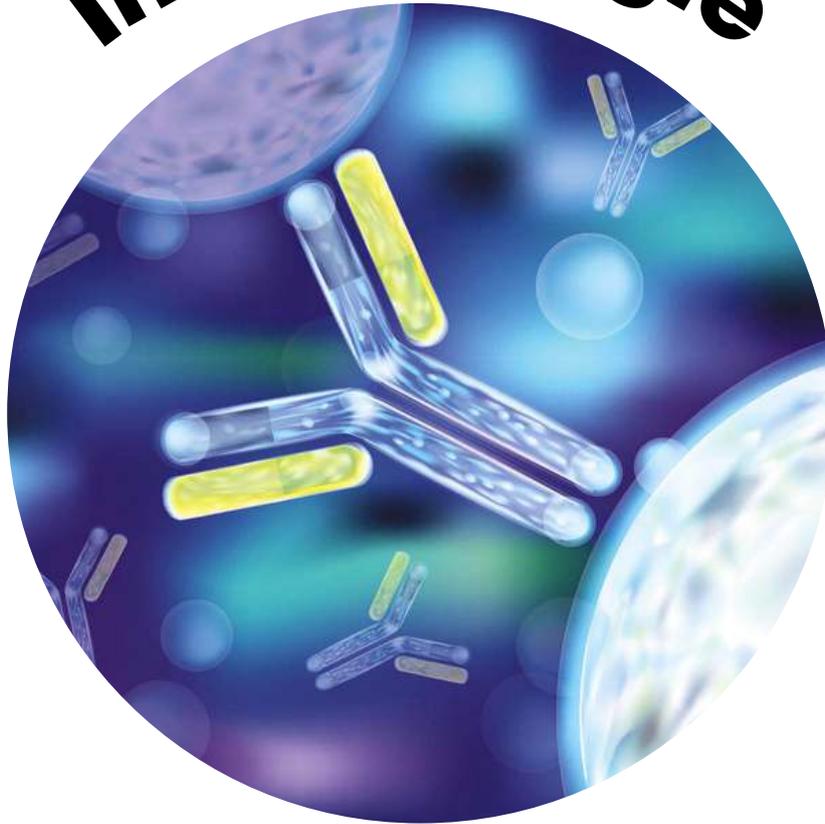


Immunologie



SCIENCES DE LA VIE



Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE

HYPERSENSIBILITES

Les mécanismes effecteurs normaux de l'immunité cellulaire ou humorale dépendent, respectivement, de l'activation des lymphocytes T et B. Une stimulation excessive de ces mécanismes effecteurs par un Ag chez un hôte sensibilisé peut endommager les tissus : on parle alors de *réactions d'hypersensibilité (allergies, du grec "allos" autre et "ergon" réaction)*. En 1906 déjà, Von Pirquet définit l'allergie comme étant une réaction immunitaire : *"Réactivité spécifique chez l'hôte à l'égard d'un agent lors d'un second contact"*. Bien que le mot "hypersensibilité" implique une réponse accrue, cette dernière n'est pas toujours très intense, mais elle peut être inappropriée à un Ag dont la dangerosité n'est pas avérée (allergène). L'hypersensibilité serait donc une réaction immunitaire excessive et anormale à un Ag normalement inoffensif.

Les réactions d'hypersensibilité sont liées à une reconnaissance spécifique par le système immunitaire (*via* les TLRs des DCs, par exemple) d'Ag de l'environnement connus sous le nom d'allergènes. La notion d'hypersensibilité est donc différente de celle des intolérances lesquelles ne sont pas liées à une activation spécifique du système immunitaire.

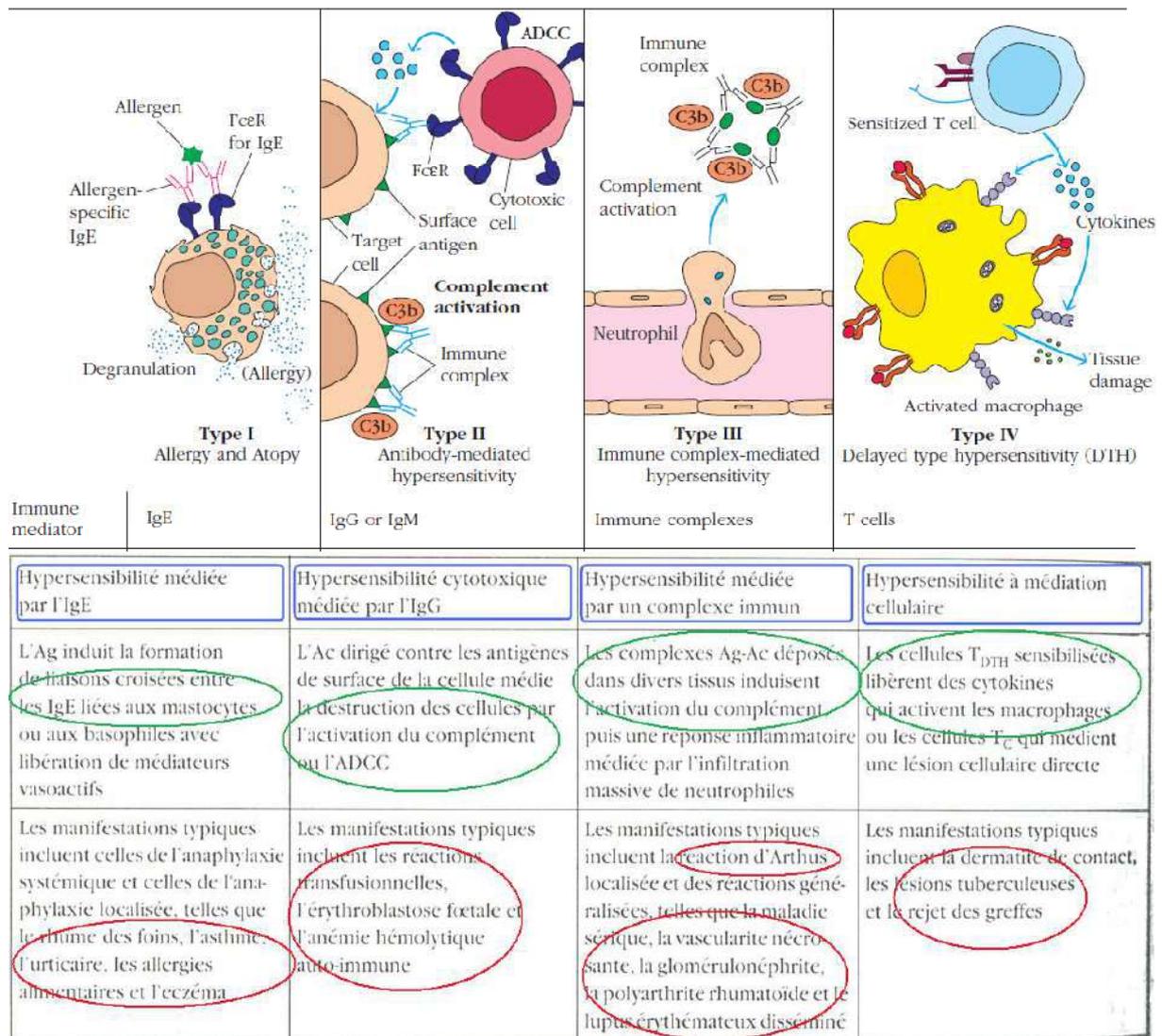
Dans les pays développés ou en voie de développement, une augmentation de la prévalence des maladies allergiques a été constatée ces dernières décennies. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en effet, 50 % de la population mondiale sera affectée par au moins une maladie allergique en 2050.

Au-delà de l'incrimination de facteurs tels que la génétique, la pollution, les naissances en période pollinique, les régimes alimentaires modernes, le stress, la sédentarité, l'urbanisation, etc., une théorie a été avancée en 1989 pour expliquer cette prévalence accrue : *Théorie hygiéniste*. Cette théorie stipule que l'augmentation du niveau d'hygiène, associée à la vaccination et l'usage des antibiotiques, entraînait une absence d'infections *in utero* et à la petite enfance. Cet environnement assaini serait donc l'explication au constat d'une association inverse allergie-endotoxines (exemple des enfants de fermiers peu allergiques). En 2003, une nouvelle théorie est venue recadrer la théorie hygiéniste : *Théorie des "vieux amis"*. Il est bien établi que la flore intestinale aide beaucoup à la mise en place de défenses pleinement efficaces. La théorie des "vieux amis" avance l'idée comme quoi l'assainissement des eaux, la stérilisation de composés, l'usage intensif d'antibiotiques, etc. causeraient une attaque de la flore commensale intestinale (responsable de 80% des activités du SI) laquelle se traduirait par une baisse de la diversité des microorganismes symbiotiques chez l'Homme, les "vieux amis".

I. Classification de Gell et Combs

En 1965, P.G.H. Gell et R.R.A. Coombs ont proposé une classification dans laquelle les réactions d'hypersensibilité sont réparties en quatre types (I, II, III et IV) impliquant chacun des mécanismes, des cellules et des molécules différents.

Dans les trois premiers types, les symptômes se manifestent chez une personne sensibilisée dans les minutes ou les heures qui suivent la rencontre avec l'allergène : l'hypersensibilité médiée par une IgE (type I), l'hypersensibilité médiée par un Ac, une IgG ou une IgM (type II) et l'hypersensibilité médiée par un complexe immun (type III). Le quatrième type d'hypersensibilité dépend de réactions de la branche à médiation cellulaire. Ces dernières sont initiées par les cellules T_{DTH} (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) et sont appelées *hypersensibilité retardée*, pour marquer que les symptômes n'apparaissent que quelques jours après la rencontre avec l'allergène.



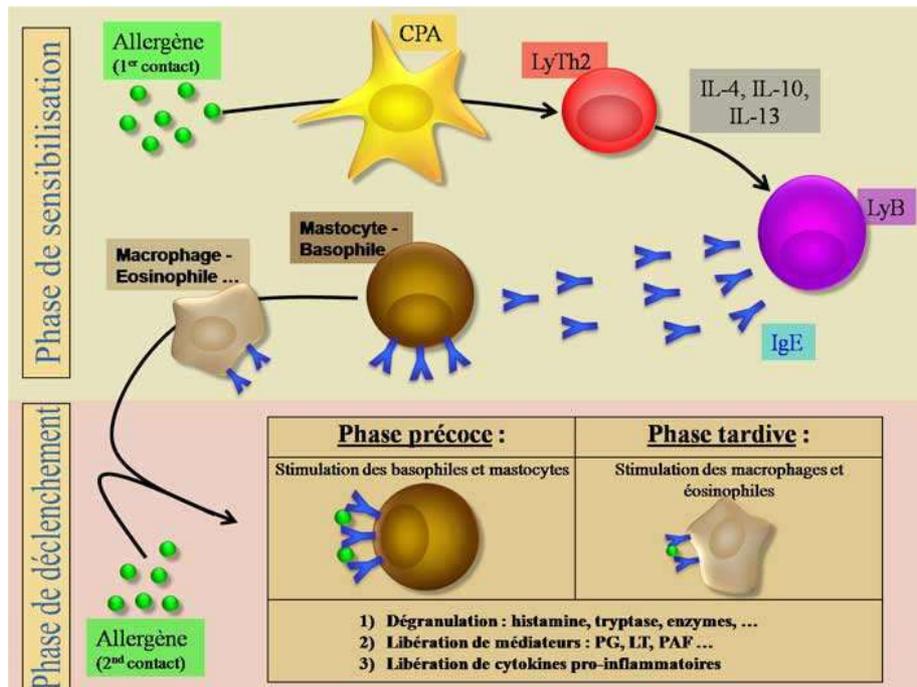
Il existe 4 de types de réaction d'hypersensibilité dont les mécanismes immunologiques causent des dommages tissulaires. Les types I, II et III sont Ac-dépendants : la réponse de type I est liée aux IgE qui induisent une activation des mastocytes alors que les types II et III sont liés aux IgG. La réponse de type II est dirigée contre les surfaces cellulaires ou les Ag de la matrice extracellulaire ; la réponse de type III est dirigée contre les Ag solubles, et les dommages tissulaires sont dus à des réponses générées par des complexes immuns. Les réactions d'hypersensibilité de type IV sont à médiation cellulaire, la réponse inflammatoire cause des dommages tissulaires à cause d'une activation des MΦ par des Th1 particuliers les T_{DTH} (delayed type hypersensitivity) (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

II. Type I : Hypersensibilité anaphylactique

1. Rôle de l'IgE :

Ce type de réactions correspond à ce que nous appelons les "allergies" qui se traduisent par des réactions anaphylactiques locales à des *allergènes* exogènes (pollen végétal, médicaments, aliments, venin d'insectes, poussière domestique, spores de moisissures, poils et squames des animaux, etc.). Il est qualifié d'*hypersensibilité immédiate* puisqu'elle survient avec un délai de trente secondes à trente minutes. En effet, lors du 1^{er} contact entre l'organisme et l'allergène, les CPA stimulent des lymphocytes T_H qui prolifèrent en T_{H2} capables de produire des cytokines telles que les IL-4, IL-10 ou IL-13. Ces cytokines non seulement aident à l'activation des lymphocytes B, mais aussi favorisent une commutation isotypique (*switch*) pour la production d'IgE spécifiques de l'allergène d'origine.

En effet, l'IL-4, par exemple, stimule la production de l'isotype IgE grâce à son récepteur présent à la surface des plasmocytes. Cette première phase appelée "*induction de l'allergie*" se termine avec la fixation des IgE sur la surface des mastocytes tissulaires et des basophiles du sang grâce à un récepteur de haute affinité (FcεRI) : Ils sont dits *sensibilisés*. Les MΦ et les PNE peuvent également fixer les IgE par l'intermédiaire d'un récepteur de faible affinité pour la Fc (FcεRII ou CD23).



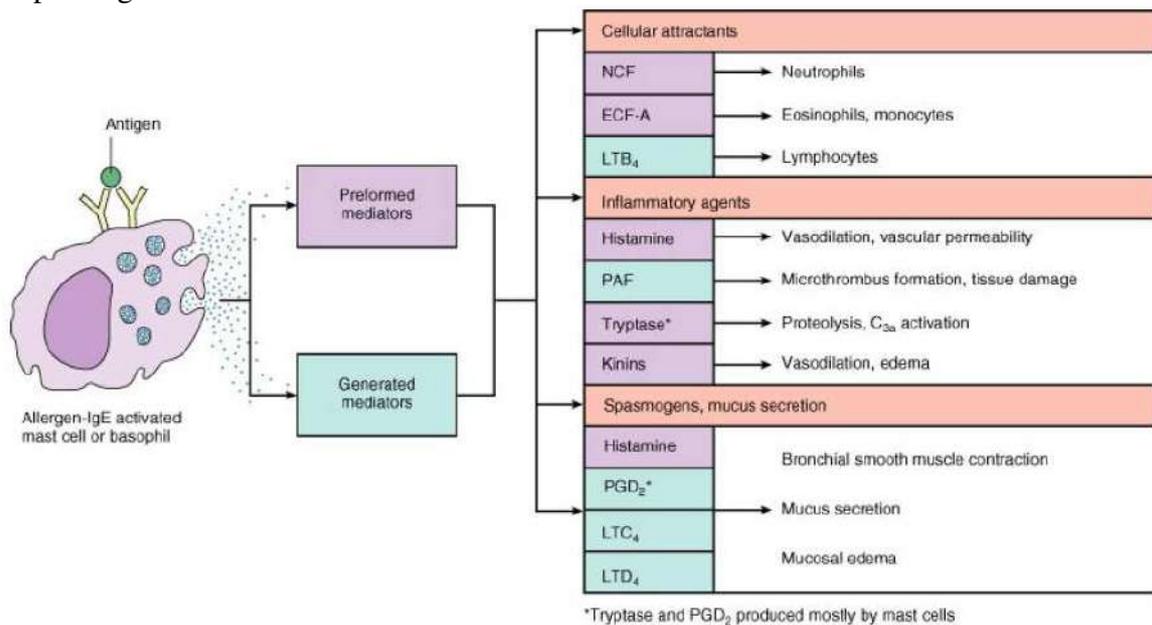
http://www.memobio.fr/html/immu/im_al_ph.html

Lorsque l'organisme reçoit pour la seconde fois l'allergène, ce dernier vient se fixer directement sur les IgE des mastocytes : phase de "*déclenchement de l'allergie*". Le contact de l'allergène avec les IgE spécifiques fixées par leur région Fc aux mastocytes de l'arbre bronchique, des muqueuses nasales et des tissus conjonctifs initie une séquence d'événements intracellulaires conduisant à la dégranulation avec libération brutale de médiateurs chimiques de l'inflammation et l'apparition de crises d'asthme ou de rhume des foins selon les cas (gonflements "œdèmes", rougeurs dans l'urticaire, sécrétion de mucus dans une rhinite, la contraction de muscles lisses dans l'asthme ou les manifestations plus générales du choc anaphylactique, réaction systémique). Il s'ensuit un appel des MΦ et des PNN qui libèrent des lysozymes (enzymes lytiques) responsables de dommages tissulaires.

Il existe des médiateurs chimiques préformés (médiateurs primaires), libérés par les granules (histamine, héparine, des facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles, et le facteur d'activation plaquettaire) ; mais, il existe aussi un groupe de médiateurs néo-synthétisés (médiateurs secondaires), dérivés de l'acide arachidonique. En effet, le métabolisme de cet acide produit par l'activation d'une phospholipase (A2) des médiateurs chimiques néoformés grâce à deux voies : Voie de la lipo-oxygénase (Leucotriènes) et voie de la cyclo-oxygénase (Prostaglandines et thromboxanes).

L'histamine, constituant majeur des granules (10%), est l'un des médiateurs essentiels de l'inflammation puisque ses actions interviennent dans la vasodilatation vasculaire, l'augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins (d'où les œdèmes), la contraction de muscles lisses surtout au niveau de la paroi des bronchioles (vasoconstriction), l'activation des cellules sécrétrices de mucus, l'attraction de certains leucocytes ou encore l'augmentation des sécrétions lacrymales. Les leucotriènes et les prostaglandines (médiateurs secondaires) ont

les mêmes types d'effets que l'histamine (notamment PGD₂) sauf qu'ils sont plus tardifs et plus prolongés.



Médiateurs chimiques des mastocytes et des PNB : Histamine & héparine : contraction du muscle lisse (bronchoconstriction), sécrétion de mucus, œdème muqueux pour l'asthme et vasodilatation artériolo-capillaire par les récepteurs H1 et augmentation de la perméabilité vasculaire ; Enzymes protéolytiques : remodelage de la matrice extracellulaire et production du fragment C3 et des kinines qui ont un rôle de vasodilatation et de chimio-attraction ; LT-C4 (leucotriène), LT-D4, PG-D2 (prostaglandine) : contraction des muscles lisses bronchiques, sécrétion de mucus et œdème muqueux, augmentation de la perméabilité vasculaire ; PAF : activation des plaquettes (formation de micro-thromboses), contraction des muscles lisses ; LT-B4 : chimio-attraction des polynucléaires neutrophiles et activation de leurs fonctions oxydatives.

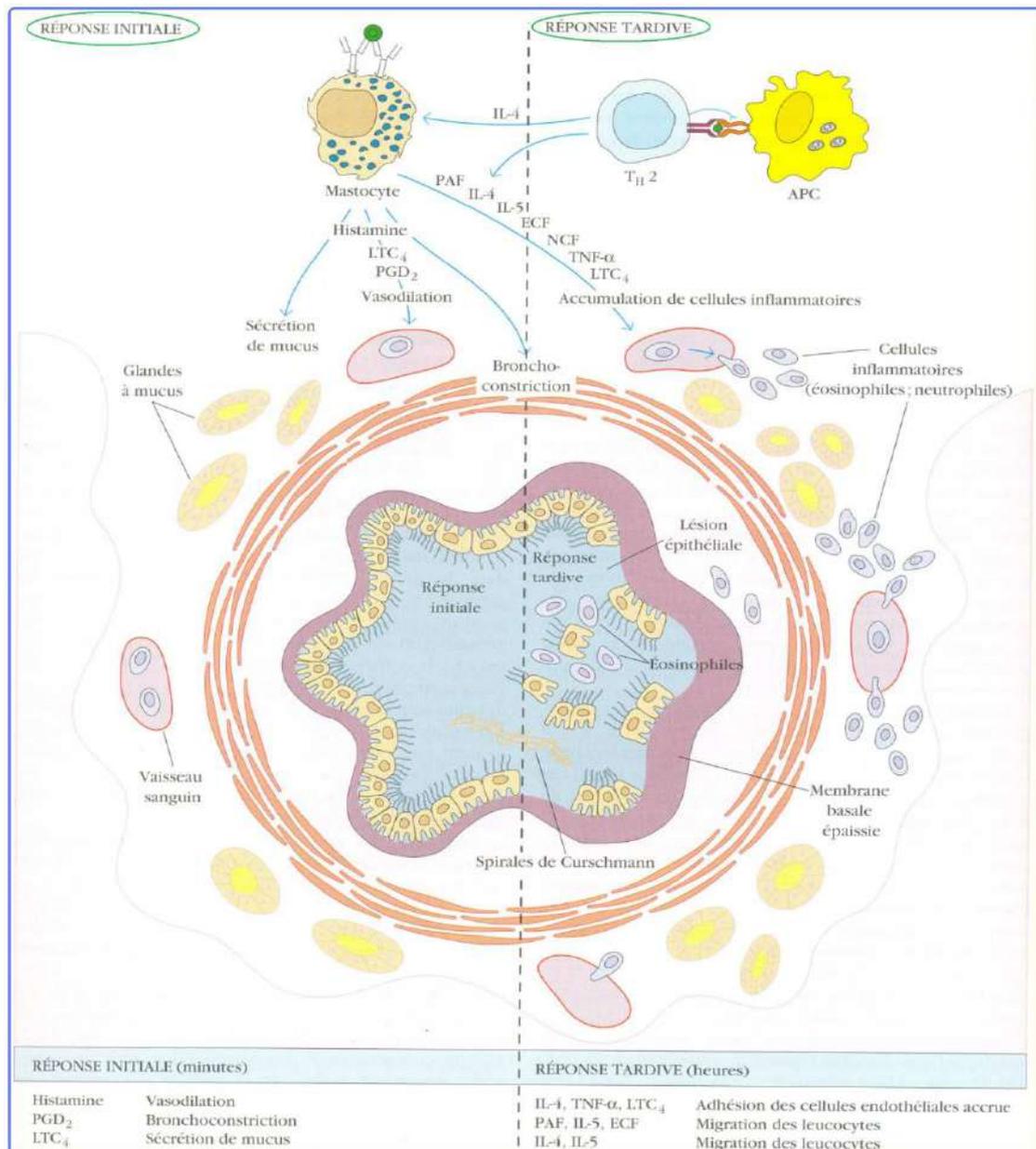
2. Les facteurs de risque :

Parmi les facteurs de risque dans les allergies il y a la prédisposition familiale au développement d'allergies atopiques et le taux d'IgE. Ainsi, lorsque les deux parents sont allergiques, il y a un risque de 50% pour que l'enfant soit aussi allergique. Aussi, plus les taux sériques d'IgE sont élevés plus les risques de développer une allergie atopique sont grands (< à 0.1-0.4 mg/ml chez les individus normaux et > à 1mg/ml chez les individus gravement allergiques).

S'il est vrai que la prédisposition héréditaire reste le facteur prédominant, le mode de vie (hygiène plus importante, augmentation du taux d'allergènes à l'intérieur de l'habitat, etc.) et les facteurs environnementaux (pollution, tabac, etc.) peuvent également déclencher des allergies.

3. Réponse initiale et réponse tardive :

La réponse asthmatique peut être divisée en réponse initiale et en réponse tardive. Cette dernière apparaît des heures plus tard et elle implique des médiateurs supplémentaires, incluant IL-4, IL-5, IL-6, le TNF- α , le ECF (facteur de chimiotactisme des éosinophiles) et le PAF (facteur d'activation des plaquettes). L'effet global de ces médiateurs est l'augmentation de l'adhésion cellulaire endothéliale ainsi que l'accumulation de cellules inflammatoires dans le tissu bronchique (PNE et PNN). Ces cellules provoquent des lésions tissulaires significatives par libérations d'enzymes toxiques, de radicaux oxygénés et de cytokines.

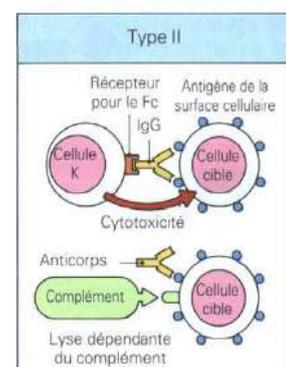


Réponse inflammatoire initiale et réponse inflammatoire tardive dans l'asthme (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

III. Type II : Hypersensibilité par cytotoxicité dépendante d'anticorps (ADCC/CDC)

1. Mécanismes d'action des Ac :

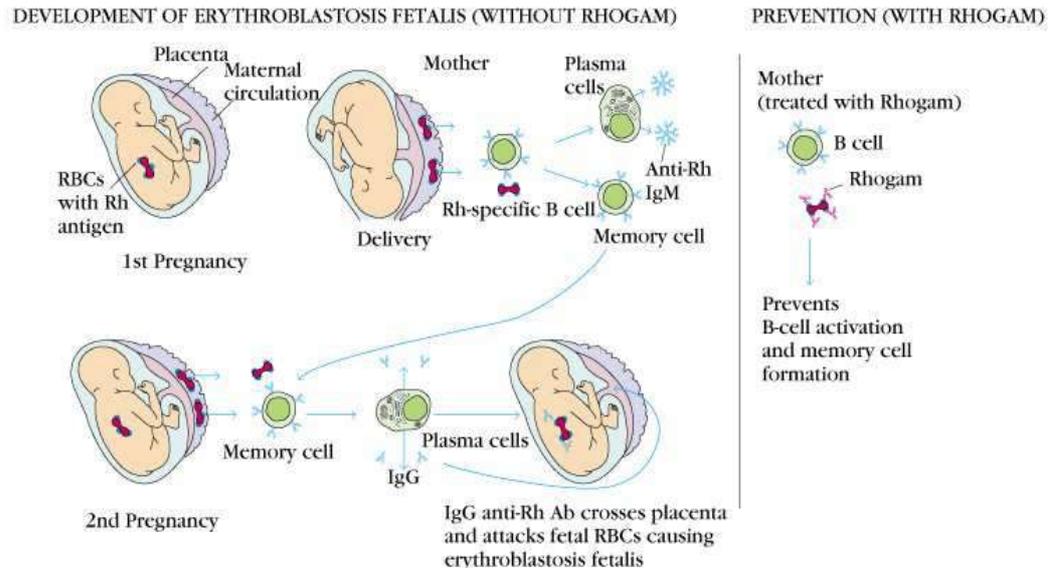
L'hypersensibilité cytotoxique médiée par les Ac implique la mort des cellules recouvertes d'Ac (essentiellement des IgG ou des IgM) fixés à un Ag de surface. La destruction cellulaire peut être provoquée par des phagocytes auxquels les cellules adhèrent par l'intermédiaire des IgG ou du C3b qui les recouvrent (les phagocytes possèdent des récepteurs pour le fragment Fc et pour le C3b). La mort cellulaire peut également être due à l'activation de la cascade complète du complément (CDC) qui crée des pores à la surface des cellules cibles grâce au complexe d'attaque membranaire (CAM). Les cellules portant des IgG peuvent aussi être tuées par des polynucléaires, des M Φ ou des cellules NK par un mécanisme extracellulaire (ADCC).



2. Exemple de la maladie hémolytique du nouveau-né :

L'érythroblastose foetale est due à une incompatibilité rhésus. A la naissance du 1^{er} enfant, l'hémorragie introduit chez la mère Rh⁻ (dd) un grand nombre de GR de l'enfant Rh⁺ (Dd). Les Ac formés sont principalement des IgM anti-Rh et des cellules "mémoire" lesquelles, lors d'une grossesse ultérieure, sont capables de produire des IgG anti-Rh qui traversent la barrière placentaire et se fixent aux Ag D présents sur les GR fœtaux Rh⁺. Ceci aboutira alors à leur destruction par un mécanisme d'opsonisation. Actuellement, au moment de la naissance du 1^{er} enfant, les mères Rh⁻ sont traitées, dans les 24 à 48 heures qui suivent l'accouchement, avec de petites quantités d'IgG anti-Rh.

Maladie hémolytique du nouveau-né
(érythroblastose foetale) :
Incompatibilité rhésus
(Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).



IV. Type III : Hypersensibilité due à des complexes immuns

1. Mécanismes d'action des Ac :

L'organisme peut être exposé à un excès d'Ag pendant des périodes prolongées (exemple : infection persistante par un microorganisme). Le contact de tels Ag avec les Ac aboutit à la formation de complexes immuns insolubles en des points donnés de l'organisme et peut donner lieu à des réactions inflammatoires aiguës. Si le complément est fixé et activé, on observe une libération des médiateurs mastocytaires dont les facteurs chimiotactiques qui provoquent un afflux de polynucléaires qui phagocytent les complexes immuns et libèrent des enzymes protéolytiques lysosomiaux endommageant les tissus. Une activation ultérieure du mécanisme d'attaque membranaire du système du complément peut aussi contribuer à la destruction du tissu.

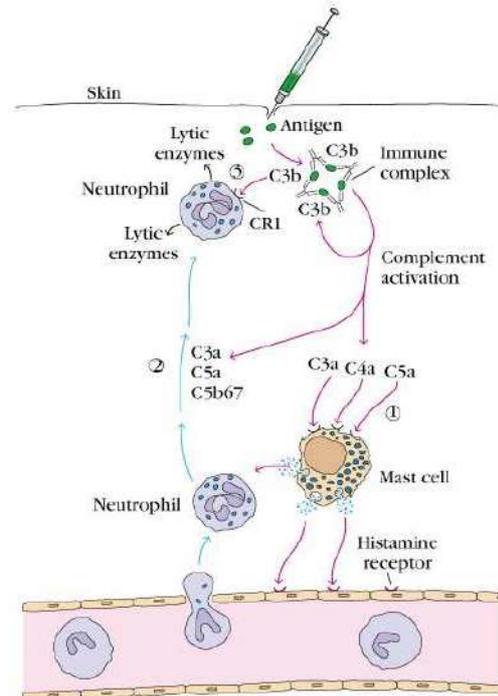
L'agrégation des plaquettes aux complexes immuns cause des micro-thrombus et aboutit à la libération d'amines vasoactives. Ces derniers provoquent une perméabilité vasculaire au niveau de certains sites comme les articulations, les poumons et les glomérules du rein, ce qui augmente le passage des Ac à partir des vaisseaux. Les micro-thrombus, de leur côté, peuvent conduire à une ischémie (arrêt ou insuffisance de la circulation de sang) localisée au niveau des capillaires des glomérules rénaux ou le myocarde.

2. Réactions de type III localisées :

Lorsque les taux d'Ac circulants sont élevés, l'Ag est précipité près de son site de pénétration dans l'organisme. La réaction cutanée est caractérisée par une infiltration de polynucléaires et des réactions œdémateuses (infiltration séreuse se traduisant par un gonflement diffus) et érythémateuses (rougeur congestive de la peau) maximales après 3 à 8h (*réaction d'Arthus*). Des réactions intrapulmonaires de type Arthus induites par des spores bactériennes, des champignons ou des protéines fécales desséchées peuvent aussi être à l'origine d'une pneumonie ou d'une alvéolite.

3. Réactions de type III généralisées :

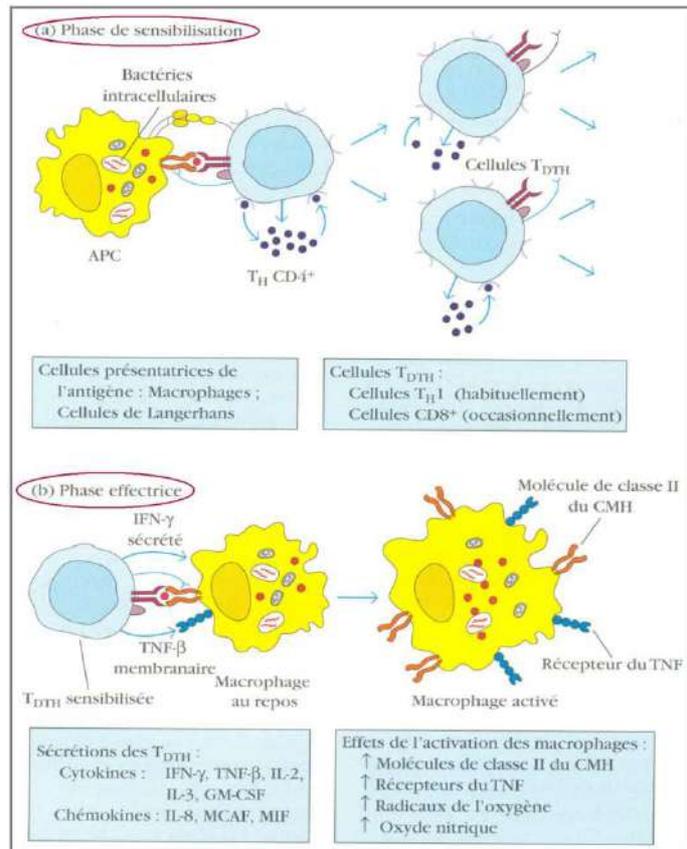
Lorsque les complexes immuns sont formés dans le sang, une réaction peut se développer, dans les jours ou les semaines qui suivent l'exposition aux Ag, partout où ils peuvent se déposer : paroi des vaisseaux sanguins, membrane synoviale des articulations, membrane basale des glomérules du rein ou plexus choroïde du cerveau. Les symptômes manifestés incluent de la fièvre, de la fatigue, une vascularite généralisée (éruptions) avec œdèmes et érythème, une lymphadénopathie, une arthrite et, par fois, une glomérulonéphrite : on parle de *maladie sérique*.



Réaction d'Arthus : Le complexe immunitaire peut activer les mastocytes grâce au récepteur $Fc\gamma RIII$, et un appel des cellules de l'inflammation s'ensuit ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire et du flux sanguin. Une accumulation de plaquettes dans la lumière du vaisseau sanguin peut, en dernier lieu, entraîner une occlusion vasculaire (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013)..

V. Type IV : Hypersensibilité à médiation cellulaire (retardée)

Contrairement aux autres types, l'hypersensibilité de type IV ne fait pas intervenir les Ac. Elle est basée sur l'interaction entre l'Ag et des lymphocytes sensibilisés. Généralement, ces cellules semblent appartenir à une sous-population T_H1 , bien que parfois des cellules T_C soient impliquées. L'activation des cellules T_{DTH} (*delayed type hypersensitivity*) se traduit par la libération de diverses cytokines, y compris l'IL-2, IFN- γ , le facteur d'inhibition des M Φ (MIF) et le TNF- β ; on observe alors des lésions tissulaires dues à des réponses immunitaires à médiation cellulaire non-appropriées. Les caractéristiques d'une réaction de type IV sont le délai nécessaire au développement de la réaction (48 à 72 h) et l'accumulation de M Φ et non pas de PNN, comme dans une réaction de type III.



Réponse d'hypersensibilité retardée : (a) phase de sensibilisation : T_H prolifèrent et se différencient en T_{DTH} . (b) phase effectrice : sécrétion de cytokines et chimiokines par les T_{DTH} avec activation des $M\Phi$ qui entraîne une perpétuation de la réponse T_{DTH} . MCAF = facteur chimiotactique et activateur des $M\Phi$; MIF = facteur inhibiteur de la migration des $M\Phi$ (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

La stimulation continue des mécanismes d'hypersensibilité retardée par la persistance d'antigène peut conduire à des réactions granulomateuses chroniques (induration "durcissement d'un tissu", œdème, nécrose tissulaire).

IMMUNODEFICIENCES

Les syndromes des déficits immunitaires sont caractérisés par une anomalie héréditaire ou acquise des moyens de défense anti-infectieuse vis-à-vis des agents pathogènes. La complexité des mécanismes immunologiques explique la variété des déficits immunitaires. Ceux-ci peuvent affecter l'immunité spécifique humorale ou cellulaire assurée par le système lymphoïde et l'immunité innée qui repose sur les fonctions granulocytaires et macrophagiques comme sur l'action du complément.

I. Les immunodéficiences primaires ou congénitales (déficits innés)

Les immunodéficiences primaires, congénitales ou innées, sont d'origine génétique, détectables dès les 1^{ers} mois de la vie (quand l'immunité conférée par les Ac maternels disparaît) et peuvent affecter n'importe quel composant du SI : anomalies dans le développement des lymphocytes, altérations des fonctions des granulocytes, perte de récepteurs des MΦ, absence de certains éléments du complément.

1. Déficits de l'immunité naturelle :

Les immunodéficiences de la lignée myéloïde affectent les fonctions de l'immunité innée. La plupart de ces défauts se traduisent par des anomalies quantitatives ou qualitatives des PNN, des MΦ et du système du complément.

Les déficits quantitatifs des neutrophiles peuvent concerner une réduction des neutrophiles dans le sang périphérique au-dessous de $1500/\text{mm}^3$ (*neutropénies*, $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$: *risque majeur*) ou une absence presque complète des neutrophiles (*agranulocytoses*). La symptomatologie se résume souvent à des infections bactériennes. Ces défauts génétiques sont probablement dus à une production diminuée du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (*G-CSF*, *granulocyte colony-stimulating factor*) lequel n'active pas correctement les cellules souches myéloïdes à se différencier. Par ailleurs, le déficit des polynucléaires peut aussi être qualitatif. C'est le cas, par exemple, de la granulomatose septique chronique (*CGD*, *chronic granulomatose disease*) qui se caractérise par des monocytes et des polynucléaires qui ne parviennent pas à produire les intermédiaires réactionnels de l' O_2 normalement activés par la phagocytose tels que le peroxyde d'hydrogène et les produits réactifs résultants (comme l'acide hypochloreux qui tue les bactéries phagocytées).

Concernant les défauts du système du complément, plusieurs déficits héréditaires touchant l'un des composés du complément ont été décrits (C1, C2, C3, C7, notamment). Ces anomalies exposent à des manifestations auto-immunes et à des infections. De même, un déficit de composants du complément comme le C1r, C1q, C1s, C4 et C2 peut entraîner un défaut de production de la C3-convertase classique. Des déficits permanents de C5, C6, C7, C8 et C9 ont été décrits chez l'Homme mais dans presque tous les cas les individus paraissent sains et ne sont pas particulièrement sujets aux infections.

2. Déficit en lymphocytes B :

C'est le cas de l'*agammaglobulinémie congénitale de Bruton*, rebaptisée *agammaglobulinémie liée à l'X* après qu'on eut découvert que le gène responsable était localisé sur le chromosome X. Elle se caractérise, chez les individus de sexe masculin, par un effondrement de la production des cinq classes d'Ig. Cette déficience résulte d'un dysfonctionnement qui affecte la transduction du signal dans les cellules B (défaut de la tyrosine kinase de Bruton, *Btk*). Ainsi, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont normales et les infections virales comme la rougeole et la variole sont facilement combattues.

Par contre, parce que les cellules B demeurent au stade pré-B, des infections récidivantes pyogènes (productrices de pus) des bactéries capsulées sont fréquentes dès l'âge de trois à six mois, c'est-à-dire après disparition des IgG passées de la mère à l'enfant.

La base de la prévention consiste en l'injection intraveineuse régulière d'Ig : 200 à 300 mg/kg toutes les trois semaines, qui permettent d'obtenir des taux d'IgG à 70 % de la normale.

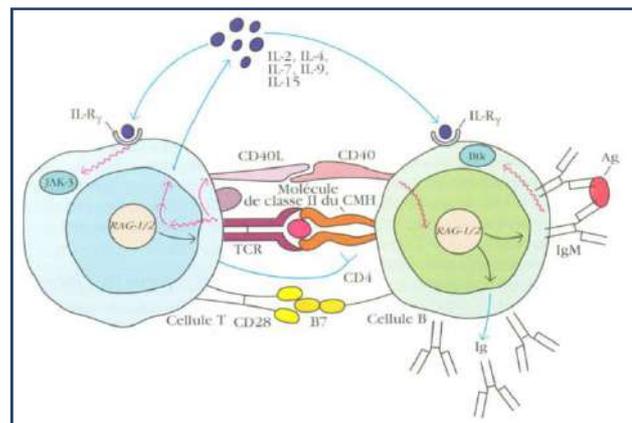
3. Déficit en lymphocytes T :

L'*aplasie thymique* ou *syndrome de Di George* est une embryopathie dominée par le défaut de développement des ébauches thymiques. La conséquence est que les cellules souches ne peuvent pas se différencier en lymphocytes T. Aucune réponse immunitaire à médiation cellulaire n'est détectable et bien que les malades puissent lutter contre les infections bactériennes courantes, ils peuvent être gravement infectés par la vaccine ou la rougeole, ou encore par le BCG administré par erreur. Les taux sériques des Ig sont normaux ou élevés, mais la production d'Ac est partiellement perturbée (implication des cellules T_H dans l'activation des cellules B).

Une greffe thymique néonatale (moins de douze semaines) permet de restaurer l'immunocompétence. Dans les syndromes de Di George partiels (hypoplasie thymique), un traitement par les hormones thymiques synthétiques (*thymuline, thymosine ou thymopoïétine*) paraît indiqué.

4. Défauts dans l'interaction cellulaire :

Une communication défectueuse entre les cellules T et B ou un dysfonctionnement dans la signalisation intracellulaire peuvent conduire à une immunodéficience grave. Une mauvaise communication intercellulaire peut trouver son origine dans des mutations délétères des gènes qui codent pour des récepteurs de surface (récepteurs des cellules T ou B, récepteur de l'INF γ), des molécules impliquées dans les interactions spécifiques des lymphocytes T et B ou des molécules de la cascade de signalisation intracellulaire qui assurent la transduction du signal.



(Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

5. Déficit en cellules souches :

Les déficits immunitaires combinés sévères (*DICS*) sont des affections héréditaires caractérisées par un défaut profond de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale auxquelles peuvent s'ajouter des déficits de la lignée myéloïde. Les premières infections surviennent très précocement avant le sixième mois de vie. Le plus souvent, il s'agit d'un défaut dans les gènes activateurs des recombinases (*RAG-1* et *-2*), enzyme de réarrangement des TCR et BCR, qui rend ces derniers immunologiquement non-fonctionnels.

Les DICS peuvent résulter aussi de défauts dans la chaîne commune γ des récepteurs de certaines interleukines (IL-2, IL-4, IL -7, IL -9 ou IL -15) ou la kinase 3 Janus (*JAK-3*). La déficience de la chaîne γ_c des récepteurs d'IL des lymphocytes T (*ou DICS lié à l'X*) est la forme la plus fréquente de DICS. Le caractère héréditaire récessif lié à l'X de ce DICS explique que seuls les garçons sont touchés lorsqu'ils héritent du chromosome X muté de la mère, qui n'est donc pas compensé par un second chromosome X sain. Dans le Déficit en

JAK-3, quant à lui, c'est le gène porté par le chromosome 19 qui code pour cette enzyme qui est concerné, et qui est nécessaire pour la fonction de la chaîne γ_c qui assume la transduction des signaux des TCR et des IL-R. A ces états peut s'associer une absence de récepteurs de cellules myéloïdes (qui donnent les M Φ et les polynucléaires).

Dans le cas des DICS, une greffe de moelle osseuse histocompatible (provenant d'un frère ou d'une sœur) peut reconstituer les réponses immunitaires. Dans les conditions idéales de greffe, une reconstitution immunologique rapide (deux à trois mois) est obtenue dans plus de 80 % des cas.

II. Les immunodéficiences secondaires ou acquises : cas du SIDA.

L'immunodéficiences peut être une conséquence de l'âge, de la dénutrition/malnutrition (carences en vitamines B12, acide folique, zinc, fer, vitamine C, etc.), de troubles de la prolifération des lymphocytes, d'agents tels que les rayons X, de produits cytotoxiques ou d'infections par des agents pathogènes.

L'immunodéficiences la plus connue est associée au *Virus de l'Immunodéficiences Humaine*, VIH. Le SIDA (*syndrome d'immunodéficiences acquises*) est un état affaibli du SI causé par le VIH et qui le rend vulnérable à des infections opportunistes telles que celle due à *Pneumocystis carinii* (protozoaire peu répandu responsable d'une forme très particulière de pneumonie) ou au *cytomégalo virus* (pneumonie virale) qui peuvent être mortelles. Le SIDA peut apparaître au bout de 2 à 15 ans après l'infection selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), et il est associé à un syndrome (ARC : *AIDS related complex*) caractérisé par une hyperthermie, un amaigrissement et une lymphadénopathie généralisée et persistante.

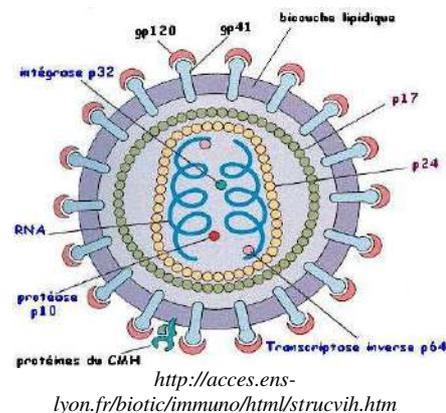
1. Le VIH : Un rétrovirus qui s'attaque au SI.

Le VIH, un rétrovirus humain, a été isolé en 1983 par Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur de Paris à partir de ganglions lymphatiques d'un malade. Deux types de VIH ont été mis en évidence : le *VIH-1*, le plus répandu dans le monde et le plus virulent, et le *VIH-2*, localisé principalement en Afrique de l'Ouest et certains pays d'Asie comme l'Inde. Mais des analyses plus fines montrent qu'il existe une variabilité importante du virus au sein de ces deux souches, lesquels se trouvent subdivisées en sous-types. Plusieurs virus de type différent peuvent coexister chez une même personne séropositive.

L'origine simienne du VIH-1 et 2 ne fait aujourd'hui plus aucun doute. De nombreux critères permettent d'affirmer que les petits singes mangabey infectés par le SIVsm (*Simian Immunodeficiency Virus from sooty mangabeys*) sont la source du VIH-2. Le SIVcpz (*Simian Immunodeficiency Virus from chimpanzee*) serait lui le parent du VIH-1. Il s'agit donc d'un rétrovirus à ARN qui utilise une *transcriptase inverse* (rétro-transcriptase) pour convertir son ARN génomique en un ADN, appelé *provirus*, qui est intégré dans le génome de la cellule cible. Lorsque le provirus est exprimé pour former de nouveau virions, la cellule se lyse. Le VIH est un virus bourgeonnant dont le génome a été caractérisé et la structure établie.

2. Mode de transmission :

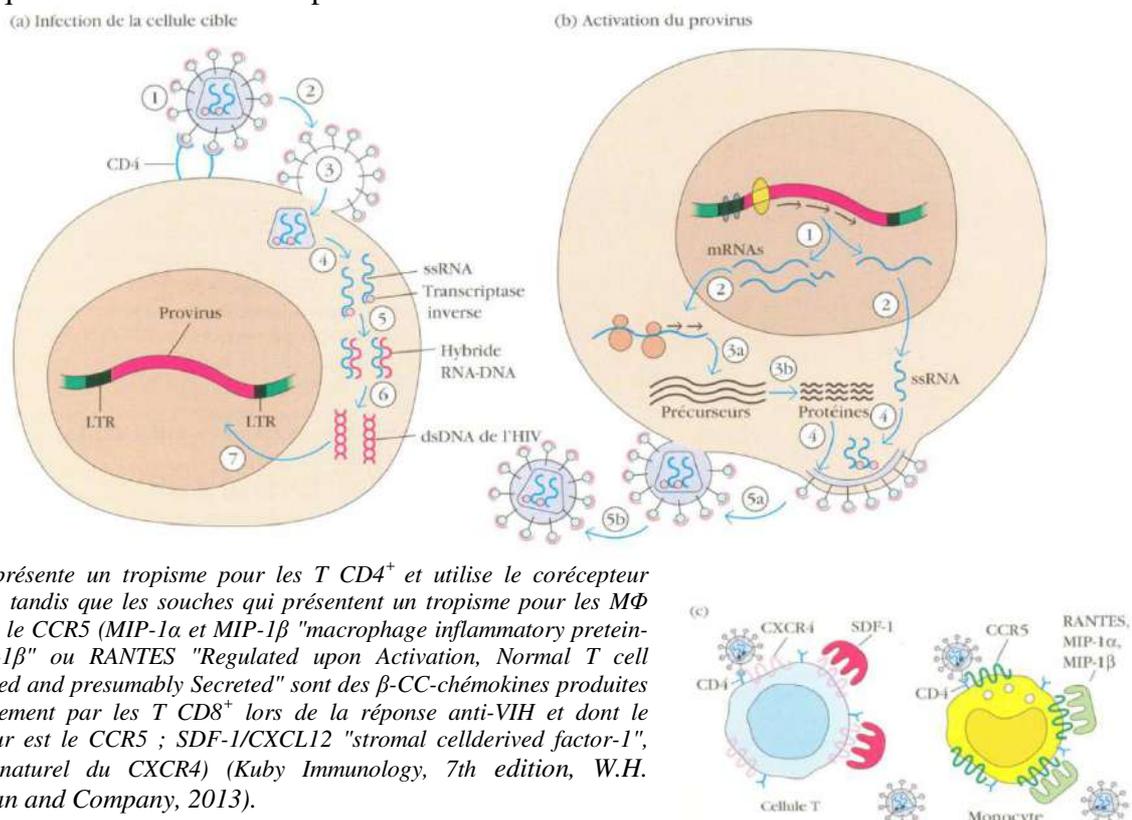
- *Voie sanguine* : La maladie est transmise par infection avec du sang contenant le VIH. L'utilisation des brosses à dents, coupe-ongles, ciseaux, rasoirs, et aiguilles de tatouage et d'acupuncture des personnes contaminées comporte donc un risque.



- *Voie sexuelle* : Chez les personnes séropositives, le VIH est présent dans toutes les sécrétions sexuelles : sperme, liquide séminal et sécrétions vaginales. Toute relation sexuelle non protégée avec un partenaire de sérologie inconnue est potentiellement contaminante.
- *Transmission placentaire et allaitement* : Le VIH peut se transmettre de la femme enceinte séropositive à son enfant durant le troisième semestre de la grossesse ou lors de l'accouchement : 30% des enfants nés de mères infectées par le VIH sont eux-mêmes infectés. Un nouveau-né de mère séropositive est nécessairement positif au test de dépistage du VIH pendant les 9 jusqu'aux 18 mois de sa vie, car les Ac de la mère passent dans le sang fœtal pendant la grossesse. S'il n'a pas été contaminé par le VIH, il est seulement séropositif apparent. L'allaitement par une mère séropositive peut être aussi une voie de transmission du VIH à l'enfant.

3. Mécanisme d'action du VIH :

Le VIH appauvrit la population de lymphocytes T_H (plus de 1000 cellules/mm³ de sang chez les individus sains contre moins de 200 chez les sidéens). Il s'accroche à la molécule CD4 par la gp120 et un récepteur d'une chémokine, CXCR4 dans le cas des T_H, ou la molécule CD4 et le CCR5 dans le cas du système monocytes/MΦ. Grâce à la gp41, la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique se réalise suivie de la libération de l'ARNv dans le cytoplasme. Cet ARN est d'abord transcrit en ADN par le concours de la transcriptase inverse avant de migrer vers le noyau. L'ADNv est intégré dans le génome de la cellule hôte par l'entrée en jeu de l'intégrase virale. La synthèse des précurseurs des protéines virales devient dès lors possible par le biais de l'ARN polymérase de la cellule hôte. Les protéines fonctionnelles finales n'apparaissent qu'après intervention de la protéase du virus. L'assemblage des protéines de l'enveloppe, celles de la capsid et d'une copie de la transcriptase inverse permet à de nouvelles particules virales de bourgeonner à la surface de la cellule infectée. Ainsi, le VIH détruit les T_H le plus souvent totalement, entraînant une chute de leur nombre dans le sang périphérique. Ce manque de lymphocytes T perturbe tout le SI et les risques d'infection se multiplient.



VIH-1 présente un tropisme pour les T CD4⁺ et utilise le corécepteur CXCR4, tandis que les souches qui présentent un tropisme pour les MΦ utilisent le CCR5 (MIP-1α et MIP-1β "macrophage inflammatory protein-1α et -1β" ou RANTES "Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted" sont des β-CC-chémokines produites naturellement par les T CD8⁺ lors de la réponse anti-VIH et dont le récepteur est le CCR5 ; SDF-1/CXCL12 "stromal cell-derived factor-1", ligand naturel du CXCR4) (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

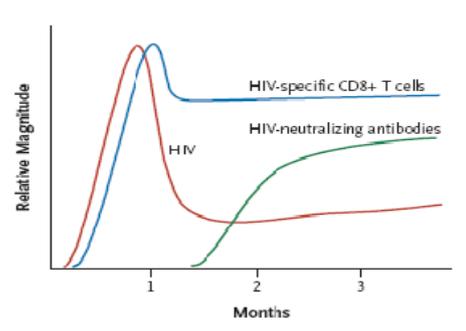
4. Réponse immunitaire spécifique contre le VIH :

La réponse immunitaire spécifique contre le VIH, englobant une augmentation des T CD8⁺, des NK et des Ac neutralisants spécifiques, ne contrôle que partiellement l'infection virale. Aussi, beaucoup d'interleukines, chimiokines et autres protéines de la phase aiguë, des IFN ou des TNF sont libérées lors de la phase aiguë de l'infection par le VIH.

Si le virus finit par déjouer les défenses de l'organisme, c'est entre autres parce qu'il est extrêmement instable, c'est-à-dire que ses gènes et son enveloppe se modifient si rapidement que le SI est dépassé, réagit trop fortement et finit par s'épuiser.

L'épuisement du SI entraîne des défauts fonctionnels des T_C à mesure que l'infection progresse, surtout, une diminution de la production des cytokines, de la prolifération et de la différenciation en cellules effectrices. De leur côté, les cellules NK voient leurs récepteurs inhibiteurs augmenter en même temps que leurs récepteurs activateurs diminuer ce qui se traduit par une baisse de sécrétion des cytokines et des chimiokines et une chute de la capacité d'ADCC : la charge virale augmente en conséquence.

Les Ac qui apparaissent après une infection par le VIH sont dirigés contre d'abord la gp110 de l'enveloppe, puis les p24 et p18 du noyau, mais généralement ils ne sont pas neutralisants et possèdent des titres très bas. En outre, le VIH use de sa très grande capacité de camouflage dans certaines muqueuses pour échapper aux différentes réponses immunes déployées contre lui.



5. Symptômes et évolution :

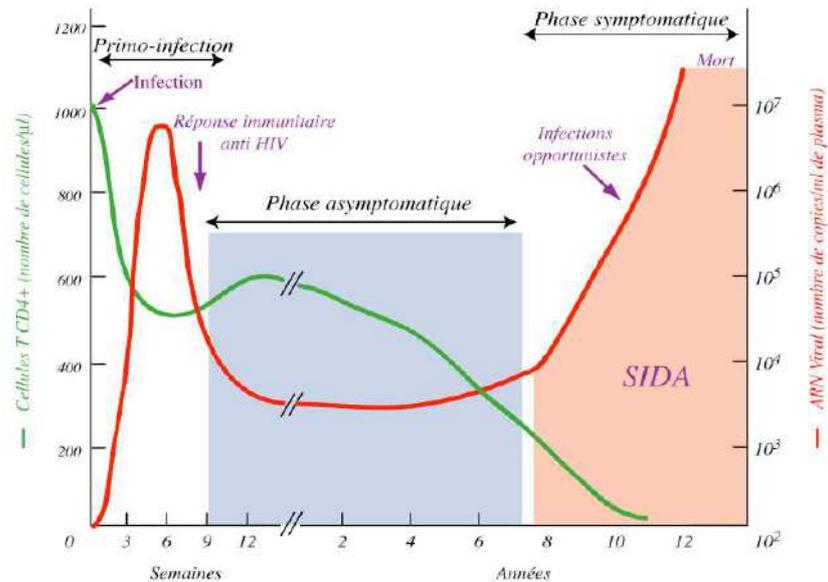
L'évolution de la maladie est bien connue et comporte plusieurs phases.

- **Primo-infection aiguë** : Trois à quatre semaines après la contamination (jusqu'à établissement d'Ac anti-VIH), la plupart des individus ne ressentent aucun symptôme. Au cours de cette phase, le VIH se réplique en grandes quantités. Il circule dans le sang et se fixe à différents points de l'organisme, en particulier, dans les ganglions lymphatiques. Le nombre de lymphocytes T CD4⁺ du patient chute rapidement, puis revient presque à la normale lorsque son SI répond à l'infection et limite la répllication et la dissémination du virus.

- **Phase chronique bénigne** : Certains individus, environ 40%, entrent après la primo-infection dans une phase asymptomatique prolongée, qui peut durer de 8 à 12 ans. Au cours de cette période, les sujets sont en bonne santé apparente, et leurs numérations de lymphocytes T CD4⁺ restent cantonnées dans les limites inférieures des valeurs normales (750-500 cellules/mm³). Le VIH, qui continue à se répliquer, détruit progressivement le SI. Mais chez certains patients apparaît une phase symptomatique, qui peut durer de quelques mois à plusieurs années, et qui est caractérisée par une chute rapide des numérations des lymphocytes T CD4⁺ (500-200 cellules/mm³) et par une lymphadénopathie généralisée persistante. Des infections opportunistes peuvent aussi se manifester sans mettre en danger la vie du malade.

- **Phase chronique grave ou SIDA** : Après la phase chronique bénigne, une destruction plus sévère du SI provoque l'apparition de la maladie qui caractérise la phase symptomatique tardive ou SIDA. Cette phase peut, elle aussi, durer de quelques mois à plusieurs années. Il n'est pas rare que les patients aient à ce moment des numérations de lymphocytes T CD4⁺ inférieures à 200 cellules/mm³, et mort de l'ensemble des T_C, MΦ et DCs, et qu'ils subissent de ce fait les infections opportunistes caractéristiques. La mort par infections opportunistes ou par cancer survient en un an ou deux. Un état de démence peut également s'installer : anomalies de la connaissance, de la motricité et du comportement.

Réponse immunitaire contre le VIH. La charge virale est relativement basse au niveau du sang périphérique durant une phase asymptomatique prolongée au cours de laquelle le virus se réplique dans les tissus lymphoïdes. A cette phase, le nombre des T CD4⁺ diminue graduellement alors que les Ac (contre l'enveloppe et la protéine du core p24) et les T CD8⁺ dirigés contre le virus restent à des niveaux élevés. Eventuellement, le niveau des Ac et les T_C spécifiques du VIH baissent aussi, dès lors une augmentation progressive de la charge virale s'observe dans le sang périphérique.



- **Maladies opportunistes associées au SIDA :** Chez les séropositifs, le décès est généralement causé non pas directement par le VIH, mais par les maladies opportunistes. Celles-ci se produisent lorsque le SI n'est plus capable de protéger l'organisme contre les agents qui se trouvent normalement dans l'environnement et auxquels les sujets sains sont résistants. L'infection opportuniste la plus fréquemment associée au SIDA est la pneumonie à *Pneumocystis carinii* causée par un champignon normalement présent dans les voies aériennes, et aisément endigué par un SI fonctionnel. On remarque, en outre, associées au SIDA, des pneumonies bactériennes et la tuberculose (bacille de Koch, *Mycobacterium tuberculosis*). Les infections opportunistes virales, provoquées spécialement par des membres de la famille du virus de l'herpès, sont fréquentes. De nombreux malades développent des cancers, dont les plus communs sont le *lymphome malin à cellules B* (ou hématosarcome) et le *sarcome de Kaposi*. Ce dernier est un cancer développé aux dépens des cellules des vaisseaux sanguins, qui provoque des lésions cutanées pourpres et peut s'étendre aux organes internes.

5. Traitements du SIDA :

Dans le cas d'une infection par le VIH, les traitements antirétroviraux utilisés sont généralement pour **ralentir l'évolution de l'infection et retarder ainsi l'instauration de la phase chronique grave ou stade SIDA**. Les traitements ciblent les points vulnérables du cycle de la réplication virale que sont, d'un côté, l'entrée du virus dans la cellule hôte, et de l'autre côté, l'action de la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase.

a. Antiviraux classiques :

L'une des grandes familles de médicaments destinés à lutter contre le VIH est celle des **inhibiteurs de la transcriptase inverse**. Ce sont des analogues des nucléosides, qui sont insérés par la transcriptase inverse dans la chaîne d'ADN viral en formation, ce qui a pour effet de rendre celle-ci totalement inutilisable : **les protéines du virus ne peuvent plus dès lors être synthétisées**. On peut citer, parmi les plus utilisés, la zidovudine (ou AZT, abréviation d'azidothymidine).

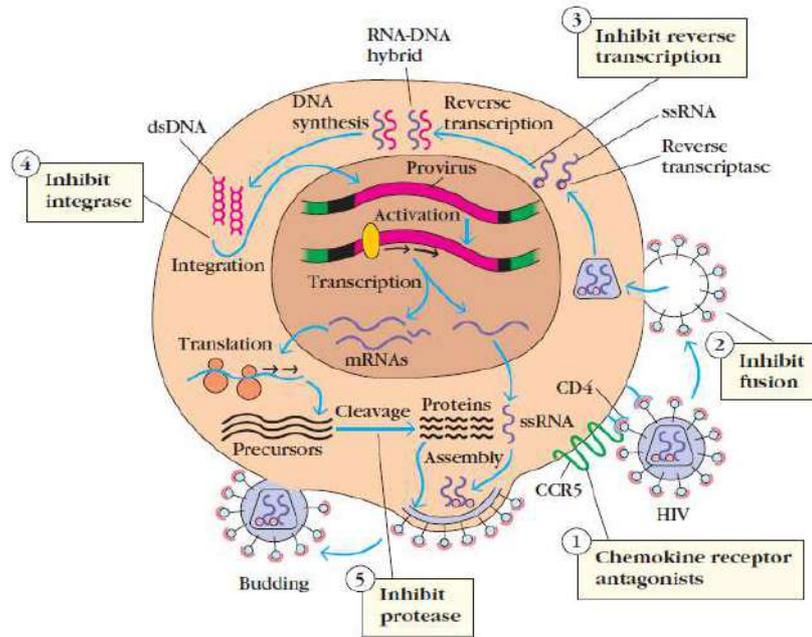
b. Antiprotéases :

Un autre point vulnérable dans le cycle du VIH est lié à une enzyme du virus, une protéase, qui coupe les protéines virales synthétisées par l'ADN (et inutilisables telles quelles)

en fragments fonctionnels, actifs. Une nouvelle classe de médicaments, les antiprotéases, empêche cette enzyme de fonctionner et, par conséquent, le virus de se reconstituer. Ces médicaments (*indinavir, ritonavir et saquinavir*) sont toujours en cours d'évaluation, mais les résultats très encourageants qu'ils ont donnés, notamment, en association avec un ou deux analogues des nucléosides, ont accéléré leur mise sur le marché.

c. Inhibiteurs de l'intégrase virale :

Parmi les médicaments utilisés en tant qu'agents thérapeutiques pour combattre le SIDA, et qui sont à divers stades de développement, il y a ceux qui interfèrent avec l'intégration du provirus dans le génome de l'hôte. En effet, l'intégrase est l'une des trois enzymes clés du cycle rétroviral et la mise au point d'inhibiteurs de cette enzyme pourrait éviter l'infection chronique au VIH-1, liée à l'intégration de l'ADN proviral.



(Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

De plus, en raison de l'absence d'enzyme homologue humaine connue, il serait plus aisé d'obtenir des molécules anti-intégrase de faible toxicité et de haute sélectivité.

Bien que de nombreux composés aient montré, *in vitro*, une inhibition de l'intégrase, seuls le S-1360 (*Shionogi & Co. Ltd*) et le L-870,810 (*Merck Research Laboratories*), deux dérivés des dikéto-acides sont allés jusqu'en phases d'essais cliniques. Actuellement, à l'échelle mondiale, seul le *Raltegravir* est commercialisé depuis 2007.

d. Inhibiteurs d'entrée :

Aussi bien dans l'infection des T_H que celle des monocytes/M Φ , le VIH utilise un récepteur de chimiokines (CXCR4 et CCR5, respectivement) pour s'accrocher à la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. Les inhibiteurs de l'entrée sont donc les ligands naturels desdits récepteurs. Il s'agit du MIP-1 α et MIP-1 β (*macrophage inflammatory protein-1 α et -1 β*) ou RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted*) des β -CC-chimiokines produites naturellement par les $T CD8^+$ lors de la réponse anti-VIH et dont le récepteur est le CCR5. Par ailleurs, le ligand naturel du CXCR4, est le SDF-1/CXCL12 (*stromal cell-derived factor-1*).

e. Traitement des infections opportunistes :

L'usage des médicaments disponibles pour lutter contre les infections opportunistes associées au SIDA s'est traduit par un réel bénéfice clinique et a prolongé la survie des patients. Par exemple, de récents médicaments préventifs et curatifs pour le traitement de la pneumonie à *P. carinii* ont fait diminuer de façon spectaculaire l'incidence de cette infection opportuniste.

f. Multithérapie et prévention :

L'emploi alterné ou en combinaison de ces divers médicaments et d'autres dérivés (bithérapie, trithérapie, quadrithérapie) peut empêcher l'apparition de formes résistantes, réduire la toxicité et prolonger la survie du patient. Néanmoins, la multithérapie s'avère non seulement coûteuse, mais elle présente également des effets secondaires pour le moins incommodants. Ces dernières années, les coûts élevés de la multithérapie qui interdisaient son application à l'échelle mondiale ont été largement réduits : 10 000 US\$ par personne et par an dans les années 80-90 contre 140 US\$ en 2013 (selon l'ONUSIDA, 2013).

Par ailleurs, les efforts de prévention portent sur l'éducation sanitaire de la population, en ce qui concerne les voies de transmission du virus et les mesures personnelles qui réduisent les risques d'infection. Il est indispensable de toujours prendre des précautions lors des rapports sexuels (utilisation de préservatif), même entre partenaires tous deux séropositifs ou souffrant du SIDA (une nouvelle contamination aggrave l'évolution de la maladie et le pronostic). Il faut à tout prix éviter l'échange de seringues afin de réduire le risque de transmission du VIH entre toxicomanes.

AUTOIMMUNITE

Le SI agit normalement contre les Ag étrangers. Dans le thymus, les lymphocytes T, qui assurent la régulation des réactions immunitaires, ont appris à ne pas considérer les Ag du "soi" (*auto-Ag*) comme des ennemis. Parfois, néanmoins, le mécanisme de contrôle est défaillant. Quand cela se produit, des *auto-Ac* (c'est-à-dire des Ac réagissant avec des constituants du "soi") sont formés. La réponse inappropriée à des *auto-Ag* peut également impliquer la branche à médiation cellulaire. Le terme de "*maladies auto-immunes, MAI*" s'applique essentiellement aux cas où il est montré qu'un événement de type auto-immun contribue à la genèse d'une maladie ; mais il peut être appliqué aussi aux cas où des *auto-Ac* bénins sont produits à la suite de lésions tissulaires (tels les Ac anti-cœur produits après un infarctus du myocarde). Les MAI sont la 3^{ème} cause de morbidité dans les pays développés après les cancers et les maladies cardiovasculaires.

I. L'auto-tolérance :

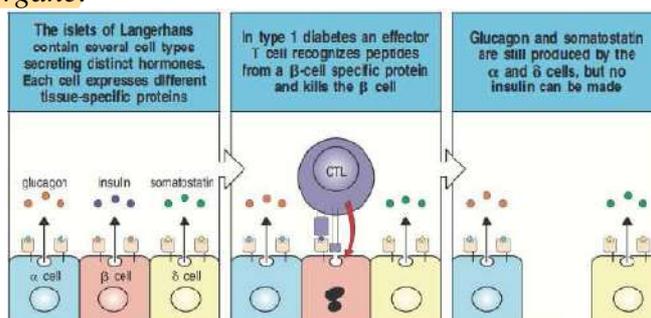
Les premières conceptions de la tolérance à nos propres tissus remontent à 1898 lorsque Paul Ehrlich (bactériologiste allemand et lauréat du prix Nobel en 1908) observa qu'il ne pouvait immuniser des chèvres contre leurs propres érythrocytes : dogme "*Horror Autotoxicus*". En 1959, Frank Macfarlane Burnet (Australien, prix Nobel en 1960, partagé avec Medawar) a avancé la théorie de la sélection clonale (*clones interdits*) selon laquelle chaque individu possède des clones de lymphocytes spécifiques d'épitopes étrangers mais les clones anti-soi, c'est-à-dire susceptibles de reconnaître les propres tissus de l'individu, seraient éliminés durant l'embryogenèse (physiquement ou fonctionnellement). La conception actuelle de l'auto-tolérance, qui date depuis le début des années 80, admet que certains lymphocytes sont capables de reconnaître nos propres tissus car ils possèdent des récepteurs au "soi". Cette auto-tolérance résulte d'un côté d'un "*apprentissage*" durant l'ontogenèse et de l'autre côté d'une *immuno-régulation* qui entretient l'auto-tolérance.

Cette induction de l'auto-tolérance immuno-régulée est liée à des mécanismes centraux (délétion par apoptose et *Editing* dans le thymus et la moelle osseuse) et des mécanismes périphériques tels que la ségrégation antigénique (ignorance immunologique) où une barrière physique s'entretient entre les *auto-Ag* (thyroïde, pancréas, etc.) et le système lymphoïde ; l'anergie qui se traduit par une absence de co-stimulation sur les CPA pour les cellules auto-réactives ou encore l'implication de Treg qui assurent une suppression des clones auto-réactifs (physique ou fonctionnelle). Les manifestations auto-immunes sont, en résumé, dues à une rupture de ces mécanismes qui entretiennent l'auto-tolérance.

II. Exemples de MAI :

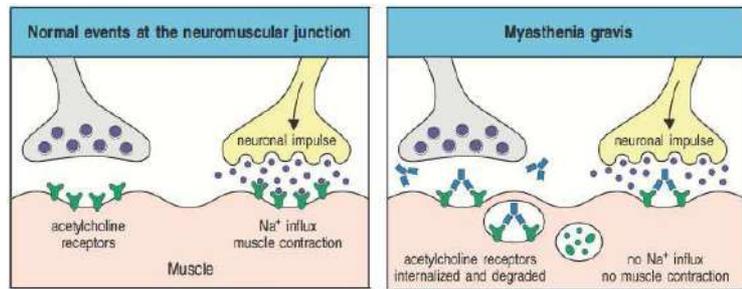
Les MAI peuvent être classées le long d'un spectre allant de *maladies spécifiques d'organe* aux *maladies non-spécifiques d'organe*.

A l'une des extrémités de ce spectre se trouvent les maladies associées à des réponses immunes spécifiques d'un organe. Le diabète sucré insulino-dépendant (Diabète de type I) en est un bon exemple : les lymphocytes T_{DTH} détruisent les cellules β des îlots de Langerhans disséminés dans tout le pancréas.

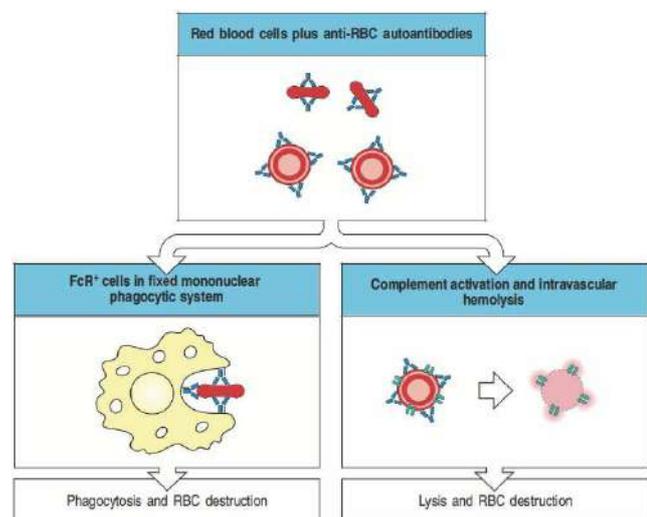


Les autres catégories cellulaires (cellules α et δ qui produisent le glucagon et la somatostatine) sont préservés de l'attaque du SI.

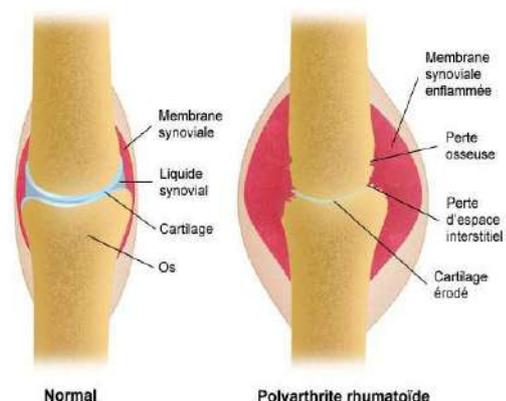
Une autre MAI spécifique d'organe est la myasthénie, maladie neuromusculaire caractérisée par une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variable où des auto-Ac bloquent et détruisent des récepteurs à l'acétylcholine (sous-unité α) au niveau de la jonction neuromusculaire inhibant la contraction musculaire volontaire.



Au milieu du spectre se trouvent des maladies associées à des réponses immunes non tout-à-fait spécifiques d'un organe comme l'anémie hémolytique auto-immune où des auto-Ac dirigés contre des auto-Ag de la surface des GR entraînent une lyse cellulaire. En effet, des IgG se fixent à la surface des GR et facilitent leur phagocytose par les M Φ qui possèdent le Fc γ R. Aussi, des auto-Ac de classe IgM fixent le C3 lequel est reconnu par le récepteur CR1 et CR3 des M Φ ce qui induit une phagocytose. La liaison de certains auto-Ac rares fixant le complément peut entraîner la formation du CAM à la surface des GR induisant leur hémolyse.



A l'autre extrémité du spectre se trouvent les maladies non-spécifiques d'organe ou systémiques, dont la *Polyarthrite rhumatoïde* qui se caractérise par une attaque de la membrane synoviale des articulations, en croissance maligne, par des cellules immunocompétentes (formation de complexe immuns : facteurs rhumatoïdes, IgM, + IgG "auto-Ac dirigés contre des Ag citrullinés, par exemple, les anti-CCP" + complément). L'activation du complément induit une réaction inflammatoire excessive au sein de plusieurs articulations.



L'attaque de la membrane synoviale permet de considérer cette maladie comme spécifique d'organe, mais le fait que les mécanismes immunologiques qui la sous-tendent impliquent des complexes immuns susceptibles d'être véhiculés par la circulation générale un peu par tout la rend caractéristique des maladies non-spécifiques d'organe.

Spécificité d'organe

- ☞ **Thyroïdite de Hashimoto** → effet cytotoxique sur des cellules de la thyroïde.
- ☞ **Maladie de Basedow** → hyperactivation des cellules thyroïdiennes par un auto-Ac contre le récepteur de la TSH.
- ☞ **Anémie pernicieuse** → neutralisation de l'absorption de la vitamine B12 par production d'auto-Ac contre une protéine membranaire (facteur intrinsèque).
- ☞ **Stérilité masculine** (quelque cas) → agglutination des spermatozoïdes.
- ☞ **Myasthénie** → blocage et destruction des récepteurs de l'acétylcholine.
- ☞ **Syndrome de Goodpasture** → lésion de la membrane basale du poumon et du glomérule.
-
-
-
- ☞ **Sclérose en plaque** → attaque de la gaine de myéline par des cellules T.
- ☞ **Anémie hémolytique auto-immune** → destruction des érythrocytes par des Auto-Ac.
- ☞ **Purpura thrombocytopénique idiopathique** → destruction des plaquettes par des Auto-Ac.
-
-
-
- ☞ **Polyarthrite rhumatoïde** → attaque de la membrane synoviale des articulations, en croissance maligne, par des cellules immunocompétentes (formation de complexe immuns : facteurs rhumatoïdes + IgG + complément).
- ☞ **Lupus érythémateux disséminé (LED)** → destruction du tissu conjonctif par des Ac anti-nucléaires (ANA).

Non spécificité d'organe

III. Imbrication des MAI :

Il est courant qu'un même individu présente en même temps plusieurs troubles à caractéristiques auto-immunes. Généralement, ces associations se font entre des désordres d'une même région du spectre. Ainsi, les malades ayant une thyroïdite auto-immune ont un risque plus grand de développer une anémie pernicieuse que des individus normaux (10% contre 0.2%). En ce qui concerne les maladies non-spécifiques d'organe, le LED est régulièrement associé à la polyarthrite rhumatoïde, ainsi qu'à d'autres maladies plutôt rares. Des associations entre les maladies des deux extrémités du spectre ont été observées, mais elles sont rares.

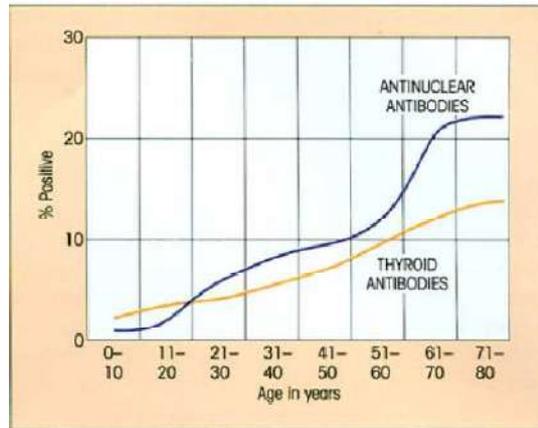
IV. Etiologie des réponses auto-immunes :

L'étiologie des MAI est largement inconnue, mais une chose est sûre c'est que ces maladies sont multifactorielles. Elles sont, en effet, favorisées par des *facteurs génétiques*, *immunologiques* (anomalies de la régulation immunitaire), *extrinsèques* (nutrition, mimétisme avec des bactéries, des virus), *hormonaux* (œstrogènes), et *psychologiques* (stress).

1. Vieillessement :

Dans tout mécanisme, il y a toujours un risque de dysfonctionnement qui grandit à mesure que l'organisme vieillit. De même, concernant le SI, il y a toujours possibilité que des composants du "soi" provoquent une réponse immunitaire. En effet, si des auto-Ac sont identifiables, à des taux relativement faibles, dans la population générale, leur fréquence, cependant, augmente régulièrement avec l'âge (jusqu'à 60-70 ans).

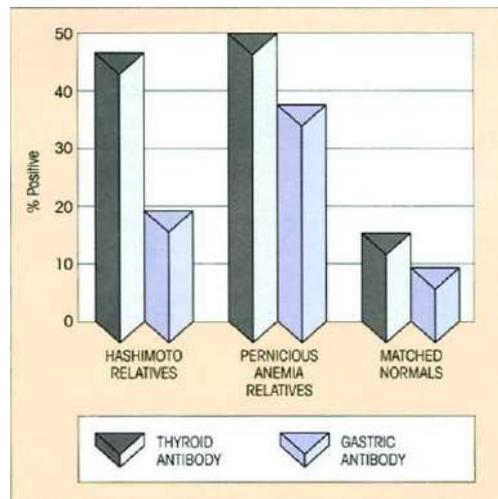
Fréquence des auto-Ac dans la population humaine.



2. Facteurs génétiques :

Les phénomènes auto-immuns ont tendance à survenir dans une même famille. Par exemple, les parents au premier degré (frères, sœurs, père et mère) de malades atteints de thyroïdite de Hashimoto présentent tous des taux élevés d'auto-Ac anti-thyroïde et des thyroïdites manifestes ou infra-cliniques.

Présence d'auto-Ac chez les parents au 1^{er} degré de malades atteints de thyroïdite de Hashimoto (A) ou d'anémie pernicieuse (B).



L'existence d'une prédisposition génétique est également prouvée par la concordance des MAI chez les jumeaux monozygotes (75% de concordance dans la spondylarthrite ankylosante, 25 % dans le LED, 30-60% dans le diabète de type 1, 53% dans la thyroïdite de Hashimoto, etc.). Cependant, un grand nombre d'arguments permet maintenant d'incriminer des facteurs génétiques en tant que facteurs responsables de l'incidence des MAI.

3. Facteurs immunologiques :

a. Non établissement de la tolérance : Notion d'Ag séquestré.

Les premières théories, du moins celles concernant les maladies spécifiques d'organe, considéraient que les auto-Ag étaient confinés à l'organe, et que l'absence de contact avec le système lymphatique ne permettait pas l'établissement d'une tolérance. Ainsi, un quelconque incident aboutissant à la libération de ces Ag était susceptible de provoquer la formation d'auto-Ac ; c'est le cas d'un certain nombre de constituants, tels que le sperme (lésion des testicules), la protéine basique de la myéline (*MBP*)(barrière hémato-encéphalique), les protéines du cristallin (lésion de l'œil) ou le cœur (infarctus du myocarde : IgM naturelle *anti-non muscle myosin heavy chain type II*, Auto-Ac anti-NMHC-II) qui peuvent déclencher la formation d'auto-Ac lorsque certains de leurs composants sont libérés directement dans la circulation sanguine.

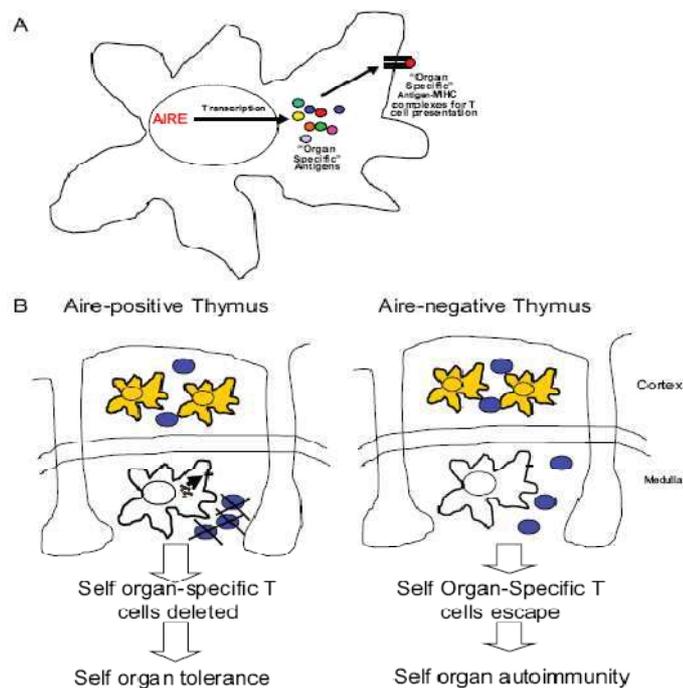
Mais en général, l'injection d'extraits non-modifiés des tissus cibles des maladies spécifiques d'organe, ne provoquent pas de production d'Ac. En fait, dans la majorité des cas les auto-Ag sont parfaitement accessibles aux lymphocytes circulants. Toutefois, l'accessibilité n'est pas suffisante, il doit y avoir association avec les molécules de CMH-II. Ainsi, l'existence d'une susceptibilité aux MAI peut être associée à la présence, au niveau du génome des cellules immunocompétentes, de certains allèles particuliers du CMH lesquels pourraient agir selon les voies suivantes : **i.** Présentation spécifique de l'auto-Ag, **ii.** Intervention dans la sélection positive et négative des T, **iii.** Anomalies de trafic intracellulaire des peptides sur les molécules HLA, **iv.** Action d'une région hypervariable comme auto-Ag.

Parmi les exemples d'associations du type HLA avec la susceptibilité à l'auto-immunité il y a le HLA-DR3 avec la myasthénie, HLA-DR3/DR4 ou HLA-DR2 avec le diabète de type 1 ou encore le HLA-DR4 avec la polyarthrite rhumatoïde, etc.

b. Défaillances dans le contrôle de l'auto-réactivité :

L'auto-immunité (ou l'auto-réactivité) serait due à une levée de l'auto-tolérance à cause de défaillances centrales (*problèmes dans la délétion et l'Editing au niveau du thymus et de la moelle osseuse*) ou périphériques (*problèmes d'ignorance immunologique, d'anergie ou de suppression clonale par les Treg*). En effet, la perte de l'auto-tolérance est due à un échappement des T auto-réactifs à la délétion centrale ou à la suppression périphérie par une action de lymphocytes Treg *Foxp3*⁺ (suppresseurs) ; lorsque l'activité des lymphocytes Treg *Foxp3*⁺ est inhibée ou réduite (vieillesse), l'auto-immunité est plus grave et se prolonge.

Parmi les mécanismes centraux, l'implication du facteur de transcription *Aire* (*Autoimmune regulator*) dans l'établissement de l'auto-tolérance dans le thymus a été proposée : **A**, Aire semble médier la transcription de certains auto-Ag dans les cellules épithéliales médullaires (mTECs) du thymus qui permet à la sélection négative d'éliminer les T auto-réactifs ; **B**, l'absence de Aire est importante sur la sélection des T puisque des T auto-réactifs peuvent échapper à l'apoptose au niveau médullaire (Anderson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008).



4. Facteurs extrinsèques : Réactions croisées.

Certaines bactéries possèdent des déterminants antigéniques (épitopes) similaires à des déterminants humains et peuvent être impliquées dans la pathogenèse auto-immune grâce à des réactions croisées. C'est le cas, par exemple, du *rhumatisme articulaire aigu* (maladie de Bouillaud), où les Ac produits contre les toxines des streptocoques β -hémolytiques du groupe A réagissent également contre le muscle cardiaque (épitopes de la protéine M partagent des déterminants antigéniques avec la myosine cardiaque et les protéines de la membrane du sarcolemme) et induisent des complications majeures (cardiopathies).

5. Facteurs hormonaux :

Sur 9 millions environ de personnes atteintes d'une MAI aux USA, approximativement 6.7 millions sont des femmes. Cette prédisposition à l'auto-immunité est plus apparente dans certaines maladies que dans d'autres. Aussi, la présence d'auto-Ac est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Si l'on prend l'exemple du LED, la prédominance féminine est très nette (sexe ratio de 9 pour 1). En effet, les femmes tendent en général à développer des réponses immunitaires plus vigoureuses (taux plus élevés de T CD4⁺ et d'IgM sériques) et ces réponses tendent à être de type T_H1 pro-inflammatoires (activation des cellules T, des cellules T_C, des MΦ et, uniquement, des cellules B produisant l'IgG2a) lesquelles pourraient intensifier le développement de l'auto-immunité. En outre, il est possible que les stéroïdes sexuels (notamment les œstrogènes) modifient la réponse immunitaire en changeant les profils d'expression des gènes. En passant à travers la membrane cytoplasmique, ils peuvent se lier à un récepteur cytoplasmique et conduire à l'activation ou, dans certains cas, à la répression de l'expression de gènes. Le complexe récepteur-hormone se lie à une séquence spécifique de l'ADN qui agit comme un modulateur de la transcription. Ainsi, il est très probable que les stéroïdes sexuels joueraient un rôle important d'immuno-stimulation par l'intermédiaire de leurs récepteurs.

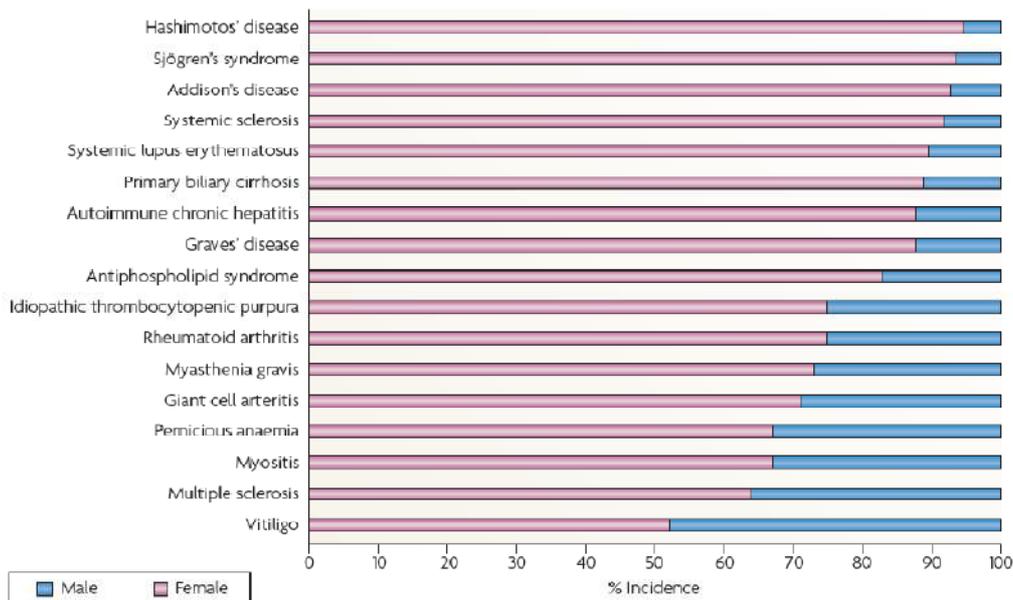


Figure 7 | Sex distribution of the most important autoimmune diseases. The depicted diseases are the ones which usually show female predominance^{21,102}.

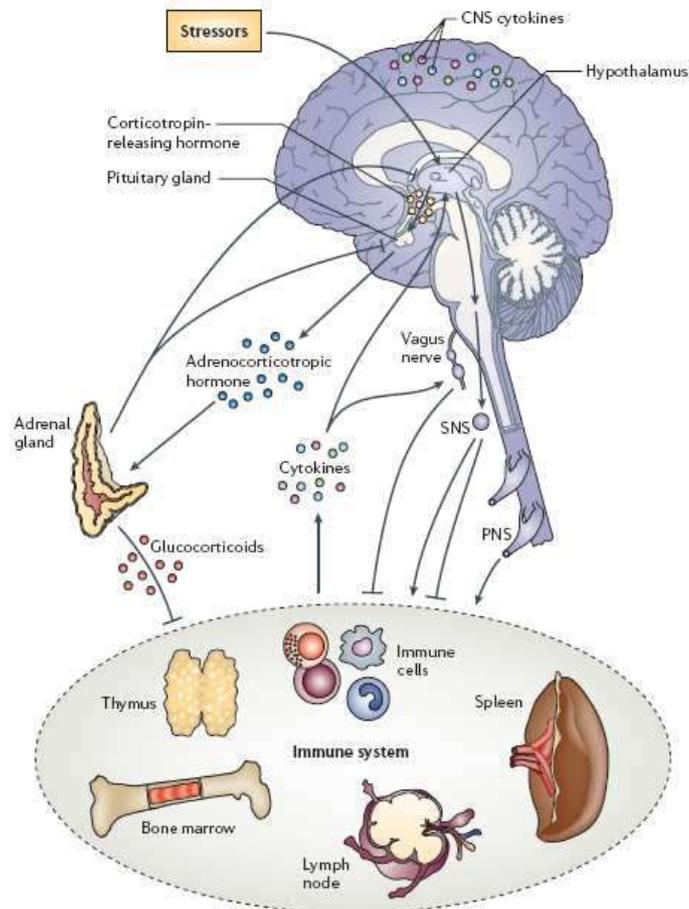
NATURE Reviews|Immunology, 10, 2010.

6. Facteurs psychologiques :

Dans les MAI, on retrouve très souvent un *stress* qui précède de peu l'épisode initial et les poussées ultérieures. Un interrogatoire attentif découvre ce stress au moins 80 fois sur 100 dans la polyarthrite rhumatoïde et 90 fois sur 100 dans la maladie de Basedow. Les effets dangereux des stress s'expliquent par les communications multiples qui relient le système nerveux central et le SI. Lorsqu'ils subissent une agression, les neurones libèrent des neuropeptides dont beaucoup peuvent se fixer sur des récepteurs portés par les lymphocytes et les MΦ. Ce processus provoque la sécrétion de diverses cytokines, en particulier l'INFγ, fabriqué principalement par les lymphocytes T_H1. L'INFγ favoriserait le développement de la réaction auto-immune par trois mécanismes :

- Augmentation de la perméabilité de la muqueuse du grêle, ce qui accroît la quantité de peptides antigéniques pénétrant dans la circulation sanguine.

- Expression aberrante des molécules HLA-DR sur certaines cellules, ce qui permet la présentation d'un peptide aux T CD4⁺ et sa reconnaissance, qui restait impossible tant que le peptide était isolé.
- Activation plus forte des T CD4⁺.



Les glucocorticoïdes agissent directement et indirectement sur les cellules immunocompétentes pour supprimer l'induction des réponses pro-inflammatoires ; le système nerveux central et le système nerveux périphérique agissent également sur les organes et les cellules du SI par la voie des neurotransmetteurs (Sternberg, Nature, 2006).

Bon courage



LIENS UTILES 🙌

Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

