruction des cellules  $\beta$  (Bouhours-Nouet et *al.*, 2005). La péri-insulite progresse alors vers l'intra-insulite au cours de laquelle les cellules envahissent l'îlot, et la destruction des cellules  $\beta$  s'engage (Tisch, 1996) (Fig. 15-B).

En clinique où il est impossible d'avoir accès à l'organe cible, la définition du pré-diabète repose sur la présence d'auto-anticorps spécifiques des auto-antigènes des cellules  $\beta$  (Chatenoud et *al.*, 2008).

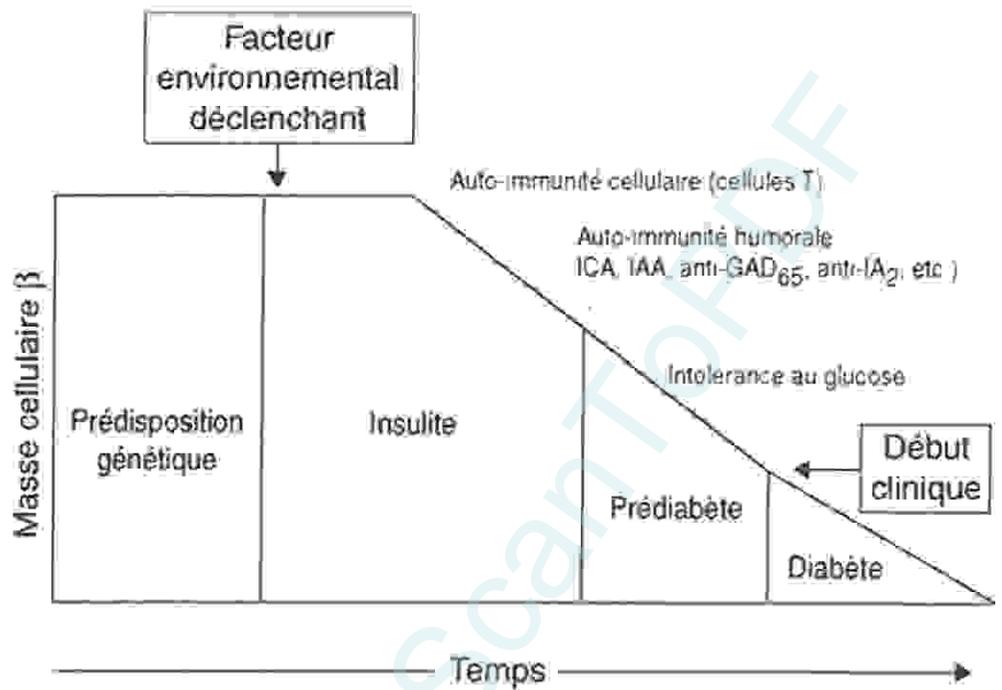


Figure 14 : Histoire naturelle du diabète de type 1 (Bouhours-Nouet, 2005).

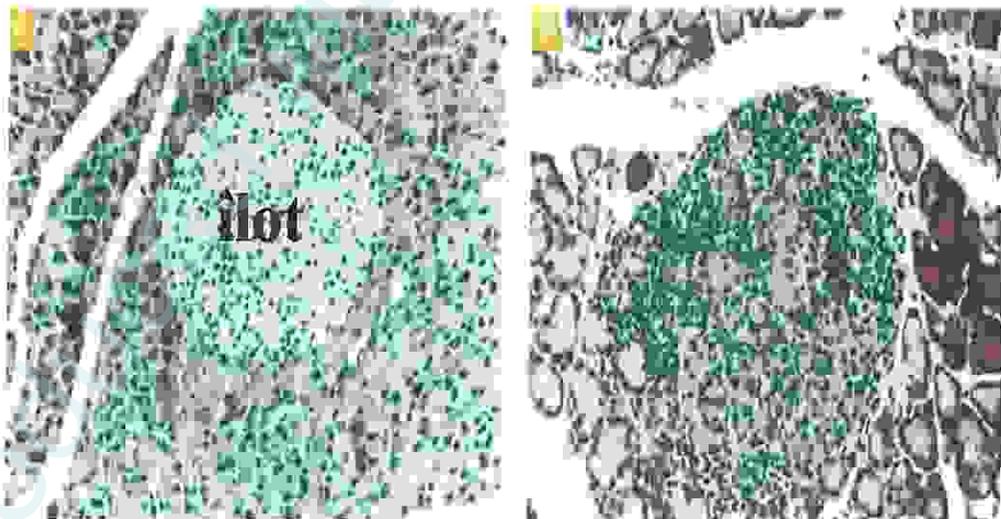


Figure 15 : L'insulite, marqueur histologique du diabète de type 1.

A) îlot normal. B) insulite avec destruction des cellules  $\beta$  (Dubois-Laforgue, 2010).

❖ **La phase clinique :**

La maladie se manifeste cliniquement, quand les cellules  $\beta$  n'arrivent plus à produire suffisamment d'insuline, nécessaire pour contrôler le taux de glucose dans le sang (Parham *et al.*, 2003). L'hyperglycémie qui signe le diagnostic de diabète de type 1, survenant lorsque ne subsiste qu'un faible pourcentage de cellules  $\beta$  fonctionnelles (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005). On considère qu'en moyenne environ 70 % de la masse  $\beta$  insulinosécrétrice est détruite lors de l'écllosion de l'hyperglycémie (Chatenoud *et al.*, 2008).

**4. Étiologie du diabète de type 1 :**

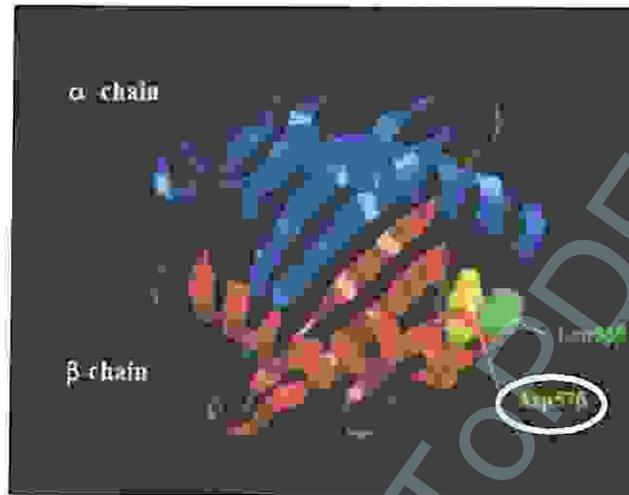
Le diabète de type 1 est l'aboutissement clinique d'une cascade d'événements immunologiques séquentiels survenant chez un individu génétiquement prédisposé, déclenchée par des facteurs environnementaux hypothétiques (Rharbaoui, 1995 ; Bouhours-Nouet *et al.*, 2005)

**4.1 Génétique du diabète de type 1 :**

Le diabète de type 1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Ce caractère héréditaire se traduit par un risque accru de la maladie chez les apparentés d'un sujet diabétique de type 1 (Tisch, 1996). Le taux de concordance pour la maladie entre jumeaux monozygotes est environ de 35 à 50 %, et jusqu'à 60 % lorsque les jumeaux partagent les haplotypes de susceptibilité DR3/DR4 hétérozygotes (Chatenoud *et al.*, 2008).

Actuellement, seuls deux gènes de susceptibilité au diabète de type 1 sont formellement identifiés : les gènes du complexe HLA de classe II et le gène de l'insuline (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005). Les données les plus récentes montrent ainsi le rôle dans la prédisposition au diabète d'un polymorphisme au niveau du gène codant l'IL-2, et le gène CTLA-4 (Chatenoud *et al.*, 2008).

Parmi les mécanismes proposés pour expliquer l'action des gènes HLA de prédisposition, on peut citer une capacité de présentation des auto-antigènes plus performante par ces molécules HLA. Ainsi, l'absence d'un résidu d'acide aspartique en position 57 de la chaîne DQ $\beta$ , une position critique puisqu'elle fait partie du site de liaison entre le peptide et la molécule DQ (Fig. 16) (Chatenoud *et al.*, 2008).



**Figure 16 : La position 57 de la chaîne β d'HLA-DQ est liée à la prédisposition au diabète sucré insulino-dépendant**

#### 4.2 Les facteurs de l'environnement :

Comme pour toutes les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, on évoque le rôle initiateur et/ou aggravant de facteurs de l'environnement, infectieux, alimentaires ou toxiques, survenant sur un terrain génétique prédisposé. (Madec et *al.*, 1998). Cependant, le rôle de l'environnement dans la physiopathologie du diabète de type 1 est évoqué sur des arguments indirects (Dubois-Laforgue, 2010). Le fait que 50 % des jumeaux monozygotes soient discordants pour la maladie indique clairement le poids de l'environnement dans le déclenchement de la maladie (Bouhours-Nouet et *al.*, 2005). Cependant, il est difficile de distinguer s'il s'agit d'un effet d'induction anormale de la réponse pathogène par des facteurs extrinsèques ou plutôt d'un effet permissif provoqué par une stimulation insuffisante des mécanismes d'immunorégulation (Chatenoud et *al.*, 2008).

Certains agents infectieux, comme les entérovirus (virus Coxsackie en particulier), ont été associés à la survenue du diabète de type 1 (Bouhours-Nouet et *al.*, 2005). Des facteurs alimentaires ont également été incriminés. Le rôle délétère des protéines du lait de vache dans la survenue du diabète de type 1 a été évoqué sur la base d'études épidémiologiques. La suralimentation pourrait, par ailleurs, précipiter l'émergence du diabète, en induisant augmentation de l'expression antigénique des cellules B, conduisant à une plus grande précocité de la maladie (Dubois-Laforgue, 2010).

### 5. Les modèles expérimentaux de diabète de type 1 :

Parmi les modèles expérimentaux de diabète de type 1 on distingue les modèles spontanés, les modèles transgéniques et les modèles où la maladie est provoquée par des agents chimiques comme la streptozotocine (Gorochov et al., 2000 ; Chatenoud et al., 2008).

Deux modèles animaux de diabète spontané ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du DID, le rat BB (bio-breeding) et la souris NOD (non-obese diabetic) (Rharbaoui, 1995). Le rat BB a été le premier modèle décrit, il récapitule de manière assez satisfaisante l'évolution de la pathologie humaine. La souris NOD est un modèle qui récapitule de manière assez fiable, la pathologie humaine et qui a été d'une grande utilité pour décrire certaines stratégies d'immunointervention, qui ont été transférées avec succès à la clinique, notamment l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD3 (Gorochov et al., 2000).

De nombreux modèles expérimentaux transgéniques de diabète de type 1 ont été établis. On cite plus particulièrement celui de souris exprimant un TCR transgénique isolé à partir de clones L T pathogènes CD4 ou CD8 (Chatenoud et al., 2008).

Nous terminerons par le modèle de diabète induit par le streptozotocine désormais beaucoup moins utilisé. La streptozotocine est un agent qui détruit sélectivement les cellules  $\beta$ . Administrée à faibles doses répétées, chez des souches de souris sensibles, elle induit un diabète insulino-dépendant qui se développe progressivement (Chatenoud et al., 2008).

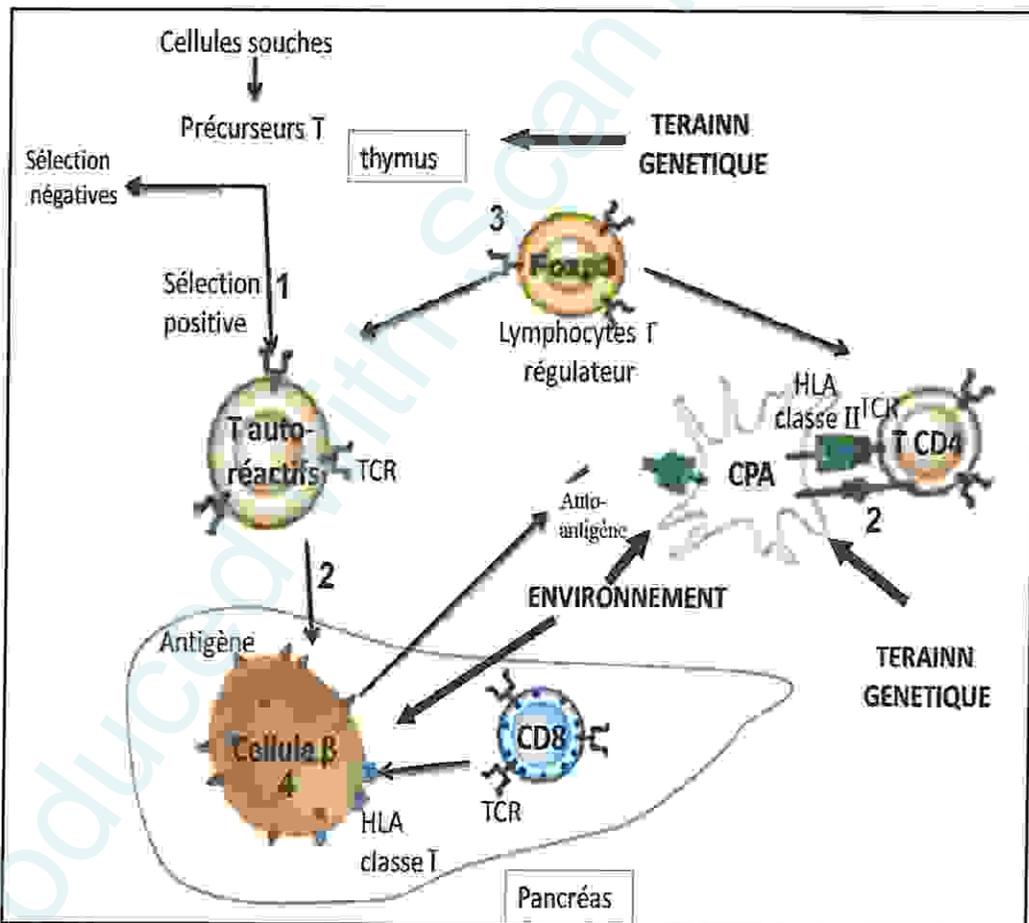
Ces modèles expérimentaux permettent de mieux comprendre la physiopathologie du diabète de type 1 (Madec et al., 1998).

### 6. Les mécanismes effecteurs de la lésion des cellules $\beta$ par les ERO :

Les mécanismes effecteurs de la destruction des cellules  $\beta$  au cours du diabète de type 1 sont incomplètement connus. Certains mécanismes d'activation de la réponse immunitaire dirigée contre les cellules  $\beta$  ont été élucidés grâce aux modèles animaux (Gorochov et al., 2000).

Ainsi, la prédominance des lymphocytes T dans l'infiltrat pancréatique et la mise en évidence de lymphocytes T auto-réactifs dans le sang circulant au cours du diabète de type I sont en faveur d'une maladie à médiation cellulaire (Dubois-Laforgue, 2010).

Par ailleurs, la compréhension des phénomènes moléculaires et cellulaires de coopération lymphocytaire a permis d'émettre quatre grandes hypothèses physiopathologiques de l'origine du diabète de type I, non exclusives et probablement complémentaires (Fig. 17). A noter que l'intervention des RL peut survenir à l'un des quatre niveaux (Madec, 1998).



**Figures 17 : Hypothèses physiopathologiques de l'auto-immunité dans le diabète de type I.** 1) Anomalies de la sélection du répertoire T. 2) Anomalies de présentation de l'antigène. 3) Anomalies des cellules régulatrices. 4) Anomalies du tissu cible (Madec et al., 1998).



### 6.1. Anomalies de la sélection du répertoire T :

Le développement de la réponse auto-immune diabétogène provient d'abord d'une dysfonction dans l'établissement de la tolérance centrale au soi dépendant du thymus (Geenen, 2005).

#### 6.1.1. Altération du répertoire affectant la sélection positive :

Certaines anomalies de la sélection positive sont étroitement liées au CMH. Les cellules épithéliales thymiques exprimant l'haplotype DQ8, permettent d'une part à la sélection de LT de forte affinité pour les auto-antigènes et, d'autre part, à un défaut de sélection des lymphocytes T régulateurs (Puissant, 2004).

#### 6.1.2. Défaut de sélection négative :

Les causes d'échappement des thymocytes auto-réactifs à la sélection négative peuvent être du au faible niveau d'expression thymique de l'auto-antigène.

En outre, la susceptibilité au diabète de type 1 est associée à un polymorphisme au niveau de la région 5' du gène de l'insuline, qui influence le niveau d'expression des peptides dérivés de l'insuline par les CPA dans le thymus. L'allèle de « susceptibilité » est associé à un faible niveau d'expression thymique de l'insuline. Dans ce cas, les lymphocytes T auto-réactifs ne sont pas soumis à une sélection négative efficace (Gorochov et *al.*, 2000).

À noter que, les radicaux libres peuvent conduire à l'apparition de mutations du gène *AIRE* qui sont associées à APECED [9]. Cependant, le gène *AIRE* code un facteur de transcription qui est exprimé au niveau des cellules impliquées dans la sélection négative (cellules épithéliales médullaires). L'impact du gène *AIRE* sur la sélection négative pourrait être en partie expliqué par son rôle dans l'expression thymique de l'insuline, qui permet la déletion des lymphocytes T auto-réactifs reconnaissant ces antigènes (Puissant, 2004).

#### 6.1.3. L'architecture du stroma thymique :

Elle intervient également dans l'efficacité de la sélection négative. Chez la souris **NOD**, cette architecture est perturbée et des cellules épithéliales médullaires sont présentes

dans le cortex. Cette localisation anormale perturbe le mécanisme de sélection négative (Puissant, 2004).

#### 6.1.4. Défaut d'apoptose

La sélection négative est fondée sur l'apoptose des lymphocytes T auto-réactifs, et on comprend qu'un défaut de facteurs apoptotiques est associé à une anomalie de cette sélection (Gorochov et al., 2000). Un léger stress oxydant augmente la prolifération cellulaire des lymphocytes T auto-réactifs et l'expression de protéines d'adhésion (Favier, 2006)

#### 6.2. Anomalies de présentation de l'antigène

Au cours d'un processus inflammatoire, la production non régulée de cytokines à l'origine de cette inflammation locale peut lancer le processus auto-immun. Le mécanisme reposerait sur le recrutement et l'activation des cellules dendritiques qui présenteraient efficacement les Ag des îlots, tout en disposant d'une plus forte concentration d'auto-antigènes intracellulaires apprêtés, et en augmentant leur avidité pour les cellules T naïves par une régulation à la hausse des molécules d'adhérence. Il est possible que, dans ces conditions, des cellules T préalablement anergiques se mettent à répondre à l'Ag. Une fois sensibilisées, les cellules T peuvent désormais interagir avec les cellules  $\beta$  des îlots, qui exprimeront, à leur surface, des quantités accrues de classe II et de molécules d'adhérence aux LT (Peter et al., 2008).

En cas de stress oxydant, les radicaux libres réagissent avec des substrats oxydables (dont le glucose) et produisent des radicaux carbonyles. Ces derniers ont de multiples effets intracellulaires, dont la modulation de la transcription de nombreux gènes (Poitout et al., 2001). Ils peuvent activer des facteurs de transcription comme NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor  $\kappa$ B) (Januel, 2003).

NF- $\kappa$ B est un facteur ubiquitaire, généralement situé dans le cytosol dans un état inactif lié à l'unité inhibitrice I $\kappa$ B $\alpha$  (Wang, 2009). In vivo, il peut être activé par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et HClO (Delattre et al., 2005). Ces ERO activeraient des kinases chargées de phosphoryler les facteurs I- $\kappa$ B, entraînant ainsi leur dissociation de NF- $\kappa$ B ce qui lève l'inhibition de ce dernier. Ainsi, les ERO promouvent le transfert rapide des NF- $\kappa$ B dans le noyau, où il se lie à une séquence  $\kappa$ B de l'ADN (Favier, 2003 ; Wang, 2009), et active la transcription de plusieurs gènes dont les

protéines sont impliquée dans les processus d'inflammation (TNF- plusieurs gènes dont les protéines sont impliquée dans les processus d'inflammation (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8) ou de prolifération et d'adhésion cellulaire (VCAM-1, ICAM-1, VEGF) (Delattre et al., 2005). Le mécanisme d'activation est représenté dans la figure ci-dessous.

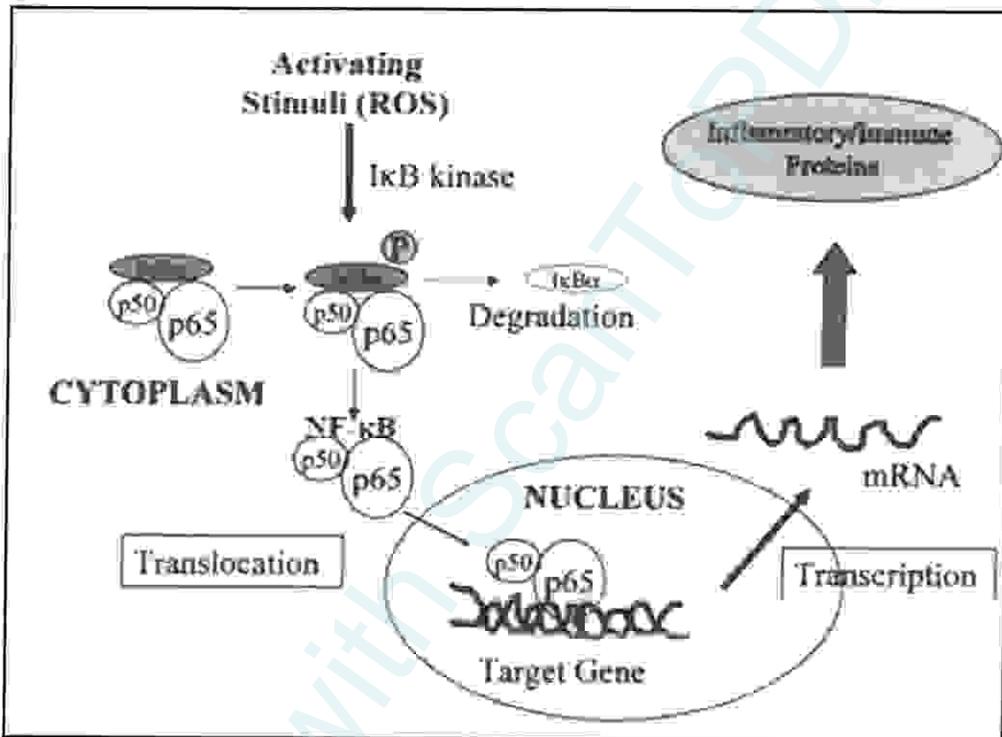


Figure18 : Mécanisme d'activation de NF-κB médiée par les ERO (Wang, 2009).

A savoir que l'effet cytotoxique de certaines cytokines, particulièrement l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), a été suggéré par des études in vitro (Gorochov et al., 2000). Seule ou en synergie avec le TNF $\alpha$  ou l'IFN $\gamma$ , l'IL-1 $\beta$  serait notamment capable d'induire l'expression de la NO-synthase. L'augmentation consécutive des taux de monoxyde d'azote (NO $^{\circ}$ ), dont on sait qu'il induit une apoptose des cellules  $\beta$ , contribuerait à leur destruction (Tisch, 1996 ; Chatenoud et al., 2008).

D'autre part, le NO $^{\circ}$  peut provoquer un dysfonctionnement endothélial caractérisé par une vasoréactivité anormale, ce qui constitue le premier stigmate de l'altération vasculaire, suivi par des modifications de la morphologie de la paroi vasculaire et une inflammation [10].

Egalement, Les RL agissant en particulier comme second messenger des interleukines. Dans des modèles utilisant des lignées cellulaires  $\beta$ , l'expression stable de la Mn superoxyde dismutase prévient la cytotoxicité induite par l'IL-1 et réduit la production d'oxyde nitrique. D'autre part, la surexpression de la catalase, glutathion peroxydase, et Cu/Zn superoxyde dismutase protège les cellules contre la fragmentation de l'ADN induite par les cytokines. (Poitout et al., 2001).

A signaler qu'un intérêt croissant se concentre sur le rôle de certaines chémokines et de leurs récepteurs (CXCR3 et CCR4) dans la migration préférentielle des lymphocytes pathogènes dans les îlots (Chatenoud et al., 2008)

### 6.3. Anomalies des cellules régulatrices :

Il existe des données convergentes, démontrant le défaut d'immunorégulation par les LT régulateurs contrôlant le potentiel pathogène des LT CD4 et CD8 diabétogènes (Chatenoud et al., 2008).

Sur le plan moléculaire, le gène *Foxp3* localisé sur le chromosome X et codant un facteur de transcription, semble jouer un rôle fondamental dans le contrôle des phénomènes auto-immuns. En effet, l'expression de *Foxp3* est quasiment restreinte aux populations des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+, à la fois dans le thymus et dans le sang périphérique (Bernard et al., 2009).

Ainsi, il est possible que l'augmentation de l'expression de *Foxp3* soit associée à une anomalie qualitative des lymphocytes T régulateurs. Cette anomalie qualitative, en association avec d'autres facteurs génétiques et environnementaux, pourrait induire un diabète (Puissant, 2004).

De plus, l'implication du gène *AIRE* dans la production de lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+ a été évoquée puisque le déficit en *AIRE* et en lymphocytes T régulateurs provoque des manifestations auto-immunes. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée et il ne semble pas y avoir de différence entre le taux circulant de lymphocytes T CD4+CD25+ chez les patients APECED et des témoins (Puissant, 2004).

#### 6.4 Anomalies du tissu cible.

Des mutations éventuellement acquises de l'ADN, cible élective des RL, pourraient entraîner une auto-immunisation contre les cellules  $\beta$ , si elles s'expriment sous la forme d'une protéine mutée, présentée sous forme de peptide à la surface [10].

Chez certains individus prédisposés, des facteurs d'environnement dont les RL induisent dans les cellules  $\beta$  une expression aberrante des molécules HLA DR3 et/ou HLA DR4, faisant surgir à la surface cellulaire un auto-antigène (Delambre, 2005). Les principaux auto-antigènes sont : l'insuline, la décarboxylase de l'acide glutamique (GDA) et une tyrosine phosphatase nommée IA-2 (Chatenoud et al., 2008).

Concernant le mécanisme de destruction, différents éléments suggèrent que les LT CD8 diabétogènes infiltrant l'îlot sont fortement impliqués dans la phase de destruction cellulaire (Gorochov et al., 2000 ; Chatenoud et al., 2008). La cytotoxicité médiée par les LT CD8 procède de différents mécanismes : libération de perforine (dont l'expression a été démontrée au sein de l'infiltrat insulaire) et de granzyme activant des voies d'apoptose ; interaction de la molécule Fas ligand avec la molécule Fas, aboutissant également à une activation de voies d'apoptose ; interaction entre le TNF membranaire exprimé par les LT et son récepteur exprimé par la cellule  $\beta$  (Gorochov et al., 2000).

Les expériences de transfert ont néanmoins montré qu'ils n'étaient pas à eux seuls capables de déclencher la maladie (Chatenoud et al., 2008). Les LT CD4 diabétogènes infiltrant l'îlot, qui expriment préférentiellement le phénotype Th1, favorisant également le développement d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire, par le biais d'une sécrétion de cytokines comme l'IL-2 ou l'INF $\gamma$  (Chatenoud et al., 2008).

A savoir que les auto-anticorps pourraient également participer à la destruction des cellules  $\beta$ , soit par le biais d'une activation du complément (ADCC), soit par le biais d'un recrutement de cellules NK. Cependant, ce mécanisme effecteur n'est probablement pas central dans la physiopathologie de la maladie (Gorochov et al., 2000). Ces auto-anticorps anti-cellules  $\beta$  sont vraisemblablement produits secondairement à la destruction des cellules cibles. Bien que non pathogènes, représentent de bons marqueurs de la destruction des cellules  $\beta$  insulinosécrétrices (Gorochov et al., 2000 ; Chatenoud et al., 2008).

## 7. Marqueurs immunologiques du diabète de type 1 :

La diversité des cibles antigéniques reconnues par les auto-anticorps et le fait qu'elles ne soient pas spécifiques de la cellule  $\beta$  suggèrent le recrutement de multiples clones auto-réactifs au cours du diabète de type 1 (Gorochov et al., 2000).

### 7.1 Marqueurs humoraux :

Le processus auto-immun dans le diabète de type 1 s'accompagne de l'apparition d'auto-anticorps spécifiques des cellules  $\beta$  insulinosécrétrices des îlots de Langerhans. Les principaux auto-anticorps rencontrés dans le diabète de type 1 sont :

#### ✓ Auto-anticorps anti-cellules des îlots (ICA) :

Ils sont très spécifiques du diabète de type 1. Cependant, ils sont dirigés contre plusieurs spécificités antigéniques intra-cytoplasmiques, et ils sont détectables chez les sujets jeunes. Ils disparaissent par la suite chez la majorité des patients (Humbel et al., 1999).

#### ✓ Auto-anticorps anti-insuline (IAA) :

Ils sont présents avant tout traitement par insuline. Leur spécificité antigénique diffère de celle des anticorps anti-insuline induits par insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4 (Gorochov et al., 2000).

#### ✓ Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GADA) :

La décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) c'est une enzyme dont l'expression est partagée entre les cellules  $\beta$  de l'îlot de Langerhans et les cellules du système nerveux central. Les GADA présents dans 85% des cas de diabète de découverte récente (Rharbaoui et al., 1995).

#### ✓ Auto-anticorps anti-IA2 :

IA-2 est une tyrosine phosphatase, dont l'expression ne se limite pas aux seules cellules  $\beta$ . Cette molécule témoins de l'imminence de la maladie clinique (Humbel et al., 1999).

Au moins un des auto-anticorps témoins circulants est détectable dans 85 % des cas. Cependant, aucun de ces Ac n'est recherché en pratique clinique courante (Gorochov et al., 2000).

## 7.2 Marqueurs cellulaires :

En raison du rôle essentiel des cellules T de la physiopathologie du diabète de type 1, des tests de prolifération cellulaire étudiant la réactivité des cellules T vis-à-vis des auto-antigènes insulaires ont été développés. L'existence de lymphocytes T circulants dirigés contre l'insuline, la GAD et l'IA2 a ainsi été démontré chez des patients présentant un diabète de type 1 récent et chez des apparentés à risque de développer la maladie (Gorochov et al., 2000). Néanmoins, l'étude de la réactivité des lymphocytes T se heurte à des problèmes méthodologiques limitant à l'heure actuelle son utilisation en pratique courante (Madec et al., 1998 ; Gorochov et al., 2000).

## 8. La toxicité du glucose :

La destruction des cellules  $\beta$  entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline, une production désordonnée de glucose par le foie et une hyperglycémie à jeun. De plus, le glucose provenant de l'alimentation ne peut pas être stocké, mais il reste présent dans la circulation sanguine et provoque une hyperglycémie. Lorsque la concentration de glucose dans le sang dépasse le seuil, le glucose est alors devenu toxique (Ithurbide, 2009).

Les mécanismes de la toxicité du glucose au niveau des tissus cibles des complications diabétiques sont multiples. Le glucose exerce son effet toxique par différentes voies : la voie des polyols ou voie de l'aldose réductase, la voie de la protéine kinase C, la glycation, le stress oxydant. Dans le diabète, il a été observé à la fois une **diminution des défenses antioxydantes** et une **augmentation de la production de radicaux libres** (Januel, 2003).

### 8.1. Production accrue de dérivés actifs de l'oxygène au cours du diabète :

L'hyperglycémie peut induire une production accrue de radicaux libres selon plusieurs mécanismes. L'auto-oxydation du glucose a été décrite par Wolff et Dean (1987) : il s'agit d'une réaction catalysée par les métaux de transition et au cours de laquelle sont produits des anions superoxydes ( $O_2^-$ ). Cependant, à l'heure actuelle, cette voie n'a été décrite qu'*in vitro* et les conditions expérimentales utilisées ne sont pas représentatives de celles observées *in vivo* (Januel, 2003).

L'hyperglycémie induit également une augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup>. Or le NADH est cofacteur de différentes enzymes catalysant des réactions génératrices de RL. C'est le cas par exemple de la prostaglandine hydroperoxydase ou encore de la NADH oxydase (Ellis et *al.*, 1998). Des ERO sont également libérés suite aux réactions de glycation de protéines, lipides ou acides nucléiques (Januel, 2003).

### 8.2. Altération des défenses anti-oxydantes au cours du diabète

L'effet de la production accrue des ERO est potentialisé par la réduction des défenses anti-oxydantes. Une diminution des défenses anti-oxydantes enzymatiques (catalase, superoxydes dismutases) ou non enzymatiques comme la vitamine E peut conduire à l'apparition d'un stress oxydant dans les tissus. Une telle altération a été rapportée au cours du diabète de type I et dans plusieurs études, *in vitro*, en présence de glucose (Januel, 2003).

Muruganandam et *al.* (1992) ont montré une diminution du taux de GSH et de l'activité GPx dans les plaquettes des diabétiques. Le taux de vitamine E est diminué dans les plaquettes de diabétiques par rapport aux plaquettes de sujets contrôles bien que les taux de vitamine E mesurés dans les plasmas soient identiques. Dans les érythrocytes de DID, les réserves de GSH et de vitamine E sont altérées (Peuchant et *al.*, 1997).

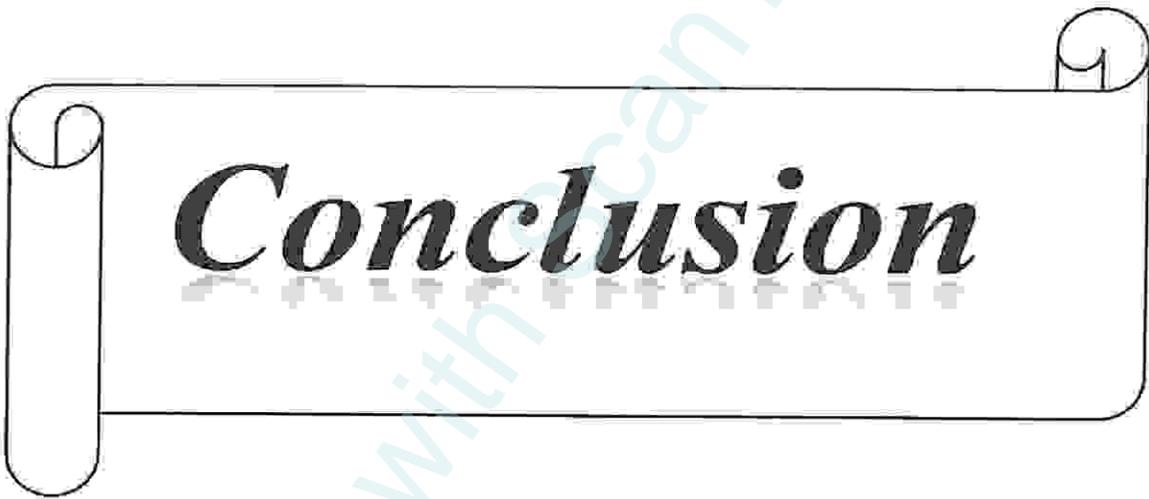
La diminution des antioxydants pourrait s'expliquer, entre autres, par la glycation des enzymes qui entraînerait leur inactivation comme cela a été décrit pour la GPx et la SOD érythrocytaires (Baldwin et *al.*, 1995). La diminution de la réserve anti-oxydante au cours du diabète peut aussi s'expliquer par une carence de la disponibilité en NADPH, un cofacteur requis pour le recyclage des molécules anti-oxydantes oxydées vers leurs formes réduites (Januel, 2003).

L'augmentation du stress oxydatif en hyperglycémie pourrait être l'événement initial central du développement des complications vasculaires potentiellement mortelles du diabète de type I [10].

### 9. Les complications associées au diabète:

Malgré le traitement chronique par l'insuline, après quelques années de maladie, des complications dégénératives apparaissent (Parham, 2003). Ces complications dégénératives incluent une néphropathie, pouvant conduire à l'insuffisance rénale terminale, une rétinopathie pouvant conduire à la cécité, une neuropathie périphérique et des complications trophiques des extrémités (gangrène), parfois sévères au point de conduire à des amputations. Les patients diabétiques présentent également un risque augmenté de complications secondaires à une athérosclérose, à savoir des problèmes cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux (Chatenoud et *al.*, 2008).

Produced with ScanTopdf



***Conclusion***

Produced with ScantPDF

**Conclusion :**

Lorsque l'un des systèmes protectifs de l'organisme contre la toxicité des radicaux libres montre un échec, l'action de ces derniers devient incontrôlable provoquant ainsi un état du stress oxydant, ce qui conduit à des dommages au niveau des molécules, des cellules, des organes et potentiellement à la mort de l'organisme.

Le rôle des radicaux libres est de plus en plus fréquemment discuté dans le développement du diabète type 1. Cette maladie est la conséquence d'une destruction par un processus auto-immun des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, conduisant dans des délais variables à une carence absolue en insuline, une production désordonnée de glucose par le foie et une hyperglycémie.

Il est maintenant admis que des concentrations élevées en glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant, considérés comme le moteur mobilisant des différents facteurs pathologiques vers les complications du diabète

Nous devons revenir sur ce point. Il est admis que le diabète de type 1 a une étiologie multifactorielle, combinant des caractères polygéniques et des influences environnementales. Cependant, l'enthousiasme engendré par les premières études concernant les effets des radicaux libres sur la destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans nourrit l'espoir d'accéder bientôt à des tests plus informatifs.

Les mécanismes aboutissant à la destruction des cellules  $\beta$  au cours du diabète de type 1 sont de mieux en mieux compris. Autorisant l'espoir de disposer dans les années futures de traitements à visée curative. Du fait de l'hétérogénéité de la maladie, il apparaît indispensable de développer de nouveaux marqueurs immunogénétiques permettant un meilleur phénotypage des patients, et par là-même une intervention plus ciblée.

## Bibliographie :

- **Abbas A. K. et Lichtman A. H. (2008).** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier. Paris, 283-198p.
- **Abuja P.M and Albertini R. (2001).** Methodes for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Clinica Chimica Acta 306, 1-17p.
- **Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P. et Lomri A. (2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : Rôle dans les maladies rhumatismales. Revue du Rhumatisme, 74 : 636-643.
- **Barouki R. (2006).** Stress oxydant et vieillissement. Médecine sciences, vol 22, n° 3, 266-272 p.
- **Baskin S. I and Salem H. (1994).** Oxidant, antioxidant and free radicals. Academec press Inc. 363, 25-62 p.
- **Benaraba R. (2007).** Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique : Etude expérimentale des effets protecteurs de microconstituants nutritionnels (polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III). Thèses de doctorat, Université Joseph Fourier, Grenoble 1, Paris, 246. 16p.
- **Bernard F., Romano A. et Granel B. (2009).** Lymphocytes T régulateurs et maladies auto-immunes systémiques : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. La Revue de médecine interne. 31 : 116-127.
- **Bertrand P. (2008).** Implication du stress oxydatif dans la toxicité du plomb sur une plante modèle, Vicia faba. Thèses de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse, 297. 17- 20-27-52-57p.
- **Boitard C. (2000).** Les défenses de l'organisme : Le diabète. Dossier pour la science. n° : 59713 : 130-129.
- **Bonnefont R. D., Beaudoux J. L, Thérond P., Peynet J., Legrand A. et Delattre J. (2004).** Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. Ann Pharm Fr, 62 : 147-157.

- **Bouhours-Nouet N. and Coutant R. (2005).** Diagnosis and characteristics of childhood type 1 diabetes. *EMC-Pédiatrie*, 2 : 220–242.
- **Boumaza A. (2009).** Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum cornutum* coss contre le stress oxydant associé au diabète sucré et les organes en relation. Mémoire de magister, Université mentouri, Constantine, 104. 8 à 12 p.
- **Chapel H., Haeney M., Misbah S. et Snowden N. (2004).** Immunologie clinique : de la théorie à la pratique, avec cas cliniques. De boeck université. Paris, 110p - 372p.
- **Charles A., Janeway., Travers P., Duverlie G. et Pierre L. (2003).** Immunobiologie. De boeck université. Paris, 782 - 509p.
- **Chatenoud L. et Bach J. f. (2008).** Immunologie : Collection de la biologie à la clinique. Flammarion Médecine-sciences. Paris, 25-27p.
- **Darley-Usmar V., Wiseman H. and Halliwell B. (1995).** Nitric oxide and oxygen radicals : a question of balance. *FEBS Letters* 369 :131-135.
- **Daum-Balouard C. (2006).** Les lésions des acides nucléiques : détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. Thèses de doctorat, Université Joseph Fourier-Grenoble, 228, 46p.
- **Delambre C. et Leguerrier A.M. (2005).** Endocrinologie Métabolisme Nutrition. Heures de France. Paris, p47.
- **Delattre J., Beaudoux J. et Bonnefont-Rousselot D. (2005).** Radicaux libres et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier, Paris, 47p
- **Djrolo F., Hounge H., Avode G., Attoulou V., Addra B., Kodjoh N., Avimadj M. and Durackova Z. (2008).** Oxydants, Antioxydants and oxidative stress. *Mitochondrial medicine*. Gvozdkakova A (ed). 19-43 p.
- **Donath M., Wedera C., Brunnera A., Kellera C., Zalaa P, et Schweglerb B. (2009).** Les diabètes de type 1 et de type 2 sont-ils la même maladie? *Forum Med Suisse*, vol 20 ; n° 9 : 377.

- **Dray-Rabotnik C., Guiraud G. et Holtzscherer A. (2003).** Précis de rhumatologie clinique: contribution de l'homéopathie. 512 p.
- **Dubois-Laforgue D. (2010).** Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. La revue du praticien, vol 60 : 165-169.
- **Ducloux D. (2009).** Aspects immunologiques de l'athérosclérose chez le transplanté rénal. Thèses de doctorat, Université de Franche-comte. 202.
- **Esquerre M. (2007).** Influence des lymphocytes T CD4+ CD25+ régulateurs sur la dynamique de formation de la synapse immunologique entre un lymphocyte T CD4+ effecteur et une cellule présentatrice d'antigène. Thèses de doctorat, Université Paul Sabatier- Toulouse III. 183.
- **Etsuo N., Yasukazu Y., Yashiro S. and Noriko N. (2005).** Lipid peroxidation : Mechanisms, inhibition, and biological effects : 58-148.
- **Fagherazzi-Pagel H. (2002).** Actualité sur le diabète de type 2. Dossier de synthèse documentaire. Institut de l'information scientifique et technique. Département produits & services. Service science de la vie. 4-5p.
- **Favier A. (1997).** Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. Laboratoire de biochimie des pathologies oxydatives (GREPO), Faculté de pharmacie et de biochimie C, CHU de Grenoble, Paries, Vol 55, n° 1, p 9-16.
- **Favier A. (2003).** Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et experimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique, 108-115 p.
- **Favier A. (2006).** Stress oxydant et pathologies humaines. Annales pharmaceutiques Françaises. vol 64, n° 6, 390-396 p.
- **Garait B. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GlisODin®. Thèses de doctorat, Université Joseph Fourier, Grenoble, 196, 9-25-26p.
- **Gardès A. (2006).** Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. Ann pharm Fr, 64 : 365-372.
- **Geenen V. (2005).** La voie du thymus dans la physiopathologie et la prévention du diabète de type 1. Revue Médicale Suisse, n° : 3030.
- **Geoffroy K. (2005).** Rôle des sphingolipides endogènes dans les modifications de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse

aux produits avancés de glycation (AGE) : Implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèses de doctorat, Université Paris VII / Denis Diderot (Institut national des sciences appliquées de Lyon). 266. 25-26p.

- **Gérald J., Prud M. D, et Frepc. (2006).** Endocrinologie : Compte rendu des Conférences scientifiques de la division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital ST. Michel. Vol 6, n° 4 : 54-95.
- **Geronimi M. (2008).** Analyse biomécanique de la préhension chez la personne âgée : Effet des propriétés intrinsèques et extrinsèques de l'obstacle sur les phases du mouvement. Thèses de doctorat, Université du Sud Toulon-Var, 197, 18p.
- **Gorochov G. et Papo T. (2000).** Immunologie. Doin. Paris, 192 à 201p.
- **Goudable J. L. et Favier A. (1997).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutr Clin Métabol. vol 11 : 115-20.
- **Halliwell B. (2006).** Phagocyte-derived reactive species : salvation or suicide. TRENDS in biochemical sciences. Vol 31, n° 9 : 509-15.
- **Hininger-Favier I. (2002).** Le Stress oxydant. INRA SO Press 270 : 18-23.
- **Humbel L. et Gilson G. (1999).** Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant I. Immunol Biol Spéc, 14 : 159-165.
- **Ithurbide M. (2009).** Diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent en médecine générale: État des lieux et intérêt de la création d'un réseau ville-hôpital (à partir d'une enquête auprès des médecins généralistes des Yvelines)
- **Janeway, Travers, Walport et Schlomchik (2008).** Immunobiologie : Immunité innée : 35-88.
- **Januel C. (2003).** Stress oxydant au niveau des plaquettes sanguines humaines dans le contexte du diabète: Etude du glutathion et de la glutathion peroxydase 4. Thèses de doctorat, Université Lyon I / INSA-Lyon, 201.
- **Jenkins A.J., Hill M.A. and Rowly K.G. (2007).** Diabete and oxidant stress. Atherosclerosis and oxidant stress. A new perspective. Holtzman J.L (ed). 123-160.
- **Kehrer J.P. (1993).** Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Critical review in toxicology, vol 23, n° 1, p. 21-48.

- **Koechlin R. C. (2006).** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20 : 165-177.
- **Madec A. M., Mayer A. et Rharbaoui E. (1998).** Répertoire des auto-anticorps : application au diabète de type 1. *Immunoanal Biol Spéc.* 14 : 89-97.
- **Magous R., Youl E., Bataille D., Cros G. et Oiry C. (2008).** P55 Effet protecteur de la Quercétine sur la viabilité et la fonctionnalité de la cellule bêta pancréatique lors de l'induction d'un stress oxydant. *Diabetes&Metabolism*, vol 34, n° 3 : 58.
- **Male D., Brostoff J., Roth D. B. et Roitt I. (2007).** Immunologie. Elsevier Masson. Paris, 407 p.
- **Marcelli C. (2008).** Rhumatologie, Masson. Paris, 130p.
- **Matès J. M., Perez-Gomez C., NUNEZ DE CASTRO I. (1999).** Antioxydant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, vol 8, n° 32 : 595-603.
- **Morel Y. et Barouki R. (1998).** Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes. *médecine/sciences*.
- **Parham P. et Pierre L. (2003).** Le système immunitaire. De boeck université. Paris, 406p - 325p.
- **Perlemuter L., Selma J.L., et Colin de l'hortet G. (2003).** Diabète et maladies métaboliques. Masson. Paris, 407p.
- **Peter J. Delves, Dennis R. Burton, Seamus J. Martin, Ivan M. Roitt (2008).** Les fondements de l'immunologie. De boeck. Paris, 422, 496- 286-431p.
- **Pincemail J., Meurisse M., Limet R. et Defraigne J.O. (1999).** L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Cœur, Poumons*, vol 5, n° 4.
- **Poitout V., Tanaka Y., Reach G. et ROBERTSON P. (2001).** Stress oxydatif, insulinosecretion, et insulinoresistance. *Diabétologie DE L*, vol : 7
- **Puissant B. (2004).** Fonction thymique et auto-immunité. *La revue de médecine interne*, 25 : 562-572.

- **Rahirni R., Nikfar S., Larijani B. and Abdollahi M (2005).** A review o the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine and pharmacotherapy* 59 : 365-373.
- **Rees M. D., Kennett E. C., Whitelock J. M. and Davies M. J. (2008).** Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies. *Free radical biology and Medicine* 44 : 1973-2001.
- **Rharbaoui F., Granier C., Pau B. et Bouanani M. (1995).** Les auto-anticorps associés au développement du diabète insulino-dépendant. *Immunoanal Biol Spéc*, 10 : 264-269.
- **Rodier M. (2001).** Le diabète de type 1. *Endocrinologie - CHU – Nîmes. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, vol 25, n° 2 : 95-101.
- **Roitt I. et Rabson A. (2002).** *Immunologie médicale : L'essentiel*. Maloine, Paris, 255-272p.
- **Roitt I., Brstoff J. et Male D. (2007).** *Immunologie. De boech*. Paris, 411p.
- **Servais S. (2004).** Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'Ozone : Effets de l'âge et d'une supplémentation en Oméga-3. Thèses de doctorat, Université Claude Bernard-Lyon 1, 163, 20-21p.
- **Soares A. F. (2005).** Effets du stress oxydant sur le fonctionnement des adipocytes : Adiponectine et prostaglandines. Thèses de doctorat, Institut national des sciences appliquées de Lyon, France, 133. 35-36p
- **Tisch R. (1996).** Le diabète sucré insulino-dépendant : une maladie auto-immune à laquelle participent des cellules T. *Annales de l'Institut Pasteur*, vol 7, n° 2 : 73-80.
- **Tratner I. (2003).** Chacun souhaite vivre longtemps, mais personne ne veut être vieux. *Médecine/science*, Vol 19, n° 12: 1291-1292.
- **Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T. D., Mazuz M and Telser J. (2007).** Free radicals and antioxydants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39 : 44-84.
- **WANG H. (2009).** Methylglyoxal-induced increase in peroxynitrite and inflammation related to diabetes. A Thesis Submitted to the College of

Graduate Studies and Research In Partial Fulfillment of the Requirements For the Degree of Doctor of Philosophy In the Department of Pharmacology. University of Saskatchewan Saskatoon, 225, 65p.

- **Weill B. et Batteux F. (2003).** Immunopathologie et réactions inflammatoires. De boech. Paris, 158p.
- **Wu Z., Holwill S. D. et Oliveira D.B. (2004).** L'auto-immunité stress chélateur du fer oxydatif, *Exp Immunol Clin*, vol 135, n° 2 : 9-194
- **Youinou P. et Renaudineau Y. (2006).** Le pourquoi et le comment de l'auto-immunité. *Revue Francophone des Laboratoires*, n° 384 : 21-32.
- **Youl E., Azay J., Bataille D., Magous R., Cros G. et Oiry C. (2007).** Effet du stress oxydant sur l'activation des voies de signalisation sensibles au stress et la fonctionnalité des cellules beta en absence de gluco- ou de lipotoxicité. *Diabetes&Metabolism*, vol 33, n° 1 : 48.
- **Zarrouki B. (2007).** Tissu adipeux et inflammation : Effet du stress oxydant sur le métabolisme des prostaglandines dans les adipocytes 3T3-L1. Thèses de doctorat, Institut national des sciences appliquées de Lyon, 143, 36p.

**Sites web :**

[1] : [http://www. Alimentation-vieillesse-et-cancer.html](http://www.Alimentation-vieillesse-et-cancer.html) (23-02-2010).

[2] : [http://www.nature.com/.../fig\\_tab/nchembio.85\\_F1.html](http://www.nature.com/.../fig_tab/nchembio.85_F1.html) (25-03-2010).

[3] : <http://www.boutique-nature.fr/upload/dossiers/17.pdf> (15-04-2010)

[4] : [http://www.ceed-diabete.org/stress\\_oxydant\\_et\\_diabte.html](http://www.ceed-diabete.org/stress_oxydant_et_diabte.html) (24-5-2010).

[5] : <http://www.vulgariz.com/.../04/diabte-type-1-schema.jpg> (28-05-2010).

[6] : <http://www.inserm.fr/de-a-a-z/diabete-de-type-1> (18-04-2010).

[7] : <http://www.philippe.muller31.free.fr/cours/.../immuno-9janv06.doc> (8-05-2010).

[8] : <http://www.assim.refer.org/811603.htm> (11-6-2010).

[9] : [http://e-sante.futura-sciences.com/\\_forum/libres-apparition-mutations-adn-chaine.html/](http://e-sante.futura-sciences.com/_forum/libres-apparition-mutations-adn-chaine.html/) (11-6-2010)

[10] : [www.mgsd.org/fr/B\\_bulletin/article.asp?article=275](http://www.mgsd.org/fr/B_bulletin/article.asp?article=275) (13-05-2010)

## Résumé :

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités anti-oxydantes.

L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses porte préjudice aux macromolécules telles que les acides nucléiques, les protéines, les lipides et les glucides pouvant entraîner des maladies graves.

Les maladies auto-immunes traduisent la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire qui contrôlent, à l'état physiologique, le niveau d'activation des lymphocytes T et B vis-à-vis des auto-antigènes exprimés par les tissus de l'organisme.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, provoquée par la destruction sélective des cellules  $\beta$  insulinosécrétrices des îlots de Langerhans pancréatiques par les des L T auto-réactifs.

La physiopathologie de la maladie reste mal connue : seule la moitié des gènes de susceptibilité a été identifiée, la nature et l'existence même d'un événement initiateur de l'activation du système immunitaire contre les cellules  $\beta$  ne sont pas encore établies. Il apparaît que le stress oxydant participe à ses complications immunitaires ou vasculaires.

Des études prospectives visant à mettre en évidence l'intervention du stress oxydant dans la physiopathologie du diabète de type 1 sont en cours.

**Mots clés :** stress oxydant, radicaux libres, maladie auto-immune, diabète de type 1.

### **Summary:**

Oxidative stress is an abnormal circumstance that occurs sometimes in our cells or in one of our tissues when they are exposed to a production of free oxygen radicals which exceed their antioxidant capacities.

The excess of free radicals which are not neutralized by the defences can damage the macromolecules: nucleic acid, proteins, fats and carbohydrates cause some serious diseases.

Autoimmune diseases are due to the break of immune tolerance mechanisms which control, the activation level of lymphocytes T and B, on the physiological state regarding the self antigens expressed by the tissues of the body.

Diabetes type 1 is an autoimmune disease, caused by the selective destruction of insulin-secreting  $\beta$  cells from the pancreatic Langerhans islets, by the self-reactive lymphocytes T.

The pathophysiology of the disease remains poorly understood. Only half of susceptibility genes have been identified; the nature and existence of an initiating event of activation of the immune system tale  $\beta$  cells are not yet established. It appears that oxidative stress is involved in immune or vascular complications.

Prospective studies to highlight the involvement of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes are underway.

**Key words:** oxidative stress, free radicals, autoimmune disease, type 1 diabetes.

## الملخص

يعتبر التوتر التأكسدي حالة غير طبيعية تحدث في بعض الأحيان خللانا أو بعض أنسجتنا عندما تتعرض لإنتاج جنور حرة أكسوجينية تتجاوز قدرتها المضادة للأكسدة، يعتبر قاتض الجنور الحرة التي لم تحل بواسطة مضادات الأكسدة ضار بجزيئات المادة الحية مثل الأحماض النووية، البروتينات، الدهون والكربوهيدرات و بذلك يمكن أن يسبب بأمراض خطيرة.

أمراض المناعة الذاتية تنتج عن خلل في آليات التسامح المناعي المسؤولة عن مراقبة مستوى نشاط الخلايا للمفاوية التائية و البائية في الحالة الفيزيولوجية ضد مولدات الضد التي تعرضها أنسجة الجسم.

داء السكري نوع 1 هو مرض المناعة الذاتية، نلجم عن ضمور انتقائي لخلايا  $\beta$  الموجودة على مستوى جزر لانجر هانس البنكرياسية المفترزة للأتمولين، من قبل الخلايا للمفاوية التائية الناشطة ضد الذات حيث ان الفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض لا تزال غير مفهومة تماما نلم يتم تحديد سوى نصف الجينات المحفزة على ظهور السكري، و لا تزال طبيعة العامل المتشظ لجهاز المناعة ضد الخلايا  $\beta$  غير واضحة، ويبدو أن التوتر التأكسدي يساهم في المضاعفات المناعية أو الأوعية النموية لهذا الداء حيث هناك دراسات مستقبلية جارية تسلط الضوء على مساهمة التوتر التأكسدي في الفيزيولوجيا المرضية لداء السكري نوع 1.

المفاتيح : التوتر التأكسدي، مضادات الأكسدة، أمراض المناعة الذاتية، داء السكري نوع 1