

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

Les facteurs environnementaux favorisant l'apparition des maladies auto-immunes

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : septembre 2017.

Présentée par :

- Aouissi Fatna Nahla.
- Aouissi Radja Souhila.

Encadrée par :

- Pr Y. Bouchedoub
Maitre de conférences A en immunologie

Devant le jury :

- | | | |
|-------------------|--|--------------|
| - Dr ML.Boudjella | Maitre assistant en immunologie au CHU Blida | Président |
| - Dr R.Babasaci | Assistante en immunologie au CHU Blida | Examinatrice |
| - Dr ML.Zeltni | Assistant en immunologie au CHU Blida | Examineur |

Remerciements

Nous remercions tout d'abord ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la patience, la santé et la volonté pour réaliser cette thèse.

Nos remerciements vont également à nos parents pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour nous permettre de suivre nos études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessé de nous encourager tout au long de nos années d'étude.

En préambule à cette thèse, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

*On tient à remercier sincèrement Monsieur **Bouchedoub Y** qui, en tant qu'encadreur, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de cette thèse, ainsi pour l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui cette thèse n'aurait jamais vu le jour.*

*Nos vifs remerciements vont à l'adresse de tous **les membres du jury** pour avoir accepté de lire et de critiquer le présent travail.*

*Nos remerciements s'adressent également à professeur **Meghlaoui A**, et toute l'équipe du laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba ben Bouali.*



Dédicace

Nous dédions ce modeste travail spécialement :

A Nos chers Parents

A notre frère Mohammed El Habib

A notre sœur : Fatima Zohra

A la famille Aouissi et Mekhanet

A nos chères amies

*A Toutes ces personnes et à celles
que nous avons oublié nous adressons nos
sentiments les plus chaleureux.*

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces	II
Liste des abréviations	VI
Liste des figures	X
Liste des tableaux	XIII
Chapitre I : Introduction	01
Chapitre II : Généralités sur les maladies auto-immunes	03
II-1-Définition et caractéristiques des maladies auto-immunes	03
II-2-Classification des maladies auto-immunes	06
II-2-1-Les MAI spécifiques d'organes	06
II-2-2-Les MAI non spécifiques d'organes	06
II-2-2-1-Les connectivites	06
II-2-2-2-Les vascularites	06
Chapitre III : Tolérance et rupture de tolérance	07
III-1-Définition	07
III-2-Les mécanismes de la tolérance immunitaire	07
III-2-1- La tolérance centrale	07
III-2-1-1-Délétion	07
III-2-1-2-Révision du récepteur	08
III-2-1-3-Anergie	08
III-2-2-La tolérance périphérique	09
III-2-2-1-Ignorance	09
III-2-2-2-Anergie	10
III-2-2-3-Apoptose induite par l'activation	10
III-2-2-4-Suppression par lymphocytes T régulateurs	11
III-2-2-5-Suppression par modification de l'équilibre Th1/Th2	12
III-2-2-6-Suppression par lymphocytes B régulateurs	13
III-3-Mécanismes de rupture de tolérance	13
III-3-1-Rupture de tolérance centrale	13
III-3-1-1-Anomalie de délétion centrale	13
III-3-2-Ruptures de tolérance périphérique	13
III-3-2-1-Présentation anormale des auto-antigènes	13
III-3-2-2-Activation des cellules autoréactives anergiques	16
III-3-2-3-Modification de la balance cytokinique	17
III-3-2-4-Une dérégulation du système immunitaire	17
Chapitre IV : Physiopathologie des maladies auto-immunes	20
IV-1-Introduction	20
IV-2-Facteurs génétiques	21
IV-2-1-Complexe majeur d'histocompatibilité	22
IV-2-2-Autres gènes impliqués	23
IV-3-Facteurs hormonaux et sexuelles	24
IV-4-Mécanismes déclenchants l'auto-immunité	26
IV-5-Mécanismes lésionnelles	26

VI-5-2-Rôle de l'immunité innée	26
VI-5-2-1-Neutrophiles	27
VI-5-2-2-Système du complément	27
VI-5-2-3-Cellules NK	27
VI-5-2-4-Macrophages	27
IV-5-1-Rôle de l'immunité adaptative	28
IV-5-1-1-Lymphocytes B	28
IV-5-1-2-Lymphocytes T	29
IV-6-Exemples de la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes	30
Chapitre V : Facteurs environnementaux	33
V-1-Introduction	33
V-2-Rôle des infections dans l'apparition des MAI	36
V-2-1-Introduction	36
V-2-2-Mécanisme d'induction de l'auto-immunité	37
V-2-2-1-Effet adjuvant ou bystander activation	38
V-2-2-2-Signalisation des récepteurs des motifs moléculaires (PRR) et auto-immunité	39
V-2-2-3-Mimétisme moléculaire	39
V-2-2-4-Superantigènes	40
V-2-2-5-Une infection persistante et activation polyclonale des lymphocytes	41
V-2-2-6-Extension épitopique	41
V-2-2-7-Modification d'antigène	43
V-2-2-8-Apoptose, nécrose, déficit de clairance	44
V-2-3-Exemples de MAI déclenchées suite à des infections	44
V-3-Rôle des rayonnements ultraviolets dans l'apparition des MAI	47
V-3-1-Introduction	47
V-3-2-Le rayonnement ultraviolet	47
V-3-3-Les effets biologiques du rayonnement UV	47
V-3-4-Rôle des UV dans l'apparition des MAI	47
V-3-4-A-Excès d'exposition	47
V-3-4-B-Défaut d'exposition	49
V-4-Rôle de la vitamine D dans l'apparition des MAI	53
V-4-1-Définition, métabolisme et fonction de la vitamine D	53
V-4-2-Vitamine D et modulation du système immunitaire	54
V-4-3-Mécanisme d'action de la vitamine D	55
V-4-4-Vitamine D et maladies auto-immunes	56
V-4-5-Exemples des MAI associées à la vitamine D	57
V-5-Rôle de l'alimentation dans l'apparition des MAI	60
V-5-1-Introduction	60
V-5-2-Rôle de l'alimentation dans le déséquilibre oxydants/antioxydants	60
V-5-2-1-Le stress oxydative et les espèces réactives d'oxygène	60
V-5-2-2-Les antioxydants	64
V-5-3-Rôle de l'alimentation dans l'hyperperméabilité intestinale	69
V-5-3-1-Définition	69
V-5-3-2-Cause de l'hyperperméabilité intestinale	71
V-5-3-3-L'hyperperméabilité intestinale et maladies auto-immunes	75
V-5-3-4-Les mécanismes d'induction de l'auto-immunité	75
V-6- Rôle des médicaments dans l'apparition des MAI	76
V-6-1-Introduction	76

V-6-2-Médicament et auto-immunité	76
V-6-3- Mécanismes d'induction de l'auto-immunité	76
V-6-3-1-Rupture de tolérance périphérique	76
V-6-3-2- Rupture de tolérance centrale	80
V-6-4-Exemples de MAI induites par médicament	81
V-7-Rôle des vaccins dans l'apparition des MAI	83
V-7-1-Introduction	83
V-7-2-Mécanismes d'induction de l'auto-immunité	83
V-7-2-1-Auto-immunité induite par des antigènes	83
V-7-2-2-Autoimmunité induite par des adjuvants	83
V-8-Rôle du tabagisme dans l'apparition des MAI	87
V-8-1-Définition et composition	87
V-8-2-Relation du tabagisme avec le système immunitaire	87
V-8-3-Mécanisme d'induction de l'auto-immunité	88
V-8-3-1-Libération des antigènes intracellulaires	88
V-8-3-2-Le stress oxydative	88
V-8-3-3-Modification du microenvironnement pulmonaire	89
V-8-3-4-Effet anti-œstrogène	89
V-8-3-5-Effet pro-inflammatoire	89
V-8-3-6-Induction des nouveaux épitopes	90
V-8-3-7-Augmentation de l'expression de Fas	90
V-8-4-Exemples d'une MAI favorisée par le tabac	91
V-9-Rôle du stress dans l'apparition des MAI	92
V-9-1-Introduction	92
V-9-2-Stress et système immunitaire	92
V-9-3-Mécanismes d'induction de l'auto-immunité	94
V-9-3-1-Action direct	94
V-9-3-2-Par voie indirect	96
V-9-4-Exemples des maladies favorisées par le stress	96
V-10-Rôle des produits chimiques dans l'apparition des MAI	98
V-10-1-Introduction	98
V-10-2-Produits chimiques liées aux MAI	98
V-10-2-1-Silice	98
V-10-2-2-Mercure	98
V-10-2-3-Solvants organiques	98
V-10-2-4-Pesticides	99
V-10-2-5-Produits cosmétiques	99
V-10-3-Mécanismes de l'auto-immunité	100
V-10-4-Exemples d'une maladie auto-immune favorisée par les produits chimiques	101
Chapitre VI : Traitement des MAI	102
Chapitre VII : Conclusion	104
Bibliographies	XV
Annexes	XXVIII

Liste des abréviations

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AGCC	: Acides gras à chaîne courte
AGE	: Produits finaux de glycation avancée, «advanced glycation end products »
AGMI	: Acides gras monoinsaturés
AGPI	: Acides gras polyinsaturés
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIRE	: Autoimmune regulator
ALPS	: Autoimmune lymphoproliferative syndrome
AMP	: Antimicrobial peptides
ANA	: Antinuclear antibodies
ANCA	: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
APC	: Antigen presenting capacity
APECD	: Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messager
ASIA	: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants
ATG16L	: Autophagy related 16-like 1
azaC	: Azacytidine
BAFF	: B-cell activating factor
BANK1	: B-Cell Scaffold Protein With Ankyrin Repeats 1
BCR	: B-cell receptor
BHA	: Butylated hydroxyanisole
BHC	: Benzene hexachloride
BHT	: Butylated hydroxytoluene
BIM	: Bcell-2-interacting mediator of cell death
BLI	: Beta-lactamase inhibitor
BLK	: B lymphocyte kinase
BLyS	: B-Lymphocyte Stimulator
BPA	: Bisphénol A
CAT	: Catalase
CBP	: Cirrhose biliaire primitive
CD	: Cluster of differentiation
CDp	: Cellule dendritique plasmacytoïde
CFA	: Complete Freund's Adjuvant
CG	: Cytosine-guanine
cis-UCA	: Cis-Urocanic acid
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CML	: Carboxyméthyllysine
CMV	: Cytomegalovirus
COX-2	: Cyclo-oxygenase-2
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

Da	: Dalton
DC	: Dendritic cell
DDT	: Dichlorodiphenyltrichloroethane
DMT	: DNA methyltransferase
DT1	: Diabète Type 1
EAE	: Encéphalite auto-immune expérimentale
EBNA-1	: Epstein-Barr nuclear antigen 1
EBV	: Epstein Barr Virus
ERN	: Espèces réactives d'azote
ERO	: Espèces réactives d'oxygène
Fas	: Apoptosis Stimulating Fragment
FasL	: Apoptosis Stimulating Fragment Ligand
Fc	: Fragment constant
Fc γRIIa	: Récepteur pour le fragment Fc gamma Iia
FOXP3	: Forkhead Box P3
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GSH	: Glutathione
GSH-Px	: Glutathione Peroxidase
GSSG	: Glutathione disulfide
GWAS	: Genome Wide Association Study
HAV	: Hepatitis A virus
HCV	: Hepatitis C virus
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HSP	: Heat shock proteins
HTLV-1	: Human T-cell leukemia virus type 1
IC	: Intervalle de confiance
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
Id	: Idiotypic
IFA	: Incomplete Freund's adjuvant
IFN	: Interferon
Ig	: Immunoglobulin
IGRM	: Immunity related GTPase M
IIC	: Intestinal innate immune cells
IL	: Interleukine
ILF	: Intestinal lymphoid follicles
IMC	: Indice de la masse corporelle
iNOS	: Inducible nitric oxide synthase
IPEX	: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked
IRF5	: Interferon regulatory factor 5
LB	: Lymphocyte B
LED	: Lupus érythémateux disséminé
LES	: Lupus érythémateux systémique
LFA-1	: Leukocyte function-associated antigen 1
LI	: Lupus induit
LIE	: Lymphocytes intra-épithéliaux
LKM	: Liver-kidney microsome
LPS	: Lipopolysaccharides
LT	: Lymphocyte T

MAI	: Maladie auto-immune
MALT	: Mucosa-associated lymphoid tissue
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	: Macrophage colony-stimulating factor
MCV	: Maladies cardiovasculaires
MDP	: Muramyl dipeptide
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMF	: Macrophagic Myofasciitis
MMP	: Matrix MetalloProteinases
MOG	: Myelin oligodendrocyte glycoprotein
MPO	: Myéloperoxydase
MTAI	: Maladies thyroïdiennes autoimmunes
Muc 2	: Mucin 2
NASH	: Nonalcoholic steatohepatitis
Neph	: Néphropathie
NET	: Neutrophil extracellular traps
NF-Kb	: Nuclear factor kappa B
NK	: Natural Killer
NKT	: Natural killer T
NO	: Oxyde nitrique
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
OR	: Odds ratio
PAD2	: Peptidylarginine deiminase 2
PAHA	: Procainamide hydroxylamine
PAMPs	: Pathogen-associated molecular patterns
PGE2	: Prostaglandin E2
PN	: Polynucléaire
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PRRs	: Pattern recognition receptors
PTPN22	: Tyrosine-protein phosphatase nonreceptor type 22
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
RAG	: Recombination-activating genes
ROR-γt	: RAR-related orphan receptor gamma
RR	: Risque relatif
RSO	: Régime style occidental
RSP	: Régime style prudent
RXR	: Récepteur X de rétinoïdes
SAG	: Superantigène
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
Scl	: Sclérodémie
ScS	: Sclérodémie systémique
SEM	: Syndrome éosinophilique et myalgique
SEP	: Sclérose en plaques
SES	: Statut socioéconomique
SGS	: Syndrome de Gougerot-Sjögren
SI	: Système immunitaire
SLA	: Sclérose latérale amyotrophique

SmB	: Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B
SNC	: Système nerveux central
SnRNPs	: Small nuclear ribonucleo proteins
SOD	: Superoxide Dismutase
SPA	: Spondylarthritis ankylosante
SSA	: Sjögren syndrome related antigen A
SSB	: Sjögren syndrome related antigen B
STAT4	: Signal transducer and activator of transcription 4
sTNFR	: Soluble TNF receptor
TAI	: Thyroïdites auto-immunes
TBHQ	: Tert-Butylhydroquinone
Tc	: Lymphocyte T cytotoxique
TCR	: T-cell receptor
TG2	: Transglutaminase 2
TGFβ	: Transforming Growth Factor Beta
Th	: T helper cells
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
TNFAIP3	: Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3
TNFR	: Tumor necrosis factor receptor
TRAF	: TNF receptor associated factors
TRECs	: T-cell receptor excision circles
Treg	: Lymphocyte T régulateur
TSH	: Thyroid-stimulating hormone
TSLP	: Thymic stromal lymphopoietin
UV	: Ultraviolet
Vasc	: Vascularite
VDBP	: Vitamin D-binding protein
VDR	: Vitamin D receptor
VZV	: Varicella zoster virus
ZO-1	: Zonula occludens-1

Liste des figures

Figure 1	: Augmentation de l'incidence des MAI chez les femmes.	05
Figure 2	: Le mécanisme d'ignorance.	09
Figure 3	: Le mécanisme d'anergie.	10
Figure 4	: Le mécanisme d'apoptose.	11
Figure 5	: Les différentes voies de différenciation des LTh0.	11
Figure 6	: Le mécanisme de suppression par les LTreg.	12
Figure 7	: Le mécanisme de nétose.	15
Figure 8	: Mécanismes idiotypiques putatifs menant à l'auto-immunité.	18
Figure 9	: Les principaux éléments de la mosaïque de l'auto-immunité.	20
Figure 10	: Les facteurs liés au sexe qui conduisent à un biais sexuel dans l'auto-immunité.	25
Figure 11	: Caractéristiques de la réponse immune contre le gluten dans la maladie cœliaque.	31
Figure 12	: Physiopathologie du lupus systémique.	32
Figure 13	: Expositions environnementales associées au développement des maladies auto-immunes.	33
Figure 14	: Arguments pour soutenir l'implication des facteurs environnementaux dans le développement des maladies auto-immunes.	35
Figure 15	: Schéma représente l'effet adjuvant.	38
Figure 16	: Schéma représente le superantigène.	41
Figure 17	: Schéma représente la diffusion d'épitope.	42
Figure 18	: Schéma représente la modification d'antigène	43
Figure 19	: Schéma simplifié de la physiopathologie de la photosensibilité du lupus érythémateux	48
Figure 20	: Stress oxydatif et réaction auto-immune.	49
Figure 21	: Les voies d'immunosuppression locale et systémique causées par l'UV.	51
Figure 22	: Les effets bénéfiques et néfastes de l'exposition au soleil.	52
Figure 23	: Rôles physiologiques de la vitamine D3.	53

Figure 24	: Les effets globaux de 1,25 (OH) 2D sur les cellules monocytaires, dendritiques, T, NKT, NK et B.	54
Figure 25	: La régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D.	57
Figure 26	: Résumé du métabolisme de la vitamine D.	59
Figure 27	: Effet d'un régime alimentaire à forte teneur en graisses sur la génération des ERO dans le cortex cérébral du rat.	63
Figure 28	: Mécanismes d'action des antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques).	65
Figure 29	: La classification des antioxydants naturels.	66
Figure 30	: Schéma de la barrière intestinale et facteurs affectants	70
Figure 31	: Aperçu des mécanismes par lesquels les macro-composants du régime moderne modifiant la susceptibilité à l'auto-immunité.	71
Figure 32	: Taux sérique d'activité endotoxinique dans le sérum de 8 sujets avec un régime de style occidental (RSO) et régime de style prudent (RSP).	72
Figure 33	: A. L'augmentation moyenne nette, en pourcentage par année de l'utilisation d'additifs alimentaires industriels et des incidences et des prévalences des MAI. B. L'augmentation en % des différentes classes des MAI.	73
Figure 34	: Anticorps anti médicaments et autoanticorps induits par conjugaison à une protéine d'un métabolite réactif du médicament.	76
Figure 35	: Les effets des antibiotiques sur le microbiote et les problèmes de santé associés.	78
Figure 36	: Des causes proposées favorisant la dysbiose.	79
Figure 37	: Perturbation du microbiote par augmentation des firmicutes chez des souris traitées 50 jours par des antibiotiques à faibles doses.	80
Figure 38	: Le risque de maladies inflammatoires du tube digestif en fonction du nombre de cures d'antibiotiques.	82
Figure 39	: Les mécanismes d'activation des cellules dendritiques par les adjuvants.	84
Figure 40	: Les produits chimiques générés par la combustion ou le chauffage du tabac.	87

Figure 41	: Les mécanismes par lesquels le tabagisme module et favorise l'inflammation.	89
Figure 42	: Mécanismes par lesquels le tabagisme contribue à l'auto-immunité.	90
Figure 43	: Tabagisme et auto-immunité.	91
Figure 44	: Processus moléculaires mis en jeu par le stress.	92
Figure 45	: Effets suppressifs du stress sur la fonction immunitaire et les conséquences potentielles sur la santé.	93
Figure 46	: Déséquilibre de la balance Th1/Th2.	94
Figure 47	: Déséquilibre de la balance Th17/Treg.	95
Figure 48	: Dynamique de niveau d'ADN du virus de l'herpès dans la salive des sujets.	96
Figure 49	: Les potentiels mécanismes moléculaires impliqués dans les réactions auto-immunes induites par des produits chimiques.	100
Figure 50	: Les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des MAI par les solvants.	101

Liste des Tableaux

Tableau I	: Quelques MAI chez l'Homme	04
Tableau II	: Mécanisme de tolérance et rupture de tolérance	19
Tableau III	: L'association entre des molécules HLA et MAI.	23
Tableau IV	: L'association entre certains gènes et MAI.	24
Tableau V	: Le taux de concordance des MAI entre les jumeaux monozygotes et dizygotes.	34
Tableau VI	: Ratios des taux d'incidence des maladies auto-immunes en fonction du nombre d'infections.	37
Tableau VII	: Quelques exemples d'homologies entre des microbes et les composants du corps.	40
Tableau VIII	: Mécanismes proposés sous le phénomène de diffusion d'épitope ¹³ .	43
Tableau IX	: Des exemples des MAI induites par des parasites et des mycoses.	44
Tableau X	: Des exemples des MAI induites par des bactéries.	45
Tableau XI	: Des exemples des MAI induites par des virus.	46
Tableau XII	: Facteurs liés à la vitamine D dans certaines MAI.	50
Tableau XIII	: Mécanismes d'immunosuppression induite par l'UV.	51
Tableau XIV	: Certains MAI inhibées par la vitamine D dans des études sur animaux.	56
Tableau XV	: Différentes classes de prooxydants et leur mécanisme commun pour le développement du stress oxydatif.	62
Tableau XVI	: Mécanismes d'action de certains antioxydants.	65
Tableau XVII	: Résultats de l'intervention par des antioxydants dans certains MAI.	67
Tableau XVIII	: Impact de différentes classes d'antibiotiques sur la microflore intestinale et l'immunité.	80
Tableau XXIV	: Mécanismes d'auto-immunité induite par les adjuvants.	85
Tableau XX	: Certaines associations entre des vaccins et MAI.	86
Tableau XXI	: Risques d'association entre certaines MAI et tabac.	91

Introduction

Les problèmes de santé publique sont de plus en plus complexes, en particulier les menaces environnementales et sociales résultant des changements mondiaux, entraînés par l'industrialisation rapide, la croissance de la population, la surconsommation de ressources naturelles et l'utilisation inappropriée de la technologie¹, ce changement de style de vie a été considéré comme une raison putative de l'augmentation des maladies auto-immunes (MAI)².

Les MAI représentent l'archétype des maladies complexes³ et le 3^{ème} grand dysfonctionnement du système immunitaire après les allergies et les déficits immunitaires et sont la cause de plus de 100 maladies qui peuvent être graves⁴, et constituent un problème de santé publique⁵. À cause de leur prévalence en augmentation continue, quoique certaines MAI soient rares mais prises dans leur ensemble de telles maladies affectent 5 à 8 % de la population ce qui en fait un problème croissant en termes de morbidité et de mortalité dans le monde entier⁶, de leur gravité et leur chronicité⁷ (pour certaines de ces pathologies) et de leur prévalence dans la population jeune⁸.

Elles sont en général d'étiologies inconnues, multifactorielles avec notamment une part environnementale épigénétique et des gènes de susceptibilité⁹, et chaque année de nouveaux exemples nous sont fournis et des maladies jusque-là classées comme idiopathiques, de causes indéterminées trouvent leur origine expliquée par l'existence d'un processus auto-immun¹⁰.

Il n'est actuellement pas possible d'empêcher la survenue de ces maladies, puisque leur physiopathologie n'est pas complètement élucidée¹¹, et pour comprendre le mécanisme physiopathologique de la survenue de l'auto-immunité il faut connaître le facteur étiologique original¹², par une meilleure caractérisation des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux qui constituent un élément clé dans la compréhension de la pathogenèse des maladies multifactorielles¹³.

À l'heure actuelle, des études ont montré que la prédisposition génétique représente environ 30 % de toutes les MAI. Le reste, 70%, est dû à des facteurs environnementaux¹⁴. La génétique est certainement un facteur, mais comme il faut généralement beaucoup de temps pour que le modèle génétique humain change suffisamment pour s'inscrire à l'échelle mondiale, de plus en plus l'attention des études a été axée sur les facteurs environnementaux d'une civilisation en évolution rapide et évolutive. Les nouvelles technologies, les nouvelles industries, les nouvelles inventions, les nouveaux produits chimiques et médicaments, et de nouveaux aliments et régimes alimentaires sont introduits de façon constante et rapide dans ce monde en constante évolution. Les substances toxiques, les infections, la diffusion des épitopes, les dysfonctionnements de l'homéostasie immunitaire et les composants alimentaires peuvent tous avoir un impact sur le système délicat de reconnaissance immunitaire du corps¹⁵.

Notre travail a pour objectif principal de présenter les principaux facteurs environnementaux et un aperçu de l'écologie auto-immune, en mettant l'accent sur la réponse immunitaire aux agents environnementaux, les mécanismes physiopathologiques, les preuves épidémiologiques, et expérimentales croissantes de leur

influence. Dans un but d'optimiser les chances de réussite thérapeutique, de développer des thérapies ciblées spécifiques, et d'identifier les mécanismes et les points qui contrôlent le développement de l'auto-immunité et les MAI. Ainsi, l'identification de ces facteurs environnementaux peut conduire plus rapidement à des stratégies pour prévenir ces maladies.

II-Généralités sur les maladies auto-immunes

II-1-Définition et caractéristiques

Une MAI est un état pathologique, qui résulte d'une réponse immunitaire aberrante dans laquelle le système immunitaire (SI) protecteur d'un individu, qui est normalement conçu et destiné à reconnaître et détruire des corps étrangers envahissants tels que des agents infectieux, ne parvient pas à distinguer les autoantigènes et procède à l'attaque et la destruction des protéines, de cellules et d'organes du soi par des autoanticorps ou des lymphocytes T autoréactives (LT)¹⁶. En réponse à des directives erronées transmises au SI, l'amenant à considérer son soi comme étant un non soi et entraîner un dommage¹⁷ à la suite d'un déséquilibre entre les réponses immunitaires effectrices et régulatrices⁸.

Donc le point de départ d'une MAI est l'apparition d'une auto-immunité agressive⁹. Cependant, un certain degré d'auto-immunité est physiologique, il existe à l'état normal des lymphocytes autoréactifs de faible activité et des autoanticorps naturels. Cette auto-immunité est utile pour réguler l'homéostasie, et bâtir la capacité du SI à reconnaître ses cibles antigéniques et pour assurer le rajeunissement tissulaire en éliminant les cellules vieillissantes⁴.

Une MAI peut comporter une ou des facettes auto inflammatoires, les lésions tissulaires dans ces maladies sont liées à la conjonction de phénomènes auto-immuns spécifiques et de phénomènes auto inflammatoires non spécifiques¹⁸.

Toutes les MAI passent par des phases séquentielles d'initiation, de propagation associée à une défaillance des mécanismes de régulation, et une phase de résolution caractérisée par une capacité partielle, et dans la plupart des cas à courts terme de rétablir l'équilibre des réponses effectrices et régulatrices⁸.

Les phénotypes dans les MAI varient considérablement parce que la ou les cellules-cibles et les organes affectés sont différents (Tableau I), et ces diverses manifestations cliniques se traduisent, souvent par une identification problématique des traitements optimaux et par l'incertitude quant à l'anticipation de la progression et / ou des résultats des maladies. Cependant, on peut parfois observer des sous phénotypes communs entre multiples maladies auto-immunes, par exemple la présence d'auto-anticorps non spécifiques ou des taux élevés de cytokines pro inflammatoires¹⁹.

Un chevauchement de ces affections est possible, avec l'association de plusieurs MAI spécifiques et non spécifiques d'organes¹¹ produisant un mélange complexe, une même personne étant atteinte de plusieurs MAI successives, ou concomitantes et pour la même MAI le type d'organe atteint peut être différent d'un malade à un autre⁴.

Tableau I : Quelques MAI chez l'homme⁶.

	Maladie	Auto-antigène/gène cible	Effecteur immunitaire
MALADIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANES	Maladie d'Addison	Cellules de la surrénale	Auto-anticorps
	Anémie hémolytique auto-immune	Protéine de la membrane des globules rouges du sang	Auto-anticorps
	Syndrome de Goodpasture	Membrane basale du rein et du poumon	Auto-anticorps
	Maladie de Graves-Basedow	Récepteur de la TSH	Auto-anticorps (stimulateurs)
	Thyroïdite d'Hashimoto	Protéines et cellules de la thyroïde	Cellules T _H 1, Auto-anticorps
	Purpura thrombocytopénique idiopathique	Protéines membranaires des plaquettes	Auto-anticorps
	Diabète insulino-dépendant de type 1	Cellule bêta du pancréas	Cellules T _H 1, Auto-anticorps
	Myasthénie	Récepteurs de l'acétylcholine	Auto-anticorps (bloquants)
	Infarctus du myocarde secondaire	Cœur	Auto-anticorps
	Anémie pernicieuse	Cellule pariétales gastriques ; facteur intrinsèque	Auto-anticorps
	Glomérulonéphrite post-streptococcale	Reins	Complexes antigène-anticorps
	Stérilité spontanée	Spermatozoïdes	Auto-anticorps
MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES	Spondylarthrite ankylosante	Vertèbres	Complexes immuns
	Sclérose en plaques (SEP)	Cerveau ou substance blanche	Cellules T _H 1 et cellules T _c , autoanticorps
	Polyarthrite rhumatoïde	Tissu conjonctif, IgG	Auto-anticorps, complexes immuns
	Sclérodermie	Noyau, cœur, poumons, tractus gastro-intestinal, reins	Auto-anticorps
	Syndrome de sjögren	Glandes salivaires, foie, reins, thyroïde	Auto-anticorps
	Lupus érythémateux disséminé (LED)	ADN, protéine nucléaires, membranes des globules rouges sanguins et des plaquettes	Auto-anticorps, complexes immuns
	Dérèglement immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie, lié à l'X (syndrome IPEX)	Multi-organes, perte du gène FoxP3	Déficience en cellules TREG
	Polyendocrinopathie auto-immune – candidose – dystrophie ectodermique (syndrome APECED)	Multi-organes, perte du gène AIRE	Tolérance centrale déficiente

II-Généralités sur les maladies auto-immunes

L'auto-immunité présente classiquement une étiologie complexe qui reste largement inconnue malgré de nombreux efforts de recherche allant des études cliniques à l'épidémiologie et les modèles expérimentaux²⁰. Elle présente un processus synergique¹⁶ multifactoriel dans lequel des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux⁹ agissent en coopération pour matérialiser un phénomène connu par la mosaïque de l'auto-immunité¹⁶.

Pour que la maladie se déclenche, il faut que la majorité des acteurs soient réunis au bon moment au bon endroit²¹. La grande majorité des affections auto-immunes est polygénique mais il existe quelques exemples d'affections monogéniques (APECED, IPEX, ALPS)⁸ cette prédisposition à l'auto-immunité est plus apparente dans certaines maladies que dans d'autres²².

Les facteurs environnementaux ne suffisent pas à eux seuls à causer l'auto-immunité en l'absence de facteurs génétiques. Inversement, la prédisposition génétique est en elle-même insuffisante pour causer une maladie. Une combinaison de susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux de déclenchement est nécessaire pour causer une maladie¹⁷.

La plupart des MAI touchent de façon disproportionnée les femmes (75% de femmes contre 25% d'hommes), et ce probablement en raison d'une différence sur le plan de la régulation hormonale de leur SI (Figure 1) par l'influence des œstrogènes chez la femme et le caractère immunosuppresseur de la testostérone chez l'homme¹⁷. Certaines sont plus fréquentes ou plus sévères dans différentes populations raciales ou ethniques et différents groupes d'âge⁵.

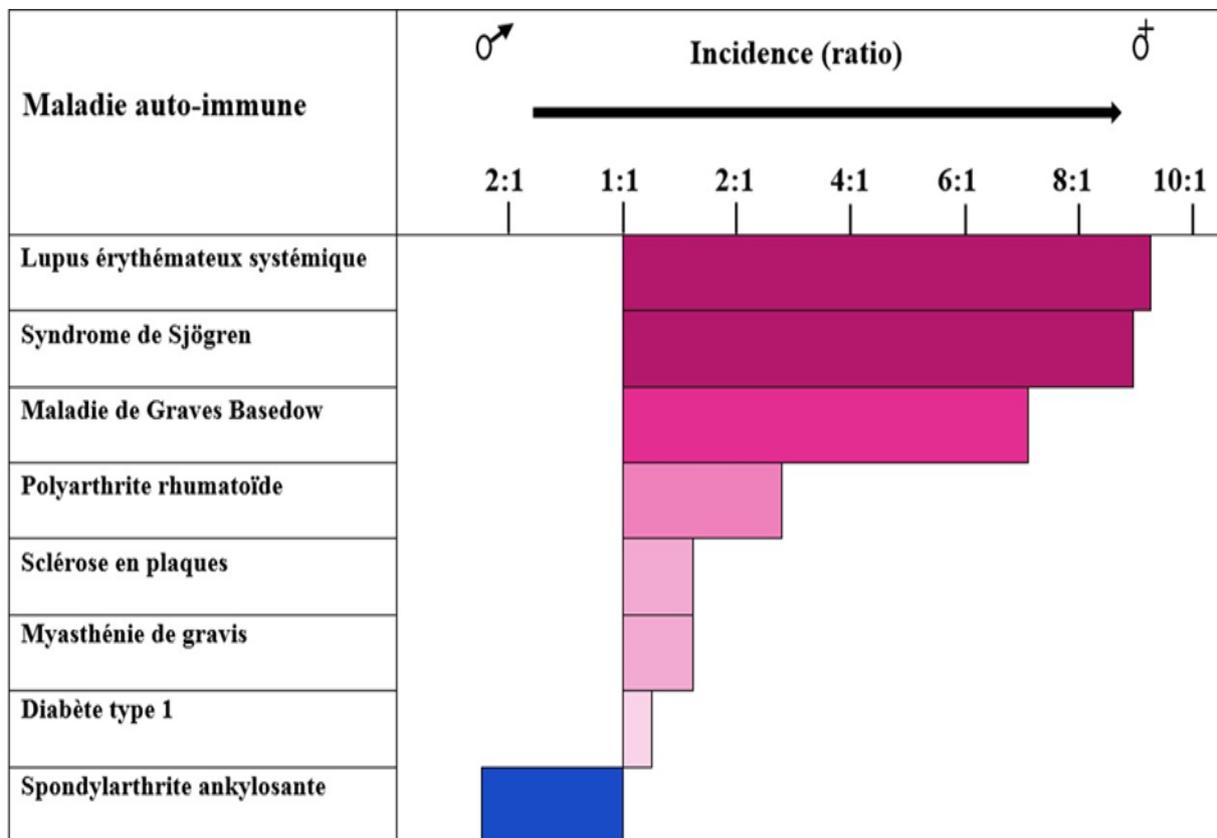


Figure 1 : Augmentation de l'incidence des MAI chez les femmes²³.

Ces maladies vont nécessiter un diagnostic précoce pour éviter des complications graves, mortelles ou des séquelles⁹, le diagnostic est souvent complexe exige un interrogatoire et un examen clinique poussés, le bilan biologique par étapes a pour objectif de vérifier d'abord l'hypothèse d'un processus auto-immun puis de la confirmer par des marqueurs de plus en plus spécifiques⁴.

II-2-Classification des MAI

La classification des MAI se révèle être une science délicate et incertaine, car on ne comprend pas tous les mécanismes déclenchant ces maladies²⁴. Jusqu'à présent les critères de classification des MAI étaient fondés sur des arguments cliniques, biologiques, et éventuellement d'autres anomalies morphologiques ou fonctionnelles, une description de plus en plus précise de ces affections et une meilleure connaissance de leurs mécanismes permettent d'envisager des critères différents de classification¹⁸. Une classification plus physiopathologique manque, des tentatives de classifications des MAI en fonction des mécanismes effecteurs impliqués (autoanticorps, lymphocytes T, dépôt de complexes immuns), ou du terrain génétique sous-jacent (maladies associées à des allèles de classe I ou à des allèles de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité) ont été proposées²⁵.

Sur un plan clinique, il est habituel de classer les MAI en deux groupes principaux :

II-2-1-Les MAI spécifiques d'organes

Sont caractérisées par des lésions limitées à un tissu²⁵, secondaires à une réaction immunitaire dirigée contre de multiples antigènes (autoantigènes), dont la distribution est limitée à ce tissu(ou un petit nombre de tissus)²⁶.

II-2-2-Les MAI non spécifiques d'organes

Sont caractérisées par des lésions plus étendues²⁵, qui peut toucher plus ou moins n'importe quel organe, secondairement à une réaction auto-immune dirigée contre des autoantigènes distribués largement dans tout l'organisme, Ce sont par exemple :

II-2-2-1-Les connectivites

Sont des MAI atteignant le tissu conjonctif, tissu de soutien présent dans tous les organes. Typiquement, articulations et peau sont touchées, mais tout organe peut être atteint, ceci selon la maladie en question et selon l'individu. Les connectivites sont par exemple le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose systémique, et la dermatomyosite¹¹.

II-2-2-2- Les vascularites

Sont des MAI qui touchent les vaisseaux sanguins, et par conséquent virtuellement tous les organes qui en contiennent. Classiquement, peau, articulations et reins sont concernés. Les vascularites sont entre autres de la polyangéite microscopique, la granulomatose avec polyangéite et les vascularites cryoglobulinémiques¹¹. Mais cette classification est discutable, en effet malgré une expression ubiquitaire de l'autoantigène, l'atteinte clinique est parfois relativement localisée à certains organes dans certaines pathologies²⁷.

III-Tolérance et rupture de tolérance

III-1-Définition

La tolérance immunitaire est un état physiologique, caractérisé par le fait, que le SI ne développe pas de réactions conduisant à la destruction de l'organisme hôte qui l'héberge²⁸ de façon spécifique et prolongée²⁹. L'établissement de cette tolérance est compliquée, car cela implique à la fois d'éliminer les cellules immunitaires pouvant réagir contre des antigènes du soi, et d'inhiber des réponses immunitaires contre les protéines du soi⁶.

Si ces 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 MAI³⁰.

III-2-Les mécanismes de la tolérance immunitaire

Pour éviter l'apparition des MAI, les LT et les LB porteurs de molécules reconnaissant le soi, doivent être éliminés ou leur activité doit être maîtrisée. Puisque les LT en particulier les LT CD4+ contrôlent presque toutes les réponses immunitaires, la tolérance des LT au soi est plus importante pour prévenir l'auto-immunité que la tolérance des LB en effet, la plupart des LB spécifiques du soi, seront incapables de produire des autoanticorps s'ils ne reçoivent pas l'aide appropriée des LT²³.

III-2-1-La tolérance centrale

Dès le stade embryonnaire, il s'effectue une éducation des LT et des LB, respectivement dans le thymus et dans la moelle osseuse. Cela permet une sélection positive et négative, éliminant ainsi les clones autoréactifs⁹. Les mécanismes qui établissent cette tolérance centrale sont différents pour les LT et les LB³¹.

III-2-1-1-Délétion

L'acquisition du récepteur de lymphocyte T (TCR) résulte d'un processus unique aux lymphocytes, qui met en jeu des réarrangements de gènes inactifs dans les autres cellules de l'organisme. Les TCR sont générés au hasard, ce qui permet une très grande diversité de reconnaissance des antigènes. À ce stade, les TCR reconnaissent une multitude d'antigènes, à la fois propres à l'individu et étrangers. La distinction par le TCR des éléments du soi et du non soi résulte de deux étapes de sélection : une sélection dite positive et une sélection dite négative, et que les LT qui par leurs récepteurs reconnaissent fortement un autoantigène sont activés et meurent par apoptose²⁶.

III-2-1-1-1-La sélection positive

Concernes les thymocytes doubles positifs, CD4+/CD8+, seuls les lymphocytes qui expriment un TCR capable de reconnaître une molécule HLA (Human Leukocyte Antigens) survivent et se multiplient, car cette liaison induit un signal qui prévient la mort cellulaire. Les lymphocytes avec un TCR ne reconnaissant pas la protéine HLA ne reçoivent pas de signal de survie et meurent car

non fonctionnels. Plus de 90% des cellules passant dans le thymus meurent lors de cette première étape de sélection²⁴.

III-2-1-1-2-La sélection négative

Se réalise dans la zone médullaire thymique et donne naissance à des lymphocytes naïfs simples positifs CD4+ ou CD8+³², constitue un mécanisme important de tolérance centrale. Les cellules ayant survécu à la sélection positive sont mises à nouveau en présence des peptides du soi (auto-antigènes)²⁴ présentés par les molécules du complexe majeure d'histocompatibilité (CMH) qui sont exprimés par les cellules épithéliales thymiques et les cellules dendritiques³³. Cette fois, le processus de sélection se fait sur la nature du peptide ; ce sont les cellules qui interagissent fortement avec les autoantigènes²⁴ qui reçoivent des signaux déclenchant l'apoptose³⁰. La sélection des LT se fait sur l'ensemble des peptides du soi présentés dans le thymus. Seule une partie des protéines est exprimée par les cellules thymiques, soit de façon constitutive, soit importés vers le thymus par des cellules dendritiques, cette hypothèse a été confirmée chez l'homme par la découverte au sein du thymus d'ARN de très nombreuses protéines de l'organisme (protéines sécrétées, de protéines structurales, d'hormones, facteurs de transcription...) ²⁴.

III-2-1-2- Révision du récepteur

Le receptor editing est le principal acteur de la tolérance centrale, l'anergie et la délétion jouant un rôle secondaire²⁶. Certains LB reconnaissant des protéines du soi subissent des modifications au niveau de leur BCR pour diminuer leur réactivité²⁴, par réactivation de leur machinerie de recombinaison des gènes des immunoglobulines (Ig)³⁰, ce qui permet aux protéines RAG 1 et RAG 2 de procéder à de nouveaux réarrangements des loci des chaînes légères d'Ig³¹, et l'expression d'une nouvelle chaîne légère. Cette nouvelle chaîne légère s'associe à la chaîne lourde précédemment exprimée, afin de produire un nouveau récepteur d'antigène, qui n'est plus spécifique de l'antigène du soi. Ce changement de spécificité du récepteur appelé receptor editing ou révision du récepteur réduit la probabilité que des LB autoréactives potentiellement nocives s'échappent de la moelle osseuse, si la révision des récepteurs échoue, les LB immatures qui reconnaissent des autoantigènes avec grande affinité reçoivent des signaux de morts et meurent par apoptose³⁰.

III-2-1-3-Anergie

Il s'agit d'une inactivation fonctionnelle. Si la quantité d'un autoantigène est trop petite ou son affinité pour le récepteur trop faible leur rencontre ne suffit ni à entraîner la cellule dans l'apoptose ni à déclencher sa prolifération sous l'effet d'un second signal. Le lymphocyte est donc anergisé. Les LB anergisés présentent alors une diminution, soit de l'expression du BCR, soit des signaux d'activation de la voie de signalisation positive du BCR³⁴.

III-2-2-La tolérance périphérique

Elle est définie par la présence d'une éducation à la maturation des lymphocytes tout au long de la vie. L'éducation des lymphocytes ne réussit que partiellement, en effet des lymphocytes autoréactifs peuvent être détectés chez des individus en bonne santé, la raison la plus importante de l'échec de l'induction de la tolérance thymique est celle-ci :

1- Tous les autoantigènes ne sont pas exprimés dans les organes lymphoïdes centraux où la sélection négative se produit.

2- Il y a un seuil d'affinité minimum requis vis-à-vis des antigènes du soi avant que la délétion clonale ne soit déclenchée, permettant à certains clones faiblement autoréactifs de survivre au processus d'élimination. La tolérance périphérique fait appel à des mécanismes de contrôles moléculaires et fait intervenir des lymphocytes régulateurs³⁵.

Le processus de tolérance centrale a éliminé la majorité des lymphocytes autoréactifs. Il existe cependant en périphérie un certain nombre de cellules potentiellement autoréactives. Dans la plupart des cas, les personnes ne sont pas atteintes de MAI, et ceci grâce aux différents mécanismes de tolérance périphérique décrits ci-dessous²⁴.

III-2-2-1-Ignorance

L'ignorance clonale correspond à une absence de stimulation des LT, due à la localisation particulière des antigènes pour lesquels ils sont spécifiques. Cette barrière physique empêche la rencontre des lymphocytes et de leurs antigènes (figure 2).

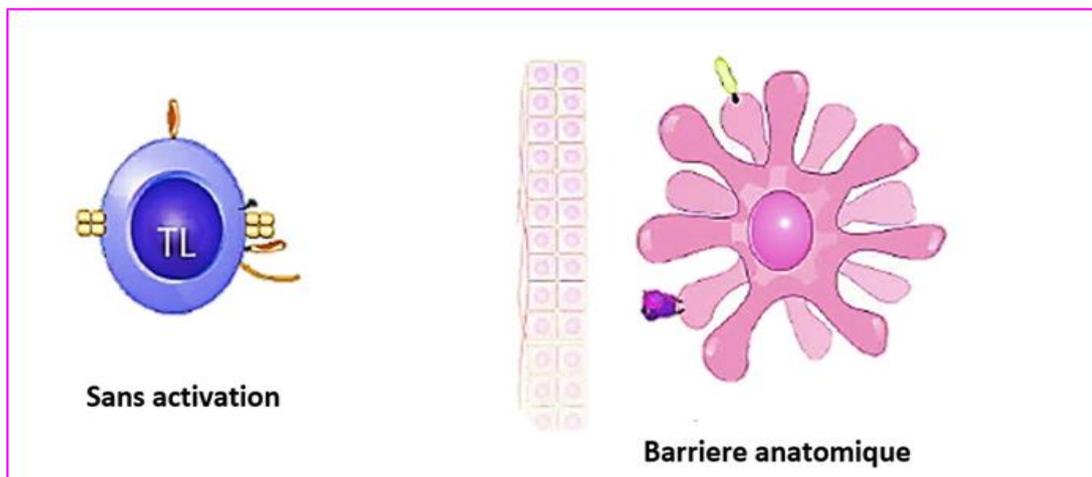


Figure 2 : Le mécanisme d'ignorance³⁷.

Lorsque l'interaction est possible, l'activation des LT entraîne l'expression de la molécule Fas dont la stimulation avec le ligand présent à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) peut entraîner la mort par apoptose des LT³⁵. Ce mécanisme concerne des LT spécifiques d'autoantigènes qui ne peuvent pas être vus en périphérie puisqu'en situation normale, ils ne sont pas accessibles aux LT³⁶, il existe quelques lieux dans l'organisme que l'on qualifie de sites

immunologiquement privilégiés. Ces sites comprennent le système nerveux centrale, une partie de l'œil, les testicules et l'utérus (foetus)²⁴.

III-2-2-2- Anergie

L'anergie est définie comme l'inactivation ou l'altération fonctionnelle des LT autoréactives qui surviennent lorsque ces cellules reconnaissent des antigènes en absence de costimulation d'intensité adéquate (seconds signaux) nécessaires à une activation complète des LT³⁰, et se traduit par une incapacité à être activées et à proliférer en réponse à une stimulation antigénique (figure 3). Ce mécanisme de régulation intrinsèque des LT peut résulter de modifications biochimiques diverses. Celles-ci consistent en la diminution de l'expression des TCR qui peut être de 50%, et l'augmentation du seuil d'activation de la cellule par recrutement, par exemple, de molécules impliquées dans le contrôle négatif de la voie de signalisation du TCR comme CD5 ou CTLA-4³⁴ (Cytotoxic T-lymphocyte antigen³⁸) antagoniste de CD28. Mais contrairement aux signaux activateurs induits par CD28, CTLA-4 déclenche des signaux inhibiteurs lorsqu'il interagit avec les mêmes récepteurs freinant le développement des LT. Enfin, lorsque les CPA expriment faiblement les molécules CD80 et CD86 de coactivation, le LT ne peut répondre correctement à une stimulation antigénique et entre dans un état d'anergie³⁶.

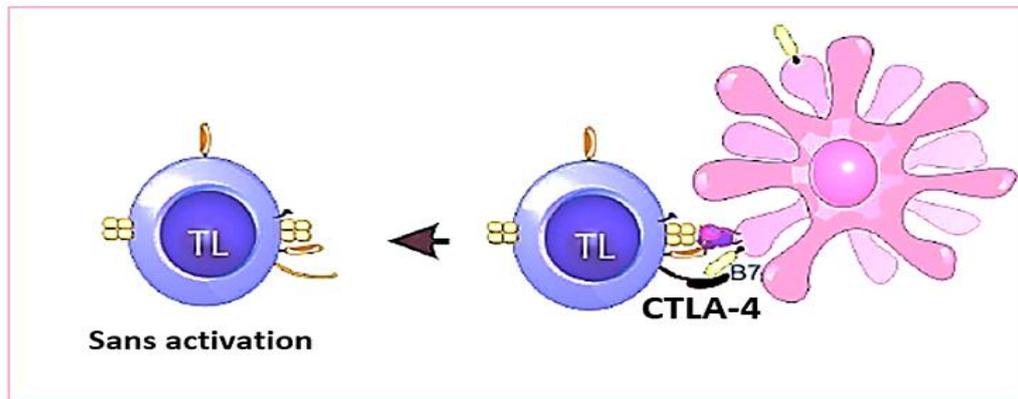


Figure 3 : Le mécanisme d'anergie³⁷.

III-2-2-3- Apoptose induite par l'activation

La mort cellulaire induite par l'activation est un phénomène nécessaire pour limiter la prolifération des LT activés (figure 4). Lors de l'activation d'une réponse immunitaire face à un agent pathogène (en particulier inflammatoire)³⁶, il existe deux mécanismes probables de mort des LT matures induite par des autoantigènes. En premier lieu, la reconnaissance de l'antigène induit la production de protéines proapoptotiques dans les LT qui induisent la mort cellulaire par la « voie mitochondriale », au cours de laquelle diverses protéines mitochondriales s'échappent et activent des caspases, enzymes cytosoliques qui entraînent l'apoptose. En second lieu, la reconnaissance des autoantigènes peut entraîner la co-expression des récepteurs de morts et de leurs ligands. L'interaction ligand-récepteur génère des signaux passant par le récepteur de mort et qui aboutissent à l'activation des caspases et à l'apoptose par la voie

dite des « récepteurs de morts ». Le récepteur de mort le mieux connu est une protéine appelée Fas (CD95), qui est exprimée sur de nombreux types cellulaires, et le ligand de Fas (FasL), qui est exprimé surtout sur les LT activés³².

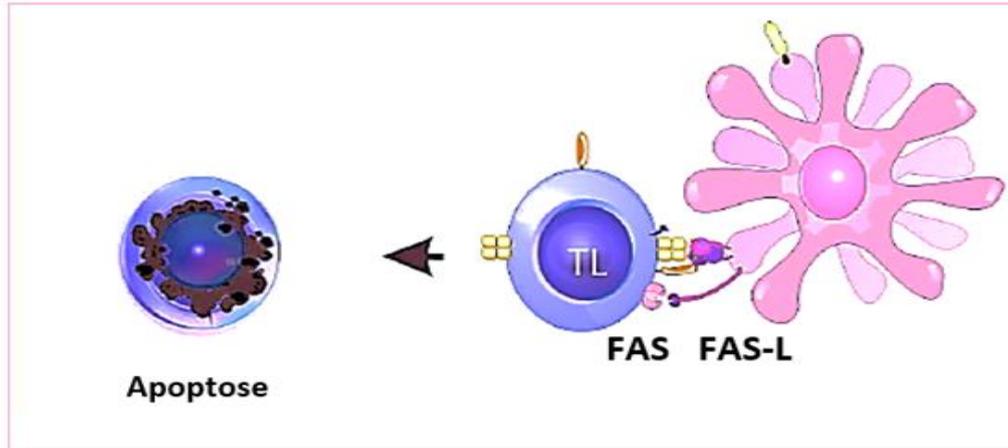


Figure 4 : Le mécanisme d'apoptose³⁷.

III-2-2-4-Suppression par lymphocytes T régulateurs (LT reg)

L'immunorégulation fait intervenir des LT immunorégulateurs (figure5) qui viennent s'opposer à la différenciation des LT. Les cytokines produites par ces cellules pourraient jouer un rôle majeur⁹.

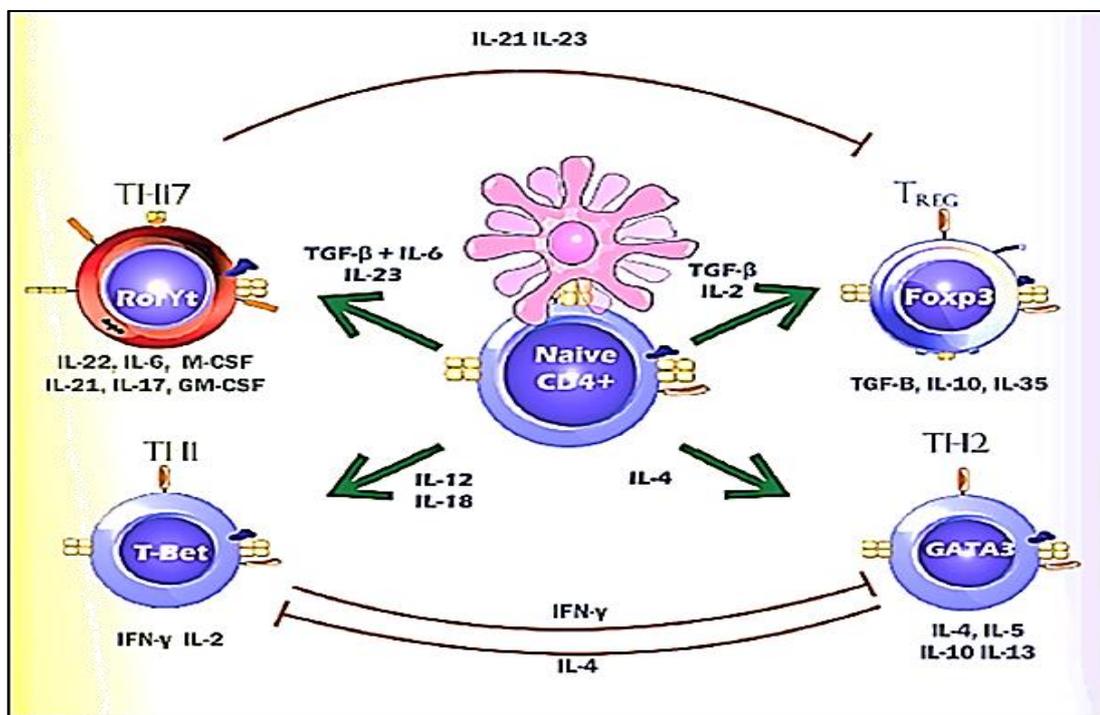


Figure 5 : Les différentes voies de différenciation des LTh0³⁷.

Il existe un équilibre entre les différents types de LT. Les LT reg peuvent contrôler la prolifération des LT effecteurs (figure 6), les réponses immunitaires sont régulées par un équilibre subtil entre les fonctions effectrices et régulatrices de ce même système. Les principaux acteurs de cette régulation sont les protéines utilisées par le SI comme messagers et régulateurs, les cytokines. On peut donc

III-Tolérance et rupture de tolérance

considérer que le phénomène d'équilibre dynamique entre les différents types de LT (régulateurs et effecteurs) influence la réponse immunitaire par le contrôle que ces cellules exercent, y compris par la quantité et le type de cytokines produites sur le reste des cellules du SI³⁹. Les LT reg ont un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et la prévention de l'auto-immunité. Ils sont les principaux acteurs de la tolérance dominante⁴⁰.

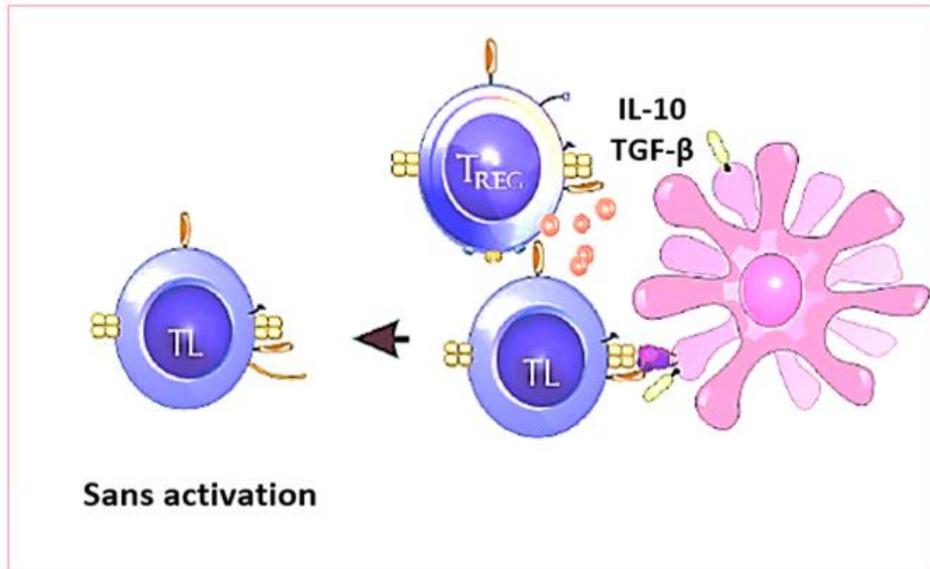


Figure 6 : Le mécanisme de suppression par les LTreg³⁷.

Il s'agit d'une régulation extrinsèque du LT par limitation des stimuli immunogéniques. L'autoréactivité physiologique et de façon plus générale l'ensemble des réponses immunitaires, est placé sous le contrôle de plusieurs populations de LT régulateurs, appelées autrefois LT suppresseurs, faisant intervenir à la fois des cellules régulatrices naturelles, et des cellules régulatrices adaptatives³⁴.

III-2-2-5-Suppression par modification de l'équilibre Th1-Th2

Les lymphocytes Th1, producteurs de cytokines pro inflammatoires (IFN- γ , IL-2) sont impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire et contrôlent, via la production d'IFN- γ , l'expansion des lymphocytes Th2 et/ou leur production de cytokines. Les lymphocytes Th2 favorisent la réponse humorale et inhibent les fonctions des macrophages, ainsi que la réponse immunitaire à médiation cellulaire et l'expansion des lymphocytes Th1 via la production d'IL-4 et IL-10. Ces deux sous populations de LT CD4+ sont issues d'un précurseur appelé Th0 qui peut se différencier en LTh1 ou LTh2 en fonction de la nature de la CPA, de la qualité de l'antigène et du microenvironnement cytokinique. L'équilibre entre les populations Th1 et Th2 contribue au contrôle de la réponse immunitaire. La conversion de la réponse Th2 en une réponse Th1 conduit au développement d'une réponse protectrice. Inversement, la conversion d'une réponse Th1 en une réponse Th2 peut constituer un mécanisme de tolérance bénéfique pour l'évolution de maladies médiées par des effecteurs Th1⁴¹.

III-2-2-6-Suppression par lymphocytes B régulateurs

Les lymphocytes B régulateurs (LBreg) semblent agir plus tôt que les LTreg, et pourraient jouer un rôle aussi important que les LT regs dans les MAI et les allergies⁴². Les LBreg se sont révélés être capables de contrôler la différenciation Th1/Th2 des LT. L'effet des LBreg, semble donc être le résultat d'une production importante d'IL-10³⁶.

III-3-Mécanismes de rupture de tolérance

III-3-1-Rupture de tolérance centrale

III-3-1-1-Anomalie de délétion centrale

Il existe un mécanisme de régulation, appelé AIRE (Autoimmune Regulator)²⁴, ce facteur de transcription est impliqué dans l'expression de nombreux gènes codant pour de nombreuses protéines qui représentent la diversité des composés du soi aux cellules thymiques. Son absence ou sa mutation le rendant non fonctionnel est responsable des manifestations d'auto-immunité sévères⁴³ appelé APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy).

III-3-2-Ruptures de tolérance périphérique

III-3-2-1-Présentation anormale des auto-antigènes

III-3-2-1-1-Expression aberrante des molécules CMH de classe II

Dans des conditions inflammatoires, la libération in situ de cytokines peut induire l'expression de molécules de CMH de classe II à la surface de cellules qui en sont dépourvues à l'état normal⁴⁴, elles deviennent ainsi de véritables cellules présentatrices pour leurs propres auto-antigènes⁴⁵. Ce phénomène peut permettre la présentation d'auto-antigènes encore inconnus aux LT CD4+ autoréactifs⁴⁴. Une telle anomalie dévoilait des autoantigènes membranaires qui n'avaient jamais eu l'occasion d'être présents au SI puisque les cellules où ils se trouvaient étaient dénués de molécules capables de le faire. En conséquence, ces peptides ne font jamais figure dans l'échantillon d'auto-antigènes que le système a expertisé dans le thymus et dans la moelle osseuse. Sous l'influence du plus banal des virus, l'IFN et TNF entraînent cette expression inappropriée de molécules CMH⁴⁶.

III-3-2-1-2-Liaison des antigènes exogènes aux auto-antigènes

Des nouveaux antigènes, appelés aussi néo-antigènes, sont formés par modification des autoantigènes suite à une liaison avec une autre molécule réactive chimiquement⁴⁷ (un auto-antigène, peut être couplé à un antigène exogène qui agit comme un support⁴⁴) ; cela peut entraîner l'activation du SI et l'attaque immunologique ultérieure qui est similaire à celle observé dans les lésions auto-immunes des tissus⁴⁷. Dans ce cas, les LT CD4 + spécifiques de l'antigène exogène sont activés et aident les LB spécifiques de l'auto-antigène. Les LB activés agissent comme des cellules professionnelles présentant l'antigène et en activant les LT auxiliaires spécifiques du néo-antigène, perpétuent le phénomène autoréactif. De plus, en raison de la complexité de la protéine antigénique, un seul clone de LT CD4 + spécifique d'un néo-antigène peut

aider plusieurs LB, chacune spécifique de différents épitopes dans l'auto-antigène⁴⁴.

III-3-2-1-3-Surproduction d'autoantigènes

La délétion clonale pendant l'ontogenèse est plus susceptible d'affecter les clones autoréactifs avec une spécificité élevée pour l'antigène. Les clones à faible affinité pour les auto-épitopes peuvent échapper à la délétion clonale et atteindre la périphérie, où ils ne deviennent pas activés parce que les autoantigènes ne sont pas suffisamment concentrés pour atteindre le seuil d'activation cellulaire. Cette ignorance immunologique peut être rompue par la libération d'un excès d'autoantigènes en présence d'un milieu favorisant (par ex. inflammation), ce qui assure un traitement efficace et une présentation de ces autoantigènes⁴⁴.

III-3-2-1-4-Divulgations des antigènes cryptiques

Une protéine est formée par plusieurs séquences d'acides aminés qui peuvent représenter des épitopes de LT. Cependant, en raison des mécanismes complexes régulant le traitement et la présélection des épitopes de LT, seuls quelques fragments peptidiques issus de l'apprêt intracellulaire sont présentés par les molécules de CMH (peuvent agir comme immunodominantes), alors que d'autres peuvent être cryptiques (sont ignorés du SI non en raison de leur localisation histologique ou anatomique, mais à cause de leur localisation au sein des molécules antigéniques). Les premiers seront facilement reconnus par les LT, tandis que les seconds ne le seront pas, car même s'ils sont présentés, ils n'atteignent pas le seuil d'activation des LT. Lorsque ce modèle est appliqué à la sélection thymique, il est évident que les LT autoréactives délétés pendant l'ontogenèse seront celles spécifiques des épitopes immunodominants. Les clones de LT auto-actives spécifiques d'épitopes cryptiques et libérés du thymus pourront circuler librement, et sans dommage à moins qu'un événement déclencheur ne subvertisse la hiérarchie des épitopes, et ne permette la présentation d'épitopes cryptiques. Ceux qui peuvent susciter une réaction auto-immune⁴⁴.

III-3-2-1-5-Libération des autoantigènes séquestrés

Une autre situation qui conduit à la rupture de l'auto-tolérance est quand une réponse immunitaire se produit aux antigènes qui sont habituellement cachés du SI⁴⁷ (ils sont ignorés du SI, car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec des cellules immunocompétentes). Au cours de l'éducation thymique, l'induction de la tolérance aux auto-antigènes implique seulement les antigènes qui sont vus en développant des LT dans le thymus⁵. Ainsi, lorsque la barrière qui masque ces tissus est lésée⁴⁴, des antigènes précédemment cachés sont révélés, ils peuvent être à l'origine de l'activation de LB et LT⁴⁷ et de manifestations cliniques d'auto-immunité²³.

III-3-2-1-6-Nérose

La nérose est une forme de mort agressive des neutrophiles qui contraint et tue les agents pathogènes par la libération des neutrophil extracellular traps (NET) dans le milieu extracellulaire (figure 7) ; en

III-Tolérance et rupture de tolérance

parallèle à ce rôle anti-infectieux bénéfique, les NET exercent également des effets délétères sur l'organisme, parfois qualifiés de côté obscur de la nétose. Ils participent ainsi aux mécanismes physiopathologiques de plusieurs maladies humaines. Les NET sont des structures fibreuses qui contiennent chromatine décondensée, histones, et des protéines antimicrobiennes. Les NET exposent dans l'espace extracellulaire de nombreux auto-antigènes potentiels, comme l'ADN double brin ou la myéloperoxydase (MPO). Ainsi, 74 % des protéines présentes sur les NET ont été identifiées comme des autoantigènes caractéristiques de différentes MAI systémiques, comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les vascularites. Une dérégulation de la nétose (par excès de production ou défaut de dégradation) pourrait augmenter le risque d'auto-réactivité vis-à-vis des composants des NET.

Il est également possible que les modifications protéiques (oxydation, protéolyse, citrullination) induites par le processus de nétose conduisent à la génération de néoantigènes, participant ainsi à la rupture de la tolérance immunitaire. En plus de leur immunogénicité probable, il a été montré que les NET, via les protéases ou les histones fixées à leur surface, participent à l'inflammation et aux dommages tissulaires caractérisant la phase effectrice des manifestations auto-immunes⁴⁸.

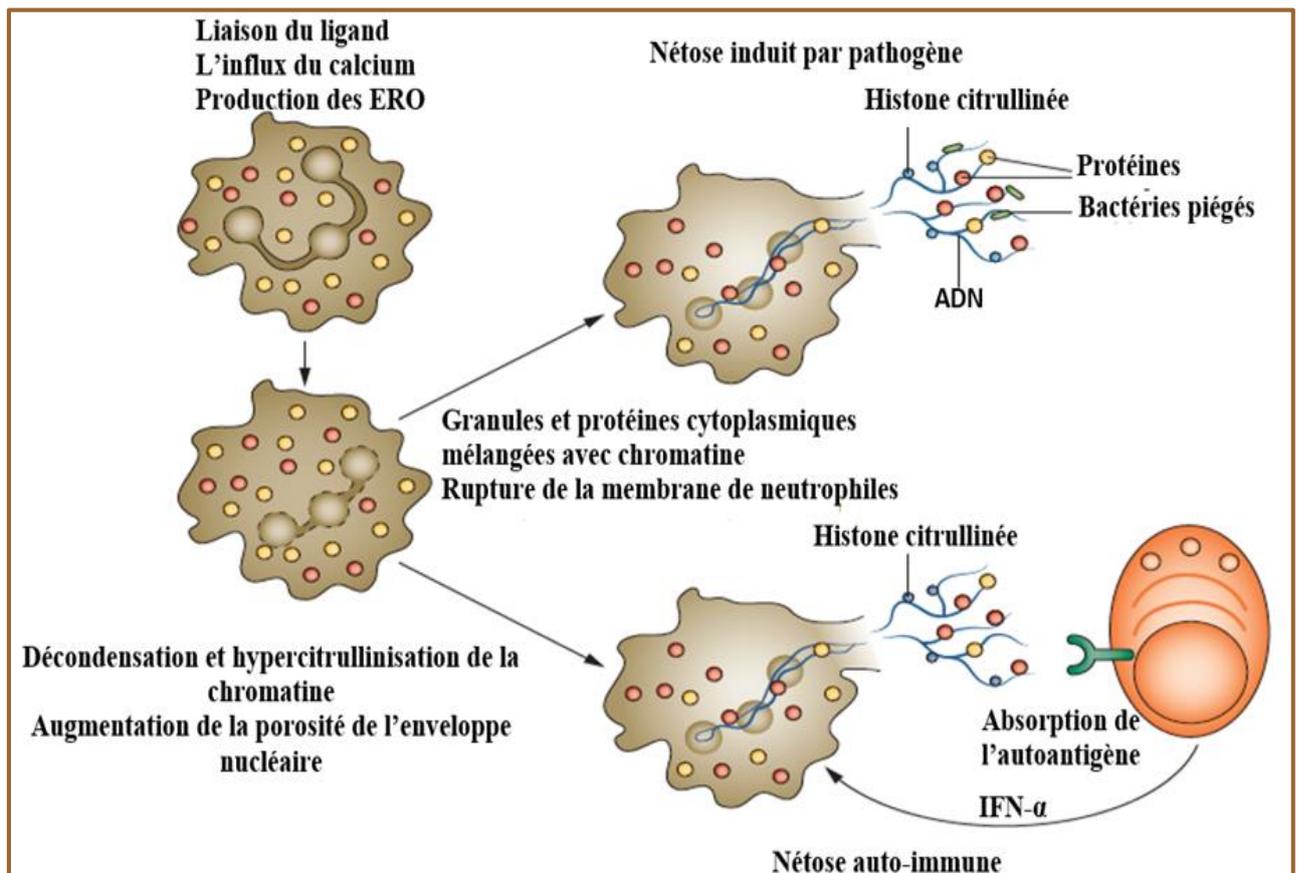


Figure 7 : Le mécanisme de nétose⁴⁹

III-3-2-1-7-Effet adjuvant

Les infections virales entraînent une activation significative des CPA telles que les cellules dendritiques. Ces CPA activés pourraient potentiellement activer des LT auto réactives pré apprêtées, qui peuvent ensuite déclencher une MAI (effet adjuvant de LT immunisées auto-

réactives). En plus de ce mode d'activation des LT autoréactives, les LT spécifiques du virus peuvent également déclencher un effet adjuvant. Par exemple, les LT spécifiques du virus migrent vers des zones d'infection / antigène du virus tels que le cœur, le pancréas ou le système nerveux central (SNC), où ils rencontrent des cellules infectées par le virus qui présentent des peptides viraux par les molécules de CMH classe I aux LT spécifiques du virus. Les LT CD8 + reconnaissent ces cellules infectées et libèrent des granules cytotoxiques entraînant la mort des cellules infectées. Dans ces circonstances, les cellules mourantes, les LT CD8 + et les cellules inflammatoires (macrophages) dans le foyer inflammatoire libèrent des cytokines telles que le TNF, le TNF- β , la lymphotoxine et l'oxyde nitrique (NO) conduisant à la destruction des cellules voisines non infectées. Il en résulte une immunopathologie supplémentaire sur les sites d'infection. Cela semble également être vrai pour les LT CD4 + qui peuvent reconnaître le peptide dans le contexte des molécules de classe II. Ici, les cytokines libérées par les LT CD4 + peuvent directement tuer les cellules non infectées, mais aussi les macrophages peuvent tuer les cellules non infectées de manière ambulante⁵⁰.

III-3-2-1-8-Défauts d'apoptose

Plusieurs études ont montrées que le couple Fas/FasL était impliqué dans la délétion périphérique des LT. Néanmoins au niveau du thymus, Fas ne semble pas intervenir dans la sélection du répertoire des LT, car celle-ci semble normale chez les souris MRL lpr et gld présentant respectivement une mutation dans les gènes Fas et FasL. Cependant ces molécules Fas et FasL sont impliquées dans l'élimination des clones T autoréactifs en périphérique et dans la délétion des LT activés par un antigène exogène. De ce fait, les mutations autosomiques récessives Lpr et gld sont associées à un phénotype auto-immun et à un syndrome de type lupique⁵¹.

III-3-2-2-Activation de cellules autoréactives anergiques par :

III-3-2-2-1-Mimétisme moléculaire

Le nombre d'acides aminés à partir desquels les protéines sont fabriquées est relativement faible et bien que les combinaisons possibles soient des centaines de milliers, on trouve fréquemment des séquences identiques parmi les protéines du corps, ainsi qu'entre les protéines du soi et non soi. De plus, plusieurs protéines sont hautement conservées phylogénétiquement, même parmi les espèces très distantes, probablement à cause de leur fonction indispensable dans l'organisme. Une réponse immunitaire peut être montée contre un antigène microbien qui est similaire ou identique à un autoantigène⁴⁴ par des réactions croisées entre les deux²⁵.

III-3-2-2-2-Augmentation de l'activation et du nombre des cellules dendritiques

L'activation et l'augmentation du nombre de cellules présentatrices d'Ag jouent probablement un rôle dans l'induction des MAI. Les DC (Dendritic cells) peuvent dériver des monocytes circulants qui se différencient soit en macrophages soit en DC suivant le microenvironnement. En particulier, l'IFN- α joue un rôle très important en induisant la différenciation des monocytes en DC.

L'augmentation et l'activation du nombre de DC sont certainement entre les facteurs importants dans la physiopathogénie des MAI. Par lever de l'anergie des LT spécifiques de l'autoantigène⁵¹.

III-3-2-2-3-Activation polyclonale des lymphocytes B

Plusieurs virus et bactéries peuvent induire une activation polyclonale non spécifique des LB, ces antigènes singuliers sont multipotents, car ils se fixent aux molécules HLA sans préférer tel ou tel allèle et s'emboîtent dans les domaines constants des TCR en négligeant ses parties variables. Ce qui les dispense évidemment de traitement préalable à l'intérieur des CPA et donc de transport subséquent depuis le cytoplasme jusqu'à la membrane de la cellule. Une noria de lymphocytes test engagée et, par contre-coup, un excès de LB mobilisé. Il est estimé qu'un superantigène sollicite un LT sur dix, alors qu'un antigène conventionnel n'en mobilise qu'un sur 100 000. L'effet est démultiplié et la probabilité de réveiller un LT autoréactif augmentée au prorata de cette démesure⁴⁶.

III-3-2-3-Modification de la balance cytokinique

Plusieurs cytokines jouent un rôle clé dans l'activation de cellules immunitaires²⁶, et la dysrégulation de ces cytokines est responsable du déclenchement d'une auto-immunité²³, un argument en faveur de ce mécanisme est apporté par la possibilité d'apparition d'auto-anticorps, en particulier antithyroïdiens, au cours des traitements par l'interferon alpha ou plus rarement par l'IL-2 ou le GM-CSF⁴⁵. Le rôle des cytokines dans le maintien (voire dans le déclenchement) de cette 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- γ dans l'autre. On devine qu'il faut que cet équilibre soit rompu pour qu'une MAI se développe⁴⁶.

De nombreuses études se sont intéressées à la nouvelle sous-population de lymphocytes proinflammatoires appelés lymphocytes Th17 (LTh17), afin d'analyser leur rôle physiologique et pathologique⁵². Il existe six isoformes connues d'IL-17, de A à F, les LTh17 ne peuvent produire que des IL-17A et IL-17F. Les deux sont des cytokines pro-inflammatoires. Certains chercheurs ont récemment montré que l'IL-17A et / ou l'IL-17F sont responsables du développement de l'inflammation dans de nombreux maladies, en particulier dans les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), le psoriasis, l'arthrite juvénile idiopathique (JIA), la maladie de Crohn et beaucoup d'autres. Cette population spéciale de LT CD4 + produit également IL-21 et IL-22. Les deux sont des cytokines pro-inflammatoires ; L'IL-21 aide à rétablir l'équilibre entre les LTh17 et LTreg et IL-22 est un membre de la famille des cytokines IL-10, qui est liée à une inflammation chronique et participe à la pathogénèse de nombreuses MAI⁵³. Les LTh17 peuvent donc être décrites comme des cellules proinflammatoires, impliquées dans de nombreuses MAI⁵⁴.

III-3-2-4-Une dérégulation du système immunitaire par :

III-3-2-4-1-Anomalie du système du complément

Une anomalie au niveau de la cascade des protéines du complément joue peut-être un rôle dans la pathogénie de certaines MAI. Un des rôles majeurs du complément est de favoriser l'élimination des

corps apoptotiques circulants provenant de la mort des cellules. Un dysfonctionnement du complément entraîne la persistance de corps apoptotiques en grande quantité et ces corps apoptotiques sont des potentiels auto-Ag qui peuvent ensuite être présentés aux LT et déclencher des MAI. Ainsi, des déficits en fractions C1, C2 et C4 sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de lupus systémique⁴⁶.

III-3-2-4-2-Perte de fonction suppressive

Certaines réponses auto-immunes sont maintenues sous contrôle par l'action de lymphocytes suppresseurs, la perte de cette fonction suppressive peut entraîner un manque de contrôle sur cette réponse et une auto-immunité subséquente, comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T-suppressives constatés dans de nombreux MAI⁴³.

III-3-2-4-3-Déficit du contrôle humoral de l'autoréactivité

Chez l'individu sain, des Ac anti-idiotypiques neutralisent les auto-Ac naturels présents dans le sérum. Un défaut de contrôle des autoanticorps, en particulier un défaut de contrôle des IgG par les IgM autologues anti-idiotypiques peut être observé au cours des MAI (figure 8). Il a par ailleurs été rapporté au cours de nombreuses MAI en rémission complète, la détection d'Ac anti-idiotypiques dirigés contre les auto-Ac présents à la phase aiguë de la maladie. Un défaut de contrôle par le réseau idiotypique est aussi suggéré par des modèles animaux et par l'efficacité du traitement de certaines auto-immunisations par les immunoglobulines intraveineuses dont il a été montré que les anticorps anti-idiotypes étaient parfois le principe actif⁴³.

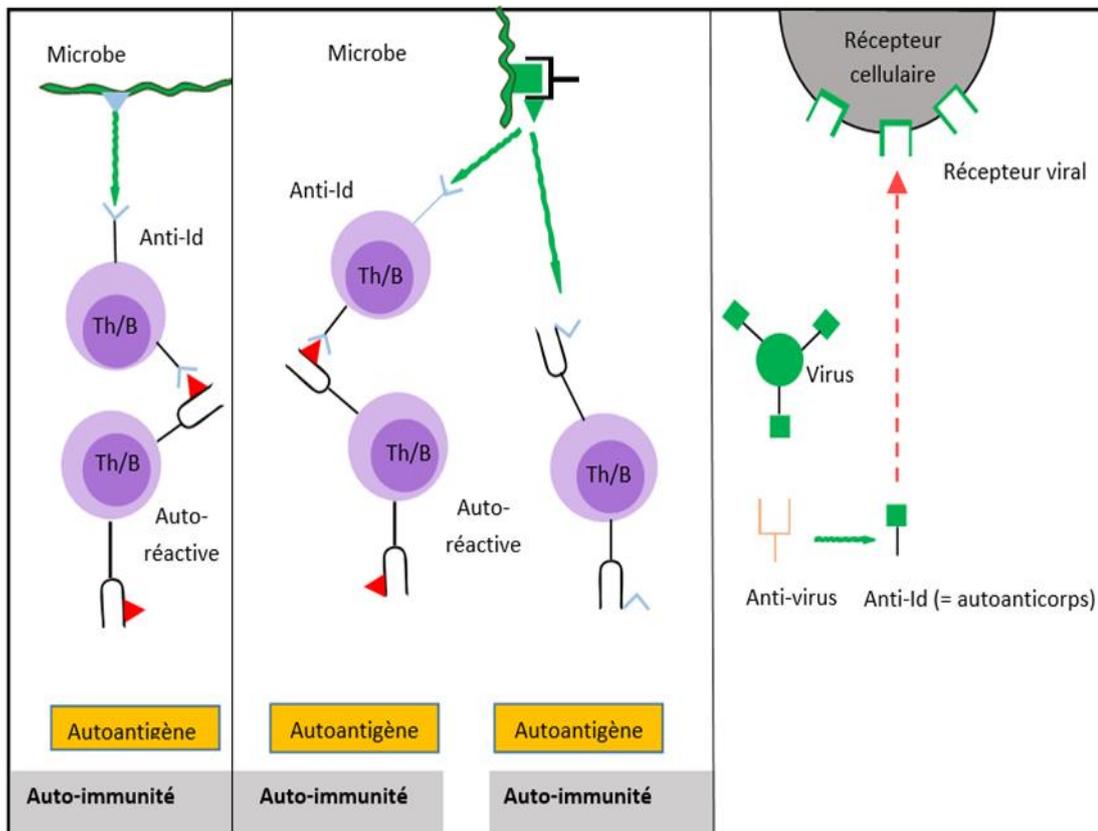


Figure 8 : Mécanismes idiotypiques putatifs menant à l'auto-immunité²⁷.

Tableau II : Mécanisme de tolérance et rupture de tolérance ⁵⁵.

Mécanismes de tolérance	Les mécanismes de rupture de tolérance
Délétion centrale	* Absence ou mutation dans le gène AIRE
Ignorance	* Libération des antigènes séquestrés et cryptiques * Expression aberrante des molécules CMH de classe II * Augmentation de l'expression des autoantigènes / molécules CMH de classe II * Formation des néoantigènes * Diffusion d'épitope * Nétose * Effet adjuvant
Anergie	* Mimétisme moléculaire * Activation polyclonale des lymphocytes B * Libération des médiateurs inflammatoires * Augmentation de l'expression ou de la fonction des molécules costimulatrices
LT régulateurs	* Libération des médiateurs inflammatoires * Modification de la balance cytokinique
Apoptose	* Défauts dans la signalisation de l'apoptose * Inhibiteurs virale de l'apoptose

IV-Physiopathologie des maladies auto-immunes

IV-1- Introduction

Une MAI ne se développe que si un nombre suffisant d'anomalies dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi³² sont maintenues pour mener à une réaction anti-soi avec production de cellules et de molécules effectrices destructrices des tissus⁵⁶.

Bien que les mécanismes en cause ne soient pas totalement connus⁵⁶, les acquisitions récentes nous permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine des MAI. Ces derniers sont le plus souvent multifactoriels (figure 9) dans lesquels c'est l'effet additif de facteurs génétiques et environnementaux, qui déterminera, in fine, la survenue⁵⁷ et l'entretien de la pathologie⁵⁸.

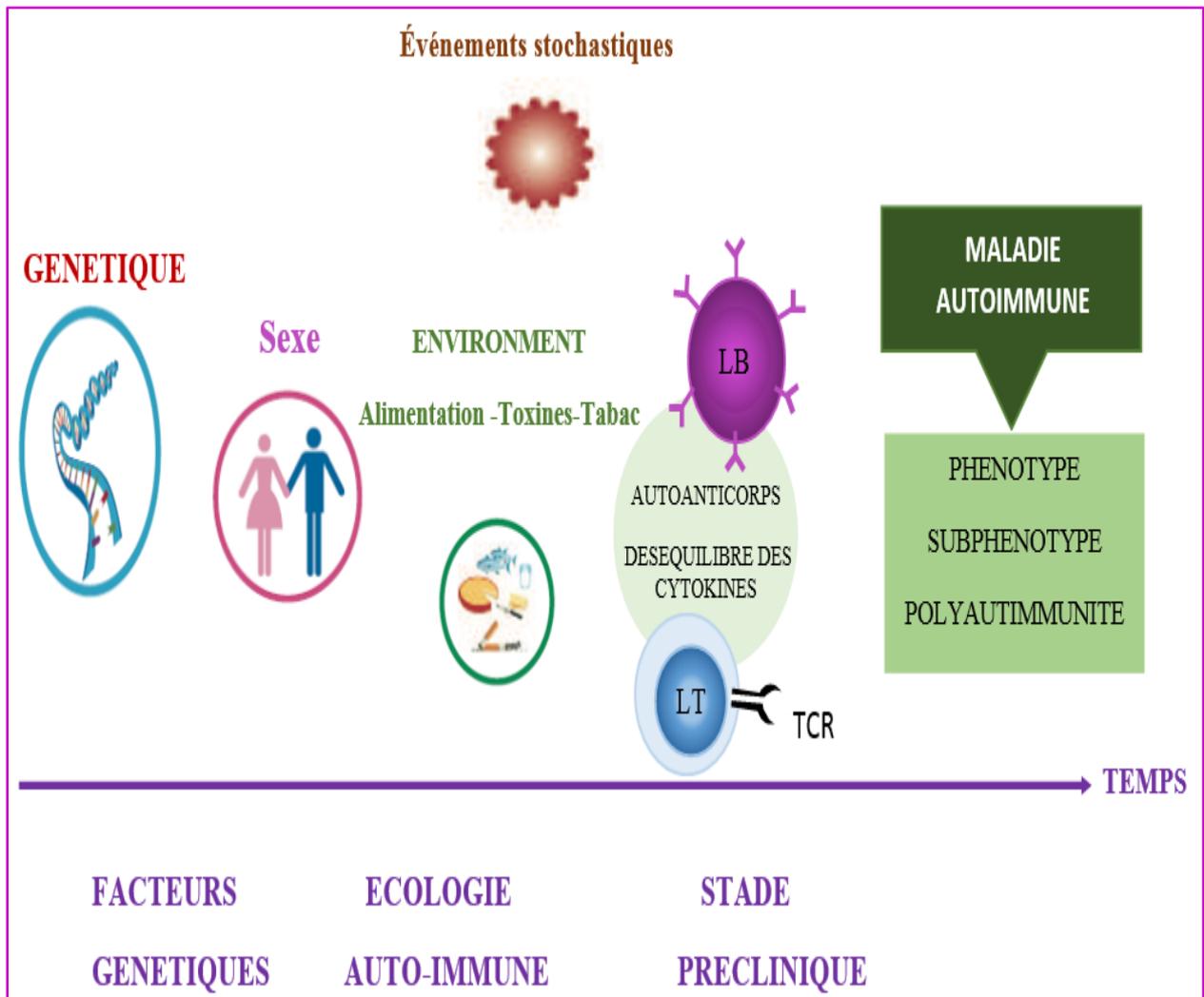


Figure 9 : Les principaux éléments de l'auto-immunité⁵⁹.

Le caractère multi-étape est un élément commun à la physiopathologie des différentes MAI.

La 1^{ère} étape est un phénomène de rupture de tolérance du SI vis-à-vis des antigènes du soi. Un facteur déclenchant environnemental est souvent suspecté, rarement identifié. Les conséquences de cette agression sont rendues pathologiques chez certains individus caractérisés par un ensemble de prédispositions génétiques qui vont participer à l'emballement de la réponse immunitaire et notamment de l'immunité innée.

La 2^{ème} étape qui correspond à une pérennisation de la réponse auto-immune adaptative avec un rôle prépondérant des LT et LB.μ

La 3^{ème} étape est la destruction ou la modification de cibles cellulaires ou tissulaires secondaires à la prolifération lymphocytaire auto-immune. En outre, il est maintenant bien établi que la cellule cible de l'auto-immunité n'est pas qu'une victime passive de l'agression du SI mais joue un rôle actif dans la mise en place et la chronicisation de la maladie. Le caractère pathologique de la réaction immunitaire au cours des MAI tient à sa cible (auto Ag) et à son caractère chronique. La mise en place d'une réponse dirigée contre le soi implique la survenue d'une rupture de tolérance, la persistance de la réponse immunitaire ainsi que les dommages tissulaires sont la conséquence de l'activation LT et LB⁶⁰.

IV-2-Facteurs génétiques

Chez l'Homme, toutes les MAI spécifiques, ou non, d'organe, ont une composante génétique²⁸ sans toutefois présenter un mode de transmission clairement identifiable. Certaines maladies complexes peuvent montrer, dans une minorité de familles, un profil de transmission mendélienne en apparence monogénique, mais, dans la grande majorité des familles, la répartition des sujets atteints ne suit aucun mode de transmission mendélienne classique⁵⁸, et la meilleure preuve de l'existence des gènes de prédisposition à l'auto-immunité est fournie par des analyses d'association portant sur l'ensemble du génome (GWAS) ainsi que des études de croisements chez l'animal²⁸, et des études familiales, tout particulièrement sur les jumeaux. Une technique semi-quantitative pour mesurer qu'elle est la proportion de la prédisposition à une maladie particulière qui provient de facteurs génétiques consiste en la comparaison de l'incidence d'une maladie chez des jumeaux monozygotes et dizygotes. Si une maladie est commune à tous les jumeaux, la maladie peut être causée par des facteurs génétiques ou environnementaux. En revanche, si la maladie n'est commune qu'aux jumeaux monozygotes, il est alors probable que les facteurs génétiques sont plus importants que les facteurs environnementaux. Autrement dit, si un vrai jumeau développe une MAI, l'autre jumeau a beaucoup plus de risques de développer la même maladie qu'un membre non apparenté²⁸.

Ces études sur des jumeaux ont été entreprises concernant plusieurs maladies humaines dans lesquelles la part de l'auto-immunité est importante, dont le diabète insulino-dépendant du type 1, la PR, la SEP et le LED. Dans chaque cas, environ 20% des paires de jumeaux monozygotes avaient une maladie commune, contre moins de 5% des jumeaux dizygotes. Une technique similaire consiste à comparer la fréquence d'une maladie telle que le diabète chez les frères et sœurs de patients par rapport à la fréquence de cette maladie dans la population générale. Le rapport de ces deux fréquences donne une mesure du facteur héréditaire dans cette maladie, bien que des facteurs environnementaux communs dans les familles puissent également être, au moins en partie, responsables d'une fréquence accrue⁸.

IV-Physiopathologie des maladies auto-immunes

Un grand nombre d'études d'association à l'échelle du génome ont suggéré un rôle pour de nombreux polymorphismes génétiques dans différentes MAI. La plupart des polymorphismes sont situés dans des régions régulatrices de gènes dont les produits sont censés jouer un rôle dans les réponses immunitaires⁸. Chacun d'entre eux n'est ni indispensable ni suffisant, pour causer à lui seul la maladie. On parle donc plutôt de gènes de susceptibilité. La susceptibilité à ces maladies résulte de l'action combinée (effets additifs, effets multiplicatifs) d'un grand nombre de gènes. La variabilité génétique interindividuelle peut soit augmenter, soit diminuer le seuil pathologique de susceptibilité de ces maladies. Ce seuil peut être différent en fonction du sexe des individus. L'identification des gènes de prédisposition impliqués dans ces affections est un véritable défi pour le généticien en raison du grand nombre de gènes pouvant être impliqués, mais aussi par l'existence d'interactions complexes entre gènes (épistasie) et par l'influence de facteurs environnementaux (délétères ou protecteurs)⁵⁷.

La contribution de chaque gène à une maladie particulière, telle qu'indiquée par le rapport de côtes, est faible et il est probable que des polymorphismes multiples contribuent au développement de la maladie chez des patients individuels. Cependant, il s'est avéré difficile de définir le rôle de la plupart de ces polymorphismes dans la répartition de la tolérance aux autoantigènes et le développement de l'auto-immunité⁸.

IV-2-1-Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ; HLA chez l'Homme)

L'association entre certains génotypes du CMH et certaines MAI n'est pas fortuite puisque la réponse auto-immune met en jeu des LT autoréactifs dont le récepteur pour l'antigène reconnaît des peptides complexés aux molécules de CMH. L'association HLA-MAI peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière de certains allèles HLA à présenter certains autoantigènes aux LT (tableau III). Le CMH est impliqué aussi au niveau central, puisqu'il intervient dans la présentation des autoantigènes lors de la sélection positive et qu'il joue un rôle dans la constitution du répertoire des récepteurs T pour l'antigène (TCR), en particulier dans le répertoire des TCR autoréactifs. En effet, certains peptides du soi pourraient être complexés à certaines molécules de CMH et permettre la sélection positive des LT. Toutefois, l'expression de ces peptides serait trop faible pour permettre ensuite la délétion des clones autoréactifs lors de la sélection négative⁶¹.

Tableau III : L'association entre des molécules HLA et MAI²⁷.

Maladie	Allèle HLA	Risque relatif
Associée au classe I		
Maladie d'Hashimoto	DR5	3.2
Maladie de graves	DR3	3.7
Diabète de type 1	DQ8	14
	DQ2 + DQ8	20
	DQ6	0.2
Maladie d'Addison	DR3	6.3
Polyarthrite rhumatoïde	DR4	5.8
Syndrome de Sjögren	DR3	9.7
Sclérose en plaques	DR2	3
Associée au classe II		
Spondylarthrite ankylosante	B27	87.4
Myasthénie de gravis	B8	3

IV-2-2-Autres gènes impliqués

Le génotype HLA n'est pas le seul facteur génétique de prédisposition à l'auto-immunité. Les jumeaux monozygotes qui ont en commun l'ensemble de leurs gènes ont en effet beaucoup plus de risques de développer la même MAI que des jumeaux dizygotes qui partagent le même génotype HLA. Cela démontre que d'autres gènes peuvent intervenir dans la prédisposition à la maladie (tableau IV). Parmi ces facteurs, on peut citer les gènes du complément, des récepteurs aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines, des mutations de gènes codants pour des protéines impliquées dans la régulation de l'apoptose lymphocytaire comme Fas ou Fas Ligand, des cytokines, des récepteurs Toll ou les gènes codants les enzymes de synthèse des hormones stéroïdiennes⁵¹.

Tableau IV : L'association entre certains gènes et MAI⁶².

Gene	Localisation	Voie	MAI
Transduction du signal, signalisation intracellulaire			
<i>PTPN22</i>	1p13.3	TCR / BCR	PR, LES, TAI, vitiligo,
<i>BANK1</i>	4q22	BCR	LES, ScS
<i>BLK</i>	8p23	BCR	LES, ScS
<i>TNFAIP3</i>	6q23	TNFR / NF-κB	LES
<i>TRAF</i>	9q33	TNFR / NF-κB	PR
Facteurs de transcription			
<i>IRF5</i>	7q32	IFN de type 1	LES, PR, SGS, ScS
<i>STAT4</i>	2q32.2	IFN γ	LES, PR, SGS, ScS
<i>c-REL</i>	2p13	NF-κB	PR
Co-stimulation et récepteurs membranaires			
<i>CTLA4</i>	2q33	Co-stimulation T	Diabète de type 1, PR, Basedow
<i>CD40</i>	20q12	Co-stimulation T/ voie NF-κB	PR
<i>CD226</i>	18q22	Co-stimulation NK T	Diabète de type 1
<i>OX40L</i>	1q25	Co-stimulation T / B	LES, ScS

IV-3-Facteurs hormonaux et sexuelles

Une caractéristique commune entre de nombreuses MAI chez les humains et les modèles animaux expérimentaux est que les femmes sont plus sensibles aux MAI que les hommes. Plus de 85 % des patients atteints de thyroïdite, de sclérodémie, de lupus et syndrome de Gougerot-Sjögren sont des femmes⁵⁵. Mais quelques exceptions existent, comme la spondylarthrite ankylosante, ils ont une incidence beaucoup plus élevée chez les hommes. La prédisposition à l'auto-immunité peut être déterminée par le sexe ou modulée par les hormones⁶³ ; les hormones sexuelles comme les œstrogènes et les androgènes sont censées jouer un rôle significatif dans la susceptibilité liée au sexe à de nombreuses MAI. Les chercheurs ont émis l'hypothèse où l'expression des hormones ou des facteurs associés au développement des organes spécifiques au sexe peut activer les lymphocytes préalablement tolérants ou ignorants. Le métabolisme des œstrogènes est souvent anormal chez les patients lupiques, et des poussées de lupus peuvent parfois être associées à des changements dans le statut hormonal, comme pendant la grossesse ou l'instauration d'un traitement hormonal substitutif. Il est clair que les hormones sexuelles ont une influence profonde sur le développement du SI et sa

IV-Physiopathologie des maladies auto-immunes

fonction⁵⁵. La preuve démontre également que les effets des hormones sexuelles diffèrent dans différentes maladies. Bien qu'il y ait des preuves significatives que l'estrogène peut exacerber le lupus systémique, l'estrogène semble protéger contre la polyarthrite rhumatoïde. En outre, l'œstrogène ou d'autres hormones sexuelles pourraient affecter la présentation de l'antigène par les organes cibles ou la sensibilité des organes cibles aux lésions à médiation immunitaire. Ainsi, il n'y a pas de paradigme simple à expliquer la relation entre le sexe et l'auto-immunité⁶³.

L'incidence plus élevée des MAI chez les femmes peut ne pas toujours refléter l'influence des hormones féminines sur le SI. Le chromosome X en fait recèle de nombreux gènes d'intérêt immunologique (figure 10). Chez les souris gonadiques la présence de XX confère une plus grande sensibilité à la prudence du lupus induit par rapport au XY. De même, chez les humains, le phénotype XXY est associé à une prévalence accrue de LES⁶³.

Une autre influence hormonale qui peut être pertinente pour l'étiologie des MAI est l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien⁵⁵. Des dérégulations dans cette boucle de rétrocontrôle probablement liés à différents stades de la pathogenèse de la maladie ont été révélées dans plusieurs MAI²⁴. Les animaux présentant des défauts dans leur axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien montrent une augmentation de la sensibilité aux MAI, ce qui implique que les augmentations induites par le stress dans les glucocorticoïdes tels que la corticostérone et de cortisol sont nécessaires pour retenir les lymphocytes autoréactifs⁵⁵.

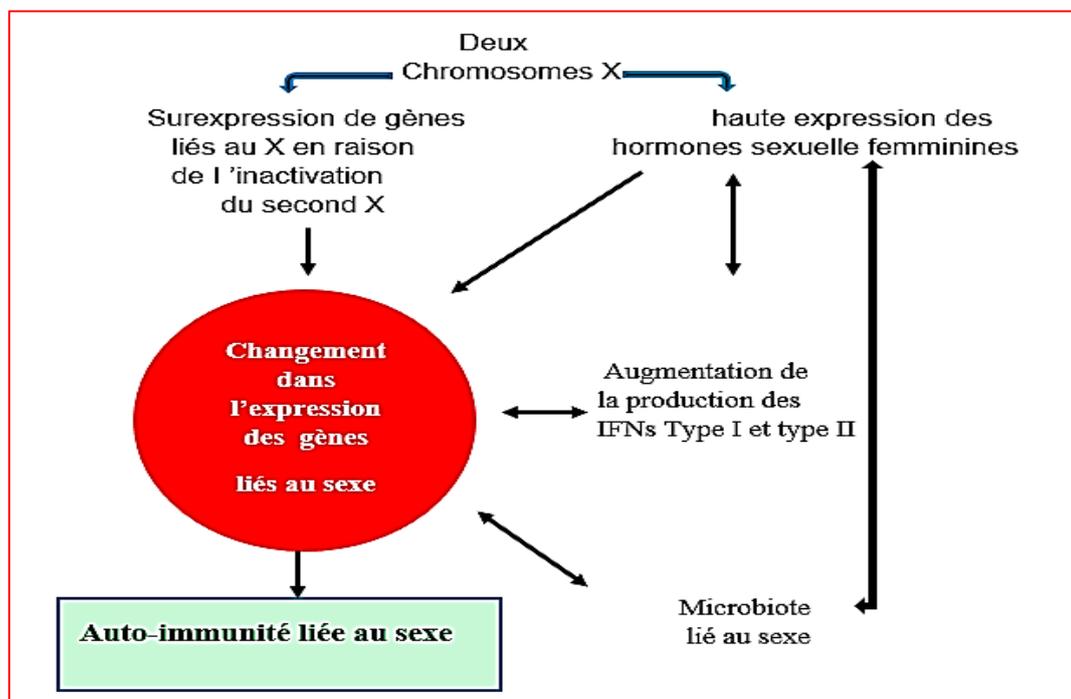


Figure 10 : Les facteurs liés au sexe qui conduisent à un biais sexuel dans l'auto-immunité⁶⁴.

IV-4-Mécanismes déclenchants l'auto-immunité

Les MAI résultent de la rupture de tolérance périphérique⁵⁵, qui est une étape clé dans la physiopathologie de ces maladies²⁸.

L'approche fondamentale des mécanismes intervenants dans l'auto-immunité a été largement facilitée par l'utilisation et la mise au point de modèles expérimentaux animaux³². Certaines situations caricaturales ont permis d'identifier les acteurs cellulaires et moléculaires majeurs impliqués dans ce phénomène (APECED, IPEX). Ces situations exceptionnelles démontrant l'importance des mécanismes de tolérance et comment un défaut de l'un de ces mécanismes peut aboutir à lui seul à l'auto-immunité²⁸. Néanmoins, dans l'écrasante majorité des MAI, les mécanismes aboutissants à la rupture de tolérance sont multiples et le plus souvent très partiellement identifiés. Les pistes évoquées concernent à la fois l'Ag et des défauts des mécanismes de tolérance. La rupture de tolérance constitue donc l'élément fondateur de la MAI. La 2^{ème} étape est l'activation persistante et chronique des LT et LB autoréactives²⁸.

IV-5-Mécanismes lésionnelles

L'Ag, ou le groupe d'Ag, contre lequel la réponse auto-immune est dirigée et le mécanisme par lequel le tissu qui porte l'Ag est endommagé, détermine à la fois la pathogénie et l'expression clinique de la maladie⁶³. Il est généralement impossible pour les mécanismes effecteurs de l'immunité d'éliminer complètement l'Ag, et c'est ainsi qu'une réponse prolongée apparaît, en plus d'un apport constant de nouveaux auto-Ag, ce qui amplifie la réponse⁵⁶. Les mécanismes directement responsables de lésions tissulaires au cours des MAI recourent ceux qui sont mis en jeu par toute réaction immunitaire dirigée contre un antigène étranger. Des mécanismes lésionnels plus particuliers à l'auto-immunité peuvent néanmoins être mis en jeu, assurés notamment par des autoanticorps²⁶.

IV-5-1- Rôle de l'immunité innée

L'activation de la réponse immunitaire innée est une caractéristique de la plupart, peut-être toutes, les MAI. Cette activation peut être l'événement principal impliqué dans le déclenchement du processus de la maladie⁶³. Des études récentes mettent l'accent sur le rôle des cellules immunitaires innées dans les lésions tissulaires, en particulier les neutrophiles et les macrophages qui sont recrutées dans des sites de lésions ischémiques⁶³. Il est également évident que le SI inné peut être activé secondairement dans les MAI. Les complexes immuns contenant des ligands endogènes du Toll-like récepteur (TLR) tels que l'ADN, l'ARN ou les protéines citrullinées peuvent activer les DC et d'autres cellules myéloïdes pour amplifier les voies inflammatoires. La lésion tissulaire conduit également à l'activation des réseaux de cellules immunitaires innées. Ainsi, une fois la lésion tissulaire auto-immune déclenchée est en cours, le SI inné, ainsi que l'adaptatif sont toujours engagés. Un faible seuil d'activation des cellules myéloïdes et la différenciation des monocytes aux DC prédisposent à une MAI chez des modèles animaux, et le blocage des voies du SI inné peut améliorer de nombreuses MAI. En particulier, la signalisation TLR semble être une caractéristique essentielle de nombreuses MAI⁵⁵.

IV-5-1-1- Neutrophiles

Les neutrophiles sont apparus comme des régulateurs importants des réponses immunitaires innées et adaptatives. Des preuves récentes indiquent que les neutrophiles présentent des anomalies marquées dans le phénotype et la fonction dans diverses MAI systémiques et peuvent jouer un rôle central dans l'initiation et la perpétuation de réponses immunitaires aberrantes et de lésions aux organes dans ces conditions⁶³.

Le déséquilibre dans la mort et / ou la clairance des neutrophiles souvent trouvée dans les MAI peut jouer un rôle de premier plan dans la pathogenèse de ces maladies, car les neutrophiles libèrent des molécules protéolytiques et cytotoxiques qui peuvent déclencher les lésions tissulaires. Les produits des neutrophiles agissent à la fois comme cibles et comme médiateurs d'auto-immunité⁶³.

IV-5-1-2- Système du complément

La relation entre le système du complément et l'auto-immunité est apparemment paradoxale. Si, d'une part, l'activation du système du complément contribue aux lésions tissulaires dans les MAI, d'autre part, la déficience des protéines du complément conduit à l'auto-immunité et il est difficile de concilier ces deux aspects. Le système du complément est impliqué dans la pathogenèse et contribue aux manifestations cliniques de plusieurs MAI⁷⁰.

En tant que puissant système effecteur à la fois de la réponse immunitaire inné et adaptative, l'activation incontrôlée du complément peut conduire à la perte de la protection immunitaire antimicrobienne, mais peut également initier, nourrir et perpétuer des conditions inflammatoires menant à la destruction tissulaire et aux MAI. L'activation incontrôlée et non régulée, du complément, peut être causée par des déficiences héréditaires ou acquises⁷¹ des composants du complément, ainsi que par gain ou perte de fonction par mutations dans les gènes du complément ou des gènes codants pour des enzymes qui traitent davantage les composants du complément⁶³.

IV-5-1-3-Cellules NK

Les MAI se déclenchent par étapes, y compris la libération d'auto-antigènes de l'organe cible, une étape d'amorçage dans les organes lymphoïdes secondaires et enfin le transfert de cellules immunitaires vers l'organe / tissu cible et la destruction tissulaire ultérieure. Les cellules Natural killer (NK) peuvent probablement agir à toutes ces étapes ; C'est-à-dire comme médiateurs des lésions cibles initiales conduisant à la libération d'auto-antigènes, au niveau de l'amorçage des LT dans les organes lymphoïdes secondaires et au niveau de l'organe cible en tant que cellules immunomodulatrices ou effectrices⁶³.

IV-5-1-4- Macrophages

Les monocytes et les macrophages sont les cellules principales pour l'élimination des complexes immuns. Ils sont équipés à la fois de récepteurs Fc et de récepteurs du complément, reconnaissant

simultanément les complexes immuns et C5a. Dans de telles circonstances, l'élimination des complexes immuns (et des particules attachées) devient un processus hautement inflammatoire. Non seulement ces macrophages présenteront alors l'antigène, mais ils produiront également une variété de cytokines pro-inflammatoires. La reconnaissance du complexe immunitaire conduit à la libération du TNF, mais également d'autres cytokines, y compris IL-6, IL-1, IL-8 et GM-CSF. De cette façon, les macrophages lient entre le dépôt de complexe immun et l'inflammation. En plus de leur rôle de promoteurs essentiels de l'inflammation dans les MAI à complexes immuns⁶³.

IV-5-2-Rôle de l'immunité adaptative

Les lésions tissulaires dans les MAI peuvent être liées à différents mécanismes. Elles peuvent être liées aux actions effectrices des LB et LT²⁴. Cette distinction reste assez théorique puisque les deux mécanismes sont souvent impliqués dans une même MAI¹¹. Deux groupes de MAI peuvent être schématiquement individualisés (lésions liées aux LB ou aux LT autoreactives)⁶⁵.

IV-5-2-1 -Lymphocytes B

Les LB et les auto-anticorps jouent un rôle crucial dans la pathogenèse d'un nombre croissant de maladies. Les LB peuvent servir de cellules présentatrices d'antigènes, produire des cytokines pro-inflammatoires, interagir avec des LT, et générer des centres germinaux ectopiques⁶⁶, et surtout des plasmocytes, car leur différenciation terminale représente la source d'auto-anticorps qui sont censés être souvent les moteurs de l'immunopathologie⁶⁷.

IV-5-2-1-1- Rôle des IgE

Les réactions de type I sont caractérisées par l'interaction d'un antigène avec les anticorps IgE liés à des basophiles et des mastocytes. Cela provoque la libération de facteurs proinflammatoires soluble. Bien qu'il n'y ait aucune preuve directe que les anticorps IgE sont impliqués dans la pathogenèse des MAI, des IgE spécifiques pour des auto-antigènes ont été identifiés dans plusieurs MAI de la peau, de la thyroïde, le pancréas, les yeux, les tissus et les articulations conjonctifs⁴⁴.

IV-5-2-1-2- Rôle des IgG et IgM

Ils sont des facteurs lésionnels majeurs dans un certain nombre de MAI (mais pas toutes car l'auto-anticorps peut être seulement un marqueur), l'effet lésionnel des auto-anticorps sur le tissu cible est prépondérant. Le caractère pathogène des auto-anticorps est prouvé par la capacité à transférer la maladie, chez l'animal par le sérum des porteurs de MAI, ou dans l'espèce humaine de la mère au fœtus par le transfert transplacentaire des autoanticorps IgG de la mère³².

Les lésions sont liées à la fixation des anticorps sur l'antigène⁶³. Certains mécanismes pathogènes sont uniques à l'auto-immunité, tels que les anticorps contre les récepteurs sur la surface cellulaire qui affectent leur fonction, alors que dans d'autres MAI, nous pouvons identifier le même genre de mécanismes impliqués dans la défense microbienne (c'est-à-dire la liaison et la lyse de la surface cellulaire). D'autre part, la pathogenèse de la plupart des MAI est très complexe et implique plus

d'une voie cellulaire et humorale, et dans d'autres MAI le rôle spécifique des autoanticorps n'a pas encore été déterminé. Les anticorps IgG et moins fréquemment des IgM spécifiques pour des antigènes de tissu peuvent provoquer la maladie par plusieurs mécanismes différents⁶⁸ :

- 1-Induction d'une cytolyse de la cellule cible³².
- 2-Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible²⁶.
- 3-Formations de complexes immuns⁴⁶.
- 4-Autoanticorps anti antigènes intracellulaires⁶³.

Cependant, les autoanticorps ne sont pas toujours lésionnels pour l'organisme, mais peuvent avoir des fonctions protectrices, et les auto-anticorps naturels sont couramment observés chez les individus sains. La plupart de ces anticorps sont d'isotype IgM et l'on a spéculé qu'ils ont des fonctions protectrices. Une de ces fonctions est la clairance des cellules mortes et vieillissantes.

Un autre mécanisme de protection par des autoanticorps naturels est le blocage de la réaction de l'auto-anticorps pathogène avec l'auto-antigène. Outre la production d'anticorps, les LB activées sont également fondamentales pour la coordination des fonctions des LT⁴⁶.

IV-5-2-2-Lymphocytes T

Les LT jouent un rôle central dans la réponse inflammatoire ; les LT auxiliaires et les LT cytotoxiques sont impliqués dans la plupart des réponses immunitaires. Les réponses immunitaires des LT impliquent généralement un jeu de divers mécanismes effecteurs⁶⁹.

Dans ces MAI, des LT sont retrouvés au niveau lésionnel et des LT autoréactifs peuvent être mis en évidence, les LT CD4+ et LT CD8+ étant toutes deux nécessaires. Il existe une prédisposition HLA en faveur d'un rôle des LT dans la maladie (gènes de classe II)⁵⁵, le rôle prépondérant des effecteurs T dans le développement de la maladie est démontré par son transfert adoptif à l'aide de LT³². Les LT peuvent, de manière conjointe ou isolée, être directement responsables des lésions de certaines MAI. Cela a été démontré dans des MAI expérimentales comme l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) et le diabète insulino-dépendant de la souris NOD, où la maladie n'est pas transmissible par le sérum, mais seulement par les LT³².

IV-5-2-2-1-Lymphocytes T CD4+

Les LT CD4 +, par libération de cytokine, peuvent agir soit directement contre le tissu cible par l'expression de récepteurs de mort, soit indirectement en fournissant une aide aux LB autoréactives ou en activant une réaction d'hypersensibilité retardée. De plus, des cytokines (par ex. IFN- γ) libérées par des LT CD4 + peuvent provoquer une altération des tissus environnants avec une expression anormale de molécules impliquées dans la réponse immunitaire. Ces LT CD4 + semblent être plus importants dans la fourniture d'aide pour la production locale d'autoanticorps que dans l'induction des lésions tissulaires directs⁴⁴.

IV-5-2-2-2-Lymphocytes T CD8+

Les LT CD8 + agissent presque exclusivement en tuant la cellule cible par l'exocytose de molécules cytotoxiques ou l'engagement de récepteurs de mort conduisant à l'apoptose. Il a été démontré qu'ils infiltrent les cibles tissulaires des réactions auto-immunes³². Il est toutefois essentiel de rappeler que ces maladies s'accompagnent aussi de la production d'auto-anticorps, par exemple d'anticorps anti-insuline ou anti-îlots de Langerhans au cours du diabète, anticorps anti-MOG au cours de la sclérose en plaques qui constituent de bons marqueurs d'une réponse auto-immune spécifique et peuvent être utiles au diagnostic³².

Dans le contexte de l'auto-immunité, une attention beaucoup plus récente s'est focalisée sur les LTh1 et les LTh17. Les deux sont considérés comme étant des médiateurs importants d'une réponse immunitaire préjudiciable dans l'auto-immunité. Un rôle pathogène pour les LTh17 a été impliqué dans l'arthrite juvénile idiopathique ainsi que plusieurs autres MAI, comme le psoriasis et la sclérose en plaques. Un intérêt particulier est le fait qu'il existe un lien entre ces cellules pro-inflammatoires Th17 et les LTreg⁶⁹.

IV-6-Exemples de la physiopathologie de certaines MAI

IV-6-1-La physiopathologie de la maladie cœliaque

IV-6-1-1-Les facteurs favorisant l'apparition de la maladie

Environnement : le gluten, la quantité et l'âge d'introduction du gluten, les infections intestinales (adénovirus et rotavirus), le microbiote, l'accouchement par césarienne, l'absence de l'allaitement maternel⁷², et les antibiotiques⁷³.

Génétique : HLA DQ8 et DQ2⁷².

IV-6-1-2-Mécanismes lésionnels

Le gluten n'est toxique que chez des sujets génétiquement prédisposés. Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives et peuvent parvenir intactes au contact de la muqueuse intestinale. Ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la transglutaminase tissulaire dont ils sont des substrats de par leur richesse en glutamine. La transglutaminase transforme par désamidation, les glutamines chargées positivement en résidus d'acides glutamiques, chargés négativement. Ceci permet alors leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement, des molécules HLA DQ2 ou DQ8 qui sont situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Ces peptides désamidés sont reconnus par les LT CD4+ intestinaux qui produisent alors des cytokines comme l'INF- γ , l'IL 4 et le TNF α , responsables des lésions d'inflammation et d'atrophie villositaire (figure 11)⁷⁴.

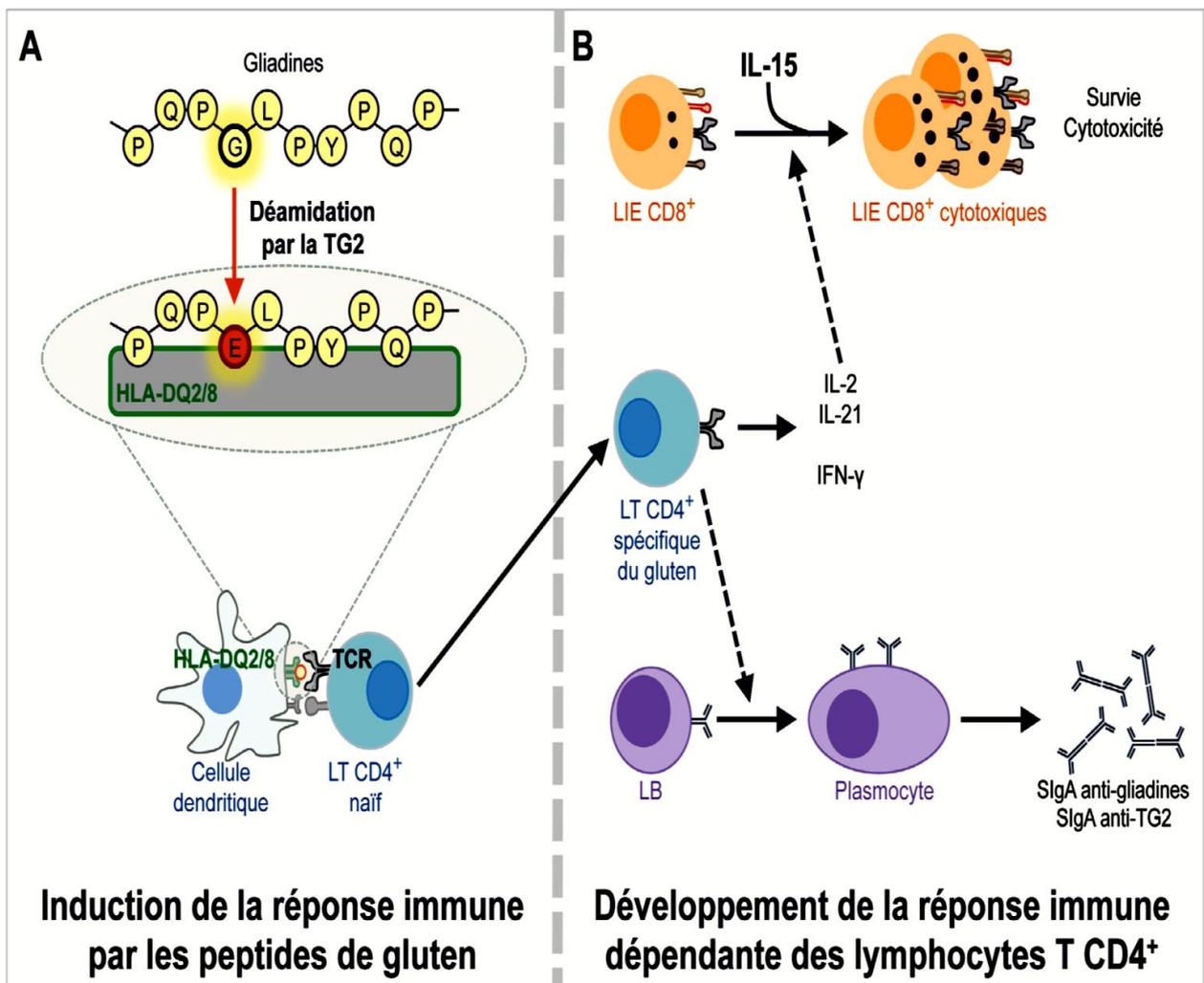


Figure 11 : Caractéristiques de la réponse immune contre le gluten dans la maladie coeliaque⁷⁵.

IV-6-2-Le lupus érythémateux systémique

IV-6-2-1-Les facteurs favorisant l'apparition de la maladie

Environnementaux : Les rayons ultraviolets, les infections, le virus d'Epstein Barr, les médicaments, l'utilisation d'une contraception orale, le tabac⁷⁶, et la silice⁷⁷.

Génétiques : HLA B8, HLA DR3, HLA DR2, déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4)⁷⁶.

IV-6-2-2-Mécanismes lésionnels

1. Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NETs ;

2. Les DC captent ces auto-Ag et activent les LT auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les LB ;

3. Les DC, les LT CD4 et LT CD8 et les LB interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ;

IV-Physiopathologie des maladies auto-immunes

4. Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ;

5. L'IFN- α est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les DC plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seul ou sous la forme de complexes immuns. Il active de nombreuses cellules immunitaires ;

6. BLyS augmente la survie et la sélection des LB immatures auto-réactifs, la survie, l'activation et la prolifération des LB matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes auto-réactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune (figure 12)⁷⁷.

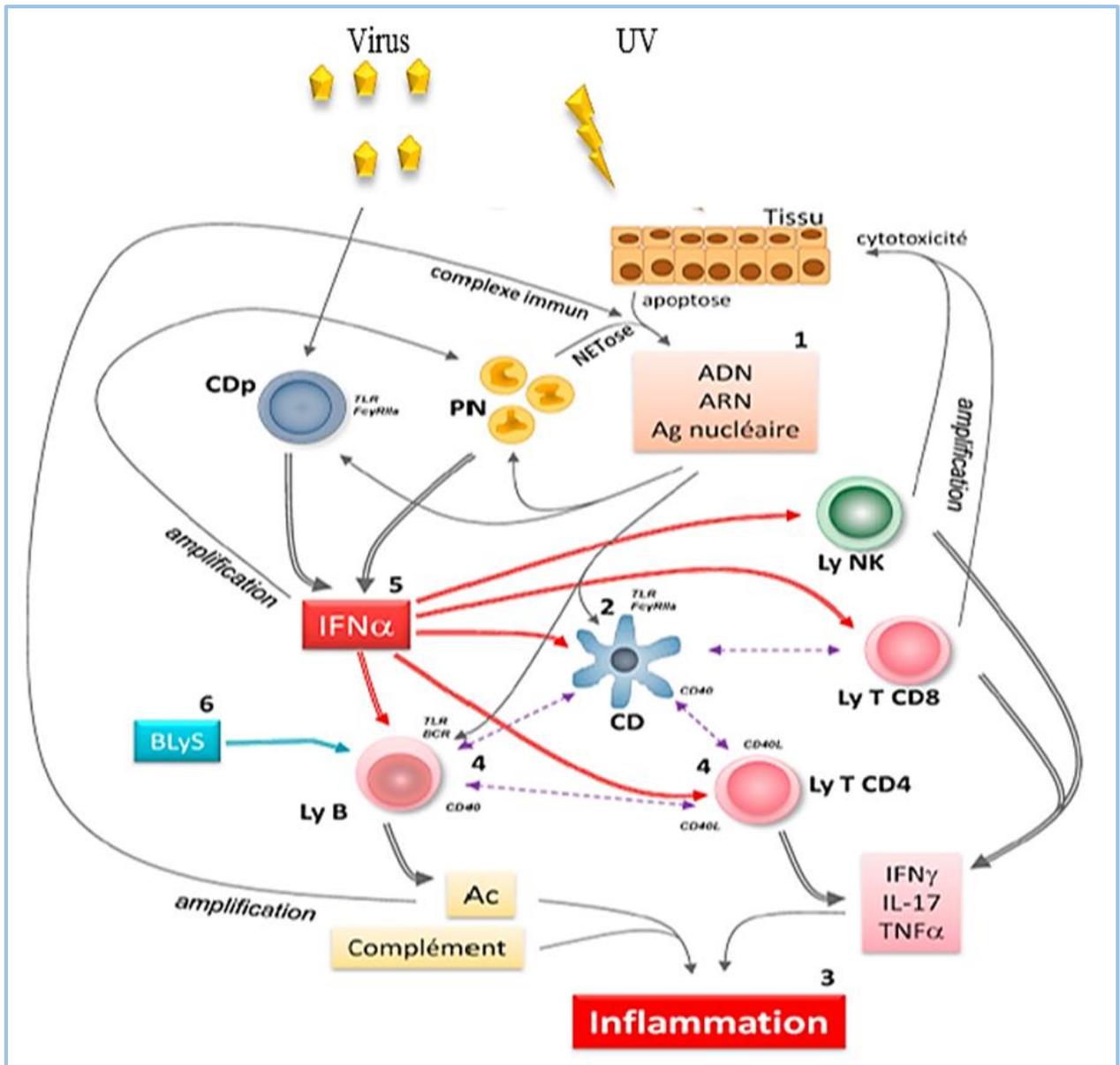


Figure 12 : Physiopathologie du lupus systémique ⁷⁷.

V-Les facteurs environnementaux

V-1-Introduction

Les facteurs de l'environnement représentent toutes les expositions internes (comme le microbiome) et externes tout au long de la vie, y compris l'environnement physique (p. Ex., risques professionnels, exposition aux polluants industriels et ménagers, la qualité de l'eau, le climat, l'altitude, la pollution atmosphérique, les conditions de vie et les comportements tels que le régime, l'activité physique, les pratiques culturelles, l'utilisation de substances addictives, etc.), en interaction avec les facteurs héréditaires (génétique et épigénétique) pour favoriser ou protéger contre l'auto-immunité. Cependant, le concept d'exposition s'étend au-delà de ces facteurs pour inclure des facteurs sociaux, tels que le statut socioéconomique, la qualité du logement, le quartier, les relations sociales, etc¹ (figure 13).

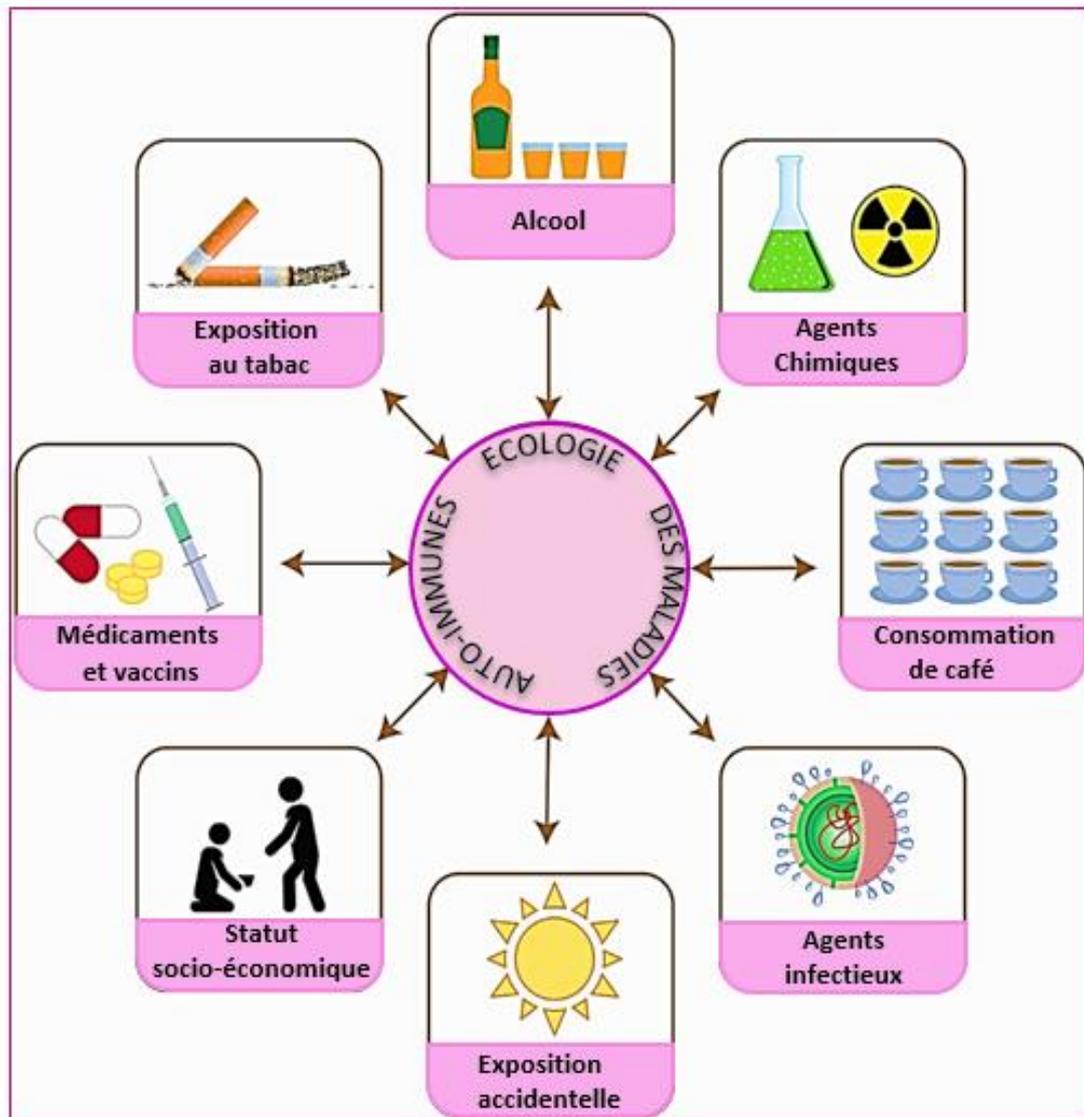


Figure 13 : Expositions environnementales associées au développement de MAI¹.

L'implication de facteurs environnementaux dans la survenue des MAI, est suspectée sur la constatation par des recherches que l'incidence des MAI n'est pas la même chez les jumeaux monozygotes. Si un des jumeaux est atteint d'une MAI, la probabilité pour que la maladie apparaisse chez l'autre est comprise entre 25 et 75%, et non de 100% comme ce serait le cas si l'hérédité était le

seul facteur en cause (tableau V). Elle est aussi dépendante de la localisation géographique des malades et de leur mode de vie⁵¹.

Tableau V : Le taux de concordance des MAI entre les jumeaux monozygotes et dizygotes⁷⁸.

Maladie	Monozygote
Lupus érythémateux disséminé	33%
Polyarthrite rhumatoïde	12–15%
Sclérose en plaque	25–31%
Diabète Type 1	21–70%
Maladie cœliaque	75–83%
Psoriasis	67%
Cirrhose biliaire primaire	60%
Spondylarthrite ankylosante	50%
Maladie de Crohn	25%
Colite ulcéreuse	18.7%
Maladie de Graves	17–31%

Le rôle important de l'environnement est suggéré par des modèles animaux, des enquêtes in vitro, et les rapports de cas de sujets qui développent une MAI après l'exposition à un agent puis l'amélioration par son élimination et de redévelopper la maladie lorsqu'ils sont exposés à cet agent de nouveau⁷ (figure 14).

L'environnement peut imposer une pression drastique qui affecte souvent considérablement la régulation homéostatique et l'adaptation de l'hôte à des situations changeantes. Cela peut conduire à des changements dans le réseau d'interactions entre les cellules, y compris la modulation de l'expression des facteurs solubles, des changements dans les interactions cellule-cellule, la migration et la localisation des cellules immunocompétentes au niveau des sites qui peuvent être éloignés de ceux de leur activation initiale et la diversité du répertoire des lymphocytes. Les réponses effectrices et régulatrices peuvent perturber la tolérance immunitaire et permettre l'auto-immunité, s'ils sont déséquilibrés ou inadéquatement contrôlés¹⁹.

1. Moins de 50% de concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes.
2. Des associations temporelles fortes avec certaines expositions environnementales et l'apparition de la maladie.
3. Résolution ou amélioration de la maladie chez un individu après le retrait de l'agent suspect.
4. Récidive ou aggravation de la maladie chez un individu après la réexposition à l'agent suspect.
5. Saisonnalité dans les dates de naissance et l'apparition de la maladie.
6. Agglomération géographique dans l'incidence ou la prévalence de la maladie.
7. Changements dans la prévalence ou l'incidence de la maladie au fil du temps et lorsque des cohortes génétiquement similaires se déplacent vers différents endroits géographiques.
8. Les principaux facteurs de risque génétiques pour les MAI sont des gènes polymorphes qui influencent les réponses aux expositions environnementales.
9. Forte plausibilité biologique à partir de modèles animaux.
10. Associations épidémiologiques entre des expositions particulières et certaines maladies.

Figure 14 : Arguments pour soutenir l'implication des facteurs environnementaux dans le développement des MAI⁶³.

V-2-Rôle des infections dans l'apparition des MAI

V-2-1-Introduction

Parmi les nombreux facteurs environnementaux qui jouent un rôle majeur dans le déclenchement de l'auto-immunité, on trouve les facteurs infectieux⁷⁹, y compris les virus, les bactéries, les champignons et les parasites⁸⁰. L'impact des infections sur le développement de l'auto-immunité est important⁸¹, presque chaque MAI étudiée est associée à un ou plusieurs agents infectieux spécifiques⁷⁹ (annexe 1), et divers mécanismes ont été proposés pour expliquer ces relations multiformes et multidirectionnelles⁸¹.

L'auto-immunité est surtout le résultat de la « charge des infections » au cours de la vie plutôt que d'une seule maladie infectieuse ; ainsi les infections au cours de l'enfance peuvent être impliquées dans le développement des MAI à l'âge adulte.

Les agents pathogènes infectieux interagissent avec des facteurs génétiques et épigénétiques qui déterminent la susceptibilité d'un individu pour le développement de l'auto-immunité. Les connexions entre les infections et l'auto-immunité sont diverses et comprennent la capacité des agents pathogènes à déclencher ou aggraver les MAI ainsi que leurs effets sur la prédominance des manifestations cliniques d'une MAI. Par exemple, l'exposition dans le LED au virus d'Epstein-Barr (EBV) semble être en corrélation avec des manifestations dans la peau et les articulations, alors que l'exposition à la rubéole est en corrélation avec la dépression ou la psychose⁸².

Dans certains cas, même si les infections ne sont pas directement responsables de l'induction de l'auto-immunité, ils peuvent souvent cibler le site de l'inflammation auto-immune et amplifient la MAI. Dans ce cas, les infections peuvent avoir l'un des trois effets : d'abord, elles peuvent aggraver la maladie en cours, ce qui conduit à une augmentation de la sévérité et de la durée de la maladie ; d'autre part, elles peuvent induire une rechute ; et, troisièmement, elles peuvent conduire à une maladie chronique évolutive¹⁵.

Les facteurs infectieux ont beaucoup attiré l'attention sur leur rôle dans le déclenchement de l'auto-immunité, avec des preuves croissantes de leur influence, une grande partie de ce que nous savons sur ces mécanismes est venu des :

i) Etudes épidémiologiques

Le (tableau VI) présente le ratio du taux d'incidence des MAI en fonction du nombre d'hospitalisations suite à certains types d'infections d'une cohorte entre 1977 à 2012, il montre que l'augmentation dans le nombre des infections est corrélée à une augmentation dans le risque de développer une MAI.

Tableau VI : Ratios des taux d'incidence des MAI en fonction du nombre d'infections⁸³.

Maladie auto-immune	1 Infection	2-4 Infections	5 Infections ou plus
	Ratio du taux d'incidence (95% IC)		
Diabète de type 1	1.50 (1.46-1.55)	2.59 (2.52-2.67)	5.22 (4.98-5.47)
Maladie cœliaque	1.42 (1.30-1.56)	2.10 (1.91-2.30)	3.28 (2.79- 3.83)
Sclérose en plaques	1.20 (1.14-1.27)	1.39 (1.31-1.48)	1.55 (1.36-1.76)
Maladie de Crohn	1.62 (1.55-1.70)	2.83 (2.70-2.97)	4.94 (4.57-5.33)
Psoriasis vulgaire	1.33 (1.27-1.39)	2.19 (2.09-2.29)	3.26 (3.00-3.54)
Myasthénie de Gravis	1.30 (1.05-1.60)	1.49 (1.15-1.90)	3.79 (2.58-5.37)
Lupus érythémateux systémique	1.56 (1.39-1.75)	3.03 (2.70-3.38)	6.74 (5.66-7.96)

ii) Etudes de laboratoire

iii) Modèles expérimentaux²

L'exemple de ces preuves est l'apparition saisonnière des maladies, l'apparition après certaines infections, et l'isolement de l'ADN / ARN génomique viral à partir de tissus affectés des patients une fois que la maladie est déclenchée⁸⁴.

V-2-2-Mécanisme d'induction de l'auto-immunité

Les divers mécanismes par lesquels les infections induisent l'auto-immunité sont dynamiques, liées entre eux et ne sont pas mutuellement exclusifs⁶³. Leurs interrelations sont composées, et chaque mécanisme joue un rôle dans les différents stades de la maladie en développement⁸², de sorte que l'idée d'une infection microbienne provoquant l'auto-immunité ne doit pas être considérée comme un événement défini qui se produit par un mécanisme particulier, mais un processus qui peut se produire par le biais de nombreuses voies simultanément et / ou séquentiellement. Par exemple, la diffusion d'épitope peut être initiée par mimétisme moléculaire. Le mimétisme moléculaire peut activer d'abord les LT autoréactives, qui ensuite se développent et devenir pathogènes par l'effet

adjuvant ou vice versa. En conséquence, il peut être difficile de faire la distinction entre les mécanismes postulés⁶³. L'auto-immunité peut être induite par des agents infectieux par les mécanismes suivants⁸⁵ :

V-2-2-1-Effet adjuvant ou bystander activation

Récemment, le rôle essentiel de l'immunité innée dans l'induction de l'auto-immunité tout au long de l'activation du SI adaptatif ou l'initiation du processus immunitaire inflammatoire a été mis en évidence⁸⁴.

L'effet adjuvant est défini comme un mécanisme dans lequel les CPA activées dans un milieu inflammatoire d'une infection stimulent l'activation et l'expansion des LT ou LB auto-réactives qui ne sont pas directement impliquées dans la réactivité initiale par l'infection (figure 15). Dans ce cas, les CPA présentent l'auto-antigène, obtenue à la suite de la destruction des tissus et / ou la phagocytose de cellules locales qui meurent, aux cellules autoréactives. L'effet adjuvant peut conduire à l'amélioration de la transformation et la présentation des antigènes du soi, ce qui induit le développement ou la propagation de la réponse immunitaire vers différents auto-antigènes. Ce dernier procédé, connu sous le nom de néo-épitopes, a été largement impliqué dans la pathogenèse de nombreuses MAI systémiques ainsi que dans la détermination de la différence d'expression de ces maladies⁸⁴.

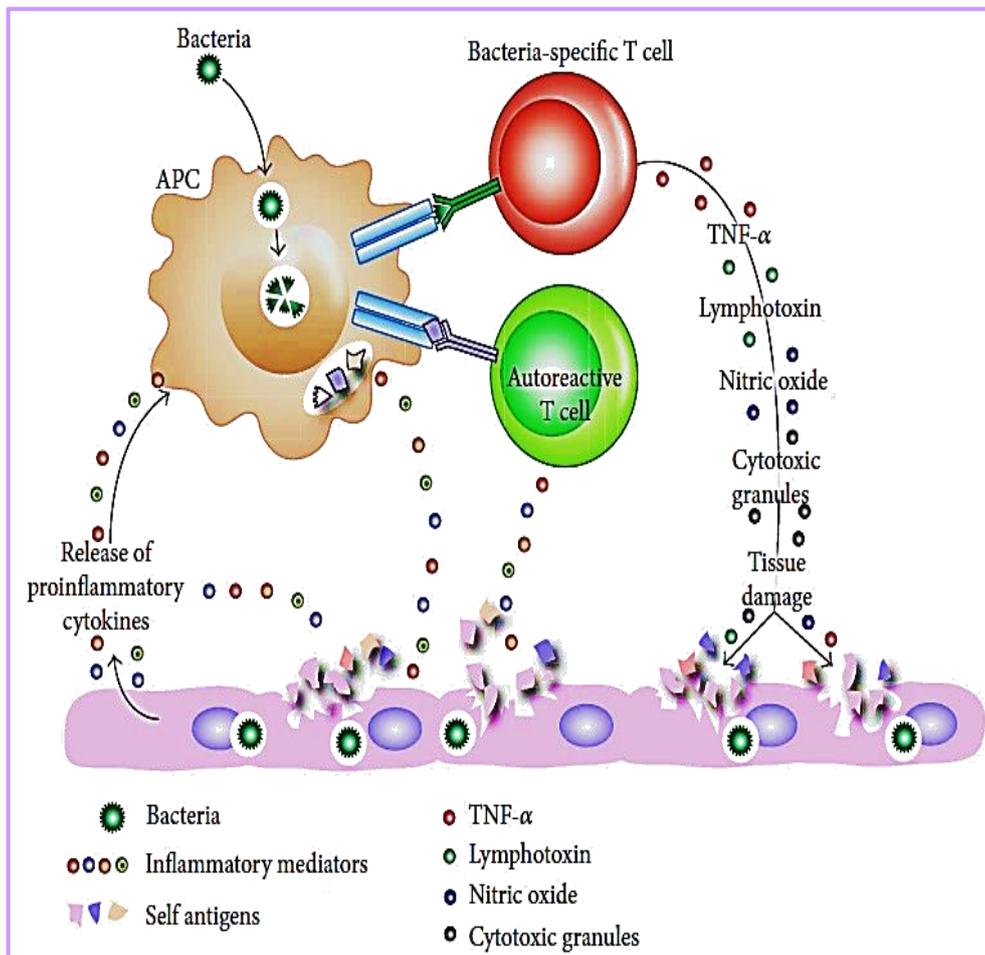


Figure 15 : Schéma représente l'effet adjuvant¹⁵.

V-2-2-2-Signalisation des récepteurs des motifs moléculaires (PRR) et auto-immunité

Dans certaines MAI, l'augmentation de signalisation PRR est la clé de la pathogenèse. Bien qu'il soit clair que les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) sont partagés entre les microorganismes pathogènes et non pathogènes, et que les molécules du soi (principalement les acides nucléiques) peuvent être reconnues par la signalisation des PRR. Dans les conditions physiologiques, ces deux problèmes sont résolus au niveau de l'organisme par la séparation physique ou fonctionnelle de microbes non pathogènes et les PRR, soit l'élimination des acides nucléiques des espaces extracellulaires ou du cytosol ou l'élimination rapide des cellules mortes. Dans des conditions pathologiques, ces mécanismes de protection peuvent être dépassés. Il semble que la surexpression PRR puisse constituer un facteur critique dans le développement de l'auto-immunité systémique. La duplication du gène codant pour le récepteur de type Toll 7 (TLR7) favorise l'auto-immunité. La restauration du nombre de copie normal de TLR7 sur le même fond génétique conduit à une amélioration significative (mais non complète) de l'auto-immunité⁸⁵. Les acides nucléiques microbiens exogènes peuvent exacerber la pathologie du LES probablement par stimulation du TLR. Comme les TLR reconnaissent les acides nucléiques et modulent les fonctions effectrices des LB, on pourrait prédire qu'ils auraient un rôle dans l'activation des LB auto-immunes dans le LES. L'implication potentielle des TLR n'est pas limitée à l'activation directe des LB⁸⁰.

V-2-2-3-Mimétisme moléculaire

Le mimétisme moléculaire est peut-être le mécanisme le plus probable et l'une des théories les plus populaires sur la façon dont l'infection peut induire une auto-immunité. Le mimétisme moléculaire structural se produit lorsqu'une séquence protéique d'un certain nombre de protéines bactériennes ou virales présente une homologie avec des séquences d'autoantigène, ce qui donne des réponses croisées de LT et LB propres à l'auto-antigène correspondant. Cela est dû au fait qu'une seule LT peut répondre à différents peptides avec distribution de charge et forme globale similaire¹⁵ (tableau VII). Dans certaines circonstances, ces « mimétiques » infectieuses peuvent activer le SI, initier une réponse immunitaire et conduire à une rupture de la tolérance au soi et à l'auto-immunité⁸⁷.

Les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, microglies) ainsi que la capacité de traitement du peptide mimétique à partir de la protéine pathogène native, sont deux facteurs clés qui jouent un rôle important dans le mécanisme de mimétisme moléculaire pendant l'induction de l'auto-immunité. En outre, la nature de la réponse immunitaire innée à l'agent pathogène qui détermine le potentiel immunopathologique des LT inter-réactifs, le site de l'infection primaire dans l'hôte et la capacité du pathogène à persister et l'exigence potentielle pour des infections multiples avec les mêmes ou différents agents pathogènes, sont tous considérés comme des facteurs contribuant à la détermination du mécanisme de mimétisme moléculaire⁸⁰.

Tableau VII : Quelques exemples d'homologies entre des microbes et les composants du corps²⁴.

Maladie	Molécule microbienne		Séquence
Polyarthrite rhumatoïde	Microbe :	<i>Escherichia coli</i>	QKRAAVDTY
	soi :	HLA-DRB1*04:01	QKRAAYDQY
Sclérose en plaques	Microbe :	Virus Epstein–Barr	VYHFVKKHV
	soi :	Protéine basique de la myéline	VVHFFKNIV
Sclérose en plaques	Microbe :	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	YGCLLPNPRTEDQN
	soi :	Protéine basique de la myéline	YGSLPQKSQRTQDEN
Diabète Type 1	Microbe :	Virus d’Hépatite C	AAARRWAC
	soi :	Acide glutamique décarboxylase 65	AAARKAAC
Myasthénie de gravis	Microbe :	<i>Poliovirus</i>	TKESRGTT
	Soi :	Récepteur d’Acétylcholine	IKESRGTK
Myasthénie de gravis	Microbe :	<i>Streptococcus pyogenes</i>	LTDQNKNLTEN
	soi :	Myosine cardiaque	LTSQRAKLQTEN

Étant donné le grand nombre de protéines microbiennes et leur réaction croisée avec des protéines humaines, la réponse immunitaire contre les antigènes microbiens ne se traduira pas toujours par une auto-immunité dans diverses maladies, mais bien d'autres facteurs sont nécessaires pour développer l'auto-immunité⁸. Une prédisposition génétique doit également être présente avec le mimétisme moléculaire parce que mimer des peptides dérivés de pathogènes montre des liaisons restreintes à des allèles particuliers du CMH⁶. Nous ne pouvons pas prédire quels peptides seront exposés par les cellules présentatrices d'antigène et, par conséquent, ce qui est le peptide ultime partagé par ses deux partenaires⁸⁸.

V-2-2-4-Superantigènes

Les superantigènes (SAG) sont des protéines produites par une variété de microorganismes, en particulier des bactéries ou des mycoplasmes, ou des cellules infectées par des virus qui peuvent lier le TCR, indépendamment de sa spécificité antigénique, ce qui entraîne une activation d'un grand nombre de LT de spécificité antigénique différente⁸⁴. Les SAG bactériens, se lient aux molécules du CMH à l'extérieur de leurs sillons de liaison aux peptides et interagissent principalement avec seulement les domaines V β des TCR, ce qui entraîne une stimulation de 20% de la population totale de LT. De cette manière, les SAG déclenchent une libération systémique de cytokines inflammatoires qui aboutit à diverses maladies immunitaires⁸⁰ (figure 16).

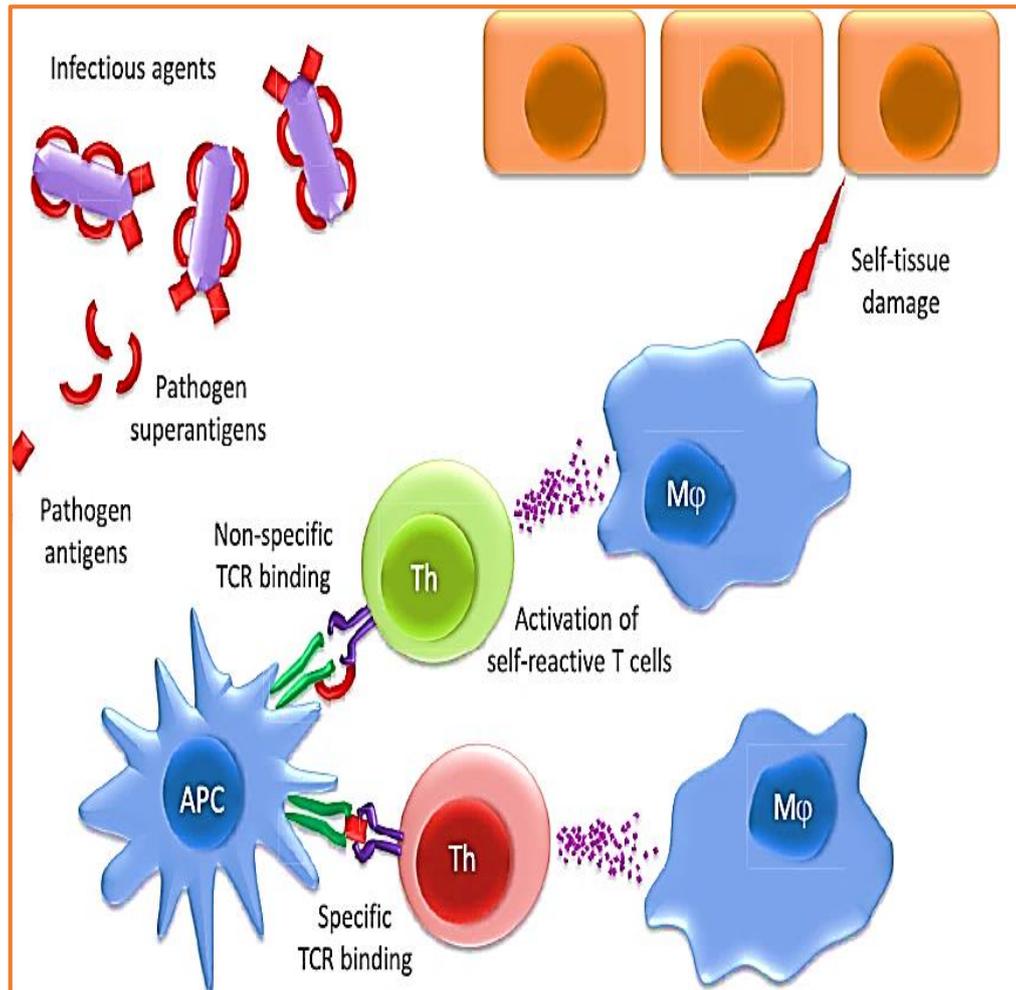


Figure 16 : Schéma représente le superantigène⁸⁴.

V-2-2-5- Une infection persistante et activation polyclonale des lymphocytes

L'infection prolongée par des virus, des protéines virales ou génome viral, peut conduire à une auto-immunité par activation constante de la réponse immunitaire. Après cette activation polyclonale et la prolifération des LB, parfois une prolifération monospécifique peut émerger, accompagné des complexes immuns circulants et éventuellement endommage le tissu de soi. Par exemple, la cryoglobulinémie mixte, induite par le virus de l'hépatite C, est considérée comme le résultat de cette activation persistante polyclonale. Cette réponse immunitaire finit par provoquer l'apparition d'un mélange d'auto-anticorps monoclonaux et polyclonaux qui causent la MAI⁷⁹.

V-2-2-6- Extension épitopique

L'extension épitopique est un élargissement ou une diversification de la réponse immunitaire⁸⁹ initiée par un certain nombre de stimuli, y compris une infection microbienne, contre des épitopes endogènes secondaires à une libération de l'auto-antigène au cours d'une réponse chronique auto-immune ou inflammatoire (figure 17), par une diversification de la spécificité d'épitope d'un épitope dominant à des

épitopes sous dominants (cryptiques) soit sur la même protéine (étalement intramoléculaire) soit sur une protéine différente (étalement intermoléculaire)⁶³.

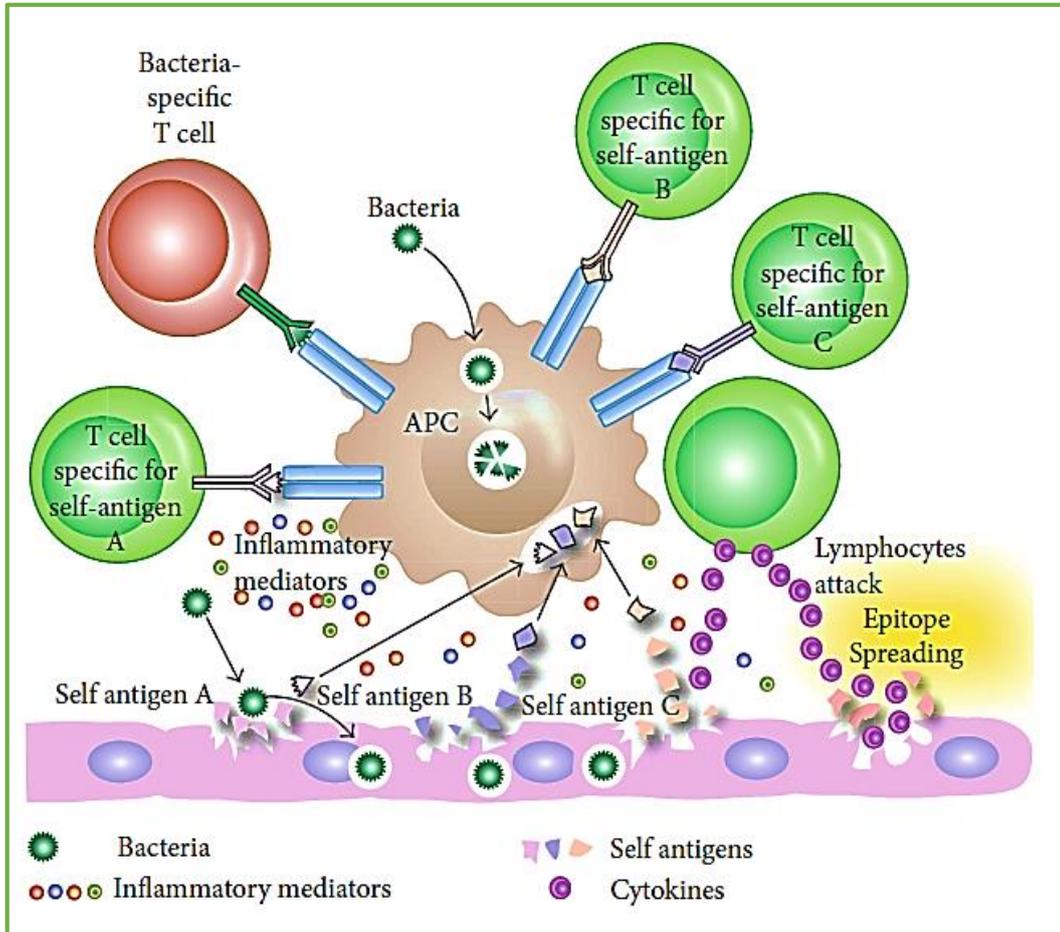


Figure 17 : Schéma représente la diffusion d'épitope¹⁵.

Le passage de l'épitope dominant à des épitopes cryptiques commence par un mimétisme moléculaire pour l'épitope dominant, suivie d'une maturation de la protéine et de la présentation de l'antigène, résultant en une réponse auto-immune dirigée contre un néo-épitope⁷⁹.

Le changement dans la structure de la protéine. Le traitement endocyttaire, la présentation de l'antigène et l'hypermutation somatique sont quelques-uns des mécanismes moléculaires qui aident à l'extension épitopique et à l'élargissement de la réponse immunitaire dans les MAI (tableau VIII).

C'est une caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde. Le LES, la SEP, le pemphigus bulleux, la pemphigoïde et d'autres MAI qui sont toutes influencées par l'épitope des LB intermoléculaires et intramoléculaires ².

Tableau VIII : Mécanismes proposés sous le phénomène de diffusion d'épitope⁸⁹.

1. Augmentation de l'exposition des épitopes cryptiques/sous dominants dans l'autoantigène.
2. Libération des autoantigènes et leur traitement et présentation après les lésions tissulaires au cours d'une infection microbienne ou d'une MAI.
3. La modification post-traductionnelle des antigènes génère des néo-épitopes.
4. La fréquence et l'avidité des précurseurs des LT spécifiques d'épitope dans le répertoire des LT matures favorisant la réactivité à certains déterminants antigéniques par rapport aux autres.
5. Présentation des néo-épitopes dans un autoantigène par les LB spécifiques de cet antigène.
6. L'influence des anticorps liés à l'antigène sur le traitement et la présentation des épitopes des LT dans cet antigène.
7. Présentation croisée et diffusion d'épitope des antigènes.
8. Site d'initiation de la propagation des épitopes : organe cible versus périphérie.

V-2-2-7-Modification d'antigène

Suite à une lésion tissulaire, mort cellulaire, stress oxydatif, production de radicaux libres, comme cela se produit dans plusieurs infections, des protéines qui sont généralement reconnues comme soi peuvent devenir non soi et induire une réponse auto-immune. Cela se produit par suite de modifications de protéines résultant de l'expression modifiée, les modifications post-traductionnelles, la dénaturation, le repliement, ou mutations. En outre, l'environnement inflammatoire peut induire un traitement différentiel des auto-épitopes libérés par les CPA⁸⁴ (figure 18).

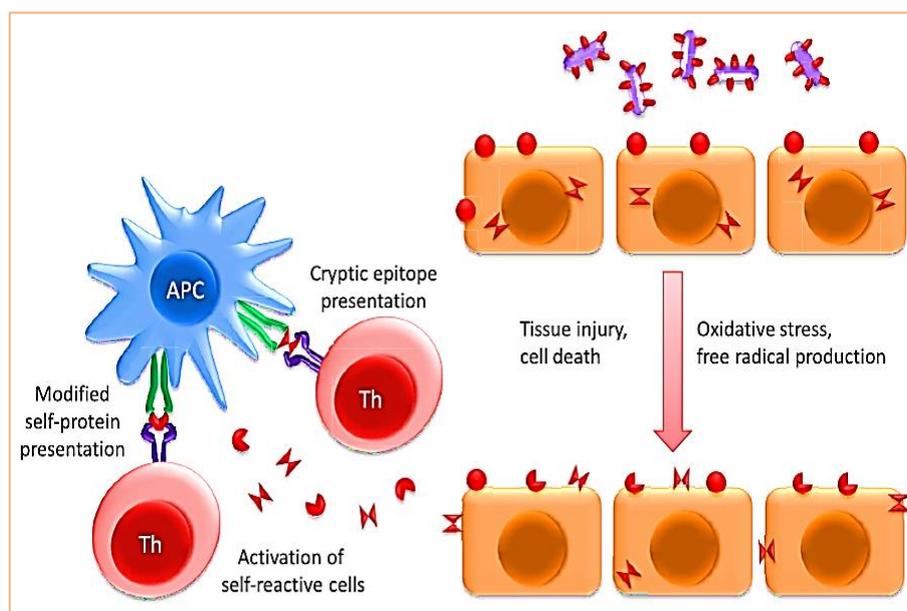


Figure 18 : Schéma représente la modification d'antigène⁸⁴.

V-2-2-8-Apoptose, nécrose, déficit de clairance

Les infections peuvent induire la mort cellulaire par l'intermédiaire du processus physiologique de l'apoptose. Si l'élimination des cellules mortes échoue à la suite de différentes raisons, y compris le génotype, le processus apoptotique peut évoluer vers la nécrose, conduisant à une accumulation de matières nucléaires, ce qui peut conduire à l'auto-immunité. L'irrégularité dans la clairance des cellules apoptotiques ou nécrotiques a été montrée chez les patients atteints de LED, où des matières nucléaires non phagocytées peuvent fournir des signaux de survie des LB autoréactifs avec la production conséquente d'anticorps dirigés contre des structures nucléaires⁸⁴.

V-2-3-Exemples de MAI déclenchées suite à des infections

V-2-3-1-Parasitaires et mycologiques

Trypanosomes cruzi, un parasite protozoaire flagellé, est l'agent étiologique de la maladie de Chagas, un trouble caractérisé par manifestations cliniques protéiques comprenant une atteinte digestive, nerveuse et cardiaque ; ce dernier est le plus important en raison de sa fréquence et de ses implications cliniques. L'implication du mimétisme moléculaire dans le déclenchement de la cardiopathie de Chagas a été suggérée par un certain nombre de publications. Une étude a démontré une réaction croisée entre un épitope spécifique au cœur la myosine et l'antigène B13 de *T. cruzi* et a identifié la réactivité simultanée des clones de LT infiltrant le cœur des patients atteints de cardiopathie de Chagas entre la chaîne lourde de myosine cardiaque et de l'antigène B13 de *T. cruzi*⁸⁷ (tableau IX).

Saccharomyces cerevisiae est une levure commensale qui peut déclencher l'auto-immunité quand une régulation fine de la tolérance immunitaire ne fonctionne pas correctement. Un nombre croissant d'études ont détecté des niveaux élevés des autoanticorps anti-*S. cerevisiae* chez les patients avec une MAI et en particulier chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin. Un rôle possible des agents fongiques agissant par mimétisme moléculaire a également été proposé pour le LED et d'autres troubles¹⁵.

Tableau IX : Des exemples des MAI induites par des parasites et des mycoses.

Maladie	Parasite ou mycose	Réf
CBP	<i>Toxoplasma gondii</i>	92
LES	<i>Plasmodium falciparum</i>	93
LES	Leishmaniose viscérale	94
SAPL	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	95
LES	<i>Toxocara canis</i>	96

V-2-3-2-Bactériennes

Streptococcus pyogenes est le principal agent étiologique de la pharyngite bactérienne. L'un des premiers et meilleurs liens établis entre un pathogène humain et un trouble auto-immun était celui de *S. pyogenes* et du

rhumatisme articulaire aigue ; le mimétisme moléculaire a été proposé comme déclencheur précoce. Des preuves de la réactivité croisée des anticorps entre la protéine M streptococcique et la myosine cardiaque ont été présentées dans différentes publications. Les clones de LT des coraux des patients avec un rhumatisme articulaire aigue reconnaissent à la fois la protéine M streptococcique et les protéines cardiaques⁸⁷.

Tableau X : Des exemples des MAI induites par des bactéries².

Bacterie	Maladie
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PR
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Maladie de graves
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastrite auto-immune, purpura thrombocytopénique idiopathique, diabète ⁸²
<i>Salmonella typhi</i>	PR
<i>Proteus mirabilis</i>	PR
<i>Campylobacter jejuni</i>	SGB
<i>Campylobacter jejuni</i>	PR
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SPA ⁹⁰
<i>Streptococcus pyogenes</i>	RAA ⁹⁰
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PR
<i>E. coli</i>	CBP

D'autres associations entre des agents bactériens et MAI sont nombreuses, tels que *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae* comme déclencheurs possibles du syndrome antiphospholipide. La protéine de choc thermique 60 (Hsp60), un peptide antigénique de la famille des chaperonins, semble jouer un rôle important dans les réponses auto-immunes d'origine bactérienne. La possibilité que l'athérosclérose, le diabète sucré, et PR suivent l'infection parodontale avec *Porphyromonas gingivalis* a récemment été mise en évidence, et la séroactivité à *P. gingivalis* Hsp60 a été jugée prédominante chez les patients atteints des MAI avec une maladie parodontale en cours⁸².

V-2-3-3-Virales

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), un membre de la famille des herpèsviridés, infecte plus de 90% de la population humaine. Il existe des preuves cohérentes qui soutiennent le rôle de l'EBV dans le déclenchement de nombreuses MAI, en particulier le lupus érythémateux systémique (SLE). Le mécanisme le plus pertinent par lequel l'EBV induit une auto-immunité est le mimétisme moléculaire. L'antigène nucléaire Epstein-Barr-1 (EBNA-1) a des régions portant une homologie avec des antigènes associés à la SLE tels que l'antigène de ribonucléoprotéine Smith (Sm) et l'auto-protéine Ro. En traçant la réponse de l'autoanticorps dans le temps,

Une réactivité croisée a été trouvée entre l'auto-protéine Ro, l'autoantigène initial dans la SLE et l'EBNA-1, ce qui suggère qu'elle est déclenchée par un mimétisme moléculaire⁸⁷.

Tableau XI : Des exemples des MAI induites par des virus²

Virus	Maladie
Parvovirus	PR
Epstein-Barr virus	Maladie thyroïdienne ; PR
HCV	Cryoglobulinémie mixte ⁹¹
Oriellons	Maladie thyroïdienne
Rubéole	Maladie thyroïdienne
Virus coxsackie	Myocardites auto-immunes ⁹¹
Cytomegalovirus (CMV)	Sclérose systémique, DT1, SGB ⁸⁷
HTLV-1	Maladie thyroïdienne
Herpes virus type 7	Thyroidite
Epstein-Barr virus	LES ⁸⁷
Rétrovirus	CBP, SEP ⁸⁷
HAV	DT1

V-3-Rôle des rayonnements ultraviolets dans l'apparition des MAI

V-3-1-Introduction

Les radiations ultraviolettes (UV), sont une composante majeure de l'environnement de l'homme. Elles sont responsables de nombreux effets moléculaires et biologiques dont certains constituent des signaux de danger de notre organisme. Au cours de l'évolution, notre organisme a donc développé des mécanismes d'adaptation (réparation, élimination, tolérance, etc.) permettant notre survie. Les effets des UV sur notre SI font partie de ces mécanismes d'adaptation à l'environnement UV⁹⁷. En petite quantité, le rayonnement UV est bénéfique pour l'homme et indispensable à la synthèse de la vitamine D mais l'exposition prolongée de l'homme au rayonnement UV solaire peut avoir des effets aigus et chroniques sur sa santé, notamment sur la peau, l'œil et le système immunitaire⁹⁸.

V-3-2-Le rayonnement UV

La lumière du soleil, composée de différents types de rayonnements, y compris les longueurs d'ondes ultraviolettes⁹⁹. Tout le monde est exposé au rayonnement ultraviolet solaire et un nombre croissant de gens sont exposés à des sources artificielles de rayonnement utilisés dans l'industrie, le commerce et les loisirs. Le soleil émet de la lumière visible, de la chaleur et des rayons UV. La région du spectre couverte par le rayonnement UV correspond aux longueurs d'onde comprises entre 100 et 400 nm et est divisée en trois bandes :

- les UVA (315-400 nm) ;
- les UVB (280-315 nm) ;
- les UVC (100-280 nm).

Le rayonnement UV dépend de plusieurs facteurs environnementaux tels que :

La hauteur du soleil, latitude, nébulosité, altitude, ozone, réverbération au sol

V-3-3-Les effets biologiques du rayonnement UV

Les effets biologiques du soleil sont pour une part bénéfique et associent la synthèse de vitamine D, des effets antiinfectieux vis-à-vis des germes pathogènes, et des effets thérapeutiques dans certaines maladies comme le psoriasis et ils existent aussi des effets néfaste comme l'érythème solaire (en grande partie induit par les UVB), le bronzage (majoritairement par les UVA), l'augmentation de l'épaisseur de la peau¹⁰⁰. Les longueurs d'onde plus courtes des rayons UV ont le plus haut niveau d'énergie et, à cause de cela, sont potentiellement plus endommageants¹⁰¹ (photovieillissement, cancérogénèse cutanée)¹⁰⁰.

V-3-4-Rôle des UV dans l'apparition des MAI par :

V-3-4-1-Excès d'exposition

De nombreuses MAI sont déclenchées ou aggravées par l'exposition aux UVB, en particulier le lupus, les dermatoses bulleuses auto-immunes et la dermatopolymyosite. Bien que les mécanismes étiopathogéniques de ces maladies soient souvent mal connus, il est paradoxal de constater que les UVB sont capables d'exacerber ces maladies malgré leur activité immunosuppressive. Différentes

hypothèses ont été suggérées. Ainsi, les UVB pourraient modifier l'expression des antigènes du soi par⁹⁷ :

V-3-4-1-1-Défaut d'apoptose des kératinocytes

Dans le lupus, les manifestations cutanées de photosensibilité sont associées à la présence d'autoanticorps dirigés contre les ribonucléoprotéines SS-A/Ro et SS-B/La. Ces autoanticorps sont dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des kératinocytes irradiés par les UVB. En effet, les UVB entraînent le transfert de ces antigènes du noyau et/ou du cytoplasme vers la surface de la cellule. La liaison antigène-anticorps est susceptible d'être internalisée sous l'effet des UV et induirait des réactions de cytotoxicité dirigées contre les cellules épidermiques (figure 19)⁹⁷.

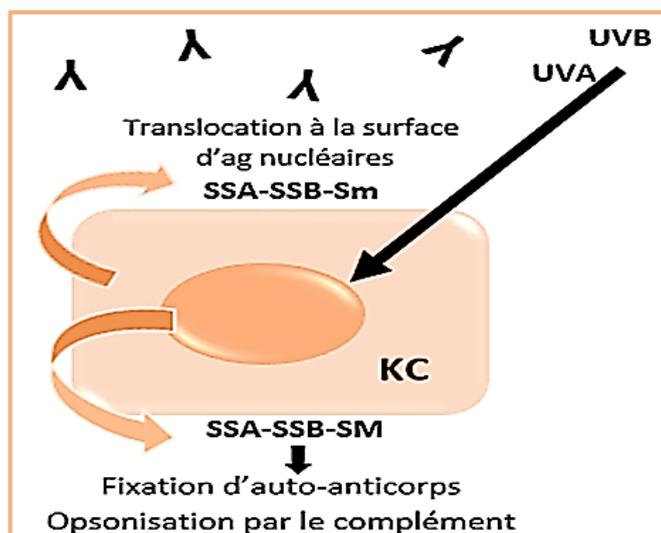


Figure 19 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la photosensibilité du lupus érythémateux¹⁰².

Le rayonnement UVB a dans la peau du patient lupique un impact sur la régulation de l'apoptose. Les lésions cutanées dans le lupus érythémateux contiennent un nombre élevé de cellules apoptotiques dans les couches basale et suprabasale de l'épiderme. Celles-ci peuvent provenir d'une apoptose accrue par sensibilité augmentée des kératinocytes aux UV, ou d'un défaut de clairance des cellules apoptotiques. En raison d'une quantité trop importante de matériel apoptotique, et dans un contexte cytokinique favorable, la tolérance du soi peut être rompue, ce qui conduit à l'initiation de lymphocytes spécifiquement réactifs aux autoantigènes présentés. L'irradiation UVB entraîne la production kératinocytaire de cytokines inflammatoires IL-1, INF- γ et TNF- α et immunorégulatrices (IL-10) impliquées dans la physiopathogénie du lupus. Le TNF- α stimule la translocation des antigènes SS-A/Ro et SS-B/La à la surface des kératinocytes⁹⁷.

Des expériences *in vitro* utilisant des kératinocytes humains ont démontré que l'exposition au rayonnement UVB entraîne une redistribution des autoantigènes nucléaires, Ro, La et SnRNPs et que ces autoantigènes peuvent être exprimés sur la surface cellulaire suite à une irradiation. Une partie de cette redistribution peut se produire en réponse à l'apoptose induite par les UV et les cellules apoptotiques

peuvent servir de réservoirs pour les autoantigènes, ce qui pourrait entraîner des réponses auto-immunes chez des individus génétiquement prédisposés¹⁰³.

V-3-4-1-2-Stress oxydatif

Différentes formes de MAI sont causées par le stress oxydatif ¹⁰⁴. La peau est l'un des meilleurs organes cibles du stress photo-oxydatif environnemental et elle est toujours en contact avec l'oxygène atmosphérique, et occasionnellement exposée à la lumière UV (figure 20). Ce facteur environnemental à le potentiel d'induire un certain degré de stress oxydatif qui affecte directement les cellules immunitaires et agit également comme un effecteur d'apoptose lors de l'irradiation UV¹⁰⁵. La conséquence du stress oxydatif comprend la dégradation des antioxydants cellulaires, l'induction des lésions à l'ADN et la survenue d'apoptose. Plusieurs études ont démontré que la mort cellulaire induite par UVB survient par la génération d'espèces réactives d'oxygène¹⁰⁶.

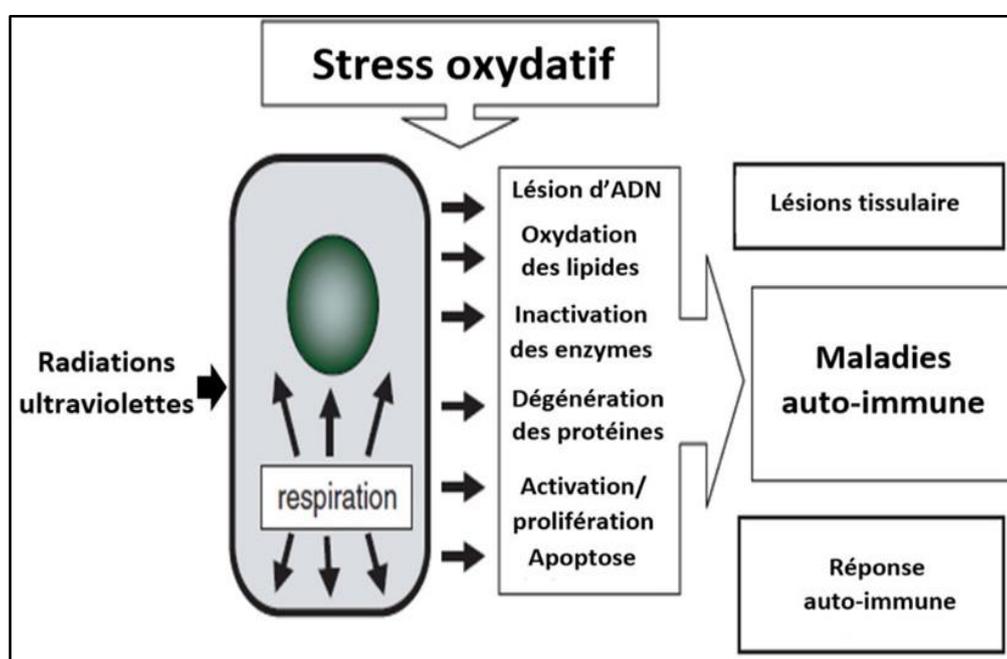


Figure 20 : Stress oxydatif et réaction auto-immune¹⁰⁵.

V-3-4-2-Défaut d'exposition

L'exposition au soleil n'est pas associée seulement à des effets néfastes sur la santé humaine, elle est essentielle pour assurer des niveaux appropriés de vitamine D circulants⁹⁹.

V-3-4-2-1-Carence en vitamine D

Dans le cadre d'une alimentation diversifiée, de courtes expositions au soleil (5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par semaine selon le phototype, la saison et la latitude¹⁰⁷) d'une petite partie du corps (visage et avant-bras) suffisent à la synthèse d'une quantité maximale de la forme de réserve de la vitamine D (la prévitamine D3) pour une personne de peau claire¹⁰⁸.

La carence en vitamine D a été associée à une augmentation de la prévalence des affections auto-immunes ; le risque de développer certaines MAI est élevé chez les personnes qui vivent dans des

latitudes plus élevées et il est probablement lié au degré d'exposition au soleil de ces individus et la réduction associée de la synthèse de vitamine D¹⁰⁹.

Des preuves abondantes existent pour un effet profond de l'environnement sur la causalité de la sclérose en plaques (SEP). Le gradient de latitude est un exemple sans ambiguïté de la façon dont l'environnement affecte le risque de cette maladie⁷, en général, l'exposition au soleil diminue avec les latitudes croissantes¹¹⁰. La prévalence augmentant de 5 à 10 pour 100 000 près l'équateur à environ 200 pour 100 000 à 59°N (Une augmentation de plus de 20 fois)⁷. Une étude récente met en évidence les effets de l'UV vitamine D et non de vitamine D dépendants sur l'immunité cellulaire qui suggère que des niveaux élevés d'exposition solaire et / ou taux de vitamine D sont bénéfiques pour diminuer le risque de SEP et pour améliorer la progression de la maladie (annexe 2)¹¹¹.

La carence en vitamine D chez les personnes de peau noire qui réside dans des latitudes élevées peut entraîner une vulnérabilité plus élevée à certaines conditions auto-immunes que les personnes de peau noire qui vivent dans des latitudes inférieures (tableau XII). Aux États-Unis, les Afro-Américains ont une triple incidence de lupus érythémateux systémique (SLE) que les individus blancs, et le trouble se développe à un âge plus précoce avec une forme plus sévère et une mortalité accrue. Cette prévalence significativement plus élevée de SLE dans la population noire par rapport à la population blanche ne peut être attribuée qu'à la génétique, car la maladie n'est pas courante chez les personnes noires vivant en Afrique de l'Ouest¹⁰⁹.

Tableau XII : Facteurs liés à la vitamine D dans certaines MAI¹¹².

Paramètres relatifs à la Vitamine D	Sclérose en plaque	Diabète Type 1	Polyarthrite rhumatoïde	Maladie auto-immune de la thyroïde	Maladie inflammatoire de l'intestin
Incidence saisonnière	+	+	+	+	-
Saisonnalité de naissance	+	+	-	+	+
Latitude	+	+	+	N/A	+
Altitude	+	N/A	N/A	N/A	N/A
Race (couleur de la peau)	+	+	-	N/A	N/A
Rayonnement UV	+	+	+	+	+
Apport en vitamine D	+	+	+	+	+

+ : corrélation positive, - : corrélation négative, N/A : manque d'informations.

V-3-4-2-2-Déficit en immunosuppression

Les effets immunosuppresseurs du rayonnement solaire sont médiés principalement par la longueur moyenne des ondes UVB, mais des données récentes suggèrent que les ondes longues UVA, peuvent également affecter le SI¹¹³. Les UV exercent leurs effets immunosuppresseurs à différents niveaux de la réponse immunitaire innée puis adaptative⁹⁷ (tableau XIII).

Tableau XIII : Mécanismes d'immunosuppression induite par l'UV.

Cible	Mécanisme	Réf
Cellules de Langerhans épidermiques	Altérations morphologiques et fonctionnelles. migration vers les ganglions périphériques où elles vont induire la prolifération de LT suppresseurs (NK et régulateurs) produisant des cytokines immunorégulatrices (IL-4 ou IL-10)	97
ADN	Formation de dimères de pyrimidine impliquée dans l'immunosuppression	97
Acide transurocanique	Isomérisation de l'acide trans en acide cis-urocanique (immunosuppresseur)	97
Kératinocytes	Sécrétion de multiples médiateurs solubles ayant des activités immunosuppressives (IL-10)	97
Macrophages	Infiltration du derme et sécrétion d'IL-10	113
LB	Activation des LB suppressives dans le drainage des ganglions lymphatiques	113

Les rayonnements ultraviolets peuvent entraîner une immunosuppression au niveau local et systémique¹¹⁴ (figure21).

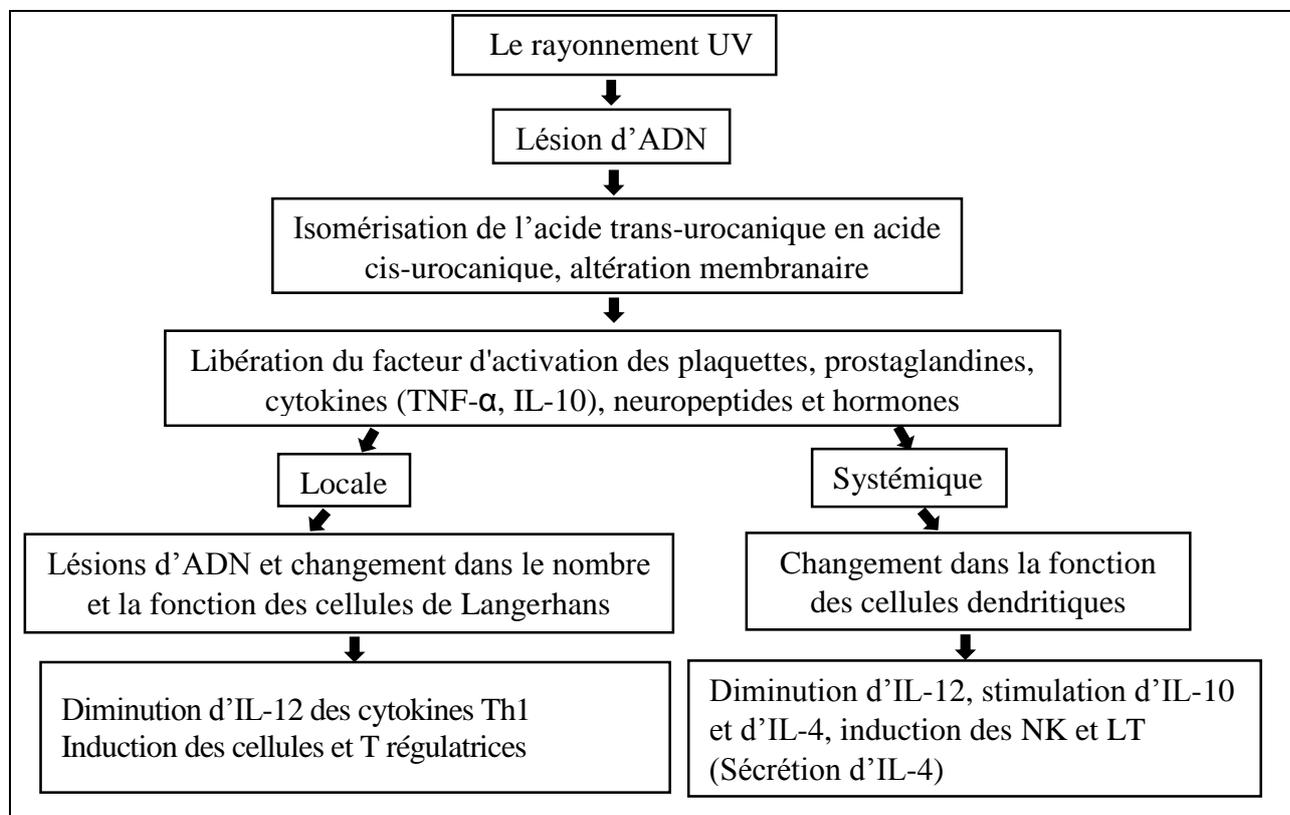


Figure 21 : Les voies d'immunosuppression locale et systémique causées par l'UV¹¹⁴.

Il est proposé que l'immunosuppression par UV induite par l'activation de production des cellules régulatrices aide à maintenir l'auto-tolérance immunologique. Lorsqu'il y a suffisamment d'exposition aux rayons UV, les cellules et molécules régulatrices, y compris LT_{Reg} , LB_{Reg} , mastocytes et IL-10 (entre autres) sont toutes activées (figure 22). Cela aide à garder un couvercle sur tous les lymphocytes potentiellement auto-réactifs pouvant causer une MAI s'ils sont accidentellement activés. À mesure que les niveaux d'exposition aux UV diminuent, soit en raison d'une modification des saisons, de l'occupation ou du lieu de résidence, le nombre de cellules et de molécules régulatrices diminue. Si ces régulateurs ne sont pas maintenus à un niveau suffisamment élevé dans l'hôte, il y a un risque que les lymphocytes auto-réactifs puissent échapper à la tolérance périphérie. Cela augmenterait considérablement la probabilité d'une auto-immunité¹¹⁵.

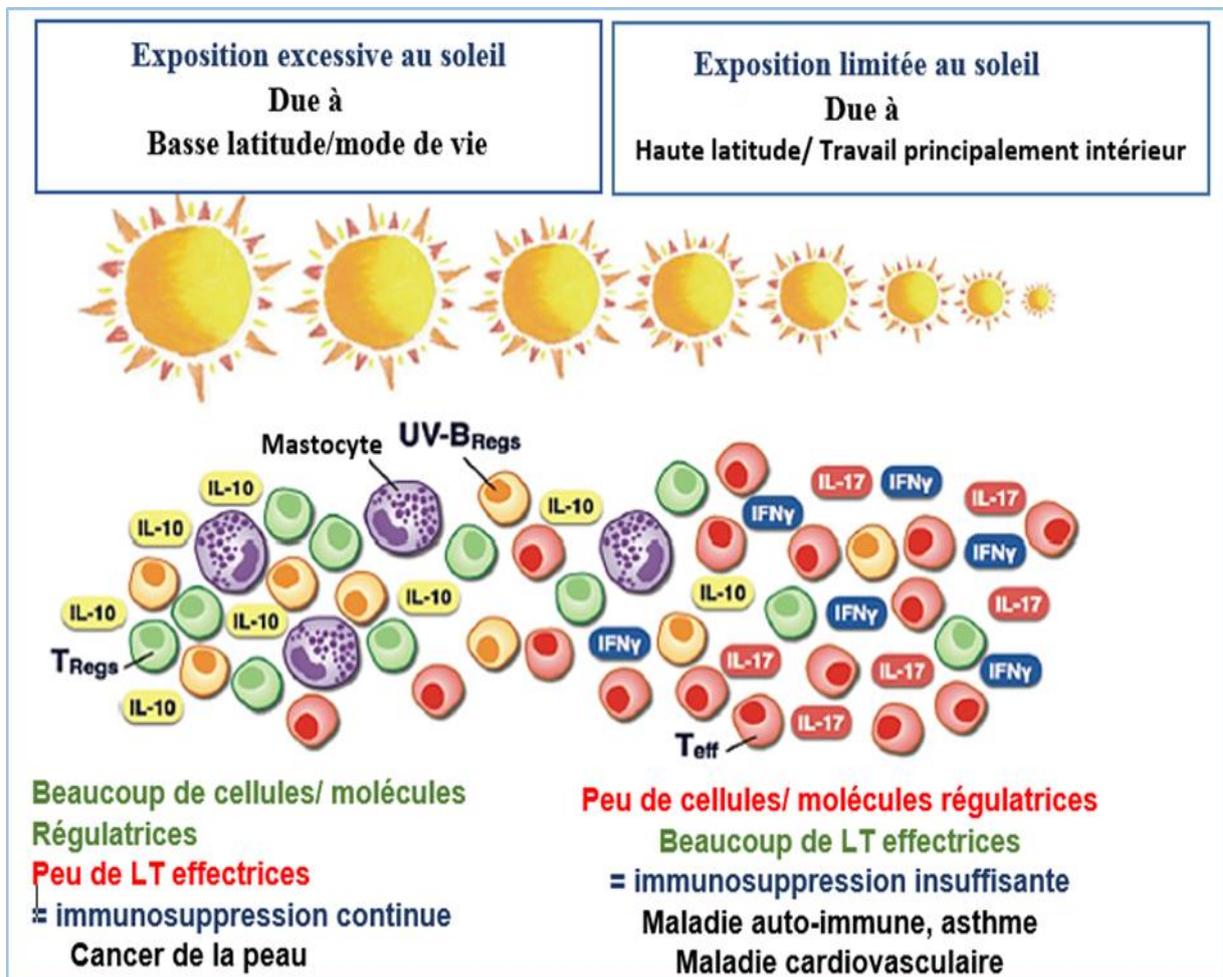


Figure 22 : Les effets bénéfiques et néfastes de l'exposition au soleil¹¹⁵.

V-4-Rôle de la vitamine D dans l'apparition des MAI

V-4-1-Définition, métabolisme et fonction de la vitamine D

La vitamine D, ou cholécalférol, est une hormone secostéroïde disponible dans certains aliments et suppléments ou produits dans la peau du 7-déhydrocholestérol après exposition à la lumière ultraviolette B (UVB)¹¹⁶. Le terme vitamine est imparfait, car les apports alimentaires ne sont pas nécessaires si l'exposition solaire est suffisante¹¹⁷. La production de vitamine D3 est dépendante de la latitude, de la saison, de la pollution atmosphérique, de la pigmentation cutanée et de l'exposition à la lumière solaire (conditions météorologiques, port de vêtements couvrants, usage de crème solaire...). La 1,25-(OH) 2D est la forme hormonale de la vitamine D et le plus actif de ses métabolites¹¹⁸.

La fonction la plus connue de 1,25 (OH) 2D3 est le maintien de l'homéostasie du calcium en facilitant l'absorption du calcium dans l'intestin. La découverte selon laquelle le récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) est exprimé dans presque toutes les cellules humaines a encore attiré l'attention sur les effets extra-squelettiques de la vitamine D. à côté de son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération (figure 23). La mise en évidence de ses nouvelles propriétés a initié de nombreuses études concernant l'utilisation de cette hormone et de ses analogues moins hypercalcémiant dans le traitement des maladies hyperprolifératives (cancers) et dans celui des MAI (DT1 et LED)¹¹⁶.

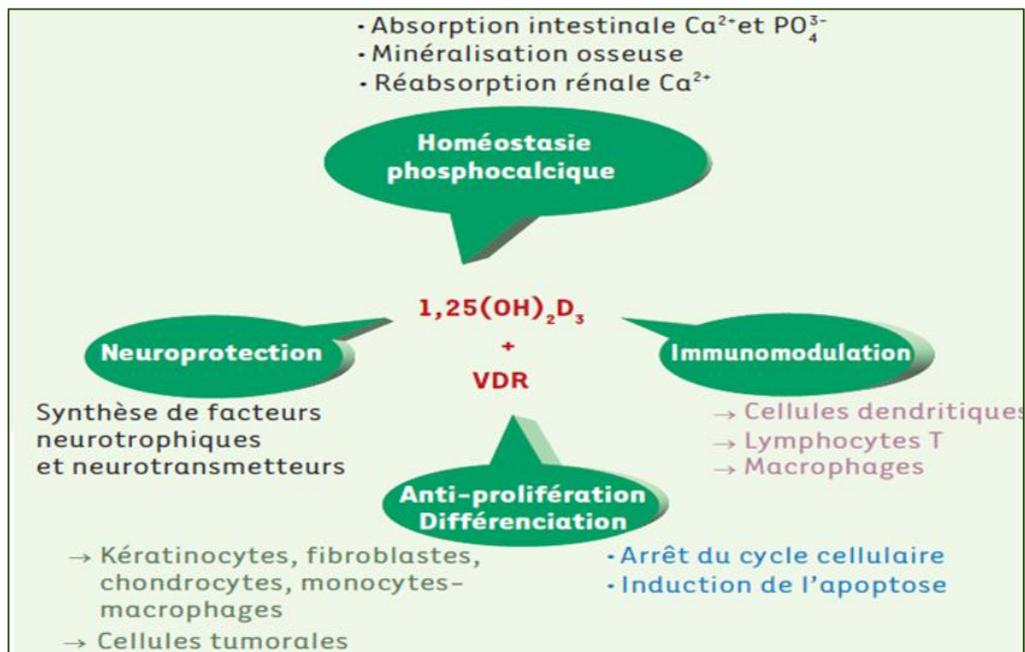


Figure 23 : Rôles physiologiques de la vitamine D¹¹⁹.

L'expression du VDR a été mise en évidence dans quasiment tous les tissus humains, ce qui signifie que toutes les cellules nucléées ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. De plus, de nombreuses cellules expriment la 1-hydroxylase, régulée localement par des signaux indépendants du

métabolisme phosphocalcique, permettant une synthèse extra-rénale de calcitriol, susceptible d’agir de manière intracrine, autocrine ou paracrine. Plus de 1000 gènes sont sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH) 2D, impliqués dans des domaines aussi majeurs que la prolifération et la différenciation cellulaires, l’apoptose et l’angiogenèse¹¹⁷.

V-4-2-Vitamine D et modulation du système immunitaire

Parmi les effets extra-osseux de la vitamine D, ses effets pléiotropes sur le SI sont particulièrement bien décrits et tendent vers le maintien de la tolérance immunitaire (figure 24). Étant donné que les MAI se caractérisent par une réponse immunitaire hyperactive, il semble logique que les effets bénéfiques de la vitamine D sur l’auto-immunité s’expliquent par des effets sur le SI¹²⁰.

La 1,25-(OH) 2D joue un rôle immunomodulateur complexe associant : une activation de l’immunité innée, en favorisant la différenciation et les activités cytotoxiques des monocytes-macrophages ; et une inhibition de l’immunité adaptative, en diminuant la fonction de présentation des antigènes par les monocytes, en modulant la prolifération et les activités des LT et LB, et en favorisant le maintien ou la restauration de la fonction immunosuppressive des lymphocytes¹¹⁸.

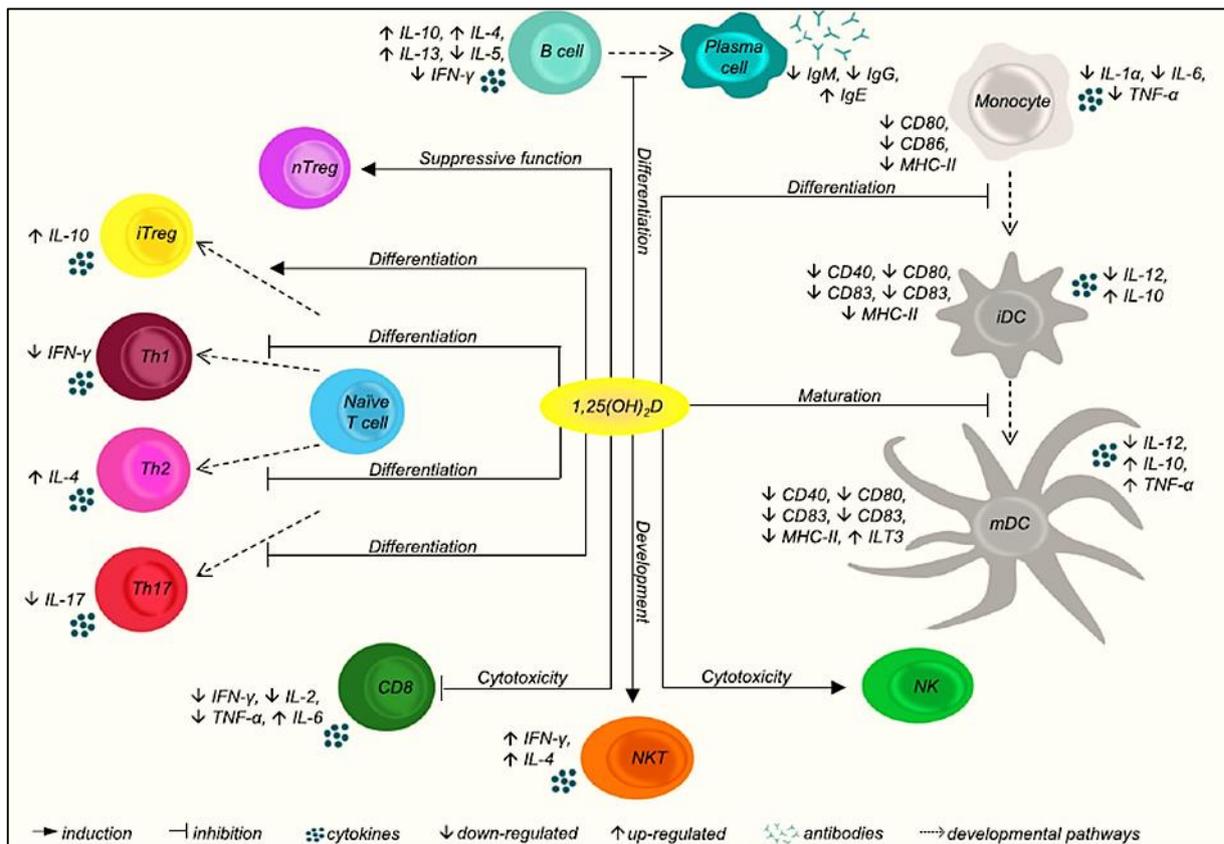


Figure 24 : Les effets globaux de 1,25 (OH) 2D sur les cellules monocytaires, dendritiques, T, NKT, NK et B¹²¹.

Il convient de noter que la 1,25 (OH) 2D3 ne fonctionne pas seulement comme un agent anti-inflammatoire. Au lieu de cela, la 1,25 (OH) 2D3 aide à maintenir l’équilibre entre un état pro- et anti-inflammatoire et elle est ainsi capable de rétablir l’équilibre perturbé qui est associé à l’auto-immunité.

Cet effet d'équilibrage de 1,25 (OH) 2D3 est mieux illustré dans les monocytes et les macrophages, où il a des effets pro-inflammatoires dans les premières étapes de l'activation, mais déplace plus tard à un état anti-inflammatoire. Par conséquent, il est intéressant d'étudier les effets de 1,25 (OH) 2D3 plus en détail dans les différentes étapes de la différenciation et de l'activation de monocyte à macrophage¹¹⁶.

V-4-3-Mécanisme d'action de la vitamine D

Le rôle dans la régulation du SI en ce qui concerne l'auto-tolérance et l'auto-immunité commence par une compréhension de l'impact de la vitamine D sur nos gènes. La recherche montre qu'il existe 2776 sites de liaison sur le génome humain auquel la vitamine D se fixe. La plupart des sites sont concentrés autour de gènes liés aux MAI. Au-delà, la vitamine D inhibe la pathologie de ces pathologies par régulation de la différenciation et l'activité des LT CD4 + conduisant à une réponse T1 / T2 plus équilibrée favorisant moins le développement des LT autoréactives et l'auto-immunité¹.

La 1,25(OH) 2D est transportée par le VDBP (vitamin D-binding protein) vers ses cellules-cibles, sur lesquelles elle exerce ses effets en se liant au VDR qui est un récepteur nucléaire qui agit comme un facteur de transcription, le complexe VDR-1,25(OH) 2D se dirige vers le noyau cellulaire où il se fixe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Ce complexe RXR-VDR-1,25(OH) 2D va se lier à l'ADN au niveau des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE). Ces derniers sont proches de certains gènes qui verront leur expression activée ou réprimée, ce qui influence la synthèse de diverses protéines¹¹⁷.

Le VDR agit comme modulateur de la transcription des gènes. La liaison du ligand déclenche un changement conformationnel qui augmente l'affinité du récepteur Q7 au récepteur rétinoïde X (RXR) : une fois que le complexe VDR-calcitriol est hétérodimérisé avec RXR, le complexe se liera aux éléments de réponse de la vitamine D et recrutera un certain nombre de coacteurs nucléaires et les protéines corepressor¹²² (figure 25). La 1,25(OH) 2D peut moduler les deux bras du SI : l'immunité innée et l'immunité adaptative¹²³ dans des directions opposées¹².

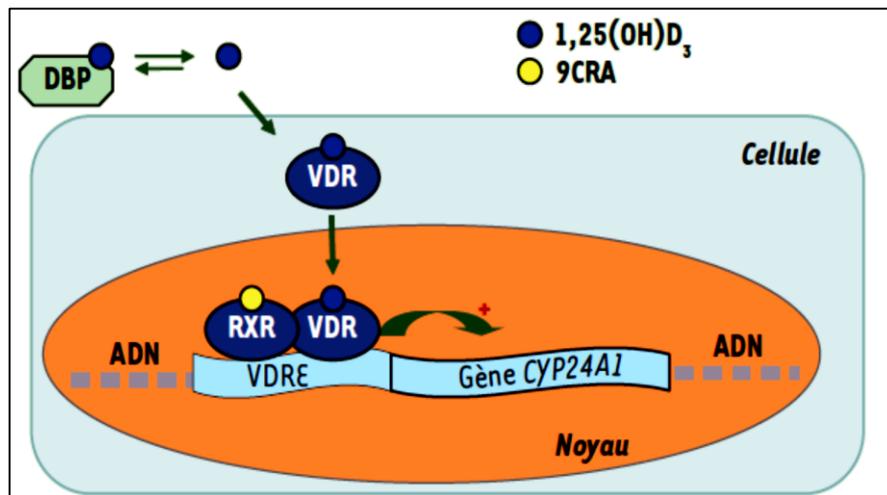


Figure 25 : La régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D¹¹⁸.

V-4-4-Vitamine D et MAI

La carence en vitamine D pourrait être un facteur environnemental important impliqué à la fois dans le développement et dans la pérennisation des MAI¹²⁰. La MAI doit varier selon la saison, température, niveau d'irradiation UV, la latitude, la race ou la couleur de la peau, l'indice de la masse corporelle, l'activité physique et la supplémentation en vitamine D si elle est, un processus vitamine D-dépendante¹¹². Le rôle de la carence en vitamine D dans l'apparition et la pérennisation des MAI est sous-tendu par un faisceau d'arguments :

- Arguments expérimentaux avec le rôle bénéfique de l'administration de calcitriol dans les modèles animaux de MAI (tableau XIV) ;
- Arguments épidémiologiques, comme l'incidence plus élevée de certaines MAI dans les régions à haute altitude, l'association entre des polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D et le risque de survenue de MAI, ou encore l'existence d'une corrélation entre le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH) D) et les scores d'activité utilisés ;
- Etudes cliniques montrant un effet préventif ou thérapeutique¹¹⁷ (annexe 3).

Tableau XIV : Certaines MAI inhibées par la vitamine D dans des études sur les animaux¹¹².

MAI inhibées par la 1,25 (OH) 2D
Encéphalomyélite allergique expérimentale
Arthrite induite par le collagène
Maladies inflammatoires intestinales
Diabète de type 1
Lupus érythémateux systémique
Thyroïdite
Arthrite de Lyme
Polyarthrite rhumatoïde
Sclérose en plaque

Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D. Le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont présents dans les LT et LB, les macrophages et les CPA. Les études montrent que la 1,25(OH) 2D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies dans des modèles animaux, principalement murins

d'encéphalomyélite (modèle de la sclérose en plaques), de LES, de PR, de DT1... Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGFb1 et d'IL-4 et nécessite la présence de calcium. Ces résultats sont cohérents avec ceux de nombreuses études épidémiologiques montrant une relation entre une plus grande fréquence de certaines MAI, DT1, SEP, PR et soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25OHD¹²⁵.

Les MAI sont mises en corrélation avec le taux sanguin de 25 (OH) D3, l'absorption de la vitamine D, l'exposition aux UV, et les polymorphismes VDR¹¹⁶.

Le VDR régule l'activation et la différenciation des LT, soit en agissant directement, soit en modulant la fonction des DC. Étant donné que les DC sont essentiels au maintien de l'immunité protectrice et de l'auto-tolérance, il est légitime de supposer qu'une déficience de vitamine D pourrait avoir des conséquences sur leur maturation et leur fonction et par conséquent sur le risque et / ou la progression des MAI¹²².

Une méta-analyse a révélé que l'incidence de la PR est en corrélation inverse avec l'apport en vitamine D, à la fois lorsque l'on considère l'apport alimentaire et des suppléments ou compléments seuls. En outre, la supplémentation en vitamine D dans la petite enfance pourrait réduire le risque de développer le DT1 jusqu'à 30% en fonction de la fréquence de la supplémentation. De plus l'effet de l'apport en vitamine D de la mère sur le risque de DT1 chez les enfants a été étudié, mais en raison du nombre limité d'études il n'y a actuellement pas de preuves suffisantes pour prouver une corrélation¹¹⁶.

Des études d'associations ont également mis en évidence des corrélations entre niveaux de 25(OH) D et l'incidence/gravité de MAI comme l'asthme, le psoriasis, le DT1, la SEP, le lupus, la PR, l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), ou encore des maladies intestinales inflammatoires. Si le traitement par 1,25(OH)-vitamine D supprime l'EAE, il semble également qu'il y ait un rôle indépendant du calcium. Plus étonnant, la carence complète en vitamine D protégerait de l'EAE. Les mécanismes de protection de la 1,25(OH)-vitamine D vis-à-vis de l'EAE sont l'induction de LT rég et de LTh2 et la suppression de LTh1 et LTh17³. Les modifications climatiques associées aux activités humaines sont, par ailleurs, associées à une nébulosité accrue dans les régions septentrionales et pourraient, en cela, contribuer à l'accroissement de l'incidence des maladies auto-immunitaires observé au cours du siècle passé¹²⁶.

V-4-5-Exemples des MAI associées à la vitamine D

V-4-5-1-Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

D'après les données physiopathologiques récentes, la maladie de Crohn résulterait essentiellement d'un déficit de l'immunité innée intestinale. Certains variants du gène NOD2 représentent les facteurs génétiques majeurs dans l'héritabilité de la maladie de Crohn. La protéine NOD2 est exprimée dans les DC, les macrophages, les cellules intestinales épithéliales et les cellules de Paneth. Elle fait partie

de la famille des récepteurs de l'immunité innée intracellulaires. L'activation de NOD2 fait intervenir deux voies clés de l'immunité innée que sont la voie des peptides antimicrobiens et la voie de l'autophagie. Le gène NOD2 présente deux VDRE, donc, le calcitriol stimule l'expression de NOD2. Le calcitriol induit aussi l'expression du gène qui code pour la bêta-défensine 2 qui présente un VDRE. La régulation de l'expression de NOD2 par le calcitriol nécessite également une activation de la voie de l'autophagie par l'axe vitamine D-VDR. Ces données justifient un défaut d'expression de NOD2 en cas d'insuffisance en vitamine D, qui pourrait mimer les mutations de NOD2 et favoriser de ce fait le développement de la maladie de Crohn. En effet, la carence en vitamine D entraînerait un défaut de transcription du gène NOD2, et son allèle muté R702 W est un facteur établi de susceptibilité à la maladie de Crohn. Une association entre polymorphisme du gène du VDR et MICI a aussi été décrite. Toutefois, les taux bas de 25(OH) D trouvés chez des patients nouvellement diagnostiqués ou ayant une MICI installée sont d'interprétation difficile du fait d'une possible malabsorption¹²⁷.

V-4-5-2-Sclérose en plaques

La latitude conditionne le risque de SEP. Le risque est minimal à hauteur de l'équateur, et augmente progressivement vers les latitudes nord et sud. Le taux plasmatique de vitamine D fluctue en fonction de la saison, ce dernier étant plus bas en hiver et plus élevé en été. Un taux plasmatique bas de 25-OH vitamine D est rapporté chez des sujets atteints de SEP. La comparaison avec un groupe témoin montre que le taux plasmatique de 25-OH vitamine D est significativement plus bas chez les patients ayant une SEP. Une corrélation inverse est notée entre la diminution du taux plasmatique de 25-OH vitamine D et le degré de l'atteinte mesuré à partir de l'EDSS (Expanded Disability Status Scale). Cependant, il faudrait noter que les sujets les plus atteints sont ceux qui passent moins de temps à l'extérieur et sont, par conséquent, moins exposés aux rayonnements solaires. De plus, le taux plasmatique de 25-OH vitamine D serait inversement corrélé au taux annuelle de poussées. D'autres arguments corroborent le fait que l'hypovitaminose D soit un facteur de risque de la SEP. Ainsi, la prise de vitamine D orale diminuerait du risque de SEP. La supplémentation en vitamine D pourrait contribuer à la diminution de l'incidence de la SEP. Les effets potentiels, préventif et curatif, de la vitamine D sont également notés dans l'EAE. Une association entre polymorphismes du gène VDR et risque de SEP a été mise en évidence. L'allèle «f» du polymorphisme FokI du gène VDR serait associé à un handicap moins sévère au bout de dix ans d'évolution de la maladie¹²⁷.

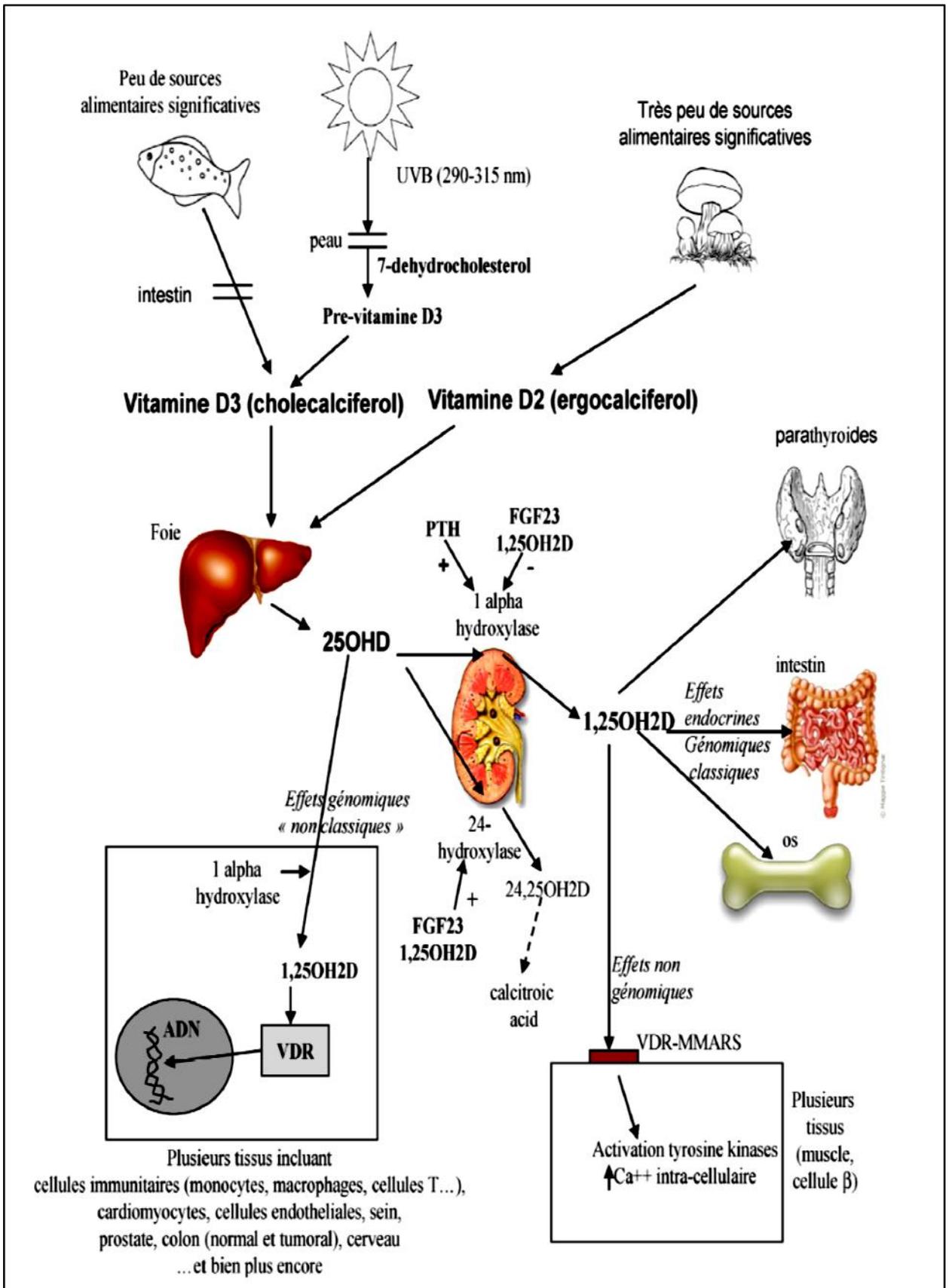


Figure 26 : Résumé du métabolisme de la vitamine D¹²⁸.

V-5-Rôle de l'alimentation dans l'apparition des MAI

V-5-1-Introduction

Ces dernières années ont connu une augmentation spectaculaire dans la compréhension de la façon dont l'alimentation constitue une contribution cruciale à la santé humaine, en affectant le SI. Des preuves expérimentales récentes indiquent que le régime alimentaire et ses composants sont capables d'influencer profondément les réponses immunitaires, affectant ainsi le développement des maladies inflammatoires et auto-immunes¹²⁹.

Les aliments que nous mangeons aujourd'hui sont très différents des aliments de nos grands-parents et leurs ancêtres ont mangés pendant des milliers de générations. Nous utilisons des engrais artificiels ; des pesticides des fongicides et des insecticides chimiques, nous utilisons généreusement des antibiotiques et des hormones chez les bovins, poulets, dindes ; nous conditionnons dans des cartons et en plastique et boîtes de conserve de nombreuses boissons (lait, jus, huiles etc.). Les matériaux en contact de nos aliments lessivent des produits chimiques dans les aliments¹³⁰. Nous cuisinons différemment que nos ancêtres : nous utilisons des fours à micro-ondes, des pots et des casseroles, enduits et différents types d'éléments de chauffage sur nos cuisinières. Ce qui crée une inflammation chronique et prépare le terrain à des réactions auto-immunes¹³⁰.

Au cours des dernières décennies, le changement nutritionnel dans les habitudes alimentaires observées dans les pays occidentaux est corrélé à une augmentation de l'incidence des déséquilibres immunitaires, telles que le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoire de l'intestin. Les composants alimentaires et l'excès relatif de l'apport alimentaire ont une influence directe sur les organes lymphoïdes et les cellules immunitaires, en modulant ainsi leurs fonctions et leur activation. De plus, étant donné que les organes lymphoïdes sont abondants dans le tractus gastro-intestinal, ils sont particulièrement sensibles aux métabolites dérivés de l'alimentation et les produits dérivés de la microflore intestinale¹²⁹.

V-5-2- Rôle de l'alimentation dans le déséquilibre oxydants/antioxydants

V-5-2-1-Le stress oxydatif et les espèces réactives d'oxygène

V-5-2-1-1-Définition

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces réactives d'oxygène (ERO) et les défenses antioxydants de l'organisme, en faveur des premières. Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des ERO dans notre organisme¹³¹.

Ce processus joue un rôle majeur dans le développement des maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, l'arthrite, le psoriasis, le diabète, la maladie d'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires, la maladie de Parkinson, le syndrome de détresse respiratoire, la colite, la maladie de Crohn, la fibrose pulmonaire, l'obésité et le vieillissement¹⁰⁴.

Dans un stress oxydatif, les espèces réactives d'oxygène provoquent généralement une série d'oxydation au niveau cellulaire. L'accumulation de radicaux libres à son tour déclenche diverses cellules inflammatoires provoquant la libération de facteurs inflammatoires tels que les interleukines, les cytokines, des chimokines et des TNF qui interviennent dans la transduction du signal et les voies de transcription¹⁰⁴.

Le stress oxydatif est l'effet cumulatif du stress environnemental, des facteurs génétiques, de déséquilibre immunitaire et des facteurs cellulaires. Tous ces facteurs sont interconnectés l'un avec l'autre dans un support pour favoriser la clinique du stress oxydatif et manifester la pathogénèse de diverses maladies¹⁰⁴.

V-5-2-1-2-Rôles des espèces réactives d'oxygène

Le rôle des ERO est très complexe car ils peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration¹³¹. À des concentrations faibles ou modérées, les ERO et les ERN sont nécessaires pour le processus de maturation des structures cellulaires et peuvent agir comme des armes pour le système de défense de l'hôte. D'autres effets bénéfiques d'ERO impliquent leurs rôles physiologiques comme véritables seconds messagers impliqués dans l'expression des gènes, et la régulation des fonctions de prolifération et de mort cellulaire¹⁰⁴. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre¹³³.

Lorsqu'ils sont produits en excès, les radicaux libres et les oxydants engendrent un phénomène appelé le stress oxydatif, un processus délétère qui peuvent gravement altérer les membranes cellulaires et d'autres structures telles que les protéines, les lipides, les lipoprotéines, et de l'acide désoxyribonucléique (ADN)⁴, et activent l'expression de gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires ou les protéines d'adhésion¹³¹.

V-5-2-1-3-Causes de l'excès des ERO

Les radicaux libres sont générés à partir de sources endogènes ou exogènes. Les radicaux libres endogènes proviennent de l'activation des cellules immunitaires, de l'inflammation, du stress mental, de l'exercice excessif, de l'ischémie, de l'infection, du cancer et du vieillissement. Les radicaux libres exogènes résultent de l'exposition prolongée à différents facteurs environnementaux¹³⁴ (tableau XV), dans la nutrition est l'une des étiologies les plus importantes, y compris ses caractéristiques, le type et la qualité, le ratio des différents nutriments, l'équilibre alimentaire en ce qui concerne les protéines, les glucides, les graisses, les macro-oligo-éléments, etc. Plusieurs études ont montré que l'alimentation et certains de ses composants pourraient influencer l'intensité des dommages causés par le stress oxydatif¹³⁵. Le stress oxydatif peut résulter soit d'un déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme des radicaux¹³³.

Tableau XV : Différentes classes de prooxydants et leur mécanisme commun pour le développement du stress oxydatif¹³⁶.

Classe	Exemples	Mécanisme
Médicaments	Comme le paracétamol et le méthotrexate	La génération d'ERO entraînant des altérations dans les macromolécules qui peuvent finalement endommager fatalement les tissus principalement du foie et des reins
Métaux de transition	Mg, Fe, Cu, Zn, et autres	Ces métaux induisent la réaction de Fenton et la réaction de Haber-Weiss conduisant à la génération d'ERO excessifs.
Pesticides	BHC, DDT, et autres.	La stimulation de la production de radicaux libres, l'induction de la peroxydation lipidique, altérations des enzymes antioxydantes et le système redox de glutathion.
Antioxydants	Vitamine C, vitamine E, polyphénols	Agir comme prooxydants dans certaines circonstances, par exemple, les métaux lourds

V-5-2-1-4-Relation du stress oxydant avec les MAI

Le stress oxydatif est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. En faisant apparaître des molécules biologiquement anormales et en surexprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies, et l'un des facteurs potentialisant l'apparition des maladies plurifactorielles. La responsabilité la plus nette des radicaux libres est mise en évidence dans les maladies directement induites par des anomalies d'un gène antioxydant. Plusieurs mutations de la Cu Zn superoxyde dismutase ont été observées dans les formes familiales d'une maladie neurologique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le transfert du gène malade chez la souris recrée d'ailleurs une maladie analogue à la maladie humaine¹³³.

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides. L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique¹³³. Les ERO ont été impliqués non seulement dans l'initiation de la réponse auto-immune, mais aussi dans son amplification et la diffusion des nouveaux épitopes, à travers le démasquage des déterminants cryptiques¹³⁷.

Les produits finaux de ces réactions peuvent être des molécules stables telles que la 3-chlorotyrosine et la 3-nitrotyrosine qui peuvent non seulement bloquer les biotransformations naturelles de la phosphorylation de la tyrosine mais aussi modifier le profil antigénique de la protéine. La modification oxydante des protéines modifie non seulement le profil antigénique de cette dernière, mais elle renforce aussi l'antigénicité. Il existe plusieurs exemples de MAI résultant de modifications oxydatives des protéines du soi, à savoir, le lupus érythémateux systémique (Ro ribonucleoprotein), le diabète mellitus (complexes de masse moléculaire élevée de l'acide glutamique décarboxylase) et la sclérodémie diffuse (Oxydation de la bêta-2-glycoprotéines). En outre, le stress oxydatif pose une menace supplémentaire pour les tissus cibles comme dans le cas des cellules bêta productrices d'insuline dans les îlots de Langerhans¹³⁶.

V-5-2-1-5-Sources alimentaires du stress oxydant

Le régime de style occidental, se caractérise par une sur disponibilité de la nourriture, avec des apports élevés d'aliments riches en matières grasses (figure 27), en desserts riches en sucre et des boissons, ainsi que des apports élevés en viande rouge, en céréales raffinées et en produits laitiers riches en matières grasses. Les aliments sont généralement très transformés et raffinés. Ils sont riches en acides gras saturés, en acides gras trans (annexe 4), en saccharose et en fructose, en protéines de viande rouge et de sodium, mais pauvres en acides gras monoinsaturés (AGMI) et en acides gras polyinsaturés (AGPI), en protéines dérivées de plantes et en fibres. Plusieurs études épidémiologiques ont révélé une corrélation positive d'un régime diététique de type occidental avec une incidence plus élevée d'obésité, de complications cardiovasculaires, de cancer du côlon, d'ostéoporose et de maladie de Crohn¹³⁸.

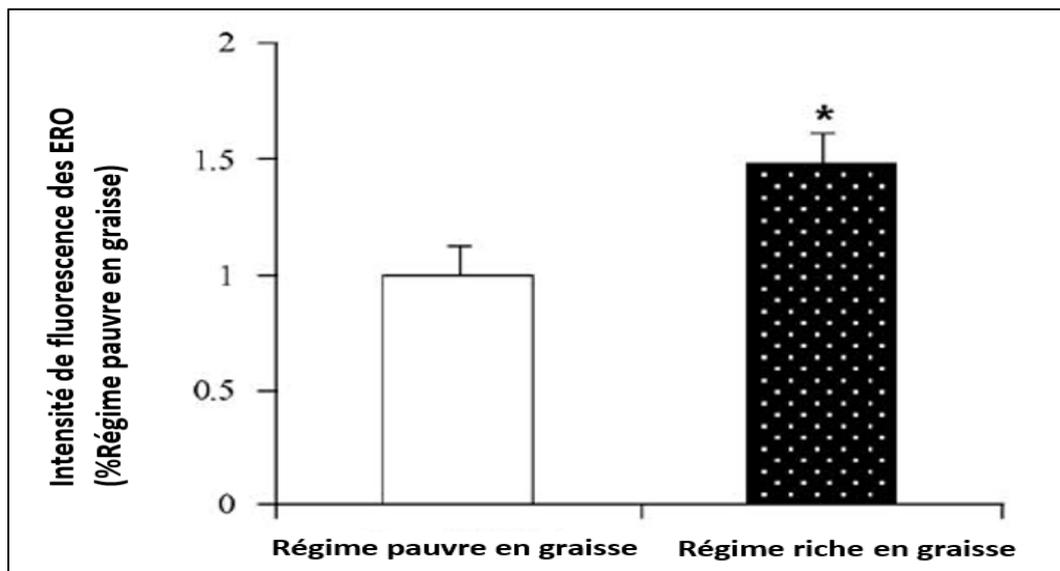


Figure 27 : Effet d'un régime alimentaire à forte teneur en graisses sur la génération des ERO dans le cortex cérébral du rat¹³⁹.

On trouve les molécules oxydantes principalement dans :

Les aliments gras ou à indice glycémique élevé par la régulation de l'expression des enzymes génératrices des ERO ou les antioxydants¹⁴⁰, les excès d'alcool, les nitrites dans les charcuteries et les viandes froides. Les nitrites peuvent devenir des nitrosamines qui sont des éléments cancérigènes connus. Trop de viande rouge, ces viandes augmentent la quantité d'ammoniaque et autres composés cancérigènes, la viande brûlée ou carbonisée (comme celle cuite sur le barbecue). Les poissons (saumon fumé par exemple) et viandes fumés. Au cours de la fumaison, la combustion du bois produit ce que l'on nomme des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Trop de calories par rapport aux besoins, ce qui mène tout droit à l'excès de poids. Les adipocytes peuvent libérer des hormones comme l'œstrogène. Les excès d'huiles polyinsaturées, comme l'huile de tournesol, de carthame, de maïs, de noix, de germe de blé, de pépins de raisin, de lin. Les huiles riches en gras polyinsaturés sont à consommer avec modération parce qu'elles peuvent s'oxyder dans l'organisme, si elles sont prises en trop grande quantité¹⁴¹.

Les acides gras trans et les aliments riches en glucides¹⁴⁰ dans les aliments transformés génèrent également des ERO. Cela peut être attribué à la présence de l'acrylamide¹⁴² (annexe 4) qui est une substance chimique qui se forme naturellement dans les aliments riches en amidon au cours des processus quotidiens de cuisson à haute température (friture, cuisson au four, rôtissage, et transformation industrielle à + 120 ° C et faible humidité). Le mécanisme chimique à l'origine de ce processus est appelé la réaction de Maillard ; c'est également cette réaction qui confère une couleur dorée aux aliments et affecte leur saveur¹⁴³. L'exposition chronique à l'acrylamide entraîne un stress oxydatif chez les humains par la production accrue des ERO¹⁴².

V-5-2-2-Les antioxydants

V-5-2-2-1-Définition des antioxydants

Pour la protection des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes (par exemple la glutathion peroxydase), de vitamines (A, C, E), d'oligoéléments (par ex. Le sélénium), des protéines (par ex. La ferritine). En situation physiologique, ces systèmes antioxydants ont la capacité de réguler parfaitement la production des ERO (figure 28). Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant selon ses habitudes alimentaires, son mode de vie (par ex. Le tabagisme), ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit¹⁴⁴.

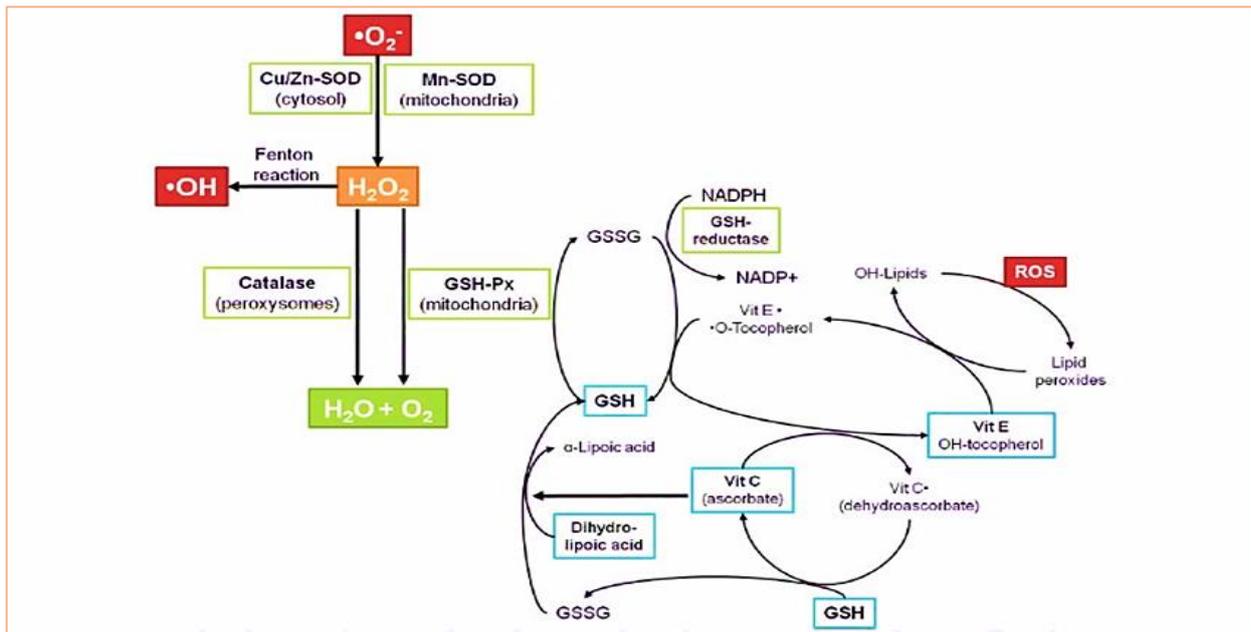


Figure 28 : Mécanismes d’action des antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques)¹⁴⁵.

Les antioxydants sont définis comme des molécules qui retardent ou empêchent les dommages oxydatifs causés par les ERO (tableau XVI). Les antioxydants exogènes jouent un rôle clé dans l’équilibre délicat entre les oxydants et les antioxydants dans les organismes vivants¹⁴⁶.

Tableau XVI : Mécanismes d’action de certains antioxydants¹⁴⁷.

Antioxydant	Action
Superoxide Dismutase (SOD)	Convertit le superoxyde (O_2^-) $\rightarrow O_2 + H_2O_2$
Catalase (CAT)	Convertit l’ $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
Glutathione Peroxidase (GSH-Px)	Convertit $2GSH + H_2O_2 \rightarrow H_2O +$ Glutathione disulfide
Glutathione (GSH)	Un agent réducteur ayant la capacité de neutraliser les ERO. Régénération de la vitamine E à partir de l’état oxydé.
Vitamine A	Piégeur des radicaux et protecteur de membrane cellulaire d’ERO.
Vitamine C	Agent réducteur agissant comme un correcteur d’ERO. Régénération de la vitamine E à partir de l’état oxydé.
Vitamine E	Agent de réduction agissant comme un correcteur d’ERO. Protège la membrane cellulaire des radicaux libres.
Acide urique	Neutraliser les radicaux libres.

Notre système de défense antioxydant comprend des antioxydants endogènes (enzymatiques et non enzymatiques) tels que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), La glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion (GSH), entre autres, et des antioxydants exogènes tels que la vitamine C, la vitamine E, les caroténoïdes et les polyphénols, dont l'alimentation étant la source principale (figure 29). Les antioxydants endogènes et exogènes agissent de manière interactive (par ex. Synergiquement) pour maintenir ou rétablir l'homéostasie rédox¹⁴⁸.

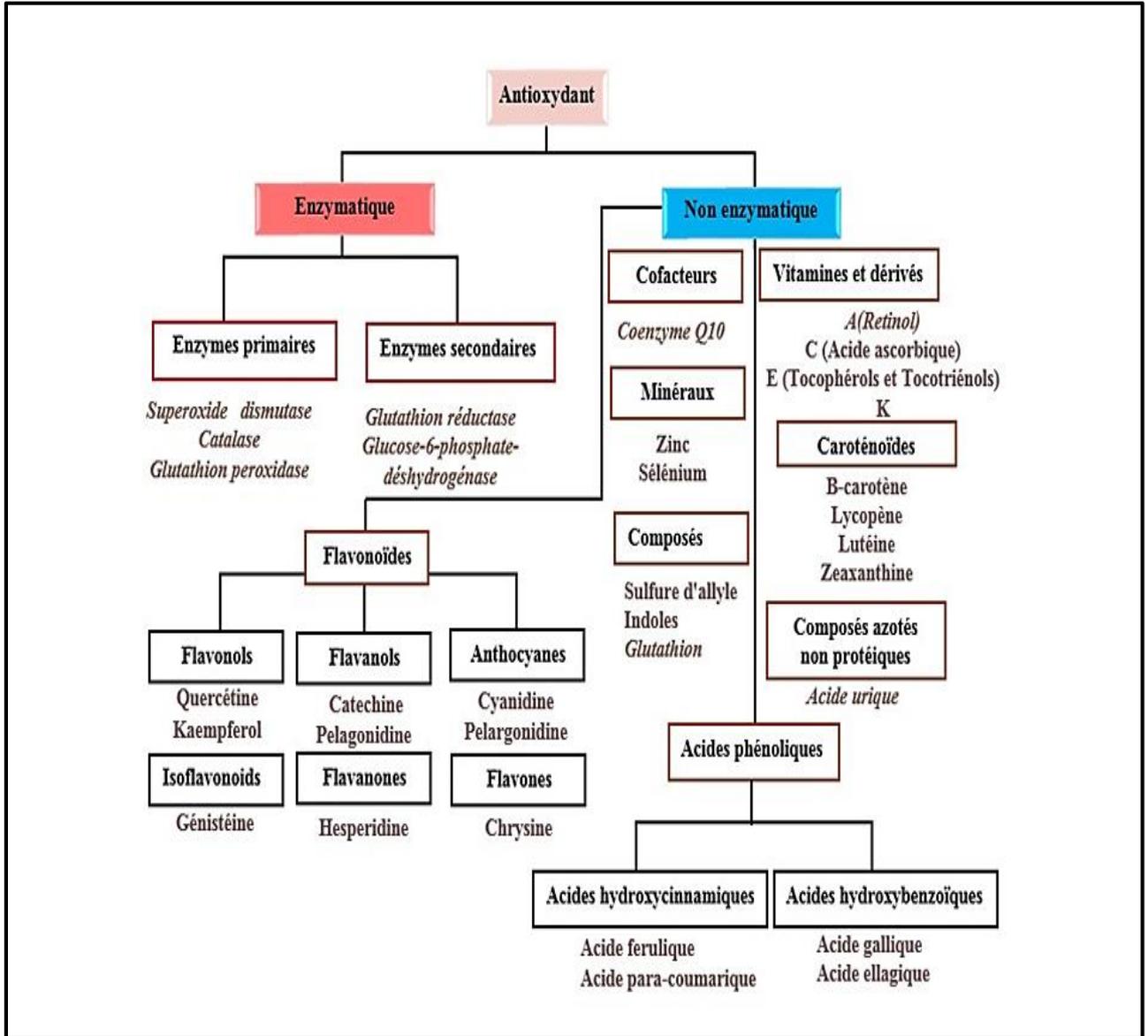


Figure 29 : La classification des antioxydants naturels¹⁴⁹.

La consommation alimentaire est une source majeure d'antioxydants exogènes et il est estimé qu'un régime typique fournit plus de 25 000 constituants alimentaires bioactifs en tant que nutriments et beaucoup de ceux-ci peuvent modifier une multitude de processus liés à différentes maladies (tableau XVII). Généralement, les antioxydants sont abondants dans les légumes et les fruits et se retrouvent également dans les céréales, les pois, les légumineuses, les noix et autres produits alimentaires (annexe

6). À ce stade, une enquête systématique a également identifié plus de 3100 antioxydants dans les aliments, comme les boissons, les épices, les herbes et les suppléments qui sont régulièrement consommés par différentes cultures¹⁵⁰.

Tableau XVII : Résultats de l'intervention par des antioxydants dans certains MAI¹⁴⁷.

Maladie	Intervention
LES	L'administration de vitamine E et C par rapport au placebo a été associée à une peroxydation lipidique diminuée. La vitamine E avec la prednisolone a montré des titres d'anticorps anti-ds ADN significativement inférieurs par rapport au traitement par prednisolone seul.
PR	Le traitement par vitamine E a montré une activité analgésique significative par rapport au placebo, en outre, lorsque le traitement par vitamine E a été arrêté, l'activité analgésique a également cessé. La margarine enrichie en antioxydant a été administrée pendant 10 semaines et les résultats cliniques ont été mesurés par le score d'activité de la maladie (DAS). La DAS a considérablement diminué après les 10 semaines et a augmenté après 4 semaines de lavage.
DT1	Le GSH et la vitamine E étaient plus faibles chez les patients que les témoins sains. Après la supplémentation en vitamine E, il y a eu une augmentation significative du GSH et de la vitamine E. Cependant, aucun changement significatif n'a été observé dans les paramètres métaboliques.

V-5-2-2-2-Carence en antioxydants

Les antioxydants exogènes jouent un rôle clé dans l'équilibre délicat oxydants/antioxydants dans les systèmes vivants¹⁴⁸. Les antioxydants de notre alimentation jouent un rôle important en aidant les antioxydants endogènes pour la neutralisation du stress oxydatif. Le manque d'une vitamine due à un apport insuffisant, malabsorption ou une excrétion accrue peut conduire à un syndrome de carence. La carence en nutriments antioxydants est l'une des causes de nombreuses pathologies chroniques et dégénératives. Chaque élément nutritif est unique en ce qui concerne la structure et la fonction antioxydante¹⁵¹.

La diminution de la consommation d'aliments riches en nutriments et antioxydants pourrait augmenter les risques de stress oxydatif qui pourrait entraîner des dommages cellulaires, donc l'apport de tels antioxydants naturels peut donner un effet protecteur contre les maladies induites par les radicaux libres¹⁵⁰.

V-5-2-2-3-Excès en antioxydants

En plus de leur présence naturelle dans les aliments, la fortification, la supplémentation avec des composants isolés et la présence dans les aliments comme additifs alimentaires tels que l'hydroxyanisole butylé (BHA), l'hydroxytoluène butylé (BHT tert-butyl hydroquinone (TBHQ) et les gallates de propyle, d'octyle et de dodécyle (utilisés initialement pour protéger et préserver la qualité nutritionnelle et pour augmenter la durée de conservation des aliments transformés) constituent d'autres sources d'antioxydants¹⁴⁸.

Les antioxydants à fortes doses peuvent, agir comme prooxydants, et perturber l'équilibre rédox suite à leur potentiel interaction avec les ERO présents aux concentrations physiologiques requises pour un fonctionnement cellulaire optimal, entraînant un dysfonctionnement cellulaire¹⁴⁸. Il faut envisager la possibilité d'une relation en U entre l'état de la vitamine et le risque de mortalité¹⁵².

En diminuant les radicaux libres de notre organisme, nous pouvons interférer avec certains mécanismes de défense essentiels tels que l'apoptose, la phagocytose et la désintoxication. Par conséquent, il peut être dangereux d'interférer avec l'équilibre délicat entre le stress oxydatif et les antioxydants dans nos cellules. Les quantités d'antioxydants qui peuvent prêter la protection ne sont pas connus et diffèrent probablement entre les individus. Les antioxydants pourraient être bénéfiques chez les personnes atteintes d'un degré élevé des ERO soit endogènes ou exogènes, mais peuvent être nuisibles chez les personnes ayant un faible niveau des ERO endogènes (annexe 7). Une étude récente suggère que les suppléments antioxydants peuvent réduire la durée de vie des organismes. Une autre raison pourrait être que les défenses antioxydantes d'origine endogènes sont plus importantes pour les humains que les antioxydants alimentaires¹⁴⁸.

Les composés dans les aliments végétaux peuvent être considérés comme étant plus sûrs par rapport aux doses isolées et élevées, présentes dans les suppléments. Deux facteurs principaux semblent prédisposer aux activités bénéfiques des aliments végétaux : (1) la faible concentration générale d'éléments nutritifs et non nutritifs dans ces matrices alimentaires naturelles et (2) les actions additifs ou synergiques des profils de mélange complexes de phytochimiques et de nutriments¹⁴⁸.

Le BHT (butylhydroxytoluène) et le BHA (butylhydroxyanisole) sont les antioxydants chimiques les plus largement utilisés pour la prévention de l'oxydation des aliments, en particulier des acides gras. Aujourd'hui, les aliments presque tous transformés contiennent des antioxydants synthétiques incorporés, qui sont déclarés être inerte, bien que certaines études indiquent le contraire. Dans des essais sur les animaux le BHA et le BHT à des doses élevées présentent des propriétés cancérigènes et toxiques, résultant éventuellement de leurs propriétés prooxydatif¹⁴⁶. Il est intéressant que des fortes concentrations d'antioxydants comprenant le BHT et le BHA dans les produits alimentaires, puissent également augmenter l'altération des produits alimentaires, plutôt que les conserver en raison de leurs activités pro-oxydantes¹⁴⁸.

Ces hypothèses ont été renforcées par des résultats montrant que les animaux transgéniques qui surexpriment les systèmes enzymatiques antioxydants (par ex. SOD et GPx) présentent des anomalies de fonction, y compris la surexpression de certains gènes et certaines protéines¹⁴⁸.

V-5-2-2-4-Mécanisme d'action prooxydante des antioxydants

Des doses élevées de antioxydants peuvent être pro-oxydantes soit en présentant un comportement pro-oxydant direct, soit en interférant avec les doses normales des ERO requises pour le fonctionnement normal de la cellule¹⁴⁶.

Les antioxydants, qui sont des agents réducteurs, sont capables de réagir avec de l'oxygène moléculaire (par ex. L'acide ascorbique) et génèrent des radicaux superoxyde dans des conditions aérobies. La présence d'ions de métaux de cycle redox avec des antioxydants pourrait conduire à un effet synergique, entraînant la formation accrue de radicaux libres ou le soi-disant effet pro-oxydant. Par exemple, la vitamine C ou GSH a une activité antioxydante quand il réduit les substances oxydant comme le peroxyde d'hydrogène ; cependant, ils peuvent également réduire les ions métalliques qui conduisent à la production de radicaux libres par la réaction de Fenton¹⁵³.

V-5-2-2-5-Paramètres qui influencent l'action des antioxydants

L'absence d'activités bénéfiques d'antioxydants individuels et même d'effets toxiques s'explique par le comportement dépendant de la dose de composants, de la combinaison et / ou la durée et / ou la manière d'administrer des antioxydants, en outre, un composant antioxydant peut stipuler la présence d'un autre ou même bloquer son action, aussi l'état nutritionnel individuel ainsi que l'état de santé des participants peuvent être des facteurs déterminants impact sur l'équilibre entre les effets bénéfiques et néfastes de ces composés¹⁴⁸.

V-5-3-Rôle de l'alimentation dans l'hyperperméabilité intestinale

V-5-3-1-Définition

Une grande variété de substances exogènes colonise la lumière intestinale, telle que les microorganismes, les toxines et les antigènes. Sans une barrière intestinale intacte et correctement fonctionnelle, ces substances peuvent pénétrer dans les tissus sous le revêtement épithélial intestinal, diffuses dans le sang et les circulations lymphatiques et perturber l'homéostasie tissulaire. Cependant, il y a un système de barrière intestinale à multiples facettes efficaces avec des composants physiques, biochimiques et immunologiques qui empêchent l'entrée de la plupart des pathogènes. Ces composants se coordonnent entre eux pour éviter la translocation non contrôlée du contenu luminal dans le corps¹⁵⁴ (figure 30).

La perméabilité de l'épithélium intestinal dépend de la régulation du SI muqueux et de la jonction intercellulaire, qui est composée d'un réseau complexe de protéines dont l'interaction dicte sa compétence.

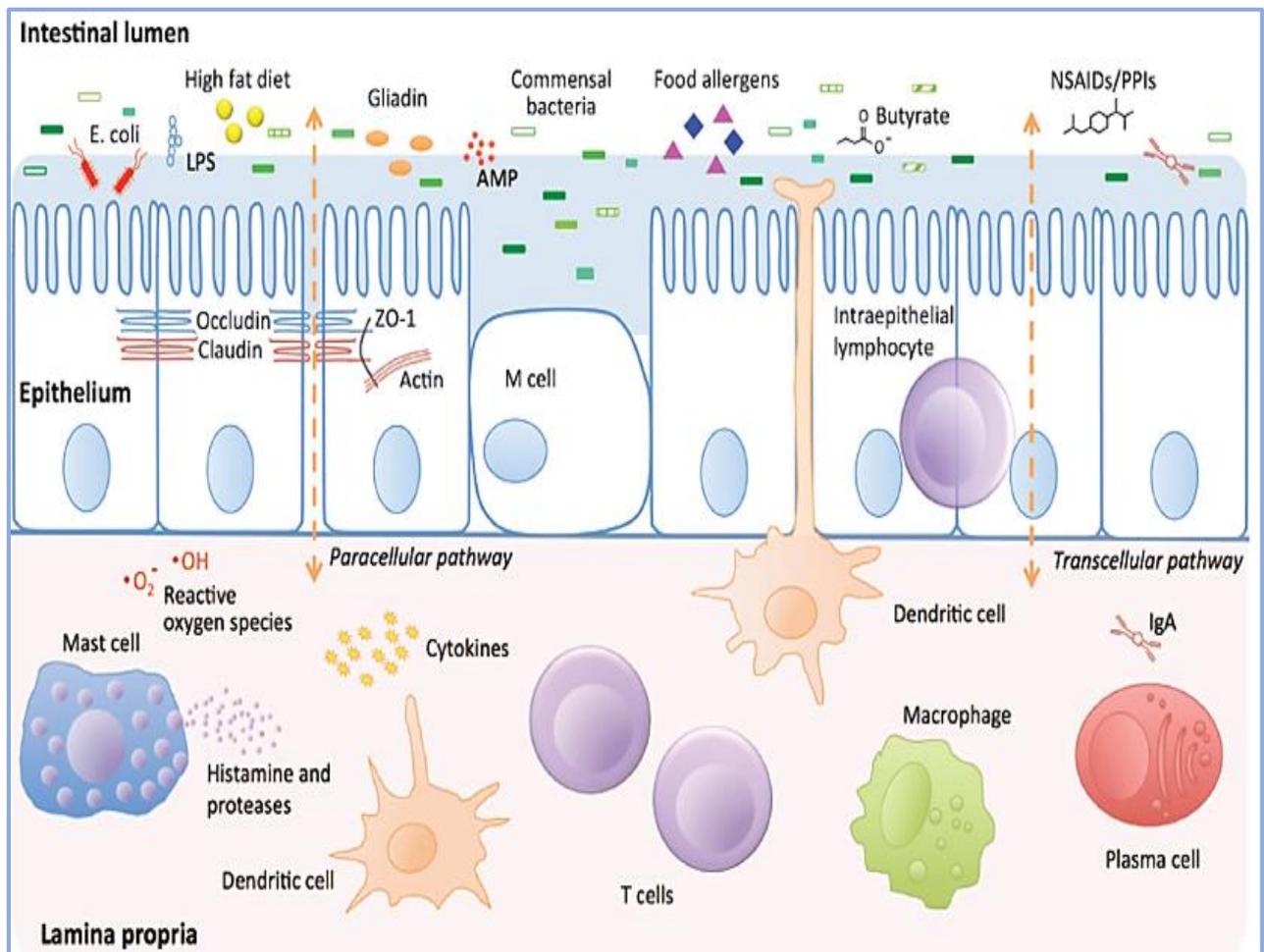


Figure 30 : Schéma de la barrière intestinale et les facteurs qui l'affectent¹⁵⁵.

Les zonulines, les occludines, les claudines et les molécules d'adhésion sont quelques exemples qui modulent le mouvement des fluides, des macromolécules et des leucocytes de la lumière intestinale vers la circulation sanguine et vice-versa. Il est maintenant évident que la jonction intercellulaire est une structure dynamique impliquée dans les processus de développement, physiologiques et pathologiques. Ils régulent le trafic de macromolécules entre l'environnement et l'hôte par un mécanisme de barrière. Ensemble avec le tissu lymphoïde associé à l'intestin et le réseau neuroendocrinien, la barrière épithéliale intestinale, avec ses jonctions intercellulaires, contrôle l'équilibre entre la tolérance et l'immunité aux antigènes du non soi¹⁵⁶.

Si des anomalies se produisent parmi ces facteurs, la perméabilité intestinale peut augmenter, ce qui est appelé l'hyperperméabilité intestinale, qui permet l'entrée d'antigènes extérieurs à partir de la lumière intestinale vers la circulation sanguine, ce qui peut favoriser des réponses immunitaires locales et systémiques. Des maladies multiples peuvent survenir ou être exacerbées en raison d'une hyperperméabilité intestinale, y compris des MAI comme les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque, l'hépatite auto-immune, DT1, SEP et LES¹⁵⁷.

V-5-3-2-Cause de l'hyperperméabilité intestinale

Une grande variété de perturbateurs de la barrière intestinale et / ou du microbiote intestinal peuvent potentiellement entraîner une translocation microbienne et inflammation subséquente aux niveaux locaux et systémiques. Ceux-ci comprennent l'alimentation, les infections, la consommation d'alcool, la dysbiose intestinale¹⁵⁷.

V-5-3-2-1-L'alimentation

A- Régime de style occidental

L'effet du régime alimentaire sur la perméabilité intestinale dépend de facteurs individuels tels que la susceptibilité génétique de l'hôte, et aussi du microbiote intestinal (figure 31). Des substances nutritives et des ingrédients alimentaires ont été rapportés pour contribuer au maintien ou aux changements de microbiote et la fonction de la barrière intestinale¹⁵⁸.

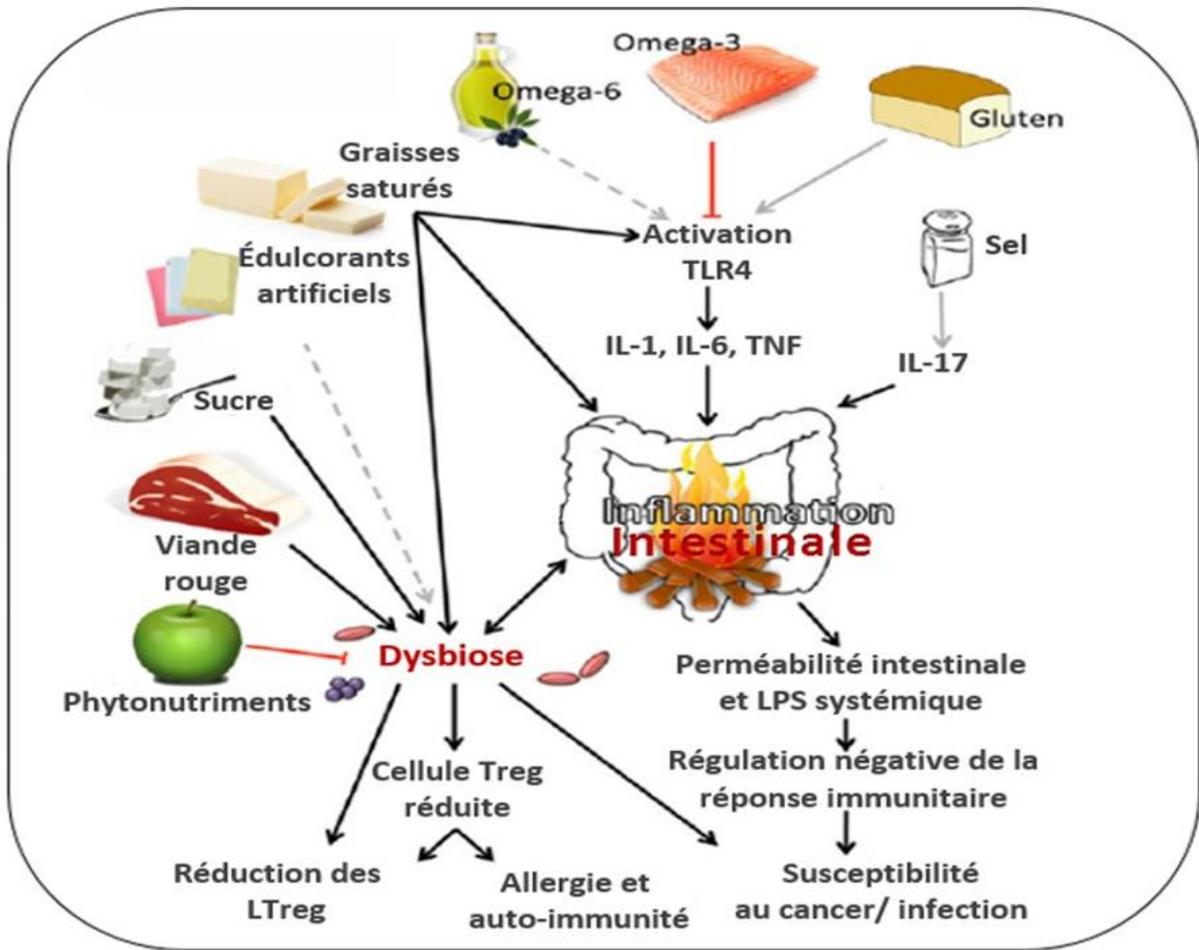


Figure 31 : Aperçu des mécanismes par lesquels les macro-composants du régime moderne modifiant la susceptibilité à l'auto-immunité¹⁵⁹.

Une consommation d'un régime à faible teneur en fibres a révélé l'expansion de bactéries dégradantes du mucus, y compris *Akkermansia muciniphila* et *Bacteroides caccae*. En conséquence, l'épaisseur du mucus diminue de manière significative chez les souris nourries de régimes déficients en fibres. La diminution du mucus et l'altération de la fonction de la barrière intestinale conduisent à

une plus grande susceptibilité à certains pathogènes. De plus, un régime riche en matières grasses saturées a considérablement diminué le *Lactobacillus* et augmente *Oscillibacter*, et ces changements ont été corrélés avec une perméabilité significativement accrue dans le côlon proximal. En outre, des études ont révélé que l'abondance du genre *Oscillospira* était corrélée négativement avec l'expression de l'ARNm de la protéine ZO-1 de la jonction serrée¹⁵⁷.

Un certain nombre d'études sur les animaux ont étudiés les effets des régimes riches en matières grasses sur la composition du microbiote et la perméabilité intestinale. Constamment, les régimes riches en calories et en matières grasses ont augmenté la perméabilité intestinale. Le régime de style occidental, a induit des changements similaires ou même plus prononcés¹⁵⁸ (figure 32).

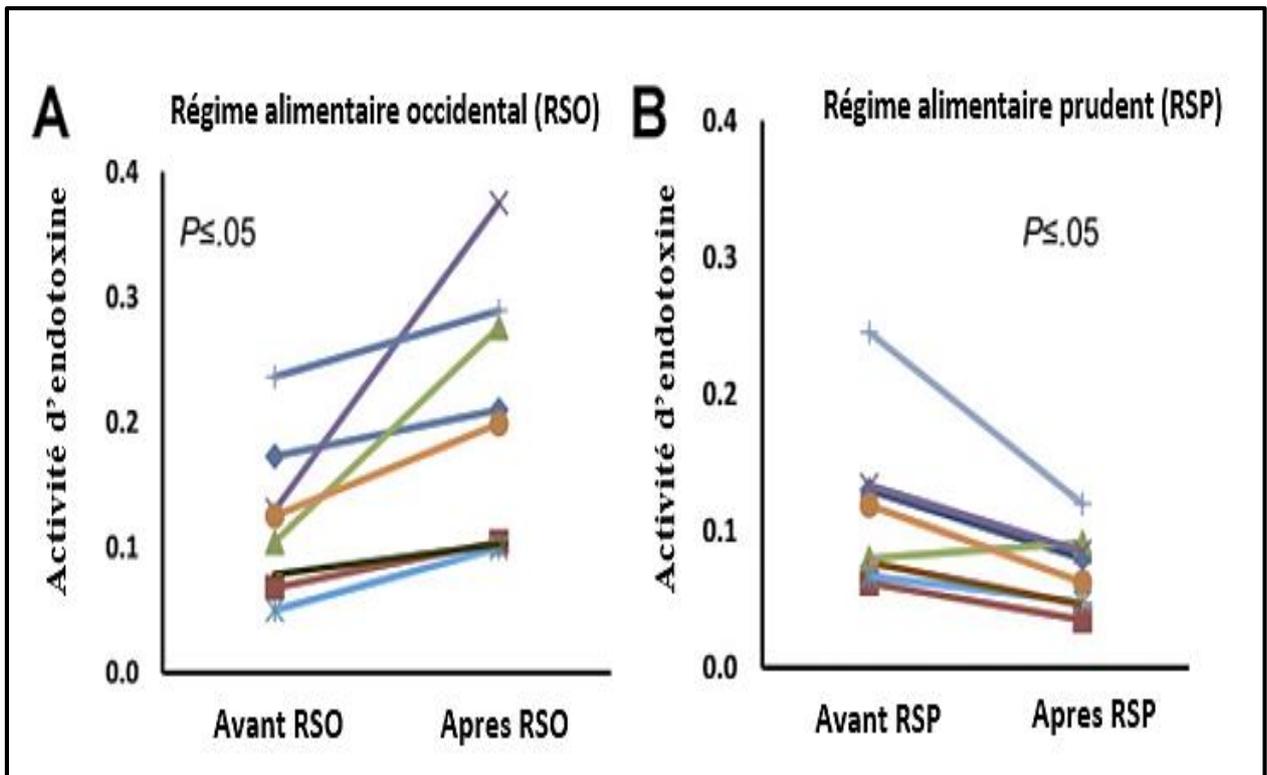


Figure 32 : Taux sérique d'activité endotoxinique dans le sérum de 8 sujets avec un régime de style occidental (RSO) et régime de style prudent (RSP)¹⁶⁰.

En outre, parmi les sucres alimentaires, le fructose (annexe 5) joue un rôle particulier en ce qui concerne la barrière intestinale. En utilisant des souris mutantes en TLR-4, il a été montré que le début de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) induit par le fructose est associé à une prolifération bactérienne et perméabilité intestinale accrue. Récemment, il a été également montré dans un modèle d'alimentation des souris que la consommation chronique de 30% de solution de fructose pendant huit semaines était associée à la perte des protéines de jonction étroites occludin et ZO-1 dans le duodénum et une augmentation ultérieure de l'endotoxine bactérienne dans la veine porte¹⁵⁸.

B- Les additifs alimentaires

Le glucose, les émulsifiants, les solvants organiques, les transglutaminases et les nanoparticules sont de plus en plus utilisés par les industries (annexe 5) pour améliorer les qualités de l'alimentation (figure 33). Cependant, tous ces additifs alimentaires augmentent la perméabilité intestinale en provoquant le transfert de la jonction serrée paracellulaire. L'hypothèse selon laquelle les additifs alimentaires industriels couramment utilisés abrogent la fonction de barrière épithéliale humaine, augmentant ainsi la perméabilité intestinale à travers l'ouverture de la jonction serrée, entraînant l'entrée d'antigènes immunogènes étrangers et l'activation de la cascade auto-immune¹⁵⁶.

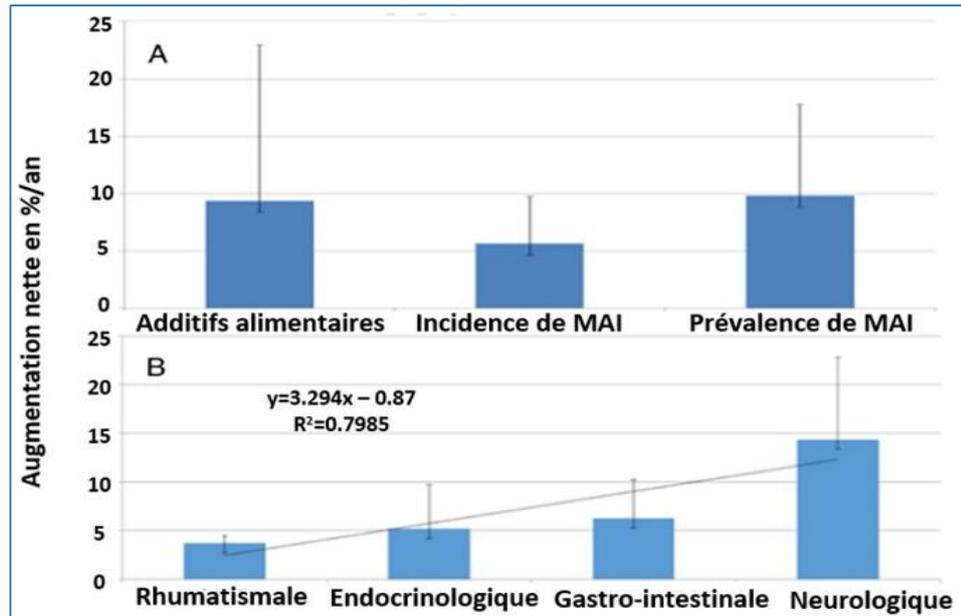


Figure 33 : A. L'augmentation moyenne nette, en pourcentage par année de l'utilisation d'additifs alimentaires industriels et des incidences et des prévalences des MAI. B. L'augmentation en % des différentes classes des MAI¹⁵⁶.

C- Les vitamines

La vitamine A et ses dérivés régulent la croissance et la différenciation des cellules intestinales, tandis que la carence en vitamine A est associée à une susceptibilité accrue à l'infection chez les modèles humains et animaux. Le régime déficient en vitamine A provoque dans quelques semaines des altérations dans les bactéries commensales et entrave la barrière intestinale en modifiant la dynamique des mucines et l'expression de molécules de défense telle que MUC2 et la défensive 6. La carence en vitamine A est associée à une diminution de la taille des villosités intestinales et à une diminution de l'activité des dissaccharides conduisant à une lésion intestinale plus sévère dans l'entérite expérimentale. Les enquêtes transversales sur les enfants présentant des taux bas en vitamine A ont montrés que les concentrations sériques de rétinol sont inversement corrélées avec la perméabilité intestinale.

Outre la vitamine A, la vitamine D semble jouer un rôle pour la barrière intestinale. La carence en vitamine D, caractéristique des MICI, est corrélée à la gravité de la maladie. Les expériences dans les souris knock-out de récepteurs de vitamine D ont montrés que la carence en vitamine D pourrait compromettre la barrière, entraînant une susceptibilité accrue aux lésions des muqueuses et un risque accru de MICI¹⁵⁸.

D-La glycation des protéines

La glycation non enzymatique se produit dans une série de conditions, dont la plus connue est la température élevée. La combinaison de températures élevées dans la conservation industrielle des aliments, l'arômatization et la cuisine quotidienne à la maison avec une utilisation accrue des sucres a conduit les chercheurs à étudier le contenu des produits finaux à glycation avancée et des lipides glycés dans les aliments modernes et étudier leur nocivité possible. Les AGE les plus connus sont la carboxyméthyllysine (CML) et la pentosidine. Cependant, les lipides sont également soumis à une glycation et représentent un composant important des régimes riches en matières grasses. Des réactions chimiques diverses au cours de ce processus génèrent des radicaux libres. Une fois formées, les AGE induisent une inflammation, ce qui peut encore exacerber l'hyperperméabilité intestinale. La formation des produits de glycation est fortement accélérée en cuisinant à des températures modérées ou élevées. La teneur en AGE dépend de la méthode de cuisson parce que le gril et la friture génèrent des composés plus glycés que la torréfaction et la moindre quantité de composés glycés est générée par ébullition¹⁶¹.

V-5-3-2-2-Dysbiose

Certains microbiotes, produits bactériens et métabolites affectent la fonction de la barrière intestinale et sont responsables de la rupture de l'homéostasie tissulaire. Quand il y a une hyperperméabilité intestinale, les bactéries commensales de lumière intestinale, ainsi que leurs produits, sont en mesure d'échapper à la lumière de l'intestin, ce qui peut induire une inflammation et causer des dommages des tissus systémiques s'ils vont passer dans la circulation périphérique. Plusieurs états pathologiques ont été associés à la dysbiose intestinal, le dysfonctionnement de la barrière intestinale et la translocation bactérienne. Ceux-ci comprennent la maladie d'Alzheimer, cancer, et de multiples MAI¹⁵⁷.

Les données provenant des études sur les animaux axéniques suggèrent que le développement et la fonction de la barrière intestinale dépendent du microbiote. Dans les animaux axéniques, en raison du manque de stimulations bactériennes, l'épaisseur des couches de mucus est extrêmement réduite¹⁵⁷.

V-5-3-2-3-Bisphénol A

Le Bisphénol A (BPA) est largement utilisé dans la fabrication industrielle des récipients en plastique, tels que certains biberons, et dans les revêtements intérieurs de boîtes de conserve pour aliments ou canettes de boissons. Il est capable de s'extraire de ces plastiques et résines, spontanément et à très faibles doses, et plus largement lorsque ces derniers sont chauffés. Or, le BPA est un leurre hormonal, capable de mimer l'effet des œstrogènes essentiels au développement du cerveau et du système cardiovasculaire.

Pour la première fois, une équipe de chercheurs de l'Inra de Toulouse vient de démontrer chez le rat que l'exposition au Bisphénol A a des conséquences sur la perméabilité intestinale. L'exposition pré et post-natale au BPA pourrait freiner le développement des défenses immunitaires intestinales, altérant ainsi leur capacité à reconnaître plus tard des substances potentiellement nocives pour l'organisme. Ces effets ont essentiellement été observés dans la descendance femelle, naturellement plus sensible aux effets des œstrogènes que les mâles¹⁶².

V-5-3-3-L'hyperperméabilité intestinale et maladies auto-immunes

La rupture de la barrière intestinale serait à l'origine des troubles auto-immuns par la mise en relation d'un environnement perturbateur avec des gènes prédisposant. En cas d'hyperperméabilité de la barrière intestinale, une entrée massive de molécules provenant d'aliments mal digérés ou de substances xénobiotiques issues de l'alimentation ou de prises médicamenteuses peut déclencher, selon le terrain génétique, des troubles auto-immuns intestinaux et extra-intestinaux affectant la peau, les articulations, les tendons, les muscles, la thyroïde, les poumons, le système nerveux...¹⁶².

V-5-3-4-Les mécanismes d'induction de l'auto-immunité suite à une hyperperméabilité intestinal

- Mimétisme moléculaire entre les ingrédients alimentaires et l'antigène autonome de barrière intestinale.
- Changement d'immunogénicité suite à une transformation industrielle des nutriments ou la digestion, exposant des néo-épitopes à la barrière intestinale.
- La composition alimentaire modifie le microbiote luminal. La composition typique de microbiote anormale est attribuée à une MAI spécifique et les infections sont un facteur majeur de la perméabilité accrue de la jonction serrée.
- Des études récentes ont révélé que les nutriments et leurs métabolites exercent une influence importante sur l'épigénome, car ils servent de substrats et / ou de coenzymes pour les enzymes modifiant l'épigénétique. Les multiples gènes impliqués dans la régulation de la jonction serrée pourraient être affectés par une conversation transversale en éléments nutritifs et épigénétiques.
- L'hypothèse de l'haptène propose que certains produits chimiques réagissent avec les auto-composants du corps pour générer de nouvelles molécules antigéniques. Les additifs alimentaires peuvent se combiner aux protéines de la jonction serrée.
- Les altérations de la barrière intestinale peuvent faciliter le passage des toxines d'origine bactérienne et déclencher de fortes réponses immunitaires¹⁵⁶.

V-6- Rôle des médicaments dans l'apparition des MAI

V-6-1-Introduction

De toutes les expositions environnementales non infectieuses⁶³ et d'une origine chimique¹⁶³ associées à l'auto-immunité, les médicaments sont les plus reconnus et le plus souvent signalés⁶³. Il est estimé que 3 à 25 % des effets secondaires des médicaments sont consécutifs à un dérèglement de la réponse immunitaire¹⁶⁴. À ce jour, plus de 100 médicaments couvrant plus de dix catégories de médicaments ont été associés à une auto-immunité induite par un médicament².

V-6-2-Médicament et auto-immunité

La plupart des médicaments sont de petites molécules (la majorité étant inférieure à 1000 Da) et ne sont pas elles-mêmes immunogènes. Ces molécules peuvent se lier aux protéines et devenir immunogènes, un processus appelé haptonisation. Dans les réactions allergiques aux médicaments, l'antigène cible est le médicament ou le médicament haptonisé. Cependant, le médicament peut provoquer une réponse immunitaire à soi-même, ce qui entraîne la production d'autoanticorps¹⁶⁵ (figure 34).

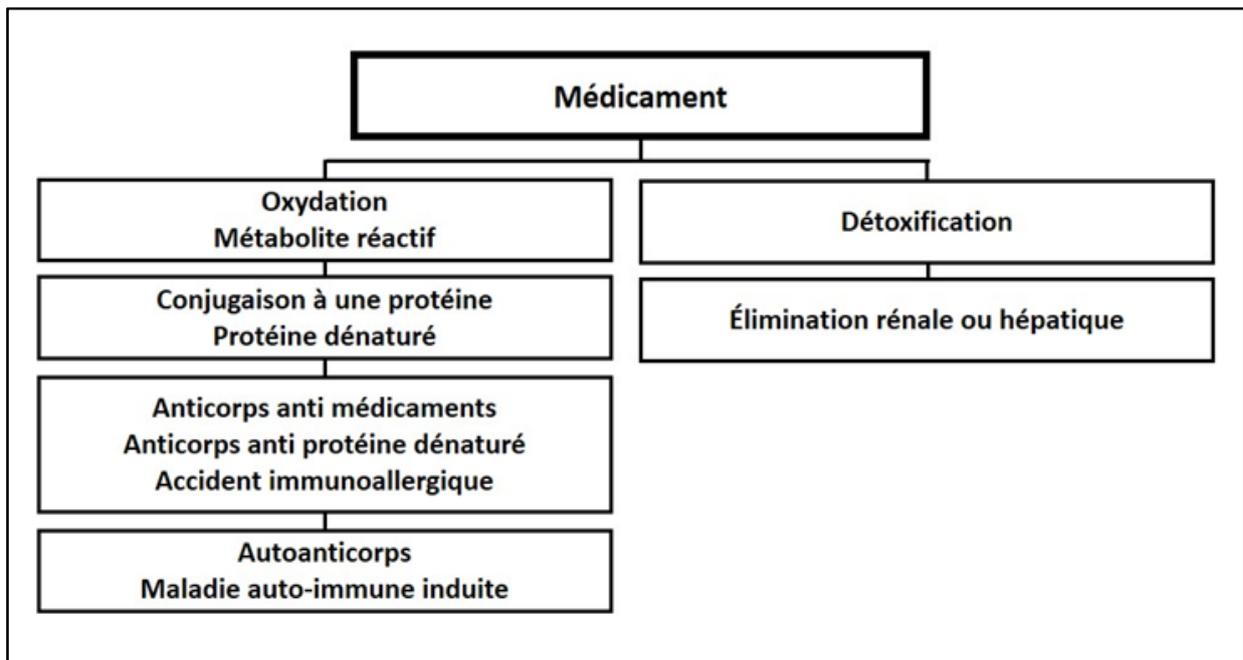


Figure 34 : Anticorps anti médicaments et autoanticorps induits par conjugaison à une protéine d'un métabolite réactif du médicament¹⁶⁶.

V-6-3-Mécanismes d'induction de l'auto-immunité

V-6-3-1-Rupture de tolérance périphérique

V-6-3-1-1-Formation d'un néoantigène

La liaison du médicament avec une protéine du soi aboutit à la formation d'un couple haptène-carrier ou d'une molécule du soi modifiée, structure dans les deux cas reconnue par un LT spécifique autoreactif dirigé contre la molécule du soi qui sert de ligand. Compte tenu de son rôle primordial dans le métabolisme des médicaments, peu d'accidents d'auto-immunisation ont le foie pour cible. Chez

l'homme, on peut citer l'acide tiénique capable de se fixer à l'isoenzyme 2C9 du CYP450 qui participe à sa conversion en métabolite actif, et l'hépatite auto-immune de type 2 induite par ce médicament avec des autoanticorps dirigés contre cette enzyme (anti-LKM ou liver-kidney microsome). La même réaction est en jeu pour l'halothane et la dihydralazine avec des anticorps respectivement dirigés contre les isoenzymes CYP2E1 et CYP1A2 qui transforment le prohapène en haptène¹⁶⁴.

V-6-3-1-2-Exposition d'antigènes cryptiques

La deuxième hypothèse repose sur le caractère cytolytique de certains médicaments, avec libération induite de produits intracellulaires normalement exclus du champ de la réponse immunitaire. Les métabolites actifs générés par les PNN pour la procainamide, la clozapine, l'amiodarone, la carbamazépine, la chlorpromazine, l'hydralazine, l'isoniazide, le propylthiouracile, la quinidine et les sulfonamides sont ainsi capables aux doses pharmacologiques d'entraîner l'apoptose cellulaire. Cette cytotoxicité peut interférer avec le processus normal de dégradation et de clairance des produits du catabolisme cellulaire. De même, parmi les agents bloquants du TNF α les anticorps monoclonaux totalement humanisés et de classe IgG4 ne fixant pas le complément sont ceux qui ont le plus faible potentiel inducteur d'ANA. La génération d'agrégats permettrait l'exposition d'antigènes cryptiques du sol et serait alors le facteur de rupture de tolérance¹⁶⁴.

V-6-3-1-3-Inhibition de la méthylation de l'ADN

Les méthyltransférases assurent la méthylation de l'ADN en position 5 de la cytosine d'un dinucléotide CG, certaines de novo, d'autres en maintenance. Cette méthylation est un élément fondamental de la régulation de l'expression génique : la transcription d'un gène nécessite que sa séquence promotrice soit hypométhylée. À l'inverse, la méthylation de ces séquences est inhibitrice. Dans des cultures à court terme de lignées T, l'exposition à la 5-azacytidine (5azaC), analogue de la cytosine qui bloque les méthyltransférases, l'hypométhylation obtenue dans les séquences alu des régions promotrices aboutit à la surexpression d'un certain nombre de gènes : ceux de cytokines comme l'interleukine-4 ou l'interféron gamma, de la perforine, du CD70, molécule costimulatrice interagissant avec le CD27, et de l'intégrine β 2 LFA-1 (leukocyte function-associated antigen 1)¹⁶⁴.

V-6-3-1-4-Défaut d'apoptose

Un défaut d'apoptose peut être responsable d'une surproduction de débris nucléaires incomplètement éliminés, principalement de nucléosomes particulièrement immunogéniques. Des modèles murins existent qui valident cette hypothèse (souris déficientes en FasL, souris déficientes en C1 q). Ce pourrait être une explication des lupus induits par la minocycline. C'est principalement dans son indication dermatologique (acné avec un traitement de longue durée) que surviennent soit une maladie sérique, soit un syndrome pseudo-lupique, soit une hépatite auto-immune ou une vascularite. Il est prouvé que la minocycline est un antiapoptique qui agit sur les deux voies de l'apoptose, celle induite par les récepteurs membranaires de mort cellulaire et celle dépendante des mitochondries¹⁶⁴.

V-6-3-1-5-Mimétisme moléculaire

Un mécanisme alternatif pour le développement d'autoanticorps est basé sur le concept de réactivité croisée. Dans ce cas, la production des anticorps contre le soi se produit parce que le déterminant antigénique d'un médicament ou d'un médicament haptonisé est similaire dans une structure secondaire et tertiaire à une protéine du soi¹⁶⁵.

V-6-3-1-6-Dysbiose

Les antibiotiques sont des armes précieuses pour lutter contre les maladies infectieuses. De nombreuses études ont confirmé que les antibiotiques ont un impact énorme sur la composition et la fonctionnalité du microbiote humain¹⁶⁷ (figure35). L'administration même brève d'antibiotiques provoque une diminution rapide de la richesse et de la diversité du microbiote, dont la résilience varie d'un sujet à l'autre¹⁶⁸ et dépend de la gravité, du type et de la fréquence de la perturbation¹⁶⁹ qui peut être incomplète à long terme¹⁶⁸. Leur utilisation à court terme, en particulier dans les 2 premières années de l'enfance peut donc conduire à des changements durables du microbiote intestinal et, par conséquent à une altération de l'interaction avec l'hôte¹⁶⁹. L'étude du microbiote intestinal a dévoilé le rôle fondamental qu'il joue dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine de façon plus générale, comme un véritable « organe caché »¹⁷⁰.

Il est possible que les altérations du développement ou de la composition du microbiote (connu sous le nom de dysbiose) perturbent l'association entre le microbiote et le SI humain, conduisant finalement à l'altération des réponses immunitaires qui peuvent causer divers troubles inflammatoires humains¹⁷¹.

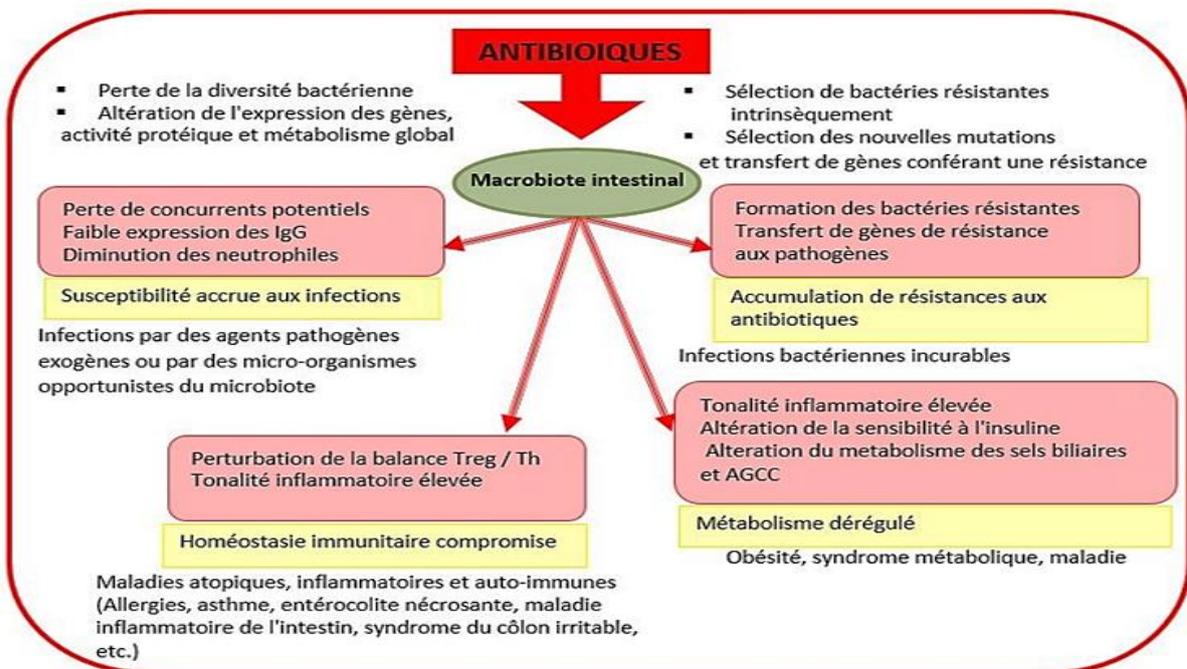


Figure 35 : Les effets des antibiotiques sur le microbiote et les problèmes de santé associés¹⁷².

Le microbiote humain joue vraisemblablement un rôle majeur dans la santé, d'une part via une influence directe, et d'autre part par le biais d'une interaction avec d'autres facteurs tels que la génétique,

l'alimentation, le mode de vie, les soins médicaux, l'hygiène et des facteurs environnementaux¹⁷³ (figure 36). Les antibiotiques sont les principaux agents favorisant la dysbiose¹⁷⁴ (tableau XVIII).

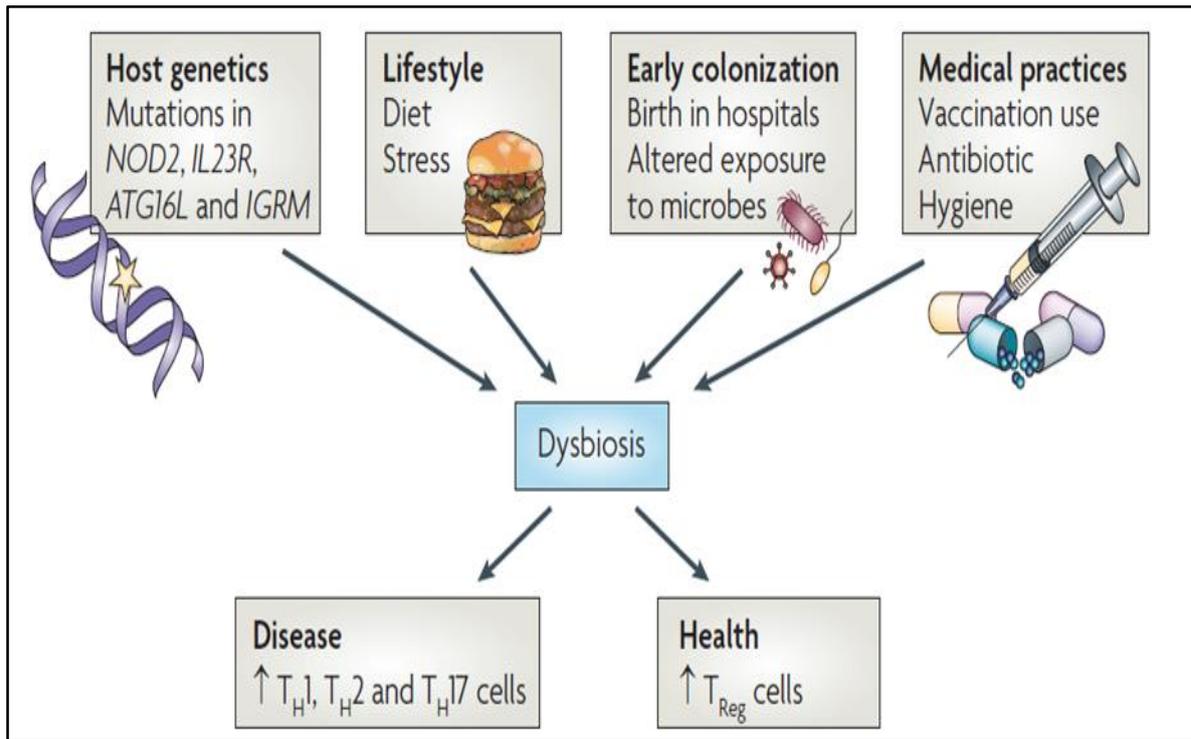


Figure 36 : Des causes proposées favorisant la dysbiose ¹⁷¹.

Généralement l'équilibre entre les LT rég et les LTh17, seraient largement influencés par la composition de la flore intestinale¹⁷⁵. Il a récemment été montré que certaines bactéries stimulent particulièrement les populations Th17 intestinales alors que d'autres stimulent les Treg par l'intermédiaire des acides gras à chaînes courtes qu'elles produisent¹⁷⁰. Il a été démontré que la dysbiose peut entraîner une carence en T_{reg} et une augmentation de Th17 pro-inflammatoire¹⁷⁶. La dysbiose favorise aussi la prolifération de bactéries pathogènes invasives et la translocation bactérienne à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques. Ces deux phénomènes participent au processus de l'hyperperméabilité intestinale qui est le prérequis à l'activation de la réponse immunitaire¹⁷⁷.

La dysbiose est un état dans lequel le microbiote produit des effets nocifs via : des changements qualitatifs et quantitatifs dans la flore intestinale elle-même ; changements dans leurs activités métaboliques ; et des changements dans leur distribution locale. Le dosage et la durée d'administration d'un antibiotique détermineront également l'ampleur de l'impact sur la flore intestinale (figure 37). En général, plus le dosage et la durée d'administration sont élevés plus l'impact est important sur la microflore¹⁷⁸. De façon directe, l'utilisation d'antibiotiques peut altérer la composition de la microflore à la fois par des effets suppressifs généraux et spécifiques, l'effet net étant un changement radical du profil de composition favorable à la microflore pathogène. Ce sont ces bactéries pathogènes qui peuvent être responsables des symptômes de la maladie¹⁷⁹.

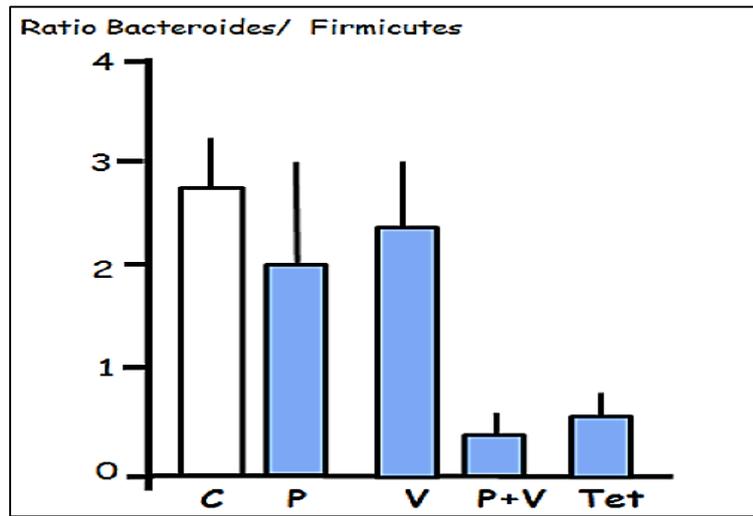


Figure 37 : Perturbation du microbiote par augmentation des firmicutes chez des souris traitées 50 jours par des antibiotiques à faibles doses¹⁸⁰.

Un deuxième mécanisme indirect peut être que la composition de la microflore normale est modifiée, le processus normal de tolérance qui fait partie intégrante du développement du système immunitaire muqueux vers les bactéries commensales est perturbé¹⁷.

Tableau XVIII : Impact de différentes classes d'antibiotiques sur la microflore intestinale et l'immunité¹⁶⁹.

	<u>Changements dans la composition microbienne</u>			<u>Émergence de bactéries résistantes aux médicaments</u>		<u>Effets sur l'immunité Intestinal</u>
	Gram+	entérobactérie	Anaérobies	Gram+	entérobactérie	
Ceftriaxone	↑	↓↓	-	-/↑	↑	sIgA ↓
Amoxicilline± BLI	↑	↑	-	-	-	APC ↓ AMP ↓
Ciprofloxacine	-	↓↓	-	-	↑	AMP ↓
Metronidazole	-	-	-	-	-	AMP ↑
Metronidazole+ clarithromycine	↓	↑	↓	↑	↑	AMP ↓* IIC ↓
Vancomycine	↓/↑	-	↓	↑	↑	AMP ↓* ILF ↓

↓: Réduction; ↓↓:Forte réduction; ↑:Augmentation; ↑↑:Forte augmentation; -:pas de modification ; ↓/↑:rapport contradictoire; ?: pas de rapport; *: En combinaison avec d'autres substances antimicrobiennes.

V-6-3-2-Rupture de tolérance centrale

Le médicament peut ne pas ressembler à l'antigène auquel l'autoanticorps est dirigé. Mais le médicament peut en quelque sorte affecter les mécanismes par lesquels nous développons la tolérance. Parfois, le médicament doit être métabolisé pour qu'il exerce un tel effet. Le médicament peut interagir avec des LT dans le thymus, en altérant la tolérance centrale ou, alternativement, peut agir de manière

périphérique. Le même médicament peut agir sur différents sites et peut comporter plus d'un mécanisme d'action pour inhiber la tolérance¹⁶⁵.

Une action directe du xénobiotique à l'étape de la sélection positive thymique est suggérée par un modèle murin dans lequel l'injection intrathymique directe de PAHA (the reactive procainamide metabolite procainamide hydroxylamine) à de jeunes souris aboutit à la formation d'autoanticorps anti-chromatine, en tout point comparables à ceux observés chez l'homme en cas de lupus induit par la procainamide. Dans ce modèle, les anomalies sont observées après transfert des LT des souris malades aux souris saines. L'exportation en périphérie à partir du thymus de tels LT autoreactifs se traduit par la mise en évidence de TRECs (TCR rearrangement excision circles) qui sont la traduction d'un réarrangement récent du TCR. Le taux de TRECs est corrélé à celui des anticorps anti-chromatine, argument fort en faveur d'une rupture de tolérance centrale induite par le médicament¹⁶⁴.

V-6-4-Exemples de MAI induites par médicament

V-6-4-1-Lupus érythémateux systémique

L'apparition de MAI suite à l'exposition à de nombreux agents pharmaceutiques communs est un phénomène bien caractéristique⁸³ (annexe 8), par exemple les syndromes liés aux médicaments les plus connus sont les troubles liés au lupus⁶³. Une large liste de médicaments a été démontrée pour induire une maladie de type LES¹⁶³ (près de 100 médicaments)¹⁶⁵ et cette liste continue de croître à mesure que de nouvelles thérapeutiques sont introduites¹⁶³, mais ceux qui ont une relation bien définie comprennent la chlorpromazine, l'hydralazine, l'isoniazide, la méthyl dopa, la minocycline, le procainamide et la quinidine¹⁶⁵. Il convient de souligner que de tels syndromes de type lupus deviennent réversibles lorsque les médicaments sont interrompus⁸³.

L'hydralazine et le procainamide inhibent la méthylation de l'ADN des LT. La méthylation de l'ADN est un événement post-synthétique, et pendant la mitose, les motifs de méthylation sont répliqués par l'ADN méthyltransférase (DMT). Le procainamide est un inhibiteur compétitif du DMT, alors que l'hydralazine inhibe la signalisation de la voie kinase régulée par le signal extracellulaire qui démunie de l'expression et de l'activité du DMT¹⁸¹.

Les médicaments ont également été impliqués dans d'autres maladies auto-immunes, y compris la polyarthrite rhumatoïde, la polymyosite, la dermatomyosite, la myasthénie de gravis, le pemphigus, la pemphigoïde, la glomérulonéphrite membranaire, l'hépatite auto-immune, la thyroïdite auto-immune, l'anémie hémolytique auto-immune, le syndrome de Sjogren et la sclérodermie¹⁸².

L'auto-immunité induite par médicament peut être dépendante de la dose selon le type de médicament¹⁶⁵(annexe 9). Elle se produit généralement à des doses plus élevées et elle est également en corrélation positive avec la dose cumulative de médicaments, l'identification de la dose seuil pour développer une auto-immunité est difficile en raison de facteurs de confusion tels que la susceptibilité génétique et l'état de santé général des patients¹⁸².

V-6-4-2-Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)

Les MICI résultent d'une réponse immunitaire dérégulée vis-à-vis du microbiote intestinal chez des sujets génétiquement prédisposés. Il y a de plus en plus d'arguments en faveur d'un rôle clé du microbiote dans l'homéostasie immunologique de l'intestin normal et dans la pathogénie des MICI : arguments cliniques, arguments expérimentaux, arguments génétiques, arguments sérologiques¹⁸³.

Des preuves démontrent que les antibiotiques peuvent avoir un impact sur la survenue d'inflammation intestinale ainsi que d'augmenter le risque de développer une MICI chez les enfants et les adultes ce qui indique des effets à long terme après un traitement par des antibiotiques¹⁸⁴ (figure 38). La dysbiose est un élément clé dans la physiopathologie des MICI¹⁷⁰.

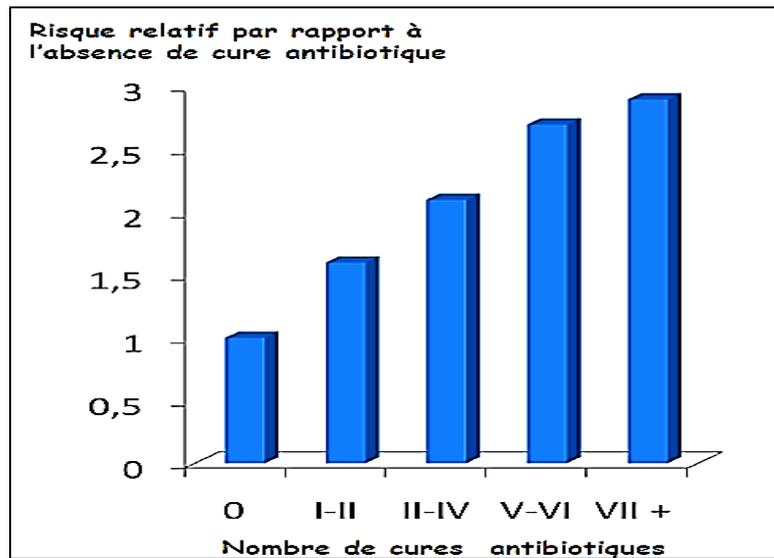


Figure 38 : Le risque de maladies inflammatoires du tube digestif en fonction du nombre de cures d'antibiotiques ¹⁸⁵.

V-6-4-3-La maladie cœliaque

Le microbiote intestinal influence le développement du SI intestinal, l'établissement de la tolérance orale et la fonction de la barrière intestinale⁷³. L'activation des récepteurs Toll-like (TLR) par les signaux fournis par bactéries (c'est-à-dire patrons moléculaires associés aux agents pathogènes tels que le lipopolysaccharide bactérien et le peptidoglycane) induit la prolifération des cellules épithéliales, et favorise la maintenance des jonctions serrées. Une diversité appropriée de microbiote et une efficacité de la barrière intestinale sont essentielles pour l'homéostasie immunitaire. La dysbiose ou l'altération de la barrière intestinale est liée à de nombreux états pathologiques, y compris des maladies inflammatoires chroniques telles que l'obésité, les allergies alimentaires, les MICI et la maladie cœliaque. L'augmentation de la perméabilité intestinale, ainsi que la sous expression des protéines de jonction serrée ZO-1 et occludine ont été observées chez des sujets asymptomatiques présentant un risque accru de maladie cœliaque. Cela suggère que le début de la maladie peut être précédé d'une barrière intestinale altérée, ce qui conduit à la translocation de protéines de gluten et à une réponse immunitaire chronique médiée par LT¹⁸⁶ (annexe 10).

V-7-Rôle des vaccins dans l'apparition des MAI

V-7-1-Introduction

Au cours des deux derniers siècles, les vaccins ont été utilisés comme un outil essentiel dans la lutte contre les maladies infectieuses et ont réussi à améliorer la santé publique et à éradiquer ou à minimiser l'étendue de plusieurs maladies à travers le monde. La relation entre les vaccins et l'auto-immunité est bidirectionnelle. D'une part, les vaccins empêchent les maladies infectieuses, empêchant ainsi le développement de MAI qui sont chez certaines personnes déclenchées par des infections. D'autre part, de nombreux rapports décrivant l'auto-immunité post-vaccinale suggèrent fortement que les vaccins peuvent en effet déclencher une auto-immunité¹⁸⁷. Il s'agit le plus souvent d'une simple relation temporelle sans démonstration d'un facteur causal¹⁸⁸.

Les MAI définies qui peuvent se produire après les vaccinations comprennent l'arthrite, le lupus érythémateux systémique, le diabète sucré, la thrombocytopénie, la vascularite, la dermatomyosite, le syndrome de Guillain-Barré et les troubles démyélinisants¹⁸⁷.

V-7-2-Mécanismes d'induction de l'auto-immunité

Il est intéressant de noter qu'une formulation de vaccin typique contient tous les composants nécessaires à l'induction d'une MAI¹⁸⁹. L'auto-immunité peut être déclenché ou renforcé par le contenu immunogène du vaccin, ainsi que les adjuvants, qui sont utilisés pour augmenter la réaction immunitaire contre l'immunogène¹⁸⁷.

V-7-2-1-Auto-immunité induite par des antigènes

Un vaccin peut induire une auto-immunité via deux mécanismes :

V-7-2-1-1-Mimétisme moléculaire

V-7-2-1-2-Effet adjuvant¹⁹⁰

Les mêmes mécanismes qui agissent dans l'invasion infectieuse de l'hôte s'appliquent également à la réponse de l'hôte à la vaccination. Selon ces principes, un vaccin tué serait moins susceptible qu'un vaccin vivant atténué d'activer la réponse immunitaire innée. Ainsi, il pourrait y avoir un risque, à la suite d'une vaccination vivante atténuée de développer une MAI ou des symptômes auto-immuns d'un même mécanisme utilisé par les infections⁹⁰.

V-7-2-2-Autoimmunité induite par des adjuvants

Sans adjuvant de nombreuses molécules étrangères au soi sont peu ou pas immunogènes, l'obtention d'un anticorps spécifique après l'inoculation d'un antigène à un organisme vertébré, nécessite un adjuvant pour améliorer la réponse immune par la stimulation des mécanismes de l'immunité innée qui ont pour rôle d'activer les cellules qui produisent la réponse immune acquise adaptative¹⁹¹ (figure 39).

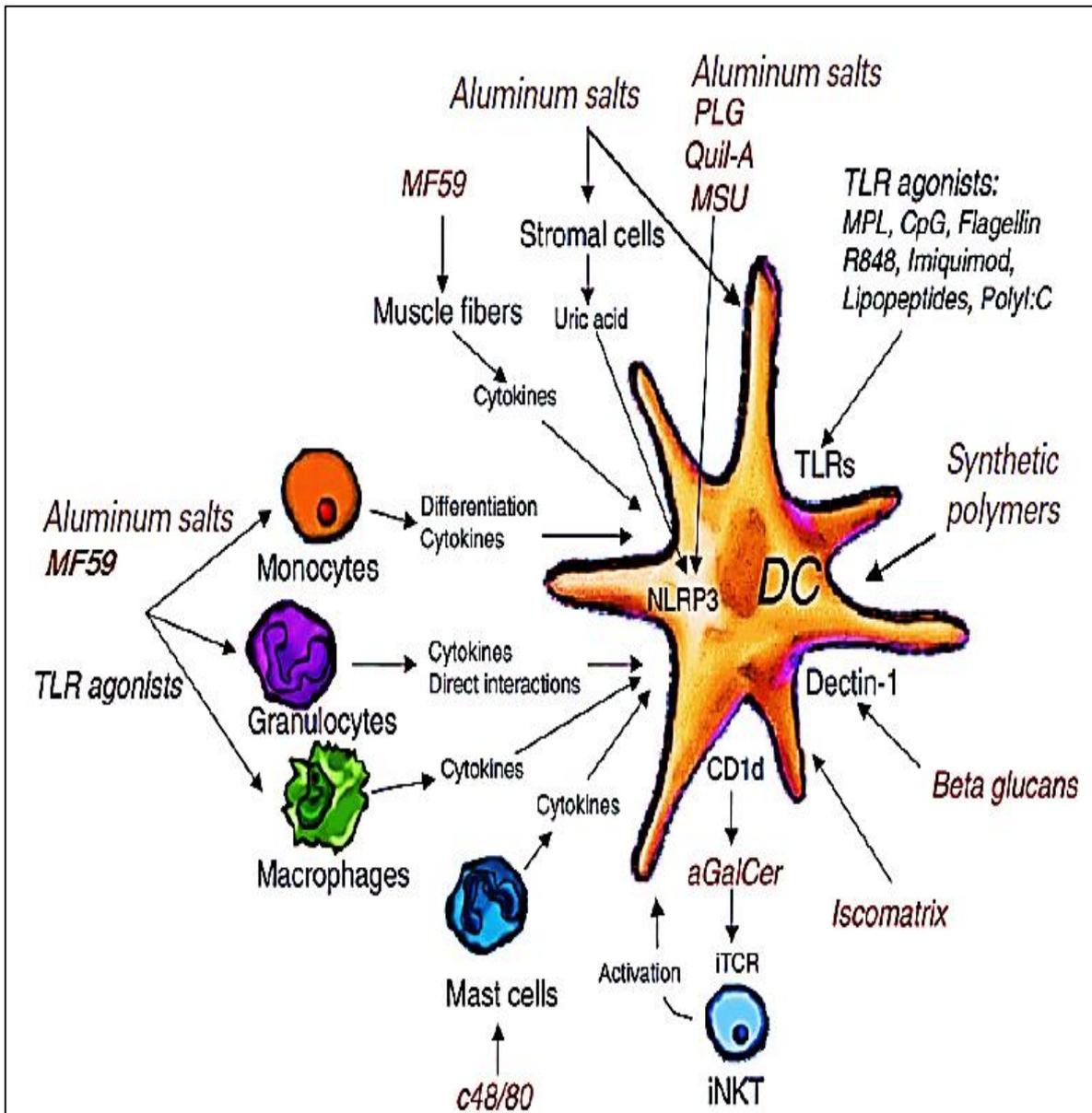


Figure 39 : Les mécanismes d'activation des cellules dendritiques par les adjuvants¹⁹².

La survenue d'une MAI est parfois considérée comme un effet secondaire potentiel des vaccins et plus particulièrement des adjuvants qu'ils contiennent. Il est vrai, sur un plan théorique, que l'injection d'un adjuvant pourrait induire une auto-immunité¹⁹³.

Récemment, un nouveau syndrome a été décrit : Syndrome "Auto-immune / inflammatoire induit par les adjuvants "(ASIA). Ceci comprend un éventail de réactions, qui sont généralement légers, mais peuvent également être graves. Ces réactions sont attribuées à la stimulation adjuvante, qui peut inclure une exposition chronique à la silicone, Tétraméthylpentadécane, pristane, aluminium, composants infectieux et autres adjuvants. Il a été trouvé que tous ces facteurs environnementaux peuvent induire l'auto-immunité et les manifestations inflammatoires par eux-mêmes à la fois dans les modèles animaux (annexe 11) et chez les humains ¹⁹⁴.

Les résultats scientifiques suggèrent que l'auto-immunité peut être déclenchée par les adjuvants des vaccins, les composés de l'aluminium (hydroxyde et phosphate d'aluminium) ont été les plus étudiés et les plus utilisés (HBV, HAV, tétanos)¹⁹⁴ et presque tous les types de vaccins ont été rapportés comme associés à l'apparition de syndrome (ASIA)¹⁸⁷ (Tableau XVIV).

Tableau XVIV : Mécanismes d'auto-immunité induite par les adjuvants¹⁹⁵.

- Activation polyclonale des LB
- Effets sur les cellules régulatrices immunitaires
- Effets sur les anticorps induits par le virus
- Mimétisme moléculaire
- Effet adjuvant
- Diffusion d'épitope
- Réseau anti-idiotypique
- Modification des antigènes de l'hôte
- Modification des antigènes de surface
- Induction de nouveaux antigènes
- Interaction avec les récepteurs Toll-like (TLR)
- Translocation des antigènes
- Libération de cytokines inflammatoires

Récemment, un lien de causalité a été reconnu entre la narcolepsie avec la catalepsie et la vaccination grippale pandémique H1N1v. Dans 98 % des cas, il existe un terrain génétique prédisposant associé avec le groupe HLA-DQb1*06:02. Des facteurs environnementaux ont été identifiés comme pouvant augmenter le risque de survenue de cette maladie, comme les infections à streptocoques A et la grippe H1N1. Selon l'Agence européenne des médicaments (EMA), le risque a été multiplié par 6 à 13 après vaccination avec le vaccin de la H1N1, soit 3 à 7 cas pour 100 000 vaccinés. Depuis les premières publications scandinaves, de nombreux pays, dont la France, ont confirmé ces données avec des risques relatifs variables selon les pays¹⁹⁶.

L'arthrite réactive suite au vaccin contre la rubéole et le Syndrome Guillain-Barre après le vaccin contre la grippe porcine¹⁹⁰. Diverses études épidémiologiques ont confirmé l'association d'un SGB avec la vaccination humaine contre la grippe porcine initiée aux Etats-Unis en 1976-1977. Le nombre de cas attribuables au vaccin était inférieur à 1/100 000 vaccinations (risque relatif 7,60), l'accroissement de risque étant significatif pendant cinq semaines après la vaccination¹⁹⁷ (tableau XX).

Tableau XX : Certaines associations entre des vaccins et MAI¹⁹⁴.

Vaccin	Maladie auto-immune
Rougeole, oreillons, rubéole	Purpura thrombocytopénique idiopathique, polyarthrite rhumatoïde, encéphalomyélite disséminée aiguë, fibromyalgie / syndrome de fatigue chronique.
Fièvre jaune	Polyarthrite rhumatoïde, maladie neurologique liée à la fièvre jaune.
Bacillus calmette-guérin (BCG)	Dermatomyosite, artérite de Takayasu, syndrome de Guillain Barré
Virus de l'hépatite B (HBV)	Névrite optique, syndrome de Guillain Barré, myélite, Sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé, vascularite, fibromyalgie / syndrome de fatigue chronique.
Grippe	Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, encéphalomyélite disséminée aiguë, pemphigoïde bulleuse, polymyalgie rhumatismale.
Virus du papillome humain (HPV)	Purpura thrombocytopénique idiopathique, lupus érythémateux disséminé, insuffisance ovarienne primaire, hépatite auto-immune, Vascularite.
Meningococcique	Purpura de Henoch-Schonlein.
Grippe H1N1	Narcolepsie
Varicelle	Encéphalomyélite disséminée aiguë, vascularite.
Pneumococcique	Polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques.
Rotavirus	Maladie cœliaque.
Variolle	Encéphalomyélite disséminée aiguë, vascularite.
Diphthérie, tétanos, coqueluche	Névrite optique, Myélite, lupus érythémateux disséminé, syndrome antiphospholipide.

V-8-Rôle du tabagisme dans l'apparition des MAI

V-8-1-Définition et composition

Le tabagisme est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde¹⁹⁸, et l'une des habitudes addictives les plus puissantes et les plus répandues, qui influencent le comportement des êtres humains¹⁹⁹, et l'un des facteurs de risque les plus étudiés dans les études épidémiologiques²⁰⁰. Il a été spéculé qu'un bon nombre des maladies liées à l'inhalation chronique du tabac pourrait être en raison de ses effets néfastes sur le SI²⁰¹.

Les cigarettes brûlantes produisent des mélanges complexes jusqu'à 6000 composants différents. Dont beaucoup de ces produits ont des propriétés cytotoxiques, mutagènes, cancérigènes, ou antigéniques², y compris les goudrons, la nicotine, le monoxyde de carbone et les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les glycoprotéines et certains métaux²⁰² (figure 40).

Il a été démontré que le tabagisme peut modifier de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes par divers mécanismes, y compris l'immunomodulation et l'exposition chimique²⁰³.

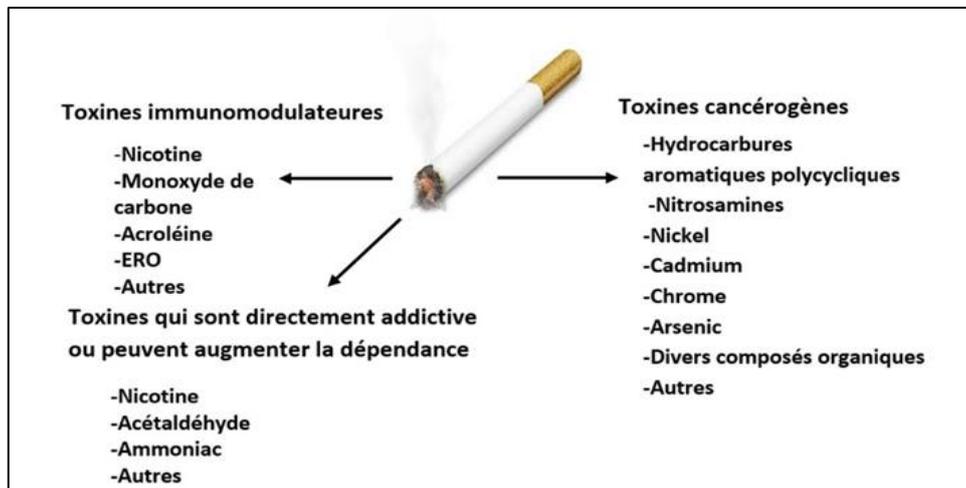


Figure 40 : Les produits chimiques générés par la combustion ou le chauffage du tabac²⁰⁴.

V-8-2-Relation du tabagisme avec le système immunitaire

L'usage du tabac affecte de nombreux organes, y compris les systèmes respiratoires et cardiovasculaires, mais affecte également le SI de plusieurs façons, et de nombreuses pathologies chroniques systémiques sont susceptibles de résulter des conséquences indirectes de l'exposition continue aux produits chimiques dans la fumée de cigarette, entraînant des réactions inflammatoires au stress oxydatif et aux effets du tabagisme directs²⁰⁵.

Le tabagisme a des répercussions considérables sur l'immunité de l'hôte qui vont de l'altération de l'immunité innée dans la muqueuse buccale, nasale, et les voies respiratoires, à des altérations de l'immunité adaptative au niveau systémique. De nombreux effets toxiques induits par le tabagisme, en particulier l'induction de la carcinogenèse, résultent d'effets génétiques ou épigénétiques directs qui

provoquent des modifications dans les fonctions des gènes (par exemple, le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, et des gènes suppresseurs de tumeur)²⁰⁴.

V-8-3-Mécanisme d'induction de l'auto-immunité

L'histoire du tabagisme est un phénomène multidimensionnel. Le statut de tabagisme, la durée, l'intensité, le temps écoulé depuis l'arrêt et l'âge auquel le tabagisme a commencé, ont tous été signalés comme affectant les risques de nombreuses maladies²⁰⁰.

L'hypothèse de l'association entre l'habitude de la fumée et l'auto-immunité a été émise il y a longtemps. La fumée joue un rôle pathogène dans certaines maladies auto-immunes comme il peut déclencher le développement d'auto-anticorps et agir sur le mécanisme pathogène susceptible d'être lié à un déséquilibre du SI. En effet, il a été prouvé par des études épidémiologiques, ainsi que dans des modèles animaux la charge potentielle causée par la fumée²⁰⁶.

Le (tableau XXI) présente les résultats d'une étude suédoise cohorte réalisée sur 2777777 hommes dans le but de tester l'impact du tabac sur le risque de développer une maladie inflammatoire chronique.

Tableau XXI : Risques d'association entre certaines MAI et tabac.²⁰⁷.

	Polyarthrite rhumatoïde RR (95% IC) ; n = cas	Colite ulcéreuse RR (95% IC) ; n = cas	Maladie de crohn RR (95% IC) ; n = cas	Sarcoidose RR (95% IC) ; n = cas	Sclérose en plaques RR (95% IC) ; n = cas
Jamais fumeurs	1.0 (référence) ; n = 129	1.0 (référence) ; n = 284	1.0 (référence) ; n = 157	1.0 (référence) ; n = 145	1.0 (référence) ; n = 37
fumeurs	2.1 (1.7-2.5) ; n = 641	1.3 (1.1-1.5) ; n = 616	1.5 (1.2-1.8) ; n = 405	0.5 (0.4-0.5) ; n = 135	1.9 (1.4-2.6) ; n = 150

Le tabagisme peut contribuer à l'auto-immunité par divers mécanismes :

V-8-3-1-Libération des antigènes intracellulaires

Il est possible que la fumée de cigarette entraîne une libération d'antigènes intracellulaires via une hypoxie tissulaire ou une nécrose cellulaire médiée par des toxines, ce qui accélère la capacité de balayage du SI, et provoque finalement une réaction immunitaire chez des individus prédisposés génétiquement¹⁹⁹.

V-8-3-2-Le stress oxydatif

Les ERO contenu dans la phase gazeuse sont souvent de courte durée et touchent principalement les voies respiratoires supérieures. Ceux dans la phase particulaire, en particulier les radicaux semiquinones, ont la capacité de générer secondairement plus de radicaux libres²⁰⁹.

V-8-3-3-Modification du microenvironnement pulmonaire

Le tabac peut modifier le microenvironnement pulmonaire, ce qui facilite les infections, qui, à leur tour, peuvent déclencher le développement d'une condition auto-immune. Ceci, à son tour, peut entraîner un déséquilibre immunitaire conduisant à des phénomènes auto-immuns²⁰⁶.

V-8-3-4-Effet anti-œstrogène

Les œstrogènes ont soit un effet pro ou anti-inflammatoires en fonction de leur concentration et de la balance d'œstrogènes / androgènes. Les effets anti-ostrogéniques sont induits par la formation d'inactifs catéchol 2-hydroxy estrogènes. L'estrogènes peut affecter l'équilibre immunitaire Th1 / Th2²⁰².

V-8-3-5-Effet pro-inflammatoire

La fumée de cigarette affecte l'afflux et l'activation des neutrophiles, des macrophages et des monocytes et augmente la libération de metalloproteinases des tissus endommagés. Tant les anciens et nouveaux fumeurs ont des niveaux de fibrinogène plus élevés que les non-fumeurs, et l'augmentation est en corrélation avec le nombre de cigarettes fumées par jours. Le tabagisme augmente le nombre des leucocytes du sang périphérique et il est associé à une augmentation de la protéine C-réactive et l'IL-6, marqueurs importants de l'inflammation dans les MAI. Les anomalies de la fonction des LT, la réduction des cellules NK et des déficiences des deux immunités humorales et à médiation cellulaire ont été observées chez les fumeurs²⁰².

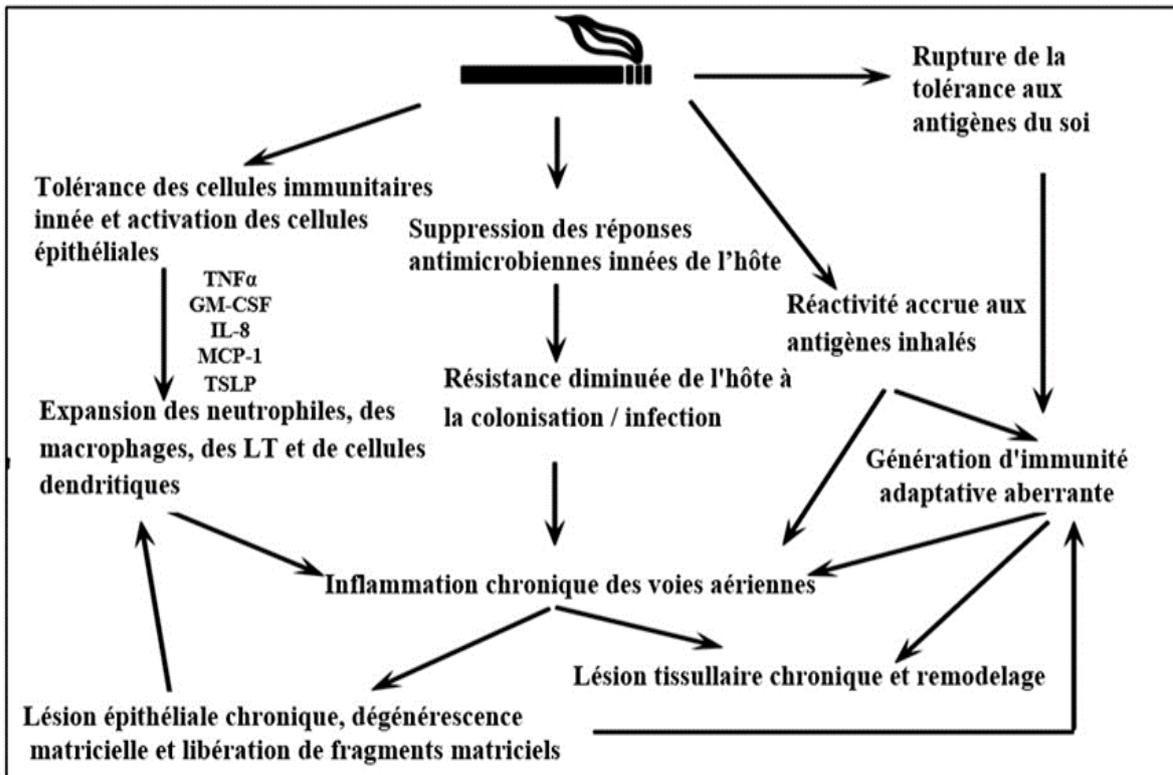


Figure 41 : Les mécanismes par lesquels le tabagisme module et favorise l'inflammation²⁰⁴

V-8-3-6-Induction des nouveaux épitopes

Le tabagisme peut induire des nouveaux épitopes en oxydant directement les protéines existantes ou indirectement en interférant avec la clairance des cellules apoptotiques, en exposant des antigènes intracellulaires séquestrés anatomiques au SI et en régulant la population des CPA dans les poumons, et en amplifiant ainsi la capacité à traiter de nouveaux antigènes¹⁹⁹.

L'association entre le tabagisme et les MAI a été mieux établie pour cinq importantes MAI : PR, LES, la maladie de Graves, la SEP et la CBP²⁰² (annexe 12)

V-8-3-7-Augmentation de l'expression de Fas

Le tabagisme augmente l'expression de Fas (CD95) sur la surface des LB et LT CD4 et donc une augmentation de la sensibilité de ces cellules a des signaux apoptotiques qui pourrait augmenter le matériel apoptotique ce qui provoque une inefficacité dans les mécanismes d'élimination des déchets chez les patients à risque d'auto-immunité²⁰².

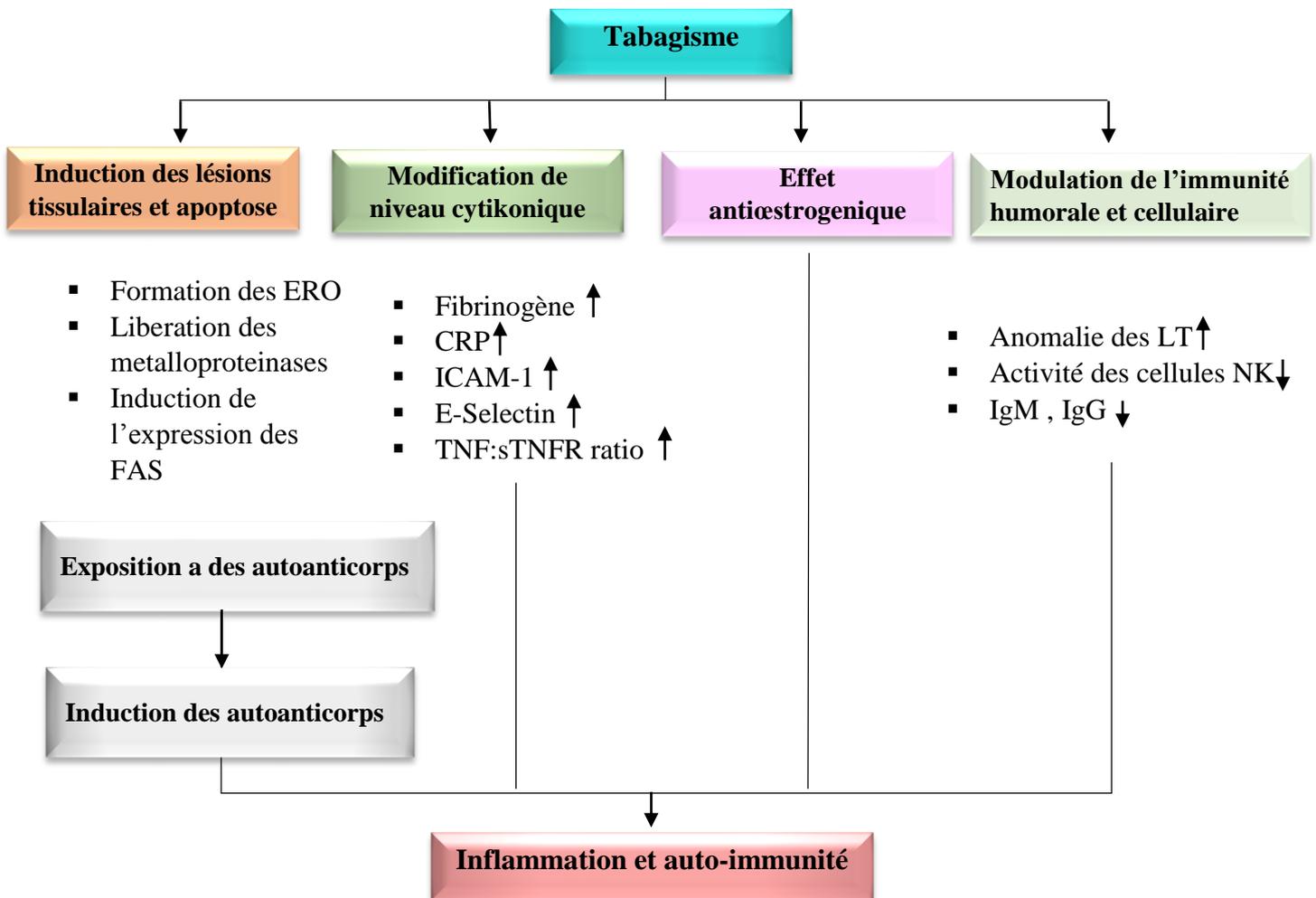
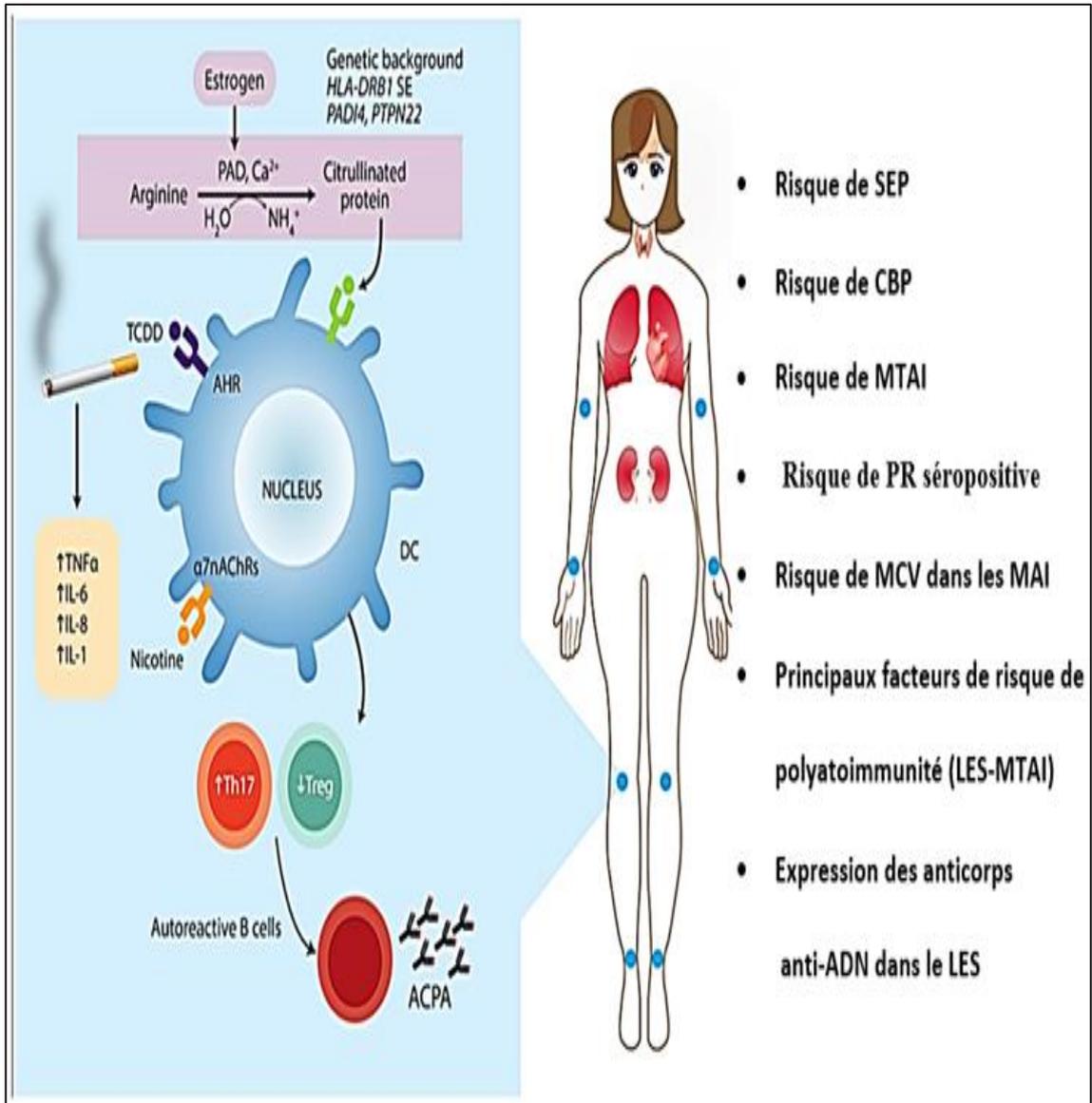


Figure 42 : Mécanismes par lesquels le tabagisme contribue à l'auto-immunité²¹⁰.

V-8-4-Exemples d'une MAI favorisée par le tabac

Dans la PR, c'est via une induction de la peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) que le tabac semble intervenir. Cette enzyme est responsable de la conversion de l'arginine en citrulline et modifie donc, en périphérie, certains peptides du soi. Chez les individus dont les molécules HLA de classe II sont capables de présenter de tels peptides citrullinés (molécules HLA-DR4 (HLADRB1*0404), la consommation de tabac favorise donc la rupture de tolérance²¹¹ (figure 43).



- Risque de SEP
- Risque de CBP
- Risque de MTAI
- Risque de PR séropositive
- Risque de MCV dans les MAI
- Principaux facteurs de risque de polyautoimmunité (LES-MTAI)
- Expression des anticorps anti-ADN dans le LES

Figure 43: Tabagisme et autoimmunité²¹¹.

V-9-Rôle du stress dans l'apparition des MAI

V-9-1-Introduction

Chez les humains, l'environnement, l'alimentation, les médicaments et d'autres facteurs offrent des variables compliquées qui doivent être contrôlées pour expliquer la cause des MAI. Une théorie récente combine tous ces facteurs avec le stress dans une mosaïque qui décrit la pathogenèse des troubles auto-immuns²¹². Il est en effet souvent retrouvé à l'interrogatoire des patients ayant une MAI ou lors des rechutes de celle-ci comme élément déclencheur²¹³. Nous sommes tous concernés par le stress qui se manifeste dans notre vie sociale, affective mais aussi professionnelle. Les réponses de stress sont nécessaires à la survie et ne deviennent délétères que lorsqu'elles sont sollicitées de façon chronique²¹⁴. Malheureusement, non seulement le stress cause des maladies, mais la maladie elle-même entraîne également un stress important chez les patients, ce qui crée un cercle vicieux²¹⁵.

V-9-2-Stress et système immunitaire

La réponse neuroendocrine majeure au stress est l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système nerveux sympathique²¹⁶ à l'origine d'une sécrétion de glucocorticoïdes et de catécholamines dont le but est de rétablir l'équilibre qui préexistait à l'événement stressant²¹³.

Les stressseurs psychosociaux (annexe 13) affectent la circulation et l'activité des cellules du SI à travers la libération de médiateurs neuroendocriniens et via des actions neurales directes du système sympathique, parasympathique et peptidergique (figure 44).

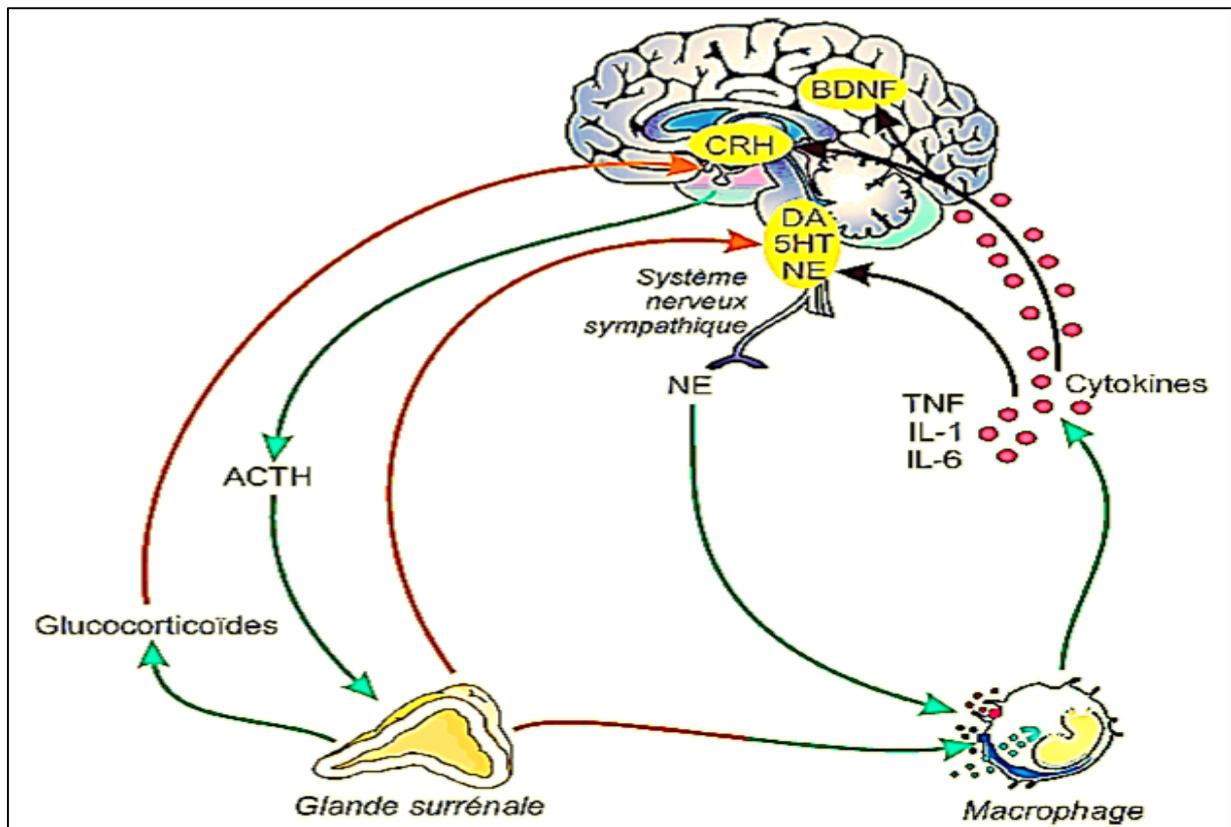


Figure 44 : Processus moléculaires mis en jeu par le stress²¹⁷.

V- Les facteurs environnementaux

Les voies neuronales majeures, à partir desquelles le stress peut affecter les fonctions immunitaires périphériques, sont l'axe néocorticosympathique, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la voie tronc cérébral-nerf vague-acétylcholine induisant la libération des médiateurs majeurs : noradrénaline, cortisol et acétylcholine. Ces hormones et neurotransmetteurs peuvent moduler les processus inflammatoires dans les MAI telles que l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque ou les pathologies de la peau, ainsi qu'affecter la réponse immunitaire lors d'infection et influencer le développement et la progression de tumeur²¹⁷.

Toutes les cellules lymphoïdes expriment des adrénorécepteurs β et une partie d'entre elles des adrénorécepteurs α . L'adrénaline et la noradrénaline peuvent ainsi altérer la circulation de sous-populations de leucocytes ainsi que la capacité fonctionnelle de cellules immunocompétentes incluant la production et la libération de cytokines. Les glucocorticoïdes régulent de multiples aspects des fonctions immunitaires avec des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs²¹⁷.

L'effet d'un facteur de stress particulier sur les fonctions immunitaires varie en fonction de l'expérience de stress antérieure de l'individu, alors que différents facteurs de stress peuvent agir de manière identique ou opposée sur le même paramètre immunitaire (figure 45). Le type et l'ampleur des altérations de la réponse immunitaire dépendent de plusieurs facteurs, y compris la gravité et la durée du stress, et la capacité de l'individu à faire face²¹⁶.

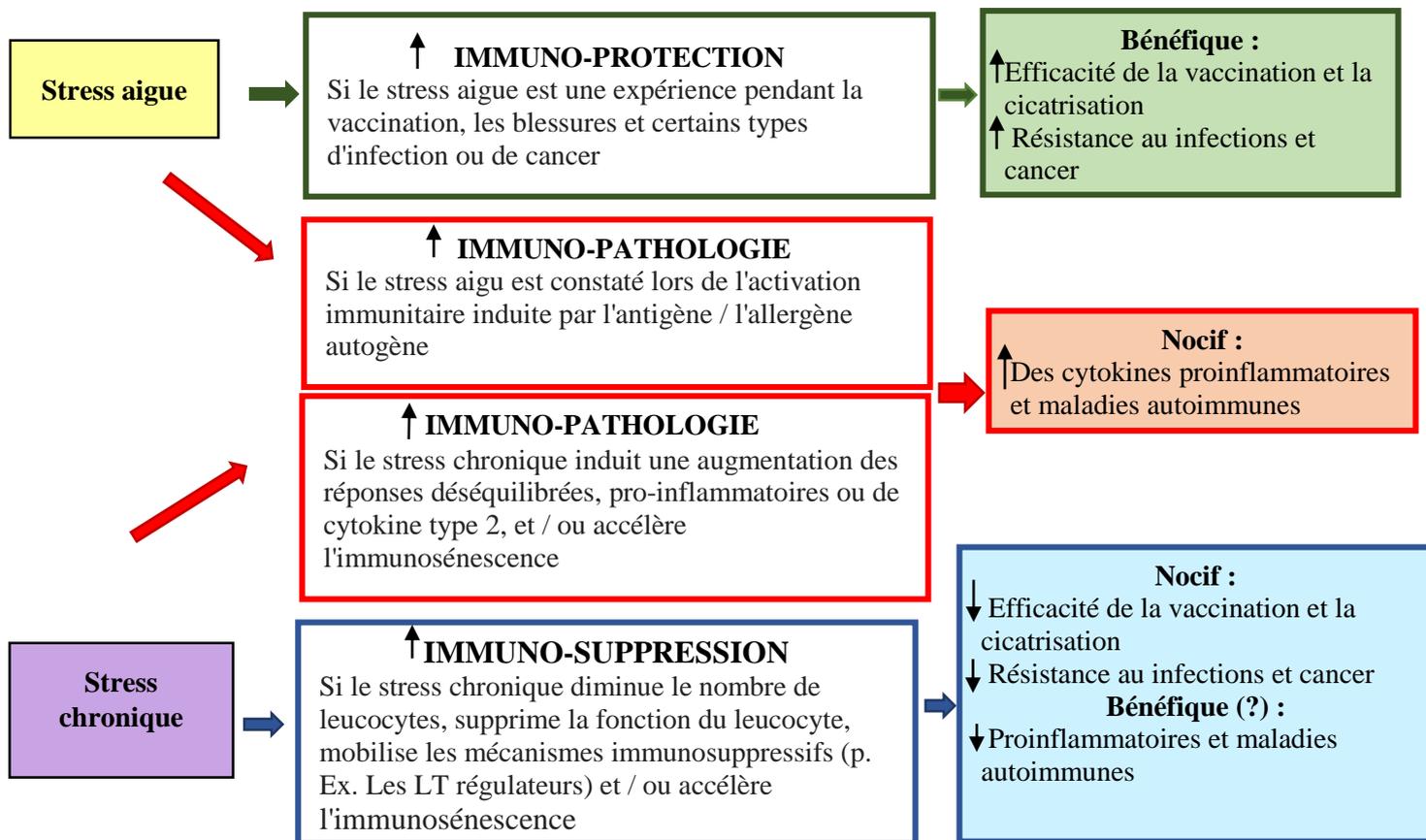


Figure 45 : Effets suppressifs du stress sur la fonction immunitaire et les conséquences potentielles sur la santé²¹⁸.

V-9-3- Mécanismes d'induction de l'auto-immunité

V-9-3-1-Action direct

Les conséquences du stress sur le SI sont généralement adaptées à court terme mais sont néfastes lorsque le stress devient chronique²¹⁶. L'activation du système de réponse au stress influe sur la relation étroite entre l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le système nerveux sympathique et le SI²¹⁵. Les événements stressants majeurs et mineurs peuvent avoir des effets négatifs directs sur une variété de mécanismes immunologiques. Les perturbations à n'importe quel niveau de la réponse au stress peuvent conduire à un déséquilibre de la physiologie du corps et peuvent conduire à une susceptibilité accrue à l'infection et aux maladies inflammatoires ou auto-immunes²¹⁹.

V-9-3-1-1-Stress et immunité innée

Au cours d'un stress aigu, en réponse à la stimulation adrénérgique, il existe une augmentation marquée du taux sanguin des cellules NK exprimant faiblement la molécule CD56 qui sécrètent des cytokines. Au cours du stress chronique, il est constaté au contraire une diminution du nombre de cellules NK et de leur activité exposant ainsi l'individu aux infections virales, aux MAI et aux cancers²¹³.

V-9-3-1-2- Déséquilibre de la balance Th1/Th2

Le déséquilibre dans la balance Th1/Th2 constaté au cours de certaines pathologies est le mécanisme physiopathologique retenu comme point de départ de ces maladies²¹³. Il existe un certain nombre d'études selon lesquelles le stress chronique et la présence in vitro d'hormones du stress telles que les corticostéroïdes et les catécholamines peuvent modifier significativement l'équilibre Th1/Th2²²⁰. Un profil Th1 avec un excès de production d'IL-12, de TNF alors que la production d'IL-10 est déficiente, est observé au cours de la PR, du DT1, de la SEP. Un profil Th2 est constaté dans les allergies, le LES, la grossesse et les atrophies²¹³ (figure46).

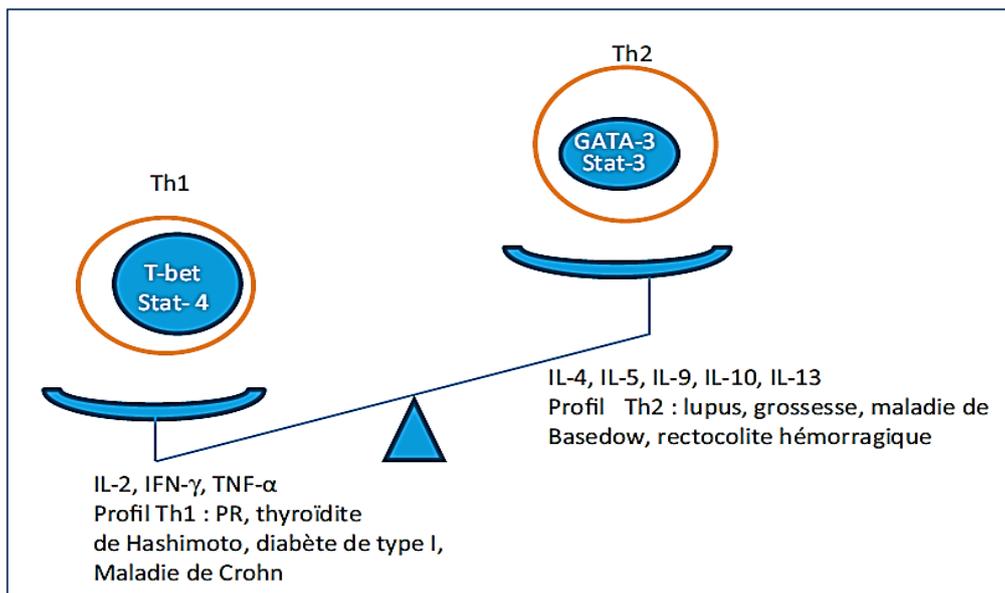


Figure 46 : Déséquilibre de la balance Th1/Th2²¹³.

V-9-3-1-3-Déséquilibre de la balance Th17/Treg

Elles sont chargées de la tolérance immunitaire. Une altération fonctionnelle ou quantitative de ces cellules expose à la survenue d'une MAI. Les LTreg ont une action anti-inflammatoire en sécrétant de l'IL-10 et du TGF-β. Les deux types cellulaires s'autorégulent. Si l'environnement cytokinique n'est fait que de TGF-β la différenciation cellulaire se fera vers les LTreg. S'il existe également de l'IL-6, la différenciation des LTreg est freinée, il y aura une expansion des Th17. Par ailleurs, le facteur de transcription FOXP3 des LTreg est capable d'inhiber le facteur de transcription des Th17, ROR-γt. Une prolifération de Th17 avec répression des Treg pourrait rendre compte du développement des MAI²¹³ (figure 47).

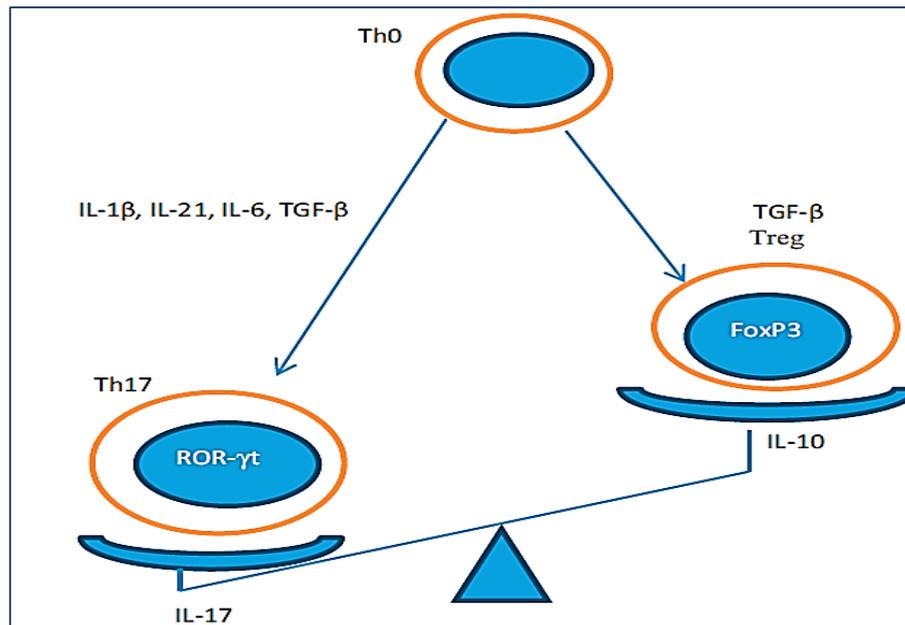


Figure 47 : Déséquilibre de la balance Th17/Treg²¹³.

V-9-3-1-4-Déséquilibre de la balance cytokinique

C'est essentiellement la balance Th1/Th2 qui a été évaluée au cours du stress. La réponse observée semble différente en fonction de la durée du stress. On distingue ainsi la réponse au décours d'un stress aigu et celle au décours d'un stress chronique. La mesure des cytokines au décours d'un stress aigu permet d'observer l'apparition d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 vers un profil Th2. Les glucocorticoïdes et les catécholamines sécrétés au cours du stress sont responsables du déséquilibre Th1/Th2 en diminuant la production d'IL-12, cytokine essentielle à la réponse Th1. Ils réduisent aussi les capacités de l'IL-12 à stimuler la production d'autres cytokines Th1 comme l'IFN. Les glucocorticoïdes agissent également directement sur les LTh2 pour augmenter la production d'IL-4 et IL-10²¹³.

L'étude des profils cytokiniques au cours des stress chroniques (stress au travail, apparition d'une maladie grave, etc.) montre une diminution des cytokines Th1 mais probablement aussi des Th2. L'inhibition de la réponse immunitaire cellulaire va exposer le sujet stressé aux infections, celle des cellules NK et les LT cytotoxiques dépendantes des cellules Th1 impliquées dans la prévention de

la carcinogénèse, va favoriser l'émergence de cancer et la stimulation chronique de la réponse immunitaire celles de MAI²¹³.

V-9-3-2-Par voie indirect

V-9-3-2-1-Réactivation du virus latent

Parmi les facteurs non infectieux, le stress joue un rôle déterminant dans l'auto-immunité il abroge la latence virale et ordonne ainsi aux virus de se qualifier comme facteurs environnementaux infectieux qui déclenchent des MAI. Ceci est remarquable car les virus sont d'abord les déclencheurs environnementaux les plus importants des MAI .De plus, tous ces virus connaissent une latence d'où l'hypothèse : «L'abrogation de la latence virale par le stress»¹⁶. Un certain nombre d'études épidémiologiques ont également suggéré une relation entre les infections et le stress (figure 48). Le stress prolonge la durée d'une maladie infectieuse et lui donne une plus grande sévérité ⁵⁸ et il joue son rôle dans la réactivation des infections latentes par la libération d'hormones neuroendocrines et de certaines cytokines ¹⁶.

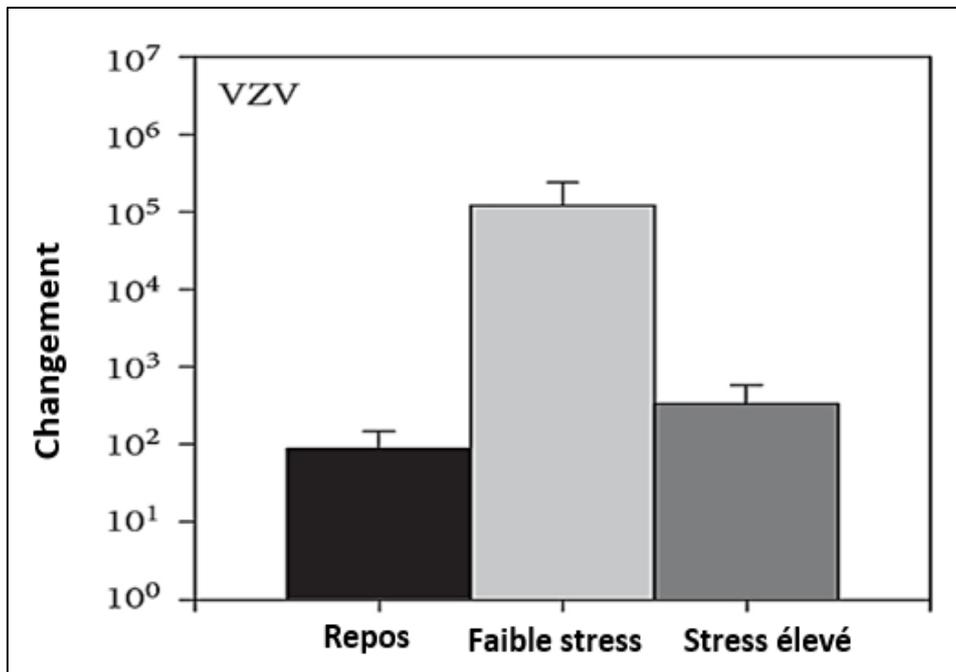


Figure 48 : Dynamique de niveau d'ADN du virus de l'herpès dans la salive des sujets²²¹.

V-9-4-Exemples des maladies favorisées par le stress

V-9-4-1-Stress et polyarthrite rhumatoïde

Le stress est maintenant reconnu comme un facteur de risque important dans la pathogénèse des maladies rhumatismales auto-immunes, y compris la PR²¹⁵. La PR est une maladie à profil cytokinique Th1 comme en témoignent l'augmentation des taux d'IL-12, de TNF et la diminution d'IL-10 retrouvés chez les malades. L'interrogatoire des patients montre que le stress augmente le nombre de poussées de la maladie. Le stress dans la PR augmente donc la réponse Th1 et aggrave ainsi la pathologie. Par ailleurs les patients porteurs de PR semblent avoir un pourcentage de Th17 sanguin plus élevé et celui de Treg

plus faible que les sujets sains. L'IL-17 secrétés par ces lymphocytes est à l'origine des arthrites de la PR. De plus la production d'IL-17, de TNF et d'IL-6 secondaire au déséquilibre Th17/Treg entretient l'activation des LT et donc le processus auto-immun ²¹³.

V-9-4-2-Stress et thyroïdites auto-immunes

La maladie de Basedow qui se manifeste par une hyperthyroïdie, et se caractérise par une hypertrophie des cellules folliculaires glandulaires avec un profil Th2 et la présence d'anticorps antirécepteur de la TSH. Les facteurs agissant sur la balance Th1/Th2 vont ainsi influencer l'expression clinique de la thyroïdite auto-immune.

Un déséquilibre de la balance Th17/Treg est également suggéré comme responsable du développement des thyroïdites autoimmunes (tableau XXII). Une diminution des LTreg intrathyroïdiennes altérant la régulation des LT autoréactives a été objectivée chez des patients avec une thyroïdite auto-immune et une augmentation de synthèse des cytokines Th17 a été décrite dans la thyroïdite de Hashimoto. Le stress peut être un élément déclencheur de thyroïdite auto-immune. Ainsi les patients avec une maladie de Basedow rapportent plus souvent que la population témoin, un événement traumatisant. Il a été démontré que le stress chronique est à l'origine d'une hypothyroïdie ²¹³.

Tableau XXII : Études cas-témoins sur la relation entre stress et la maladie de Basedow²²².

Cause de stress	Risque relative
Changement de temps consacré au travail (beaucoup d'heures supplémentaires, deuxième travail, beaucoup moins de travail que d'habitude	RR= 7.00 ; IC95% CI= 2.35-20.80 ; p= 0.0001
Chômage pendant au moins 1 mois	RR= 8.00 ; IC95% = 1.04-61.39 ; p = 0.039
Problèmes avec le conjoint	RR = 11.00 ; IC95% = 1.82-66.44 ; p = 0.006
Modification des conditions de travail (nouvelle division de l'entreprise, nouveau chef, une grande réorganisation	RR = 4.00 ; IC95% = 1.07-14.92 ; p = 0.035

V-10-Rôle des produits chimiques dans l'apparition des MAI

V-10-1-Introduction

Le système immunitaire peut être la cible de nombreux produits chimiques, avec des effets néfastes potentiellement graves sur la santé de l'hôte. Les nouveaux modes d'exposition aux produits chimiques, ont été impliqués dans la prévalence croissante des maladies associées aux altérations de la réponse immunitaire, telles que les réactions d'hypersensibilité, certaines MAI et les cancers²²³. La liste des agents chimiques capables de produire ou augmenter les manifestations auto-immunes chez un individu ayant une prédisposition génétique augmente constamment²²⁴.

V-10-2-Produits chimiques liés aux MAI

V-10-2-1-Silice

L'inhalation de poussière contenant de la silice cristalline est associée à un certain nombre de maladies aiguës et chroniques, y compris des MAI systémiques²²⁵. Les sources d'expositions sont classées en deux grands secteurs : les secteurs « d'extraction » (mines, carrières de roches, creusement de tunnels) et les secteurs « d'utilisation » (fonderies, bâtiment et des travaux publics, industries du verre, de la céramique, etc.)²²⁶.

Un examen récent de la preuve épidémiologique des facteurs environnementaux dans les MAI humaines a conclu que l'exposition à la silice cristalline contribue au développement d'un certain nombre de MAI, y compris le lupus érythémateux systémique (RR 1.6)⁷, la polyarthrite rhumatoïde (RR 3.43)⁷, la sclérose systémique²²⁵ (RR 3.20, 95% IC 1.89-5.43)⁷ et la vascularite liée aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles ²²⁵(RR 1.9)⁷.

V-10-2-2-Mercure

Le mercure (Hg), toxique établi par l'atmosphère, est un facteur environnemental signalé comme étant lié à l'auto-immunité. L'Hg existe sous plusieurs formes chimiques et est rencontré par les humains dans les amalgames dentaires, certains vaccins, l'exposition professionnelle, la pollution atmosphérique et les fruits de mer²²⁷. L'exposition au Hg lors de l'extraction de l'or a permis de produire des autoanticorps et des cytokines pro-inflammatoires²²⁸. L'analyse épidémiologique a suggéré que l'exposition au mercure dans un milieu professionnel peut être associée à un risque accru de SLE (OR 3.1 ; 95% IC 0.77, 12.7)²²⁹.

V-10-2-3-Solvants organiques

Le solvant le plus courant est l'eau, mais l'industrie chimique requiert fréquemment des solvants dits organiques ou hydrocarbures, en tant que dégraissants, adjuvants et diluants, décapants, purifiants. Ils sont surtout utilisés dans l'industrie des peintures⁴(le toluène, la térébenthine) ¹, dans les produits pharmaceutiques, les adhésifs, les encres d'imprimerie, les cosmétiques) ²²⁶, les parfums (éthanol), les

vernis à ongles, démaquillants (par exemple, hexane, éther de pétrole), détergents (citrus turpenes)¹, le nettoyage industriel des métaux, les caoutchoucs et plastiques, les pesticides et le nettoyage à sec²²⁶ (Le tétrachloroéthylène)¹ (annexe 14). De plus en plus de solvants sont utilisés en dehors du travail dans les produits de bricolage ou d'entretien domestique. Les solvants organiques rassemblent un groupe hétérogène de différentes familles de substances²²⁶.

V-10-2-4-Pesticides

Les pesticides sont des substances utilisées pour tuer ou contrôler certaines formes de vie végétale ou animale qui sont considérées comme des organismes nuisibles. Ils comprennent, par exemple, des insecticides, des herbicides et des fongicides²²³.

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air, le contact de surfaces contaminées ou la consommation des eaux et denrées alimentaires²³⁰. L'homme constitue l'une de ces cibles involontaires (annexe 15). Ces deux contextes d'exposition aux pesticides, professionnel et environnemental, soulignent deux risques bien différents, le premier lié à des expositions habituellement élevées, le second associé à des expositions généralement très faibles mais répétées dans le temps²³¹.

V-10-2-5-Produits cosmétiques

L'exposition aux cosmétiques est très fréquente, en particulier chez les femmes²²⁸. Une enquête récente a révélé une association entre l'emploi impliquant des vernis à ongles ou des applications d'ongle et le risque de SLE (OR 10.2 ; IC 95% 1.3, 81.5). Autre MAI pour lesquels les colorants capillaires ou les produits cosmétiques ont été étudiés sont la CBP et la PR. L'utilisation de colorants capillaires était significativement associée à un risque plus élevé de CBP dans une étude réalisée au Royaume-Uni. Dans une étude américaine, l'utilisation de vernis à ongles était beaucoup plus fréquente chez les femmes atteintes de CBP que chez les femmes témoins. L'étude cas témoins de la PR a révélé que les femmes qui étaient exposées au travail à des produits chimiques de coiffure étaient plus à risque que les femmes non exposées au développement de la PR (OR 3.0, IC 95% 1.0-9.4)⁷. Une étude cas-témoins a été menée montrant que l'utilisation du rouge à lèvres au moins trois jours par semaine était significativement associée à un risque accru de LES (OR 1,71, IC 95% 1,04-2,82)²³². Les rouges à lèvres, en particulier, contiennent une variété d'agents chimiques dont les propriétés pourraient augmenter le risque de LES. Il s'agit notamment de l'éosine, de l'acide 2-octynoïque (un xénobiotique) et des isomères de phtalate qui ont été liés au lupus et à d'autres troubles auto-immuns in vitro et chez les animaux²³³. La fabrication de parfums ou de cosmétiques ont également un risque légèrement augmenté de développer une MAI⁵⁵. Une attention accrue doit être accordée aux expositions professionnelles des femmes aux agents

cosmétiques impliqués dans la coiffure et les vernis à ongles²²⁸.

V-10-3-Mécanismes de l'auto-immunité provoquée par les produits chimiques

Les données expérimentales des modèles animaux suggèrent que l'induction de l'auto-immunité par et les produits chimiques peut se produire par différents mécanismes¹⁶ (figure 49).

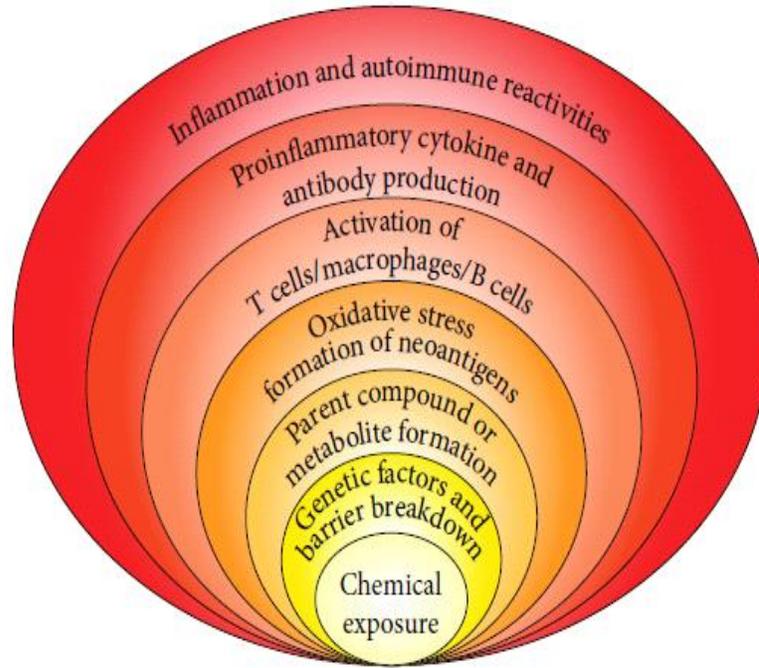


Figure 49 : Les potentiels mécanismes moléculaires impliqués dans les réactions auto-immunes induites par des produits chimiques¹⁵.

- 1) Une activation des LB polyclonales chez certains individus qui entraîne une production d'autoanticorps.
- 2) Des effets toxiques directs sur des cellules immunitaires ou autres, ce qui entraîne une altération des réponses immunitaires et/ou de la toxicité, ce qui entraîne la libération de constituants intracellulaires puis l'induction d'autoanticorps.
- 3) Le mimétisme moléculaire suite à des similitudes structurelles entre les agents chimiques et les constituants cellulaires ou peut-être par le partage d'épitopes moléculaires par l'agent et l'hôte.
- 4) Interaction avec des facteurs régulateurs qui modifient l'activité génétique. La déficience de la méthylation d'ADN des LT par des agents environnementaux a été démontrée et pourrait entraîner l'émergence de LT autoréactives et d'auto-immunité.
- 5) l'exposition d'épitopes cryptiques conduisant à l'induction d'une réponse auto-immune.
- 6) Les agents chimiques peuvent induire la génération de radicaux libres, induisant ainsi une réponse inflammatoire²³⁴.

V-10-4-Exemples d'une maladie auto-immune favorisée par les produits chimiques

Les solvants peuvent engendrer une sclérodémie systémique (ScS) en pénétrant au travers de la peau et en induisant des dénaturations protéiques alors responsables de l'activation de mécanismes auto-immuns. Ils pouvaient avoir une double pénétration, au travers de la peau et par inhalation, du fait de leur haute volatilité. Après pénétration, les solvants peuvent se lier aux acides nucléiques et aux protéines, et déclencher par des mécanismes encore peu compris une réponse immunitaire cellulaire et humorale²²⁶ (figure 50).

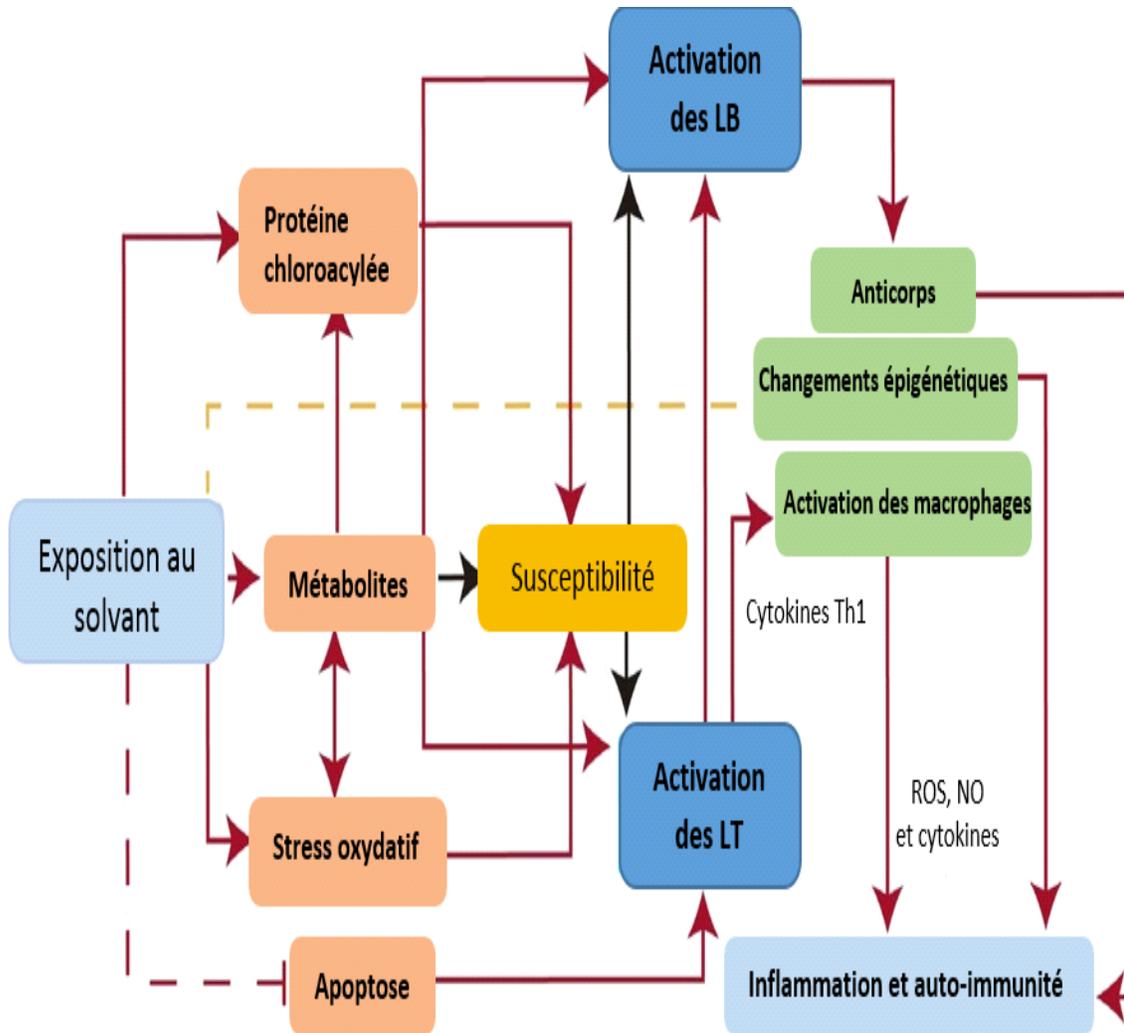


Figure 50 : Les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des MAI par les solvants²³⁵.

VI-Traitement des maladies auto-immunes

Le traitement des MAI repose sur l'association entre :

VI-1-Des mesures pharmacologiques : chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique propre avec ses indications de traitement purement symptomatique²³⁶ (les antalgiques, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les biothérapies)²⁵.

VI-2-Des mesures non pharmacologiques : éducation du patient, un régime alimentaire²³⁷, lutte contre les facteurs de risque, prise en charge psychologique et socioprofessionnelle²³⁶.

VI-2-1-Les infections

Un allaitement maternel exclusif durant 6 mois et plus apporte un bénéfice net en termes de prévention des gastroentérites et en moindre mesure des infections ORL et respiratoires pour l'enfant allaité²³⁸.

VI-2-2-Le régime alimentaire : la vision quantitative de la nutrition doit être remplacée par une vision qualitative²³⁹.

➤ Stress oxydatif :

-Une consommation importante de fruits et légumes riche en antioxydant s'oppose à l'activation de la production des molécules proinflammatoire par les oxydants²³⁷.

- Les fibres des fruits et légumes jouent également un rôle important puisqu'elles améliorent notamment le transit intestinal, et donc indirectement l'absorption optimale des molécules antioxydantes²⁴⁰.

-Certaines herbes et des épices sont aussi riches en antioxydant (basilic, cannelle, sauge...) ²⁴¹

➤ Hyperperméabilité intestinale :

La restauration de l'équilibre intestinal :

Retirer les aliments et les facteurs qui nuisent aux intestins comme les antibiotiques, sauf s'ils ont été prescrits par un médecin et de les remplacer par des aliments guérisseurs²⁴².

Prener des prébiotiques et des probiotiques¹⁵⁷. Cependant, pour assurer une durabilité des effets bénéfiques des prébiotiques, il est nécessaire d'en consommer de façon régulière²⁴³.

➤ Le BPA

-Ne pas chauffer (en particulier aux micro-ondes) la nourriture ou les boissons dans des récipients en plastique contenant du BPA.

-Privilégier des contenants en silicone ou polypropylène. Utiliser plutôt des contenants en verre ou en céramique.

-Éviter de laver des bouteilles en polycarbonate avec des détergents puissants ou au lave-vaisselle.

- Privilégier les biberons en polypropylène et en silicone garantis 0 % bisphénol A.

-Réduire votre consommation d'aliments et de boissons en conserve. Vous limiterez ainsi l'exposition des membres de votre famille au bisphénol A présent dans la paroi des contenants.

- Éviter aussi les conserves très acides (tomates, etc.) ou grasses (poisson dans l'huile, etc.), car le bisphénol A réagit au contact des acides et des lipides²⁴⁴.

➤ La glycation

Éviter les sucres « rapides » (boissons sucrées, desserts sucrés) qui passent rapidement dans le sang. Réduire la consommation de produits trop cuits (à une température supérieure à 180°), voire brûlés : viandes grillées, frites, pomme de terre sautées, pain... et préférer les cuissons douces telles que pocher, cuire au bain-marie, à four doux, à la vapeur

Limiter les plats cuisinés industriels, les grillades, les fritures et privilégier les aliments crus, comme les fruits et les légumes (aliments à indice glycémique bas)²⁴⁵.

➤ Les additifs alimentaires

Manger des aliments frais et bruts²⁴⁶.

VI-2-3-La vitamine D :

-Exposition approprié à la lumière 5 à 30 minutes selon le phénotypes 2 à 3 fois par semaine¹⁰⁷.

-L'alimentation peut apporter des substances « tolérables », comme la vitamine D, qui régulent la réponse immunitaire²⁴⁷.

VI-2-5-La réduction du stress : Quoi qu'il en soit, des changements dans le mode de vie peuvent s'avérer efficace. Ils incluent l'exercice physique, le choix d'une alimentation saine (un changement d'habitudes alimentaires pourrait contribuer à réduire le stress chronique), les relations sociales, les loisirs, la relaxation et la gestion du stress. Le sommeil joue un rôle de régulateur homéostatique de l'activité neuro-endocrine et sympathique. En outre, le sommeil restaure l'immunité⁵⁸.

VI-2-6-Les produits chimiques

Portez les équipements de protection individuelle requis (gants, masques, combinaisons...)

Limitez au maximum le contact avec les produits chimiques

Respecter les prescriptions particulières d'utilisation.

Respecter les règles d'hygiène (lavage des mains, vêtement de travail

Manipuler toujours les produits chimiques avec précaution

Respecter les mesures de protection collective (captage, ventilation, accès aux zones délimitées...)²⁴⁸

VII-Conclusion

Ce travail de thèse a présenté différentes preuves ayant permis d'évaluer l'impact des interactions entre l'environnement et les MAI. Ces maladies se produisent, à partir d'un jeu complexe et mal compris entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux prédisposant. La présence d'allèles à haut risque peut être nécessaire pour l'apparition de certains MAI chez un individu, mais ce n'est pas le seul facteur causal. Le rôle de l'environnement à savoir les infections, le microbiote intestinal, les produits chimiques toxiques les rayons UV, la vitamine D et les composants alimentaires ont une contribution de 70% dans le déclenchement de l'auto-immunité. Les MAI sont la conséquence de notre mode de vie moderne.

Observons notre mode de vie, plus sédentaire qu'il y a quelques dizaines d'années. Nous sommes de moins en moins en contact avec la nature et de plus en plus enfermés dans nos bureaux, maisons, moyens de transport, nous appliquons des crèmes solaires, les mères n'allaitent pas et surtout, même lorsqu'elles le font, la plupart d'entre elles sont carencées en vitamine D, et ne peuvent donc pas en transmettre suffisamment à leur nourrisson.

Des liens sont bien établis entre certaines infections et des MAI. Notre manière de nous nourrir a été profondément remaniée. La composition de nos aliments est tellement changé que notre corps, plus précisément notre système immunitaire, ne reconnaissent plus ces aliments et les traite comme un envahisseur, ce qui crée une inflammation chronique et prépare le terrain pour des réactions auto-immunes.

Plusieurs produits chimiques sont enregistrés pour être utilisés dans une foule de procédés industriels. Les effets à long terme de la plupart de ces produits chimiques sur la santé humaine sont inconnus, mais nous pouvons leur être exposés lors de la fabrication, de la distribution, de l'utilisation et de l'élimination des produits ou des polluants dans notre air, notre eau ou notre sol. En conséquence, aucun d'entre nous ne connaît la totalité des agents environnementaux auxquels nous sommes exposés au quotidien.

Donc la réforme de notre mode de vie reste encore le seul moyen efficace et rapide pour prévenir d'abord et s'attaquer ensuite à la racine des MAI.

Bibliographie

Bibliographie

- 1- Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA , Molano-Gonzalez N , Rojas-Villarraga A. The Autoimmune ecology. *Frontiers in immunology*. *Frontiers in Immunology*.2016 7, 139.
- 2- Annarosa Floreani, Patrick S. C. Leung & M. Eric Gershwin. Environmental basis of autoimmunity. *Clinic rev allerg immunol*. 2016 ; 50(3) :287-300.
- 3- SCHEEN A, Bours V. Maladies complexes : des interactions gènes-environnement au problème de sante publique. *Revue médicale de Liège*. 2012 ; 67 :5-6:217-219.
- 4- Khadija Moussayer. Maladies auto-immunes : quand le corps s'attaque à lui –même. *Doctinews*, n° 36 Août/Septembre, 2011.
- 5- Christine G. Parks, Frederick W. Miller, Kenneth Michael Pollard, Carlo Selmi, Dori Germolec, Kelly Joyce, Noel R. Rose and Michael C. Humble. Expert panel workshop consensus statement on the role of the environment in the development of autoimmune disease. *International journal of molecular sciences*. 2014, 15, 14269-14297.
- 6- Judy A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stanford. *Immunologie : le cours de Janis Kuby*, 7 édition. 2014.
- 7- Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, De Roos AJ. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *Journal of autoimmunity*. 2012 ; 39(4) :259-71.
- 8- Michael D. Rosenblum, Kelly A. Remedios, and Abul K. Abbas. Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*. 2015 ; 125(6) :2228–2233.
- 9-Johanna Attal. Approche diagnostique des maladies auto-immunes en soins primaires. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Limoges. Faculté de médecine. 2012.
- 10- R.L. HUMBEL. Les nouvelles maladies auto-immunes et leurs marqueurs. *Revue française d'Allergologie et d'immunologie clinique*, 1995, 35 (3), 247-251.
- 11- Dre S. Paiano. Qu'est-ce que c'est ? Les maladies auto-immunes. *Cabinet d'immunologie et allergologie Paiano*. Juin 2012.
- 12- Jean.-Claude Hmberg. *Immunologie médicale*. Edition 2001.
- 13- Tired L. Gene-environment interaction : a central concept in multifactorial diseases. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002 ; 61(4) :457-63.
- 14- Costenbader KH, Gay S, Alarcón-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmunity reviews*. 2012 ; 11(8) :604-9.
- 15- Aristo Vojdani. A potential link between environmental triggers and autoimmunity. *Hindawi Publishing Corporation Autoimmune Diseases Volume 2014*, Article ID 437231, 18 pages.
- 16- Temajo NO, Howard N. The mosaic of environment involvement in autoimmunity: the abrogation of viral latency by stress, a non-infectious environmental agent, is an intrinsic prerequisite prelude before viruses can rank as infectious environmental agents that trigger autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2014 ; 13(6) :635-40.
- 17- Sridhar G. Les maladies auto-immunes. In: JH Stone, M Blouin, editors. 2010. *International Encyclopedia of Rehabilitation*.
- 18- Sabilia J. Comment définir et classer les maladies inflammatoires ? *Revue du rhumatisme*. 2007 ; 74(8) :714-25.
- 19-Antonio La Cava. Putting together the autoimmunity puzzle. *Journal of clinical investigation*. 2015; 125(6):2184–2186.

- 20- Carlo Selmi, Patrick S.C. Leung , David H. Sherr , Marilyn Diaz , Jennifer F. Nyland, Marc Monestier , Noel R. Rose , M.Eric. Gershwin. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a national institute of environmental health sciences expert panel workshop. *Journal of autoimmunity*.2012 ; 39 (4) 272-284.
- 21- Françoise Dupuy Maury. Maladies auto-immunes : dompter le système immunitaire. Janvier-février 2017. Magazine n°34 Science et Santé.
- 22- Khadija Moussayer. Les prédispositions génétiques au cœur des débats. *Doctinews* n° 50 Décembre 2012.
- 23- Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt. *Essential immunology*.13^{ème} édition. 2017.
- 24- Helen Chapel, Mansel Haeney, Siraj Misbah, Neil Snowden. *Immunologie clinique*. Traduction de la 4^{ème} édition anglaise. 2004.
- 25- Marion Mathieu, Frédérique Forquet, Dominique Blanc, auto-immunité et maladies : clé de compréhension. INSERM.2009.
- 26- Jean-François Bach, Lucienne Chatenoud. *Immunologie*. 4^{ème} édition. 2004.
- 27- Bonnotte B. Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La revue de médecine interne*. 2004 ; 25(9) :648-58.
- 28- Karim Chajai. La maladie de Basedow : rôle du système immunitaire. Université Abdelmalek Essaadi ; faculté des sciences Tétouan - Licence d'études fondamentales en sciences de la vie biologie cellulaire et moléculaire, 2013.
- 29- Y. Lebranchu. Tolérance, aspects théoriques et cliniques : implications pour la transplantation. *Actualités néphrologiques* (2004) :283-291.
- 30- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Traduction de la 3^{ème} édition anglaise. 2009.
- 31- Laetitia Mavinga. Utilisation de la protéine Tat-Foxp3 pour induire la formation des lymphocytes T régulateurs dans le contexte de la thérapie cellulaire de la dystrophie musculaire de Duchenne. Université Laval. 2013.
- 32- Collège des enseignants d'immunologie. *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. Edition 2013.
- 33- Hugo Mouquet. Le rôle de l'autoantigène dans les maladies auto-immunes : étude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus. Université de Rouen. Faculté des sciences et techniques. 2006.
- 34-Institut national de la santé et de la recherche médicale. Transplantation d'organes – Quelles voies de recherche ? Edition 2009.
- 35- Jamin C, Achour A, Youinou P, Pers JO. Les lymphocytes régulateurs : une nouvelle coopération entre cellules T et B pour un contrôle plus efficace de la réponse immunitaire. *La Presse Médicale*. 2014 ; 43(1) :18-26.
- 36-Sophie Caillat-Zucman. Physiopathologie de l'auto-immunité. Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Robert Debré et INSERM U986.2012-2013.
- 37- Souza AW, Mesquita Júnior D, Araújo JA, Catelan TT, Cruvinel WD, Andrade LE, Silva NP. Immune System – Part III the delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. *Bras J Rheumatol* 2010 ; 50(6) :665-694.
- 38-Anthony DeFranco, Richard Locksley, Miranda Roberrson. Immunité la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Traduction de la 1 Edition anglaise.2009.

- 39-Basile Lebailly. Implication du gène Arntl2 lié au rythme circadien dans le diabète de type 1. Thèse de doctorat de Génétique. Université Pierre et Marie Curie- Paris VI, 2015.
- 40-F. Bernard, A. Romano, B. Granel. Lymphocytes T régulateurs et maladies auto-immunes systémiques : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. La revue de médecine interne 2010 ; 31(2) : 116-127.
- 41-Anne Goubier. Foie et tolérance périphérique rôle des cellules dendritiques plasmacytoïdes et des cellules NKT. Immunologie. Université Claude Bernard-Lyon I, 2006.
- 42- Berthelot JM, Jamin C, Amrouche K, Le Goff B, Maugars Y, Youinou P. Les lymphocytes B régulateurs : des acteurs majeurs de l'équilibre immunitaire. Revue du rhumatisme 2012 79(5) :382-386.
- 43-Mathieu Talagas, Joséphine Leduc. DCEM Modules en schémas : Module 8 immunopathologie réaction inflammatoire. Edition 2007.
- 44-Matteo Bellone, H. San Raffaele, Autoimmune disease pathogenesis. Encyclopedia of life sciences. 2005.
- 45-Pierre Galanaud, Rissane Ourabah. Immunologie pour le praticien. Edition 1995.
- 46- Youinou P, Renaudineau Y. Le pourquoi et le comment de l'auto-immunité. Revue francophone des laboratoires, 2006 (384): 21-32.
- 47-Raj Raghupathy. Principles of autoimmunity: Part I - Induction of autoimmunity. Bulletin of the kuwait instiute for medical sfealization 2006; 5: 22-25.
- 48-Vanessa Granger, Luc de Chaisemartin, Sylvie Chollet-Martin. La pêche miraculeuse des filets du neutrophile. Médecine/Sciences 2014 ; 30 : 544-49.
- 49-Helen L. Wright, Robert J. Moots and Steven W. Edwards. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. Nature reviews rheumatology. 2014 ; 10(10) :593-601.
- 50-Robert S. Fujinami, Matthias G. von Herrath, Urs Christen, and J. Lindsay Whitton. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. Clin microbiol rev. 2006 ; 19(1) : 80-94.
- 51-Bernard Weill, Frédéric Batteux. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Edition 2003.
- 52- Murielle Corvaisier-Chirona,c, Céline Beauvillain. Les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes Th17 : fonctions physiologiques et pathologiques. Revue francophone des laboratoires, 2010(424), 31-40.
- 53- Tabarkiewicz J, Pogoda K, Karczmarczyk A, Pozarowski P, Giannopoulos K. The role of IL-17 and Th17 lymphocytes in autoimmune diseases. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. 2015 ; 63:435-449.
- 54- Cambier L, Defaweux V, Baldo A, Mathy A, Tabart J, Bagut E.T, Antoine N, Mignon B. Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. Ann. Méd. Vét., 2010, 154, 104-112.
- 55-Sayantana Ray, Nikhil Sonthalia, Supratip Kundu and Satyabrata Ganguly .Autoimmune disorders: an overview of molecular and cellular basis in today's perspective. Ray et al., J Clin Cell Immunol 2012, S10.
- 56-Janeway, Murphy, Travers, Walport. Immunobiologie. Traduction française de la 7^{ème} édition 2013.
- 57- C. Libioulle, V. bours. Les maladies complexes : l'importance de la génétique. Revue de médecine Liège 2012 ; 67 : 5-6 : 220-225.
- 58- G. Scantamburlo, A.J. Scheen. Rôle du stress psycho-social dans les maladies complexes. Revue de médecine Liège 2012 ; 67: 5-6: 234-242.
- 59- Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May ; 13(4-5) :423-6.
- 60- Gaetane Nocturne. Mécanismes de la lymphomagenèse au cours des maladies auto-immunes : rôle de la génétique, de l'activité de la maladie et des traitements. Immunité adaptative. Thèse de doctorat. Université Paris-Saclay, 2015.

- 61- Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française. Immunopathologie. Edition 2015.
- 62- Aleth Perdriger, Philippe Dieudé,. Immunopathologie pour le praticien. Chapitre 9.
- 63- N. Rose & I. Mackay: The Autoimmune diseases, Fifth edition.2014.
- 64- Kira Rubtsova, Philippa Marrack and Anatoly V. Rubtsov. Sexual dimorphism in autoimmunity. The Journal of clinical investigation. 2015 ; 125(6) :2187.
- 65- A.S. Korganow, J.C. Weber, T. Martin. Modèles animaux et maladies auto-immunes. Revue de médecine interne 1999 ; 20: 283-286.
- 66- ChristianeS.Hampe. B cells in autoimmune diseases. Hindawi publishing corporation scientifica Volume 2012, Article ID215308, 18pages.
- 67- Thomas H. Winkler & Reinhard E. Voll. Introduction: B cell-mediated autoimmune diseases. Semin immunopathol (2014) 36: 275-276.
- 68- Ana Lleo, Pietro Invernizzi, Bin Gao, Mauro Podda, M. Eric Gershwin. Definition of human autoimmunity — autoantibodies versus autoimmune disease. Autoimmunity reviews. 2010 ;9(5):A259-66.
- 69- Ross E Petty, Ronald Laxer, Carol Lindsley and Lucy Wedderburn. Pediatric rheumatology. 7th edition 2016.
- 70- Eleonora Ballanti, Carlo Perricone, Elisabetta Greco, Marta Ballanti, Gioia Di Muzio, Maria Sole Chimenti, Roberto Perricone. Complement and autoimmunity. Immunol res. 2013; 56(2-3):477-91.
- 71- Pandiarajan Vignesh, Amit Rawat, Madhubala Sharma, Surjit Singh. Complement in autoimmune diseases. Clinica chimica acta , 2017, 465,123-130.
- 72- Sonia S. Kupfer and Bana Jabri. Celiac disease pathophysiology. Gastrointest endosc clin N Am. 2012 ; 22(4).
- 73- Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, Ludvigsson JF. "Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case–control study." BMC gastroenterology. 2013 ; 13(1) :109.
- 74-Jean-Pierre Olives. La maladie coeliaque. Post'U (2013) 13-20.
- 75- B.-J. Clément, C. Lebreton, G. Malamut, N. Cerf-Bensussan .Perméabilité intestinale et maladie coeliaque. Médecine des maladies métaboliques. 2015 ; 9(1) :19-26.
- 76-J. Mouly, E. Hachulla, G. Lefebvre, D. Launay, A. Cotton. Imagerie musculosquelettique - Pathologies générales, 2e édition.2013
- 77-Mathian, A., L. Arnaud, and Z. Amoura. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. La Revue de médecine interne. 2014 ; 35(8) :503-11.
- 78- Majid Ahmadi, Tohid Gharibi, Sanam Dolati, Davood Rostamzadeh, Saeed Aslanid, Behzad Baradaranb,c, Vahid Younesi, Mehdi Yousefi. Epigenetic modifications and epigenetic based medication implementations of autoimmune diseases. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017 ; 87:596-608.
- 79-Kivity, S., Agmon-Levin, N., Blank, M., & Shoenfeld, Y. Infections and autoimmunity—friends or foes? Trends in immunology. 2009 ; 30(8) :409-14.
- 80-Sener, A. G., & Afsar, I. Infection and autoimmune disease. Rheumatology international. 2012 ; 32(11) :3331-8.
- 81-Münz, C., Lünemann, J. D., Getts, M. T., & Miller, S. D. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? Nature Reviews Immunology. 2009 ; 9(4):246-258.

- 82- Yehuda Shoenfeld Nancy Agmon-Levin Noel R Rose. *Infection and autoimmunity*. 2nd Edition.2015.
- 83- Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases - A nationwide study. *J Autoimmun*. 2016 ; 74:176-181.
- 84-Paolo Sfriso, Anna Ghirardello, Costantino Botsios, Michele Tonon, Margherita Zen, Nicola Bassi, Franco Bassetto, and Andrea Doria. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol March 2010; 87:385-395*.
- 85-Alexander V Chervonsky. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nature immunology*. 2010 ; 11(1) :28-35.
- 86- Robert Root-Bernstein, De Lisa Fairweather .Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14(1):407.
- 87-Ramit Maoz-Segal, Paulo Andrade. *Molecular mimicry and autoimmunity*. Infection and autoimmunity 2nd edition 2015; 27-44.
- 88-Pierre Youinou, Jacques-Olivier Pers, Eric Gershwin, Yehuda Shoenfeld. *Geo-epidemiology and autoimmunity*. *Journal of autoimmunity* 34 (2010) J163-J167.
- 89-Shivaprasad H. Venkatesha, Malarvizhi Durai, Kamal D. Moudgil. *Epitope spreading in autoimmune diseases*. Infection and Autoimmunity. 2nd edition 2015.
- 90-Vered Molina, Yehuda Shoenfeld. *Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity*. *Autoimmunity*. 2005 ; 38(3) : 235–245.
- 91- X. Mariette. *Auto-immunité et virus*. *La Lettre du rhumatologue*. 1999(251) :22-5.
- 92-Shaye Kivity, Nancy Agmon-Levin, Miri Blank and Yehuda Shoenfeld. Infections and autoimmunity – friends or foes. *Trends immunol*. 2009; 30(8):409-14.
- 93- Svetlana Fischer. Nancy Agmon-Levin. Yinon Shapira. Bat-Sheva Porat Katz. Eduard Graell. Ricard Cervera. Ljudmila Stojanovich. Jose A. Gomez Puerta. Raimon Sanmartí. Yehuda Shoenfeld. *Toxoplasma gondii: bystander or cofactor in rheumatoid arthritis*. *Immunol Res*. 2013 ; 56(2-3):287-92
- 94-A. Doria, M. Canova, M. Tonon, M. Zen, E. Rampudda, N. Bassi, F. Atzeni, S. Zampieri, A. Ghirardello. *Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus*. *Autoimmunity reviews*. 2008 ; 8(1) :24-8.
- 95-Maurizio Rinaldi & Roberto Perricone & Miri Blank & Carlo Perricone & Yehuda Shoenfeld. *Anti-Saccharomyces cerevisiae autoantibodies in autoimmune diseases: from Bread Baking to Autoimmunity*. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2013 ; 45(2) :152-61.
- 96- Levy M, Bourrat E, Baudouin V, Guillem C, Peuchmaur M, Deschênes G, Fila M. *Toxocara canis infection: Unusual trigger of systemic lupus erythematosus*. *Pediatrics International*. 2015 ; 57(4) :785-8.
- 97- Aubin F. *Photo-immunologie. Effets immunologiques des radiations ultraviolettes et implications en dermatologie*. *EMC dermatologie* 2012 ; 7(1) :1-10.
- 98- Organisation mondiale de la Santé (OMS) en collaboration avec le programme des nations unies pour l'environnement (PNUE), l'Organisation météorologique mondiale (OMM), la commission internationale de protection contre le rayonnement non ionisant. *Indice universel de rayonnement UV solaire : guide pratique (2002)*.
- 99- D. H. González Maglio, M. L. Paz, and J. Leoni, "Sunlight Effects on Immune System: Is There Something Else in addition to UV-Induced Immunosuppression?" *BioMed Research International*, vol. 2016, Article ID 1934518, 10 pages, 2016.
- 100- C. Bédane, R. roelandts. *Rayonnement ultraviolet : effets biologiques*. *Ann dermatol venereol* 2007 ; 134 : 9-11
- 101- E. Dupont, J. Gomez et D. Bilodeau .*Au-delà des ultraviolets : Une peau menacée*. *International journal of cosmetic science*, 2013, 35 : 224-234

- 102- Bens, G. "Photosensibilité du lupus érythémateux." *La Revue de médecine interne*. 2009 ; 30(10) :857-65.
- 103- Glinda S. Cooper, Frederick W. Miller, Dori R. Germolec. Occupational exposures and autoimmune diseases. *International immunopharmacology*. 2002 ; 2(2) :303-13.
- 104- Shikha Srivastava, Deependra Singh, Satish Patel, Manju R.Singh, Role of enzymatic free radical scavengers in management of oxidative stress and autoimmune Disorders, *International journal of biological macromolecules*. *Int J Biol Macromol*. 2017 ; 101:502-517.
- 105- Saegusa, Jun, Seiji Kawano, and Shunichi Kumagai. Oxidative stress and autoimmune diseases. *Oxidative Stress, Disease and Cancer*. 2006: 461-475.
- 106- Sara Salucci , Sabrina Burattini I, Michela Battistelli , Valentina Baldassarri , Maria Cristina Maltarello and Elisabetta Falcieri. Ultraviolet B (UVB) irradiation-induced apoptosis in various cell lineages in vitro. *International journal of molecular sciences*. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(1): 532–546.
- 107- M.-T. Leccia. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2013) 140, 176-182.
- 108- Institut national du cancer. Rayonnements ultraviolets et risques de cancer (2011).
- 109- Shoenfeld, Netta, Howard Amital, and Yehuda Shoenfeld. "The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease." *Nature clinical practice rheumatology*. 2009 ; 5(2) :99-105.
- 110- Becklund BR, Severson KS, Vang SV, DeLuca HF. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2010 ; 107(14) :6418-23.
- 111- Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegenerative disease management*. 2015 ; 5(5) :413-24.
- 112-Schwalfenberg, Gerry K. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *Journal of environmental and public health*. Volume 2012 (2012), Article ID 619381, 9 pages.
- 113- Artuković M, Ikić M, Kustelega J, Artuković IN, Kaliterna DM. Influence of UV radiation on immunological system and occurrence of autoimmune diseases. *Collegium antropologicum*. 2010 ; 34(2) :175-8.
- 114- Norval, Mary. The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006 ; 92(1) :108-18.
- 115- Scott N. Byrne. How much sunlight is enough? *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2014; 13(6):840-52.
- 116- Wendy Dankers, Edgar M. Colin, Jan Piet van Hamburg and Erik Lubberts. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in immunology*. 2017; 7:697.
- 117- Y. Schoindrea, B. Terrier, J.-E. Kahna, D. Saadounb, J.-C. Souberbiellec, O. Benveniste, Z. Amoura, J.-C. Piette b, P. Cacoubb, N. Costedoat-Chalumeaub. Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*. 2012 ; 33(2) :80-6.
- 118- Laure Esterle, Anya Rothenbuhler et Agnès Linglart. Rôle de la vitamine D et risque de maladies auto-immunes/cancers. *OCL* 2014, 21(3) D309.
- 119- Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *Medecine/Sciences*. 2006 ; 22(12) :1095-100.
- 120- Yoland Schoindre, Olivier Benveniste, Nathalie Costedoat-Chalumeau. Vitamine D et auto-immunité. *Presse Med*. 2013 ; 42(10):1358-63.
- 121- Evelyn Peelen, Stephanie Knippenberg, Anne-Hilde Muris, Mariëlle Thewissen, Joost Smolders, Jan Willem Cohen Tervaert, Raymond Hupperts, Jan Damoiseaux. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmunity reviews*. 2011 ; 10(12) :733-43.

- 122- Federica D'Aurizio, Danilo Villalta, Paolo Metus, Paolo Doretto, Renato Tozzoli. Vitamin D is a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun rev.* 2015 ; 14(5):363-9.
- 123- P.-O. Lang. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? *NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie.* 2013 ; 13(74) :71-8.
- 124- Sylvia Christakos, Puneet Dhawan, Annemieke Verstuyf, Lieve Verlinden, and Geert Carmeliet. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016 ; 96(1) :365-408.
- 125- E. Cavalier, J.-C. Souberbielle. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. *Médecine Nucléaire.* 2009 ; 33(1) :7-16.
- 126- M. Moutschen. Génétique, environnement et déterminisme des maladies auto-immunitaires. *Revue médicale de Liège.* 2012 ; 67 (5-6) : 263-272.
- 127- Leyla Bahri, Loubna Sanhaji, Zakaria Tayeb, Ouafaa El Maataoui, Brahim Farouqi, Brahim Takourt, Jalila El Bakkouri. Vitamine D et immunité. *Rev Mar Rhum.* 2013 ; 23: 30-6.
- 128- Agathe Raynaud-Simona, Yves Rollandb, Jean-Claude Souberbiellec. Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? *Nutrition clinique et métabolisme.* 2014 ; 28(2) :123-9.
- 129- Veronica De Rosaa, Mario Galgani, Marianna Santopaolo, Alessandra Colamatteo, Roberta Laccetti, Giuseppe Matarese. Nutritional control of immunity: balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function. *Seminars in immunology.* 2015 ; 27(5):300-9.
- 130- Cyrex Laboratories .Multiple food immune reactivity screen. 2014
- 131- J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defraigne, C. Charlier, J.P. Chapelle. Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège.* 2007 ; 62(10) :628-38.
- 132- Antoine Avignon M.D, Ph.D, Marie Hokayem Ph.D. Student, Catherine Bisbal Ph.D, Karen Lambert Ph.D. Dietary antioxidants: Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition.* 2012; 28(7):715-21.
- 133- Alain Favier. Le stress oxydant. *L'actualité chimique.* 2003 ; 108.
- 134- Ahmed M Kabel. Free radicals and antioxidants: role of enzymes and nutrition. *World journal of nutrition and health.* 2014 ; 2(3) :35-8.
- 135- Taibur Rahman, Ismail Hosen, M. M. Towhidul Islam, Hossain Uddin Shekhar. Oxidative stress and human health. *Advances in bioscience and biotechnology.* 2012 ; 3(07) :997.
- 136- Anu Rahal, Amit Kumar, Vivek Singh, Brijesh Yadav, Ruchi Tiwari, Sandip Chakraborty, and Kuldeep Dhama. "Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international* 2014. Article ID 761264, 19 pages.
- 137- Giulia Di Dalmazi, Jason Hirshberg³, Daniel Lyle, Joudeh B. Freij, Patrizio Caturegli. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Autoimmun highlights.* 2016 ; 7(1) :11.
- 138- Alex Odermatt. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011 ; 301(5):F919-31.
- 139- Xiaochun Zhang, Feng Dong, Jun Ren, Meghan J. Driscoll, Bruce Culver. High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex. *Experimental neurology.* 2005 ; 191(2) :318-25.
- 140- Anatoly Samoylenko, Jubayer Al Hossain, Daniela Mennerich, Sakari Kellokumpu, Jukka Kalervo Hiltunen, and Thomas Kietzmann. Nutritional countermeasures targeting reactive oxygen species in cancer: from mechanisms to biomarkers and clinical evidence. *Antioxidants & redox signaling.* 2013 ; 19(17) :2157-96.
- 141- Hélène Baribeau. Attention aux aliments oxydants. *passportsante.net.*

- 142- Asima Bhattacharyya, Ranajoy Chattopadhyay, Sankar Mitra, and Sheila E. Crowe. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *American physiological society. Physiol Rev.* 2014 ; 94(2) :329-54.
- 143- L'acrylamide dans les aliments. *Autorité européenne de sécurité des aliments*, 2015.
- 144- Joël Pincemail, Karine Bonjean, Karine Cayeux, Jean-Olivier Defraigne. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2002 ; 16(4) :233-9.
- 145- Mercedes Victoria Urquiza-Martínez and Bertha Fenton Navarro. Antioxidant capacity of food. *Free radicals and antioxidants.* 2016 ; 6(1) :1.
- 146- Abdürrahim Koçyiğit, Şahabettin Selek. Exogenous antioxidants are double-edged swords. *Bezmialem science* 2016; 2: 70-5.
- 147-Shah, Amit Aakash, and Animesh A. Sinha. Oxidative stress and autoimmune skin disease." *European journal of dermatology.* 2013 ; 23(1) :5-13.
- 148- Jaouad Bouayed, Torsten Bohn. Exogenous antioxidants—Double-edged swords in cellular redox state. *Oxidative Medicine and Cellular.* 2010 ; 3(4) :228-37.
- 149- Caroch, Márcio, and Isabel CFR Ferreira. "A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives." *Food and chemical toxicology.* 2013 ; 51:15-25.
- 150- Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN⁴, Lakshminarasaiah U, Gopas J, Nishigaki I. Antioxidants and human diseases, *Clin Chim Acta* .2014 ; 436:332-47.
- 151- Lien Ai Pham-Huy, Hua He, Chuong Pham-Huy. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science.* 2008 ; 4(2) :89.
- 152- Goran Bjelakovic, Dimitrinka Nikolovaa, and Christian Gluud. Antioxidant supplements and mortality. *Biology and nutrition.* 2014 ; 17(1) :40-4.
- 153- B Poljsak, P Jamnik, and P Raspor, M Pesti. Oxidation-Antioxidation-Reduction Processes in the Cell: Impacts of Environmental Pollution. 2011.
- 154- Andrew William Campbell. The gut, Intestinal permeability, and autoimmunity. *Alternative therapies. Alternative therapies in health and medicine.* 2015 ; 21(1) :6.
- 155- König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, MacDonald T, Mercenier A, Whyte J, Troost F, Brummer RJ. "Human intestinal barrier function in health and disease." *Clinical and translational gastroenterology.* 2016 ; 7(10) :e196.
- 156- Aaron Lerner, Torsten Matthias. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews.* 2015 ; 14(6) :479-89.
- 157- Qinghui Mu, Jay Kirby, Christopher M. Reilly and Xin M. Luo. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Frontiers in immunology.* 2017; 8:598.
- 158- Stephan C Bischoff, Giovanni Barbara, Wim Buurman, Theo Ockhuizen, Jörg-Dieter Schulzke, Matteo Serino, Herbert Tilg, Alastair Watson and Jerry M Wells. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *Gastroenterology.* 2014 ; 14(1) :189.
- 159- Myles, Ian A. "Fast food fever: reviewing the impacts of the western diet on immunity." *Nutrition journal.* 2014 ; 13(1) :61.
- 160- Pendyala, Swaroop, Jeanne M. Walker, and Peter R. Holt. "A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut." *Gastroenterology.* 2012 ; 142(5) :1100-1.

- 161- Jean Robert Rapin, Nicolas Wiernsperger. Possible links between intestinal permeability and food processing: a potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics*. 2010 ; 65(6) :635-43.
- 162- Khadija Moussayer. La barrière intestinale et ses pathologies. *DoctineWS N° 69 Août / Septembre 2014*.
- 163- K. Michael Pollard, Per Hultman, and Dwight H. Kono. Toxicology of autoimmune diseases. *Chem. Res. Toxicol.* 2010 ; 23(3) :455-66.
- 164- Alain Chevailler. Auto-immunité et xénobiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006 ; 384 :23-30.
- 165- Christopher Chang, M. Eric Gershwin. Drugs and autoimmunity - a contemporary review and mechanistic approach. *Journal of autoimmunity*. 2010 ; 34(3) :J266-75.
- 166- N. Abuaf, J. Rozen, B. Rajoely. Intolérance médicamenteuse et autoanticorps. *Rev Fr Allergol Immunol*. 2002 ; 42(1) :35-44.
- 167- Becattini, Simone, Ying Taur, and Eric G. Pamer. "Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease." *Trends in molecular medicine*. 2016 ; 22(6) :458-78.
- 168- Grunberg B, Ducrotte P, Létard JC, Costil V, Dalbiès PA. Microbiote intestinal, un organe vital, à découvrir. *HEGEL [ISSN 2115-452X]*, 2015, 04. 2015.
- 169- Lange, Kathleen, et al. "Effects of antibiotics on gut microbiota." *Digestive diseases*. 2016 ; 34(3) :260-8.
- 170- Landman, C., and E. Quévrain. "Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique." *La Revue de médecine interne*. 2016 ; 37(6) :418-23.
- 171- Round, June L., and Sarkis K. Mazmanian. "The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease." *Nature Reviews. Immunology*. 2009 ; 9(5) :313-323.
- 172- Francino, M. P. "Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances." *Frontiers in microbiology*. 2015 ; 6 :1543.
- 173- Céline Mortier, Jens Van Praet¹, Michael Drennan, Massimo Marzorati, Dirk Elewaut, Tom Van de Wiele. Le rôle du microbiote dans les maladies rhumatismales. *Ortho-Rhumato*. 2017; 15(2):1-5.
- 174- Czaja, Albert J. "Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis." *World journal of gastroenterology*. 2016 ; 22(42) :9257.
- 175- Glaichenhaus, Nicolas. "Une nouvelle vision de l'auto-immunité." *Médecine/Sciences*. 2008 ; 24(11) : 895-896.
- 176- Jörg, Stefanie, et al. "Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis." *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016 ; 73(24) :4611-22.
- 177-Julien Matricon. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Medecine/Sciences* 2010; 26: 405-10.
- 178-. Myers, Stephen P. "The causes of intestinal dysbiosis: a review." *Altern Med Rev*. 2004; 9(2):180-97.
- 179- Shaw, Souradet Y., James F. Blanchard, and Charles N. Bernstein. "Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease." *The American journal of gastroenterology*. 2010; 105(12):2687.
- 180- Ilseung Cho, Shingo Yamanishi, Laura Cox, Barbara A. Methé, Jiri Zavadil, Kelvin Li, Zhan Gao, Douglas Mahana, Kartik Raju, Isabel Teitler, Huilin Li, Alexander V. Alekseyenko & Martin J. Blaser. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity." *Nature*. 2012 ; 488(7413) :621-6.
- 181-Szyper-Kravitz, Martine, and Yehuda Shoenfeld. Drug-induced autoimmunity. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. *Humana Press*, 2008. 59-63.
- 182- Xiao Xiao, Christopher Chang. Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA). *Journal of autoimmunity*. 2014 ; 48-49:66-72.
- 183- P. Seksik. Microbiote intestinal et MICI. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010 ; 34(4) :48-55.
- 184- Becker E, Bengs S, Aluri S, et al. Doxycycline, metronidazole and isotretinoin: Do they modify microRNA/mRNA expression profiles and function in murine T-cells? *Scientific Reports*. 2016; 6:37082.

- 185- Blaser, Martin. Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. *Nature*. 2011 ; 476(7361) :393-4.
- 186- Ley D, Desseyn JL, Mischke M, Knol J, Turck D, Gottrand F. Early-life origin of intestinal inflammatory disorders. *Nutrition reviews*. 2017 ; 75(3) :175-87.
- 187- Alessandra Soriano, Gideon Neshet, Yehuda Shoenfeld. Predicting post-vaccination autoimmunity: Who might be at risk? *Pharmacological research*. 2015 ; 92:18-22.
- 188- P.H. Lambert. Vaccination et auto-immunité. *La Lettre du Pharmacologue*. 2015 ; 29(3) :90-93.
- 189- L Tomljenovic and CA Shaw .Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus*. 2012 ; 21(2) :223-30.
- 190- Carlo Perricone, Fabrizio Conti, Nancy Agmon-Levin, Guido Valesini, Yehuda Shoenfeld. Chapter 13, Vaccination and autoimmunity. *Infection and autoimmunity*. 2nd Edition.2015.
- 191- Pierre BÉGUÉ, Marc GIRARD, Hervé BAZIN, Jean-François BACH. Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012. *Bull. Acad. Natle. Med* 196 (2012): 1177-1181.
- 192- Powell, Bradford S., Alexander K. Andrianov, and Peter C. Fusco. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes. *Clinical and experimental vaccine research*. 2015 ; 4(1) :23-45
- 193- Jeanne COOK-MOREAU, Maud MEHRING, Jacques BUXERAUD, Sylvie JUVIN. L'essentiel sur les vaccins. *Actualités pharmaceutiques*. 2016 ; 55(559) :16-22.
- 194- Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacological research*. 2015 ; 100:190-209.
- 195- Carlo Perricone, Serena Colafrancesco, Roei D. Mazor, Alessandra Soriano, Nancy Agmon-Levin, Yehuda Shoenfeld. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *Journal of auto-immunité*. 2013 ; 47:1-6.
- 196-Grimprel, E. "Vaccinations, adjuvants et maladies auto-immunes : mythe ou réalité ?" *réalités pédiatriques*.2016 ; 201 :36-39.
- 197- Wraith, David C., Michel Goldman, and Paul-Henri Lambert. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *The Lancet*. 2003; 362(9396):1659-66.
- 198- Meredith S. Shiels, Hormuzd A. Katki, Neal D. Freedman, Mark P. Purdue, Nicolas Wentzensen, Britton Trabert, Cari M. Kitahara, Michael Furr, Yan Li, Troy J. Kemp, James J. Goedert, Cindy M. Chang, Eric A. Engels, Neil E. Caporaso, Ligia A. Pinto, Allan Hildesheim, Anil K. Chaturvedi. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *Journal of Autoimmunity*. 2014; 106(11).
- 199-Yoav Arnon, Yehuda Shoenfeld, Howard Amital. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2010 ; 34(3) :J258-65.
- 200- Y-J. Zhang, L. Zhang, X-L. Huang, Y. Duan, L-J. Yang, J. Wang, Association between cigarette smoking and impaired clinical symptoms in systemic sclerosis: a review, *Cellular Immunology* (2017).
- 201-Mohan Sopori. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature Reviews. Immunology*. 2002; 2(5) :372.
- 202- KH Costenbader, and EW Karlson. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus*. 2006; 15(11):737-45.
- 203- Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, Abu-Shakra M, Barzilai O, Berkun Y, Blank M, Carvalho JD. The mosaic of autoimmunity : hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases--2008. *The Israel Medical Association Journal*. 2008 ; 10(1) :8.
- 204- J. Lee, V. Taneja, and R. Vassallo. Cigarette Smoking and Inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*. 2012 ; 91(2) :142-9.

- 205-Virginia Ruiz-Esquide, Raimon Sanmartí. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2012; 8(6):342–350.
- 206- Carlo Perricone , Mathilde Versini, Dana Ben-Ami, Smadar Gertel, Watad Abdulla, Michael J. Segel, Fulvia Ceccarelli, Fabrizio Conti, Luca Cantarini, Dimitrios P. Bogdanos, Alessandro Antonelli ,Howard Amital, Guido Valesini, Yehuda Shoenfeld. Smoke and autoimmunity: the fire behind the disease. *Autoimmunity Reviews.* 2016; 15(4):354-74.
- 207- Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekbohm A, Eklund A, Höglund CO, Askling J. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010; 181(11) :1217-22.
- 208- Peter Vestergaard. Smoking and thyroid disorders-a meta-analysis. *European journal of endocrinology.* 2002; 146(2) :153-61.
- 209- The American Association of Immunologists. Smoking to Autoimmunity. *The Journal of Immunology.* 2013, 190 (3) 845-846.
- 210- Michal Harel-Meir, Yaniv Sherer and Yehuda Shoenfeld. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 ; 3(12) :707-15.
- 211- M. Moutschen. Génétique, environnement et déterminisme des maladies auto-immunitaires. *Rev Med Liège* 2012; 67: 5-6: 263-272.
- 212-Ljudmila Stojanovich. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity reviews.* 2010; 9(5) :A271-6.
- 213- Delévaux, I., A. Chamoux, and O. Aumaître. "Stress et auto-immunité." *La Revue de médecine interne.* 2013; 34(8) :487-92.
- 214- Moisan, Marie-Pierre, and Michel Le Moal. Le stress dans tous ses états." *Médecine/Sciences.* 2012; 28(6-7) :612-7.
- 215-Ljudmila Stojanovich, Dragomir Marisavljevich. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews.* 2008 ; 7(3) :209-13.
- 216- Emma Carlsson, Anneli Frostell, Johnny Ludvigsson and Maria Faresjö. Psychological stress in children may alter the immune response. *J Immunol.* 2014 ; 192(5) :2071-81.
- 217- Institut national de la santé et de la recherche médicale. Stress au travail et santé : Situation chez les indépendants. Rapport. Paris: Les éditions Inserm, 2011.
- 218- Dhabhar, Firdaus S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic research.* 2014 ; 58(2-3) :193-210.
- 219-Padgett, David A., and Ronald Glaser. How stress influences the immune response. *Trends in immunology.* 2003 ; 24(8) :444-8.
- 220- Gailen D. Marshall Jr., MD PhD. The adverse effects of psychological stress on immunoregulatory balance: applications to human inflammatory diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011; 31(1): 133–140.
- 221-Peter N. Uchakin, David C. Parish, Francis C. Dane, Olga N. Uchakina, Allison P. Scheetz, Neal K. Agarwal, and Betsy E. Smith. Fatigue in medical residents leads to reactivation of herpes virus latency. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases ;* 2011.
- 222-Radosavljević VR, Janković SM, Marinković JM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *European journal of endocrinology.* 1996; 134(6) :699-701.
- 223- Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Moretto A, Colosio C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology.* 2013 ; 307:123-35.
- 224- Vojdani, Aristo, Datis Kharrazian, and Partha Sarathi Mukherjee. Elevated levels of antibodies against xenobiotics in a subgroup of healthy subjects. *Journal of applied toxicology.* 2015 ; 35(4) :383-97.
- 225- Pollard, Kenneth Michael. Silica, silicosis, and autoimmunity. *Frontiers in immunology.* 2016 ; 7: 97.
- 226- Granel, B., Zemour, F., Lehucher-Michel, M. P., Moulin, P., Disdier, P., Durand, J. M. & Frances, Y. Évaluation de l'exposition toxique professionnelle de patients atteints de sclérodémie systémique. *Revue de la*

littérature et résultat d'un auto-questionnaire. *La Revue de médecine interne*. 2008 ; 29(11) :891-900.

227-Crowe W, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, Armstrong DJ, Ball E, McSorley EM. "Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity—A systematic review." *Autoimmunity reviews*. 2017 ; 16(1) :72-80.

228-Pollard, K. Michael. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. *Journal of autoimmunity*. 2012 ; 38(2) :J177-86.

229-Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, Fortin PR. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology*. 2010; 49(11) :2172-80.

230-Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payrastra L, Le Bailly P, Multigner L, Rahmani R, Spinosi J, Van Maele-Fabry G. Pesticides : effets sur la santé. INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris. 2013.

231- Multigner L. Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, Risques & Santé*. 2005; 4(3) :187-94.

232- Tiniakou E, Costenbader KH, Kriegel MA. Sex-specific environmental influences on the development of autoimmune diseases. *Clinical immunology*. 2013; 149(2) :182-91.

233- Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Is lipstick associated with the development of systemic lupus erythematosus (SLE)? *Clinical rheumatology*. 2008; 27(9) :1183-7.

234- Hess EV. Environmental chemicals and autoimmune disease: cause and effect. *Toxicology*. 2002; 181:65-70.

235- Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(12) :e51506.

236- Chapitre 14 Item 188 – UE 7 – Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

237-Marine Dodet. La psychonoro- immunologie : synthèse scientifique des relations physiologiques entre système nerveux et système immunitaire et applications naturopathiques .Mémoire de fin d'études réalisé pour l'obtention du diplôme de Praticien de Santé Naturopathe – Collège CENATHO Daniel Kieffer, 2013.

238- Rigourd V, Aubry S, Tasseau A, Gobalakichenane P, Kieffer F, Assaf Z, Nicloux M, Magny JF .Allaitement maternel : bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2013) 26, 90-99.

239- Jean, Seignalet. "L'alimentation ou la troisième médecine." *Éditions François-Xavier de Guibert, 5e édition, France* (2004).

240- Pincemail, Joël, et al. "Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs." *Nutrition clinique et métabolisme* 21.2 (2007): 66-75.

241- Brewer, M. S. "Natural antioxidants: sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications." *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 10.4 (2011): 221-247.

242- <https://www.furtherfood.com/leaky-gut-syndrome-four-steps-to-heal/>

243- El Kaoutari, Abdessamad, et al. "Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides." *médecine/sciences* 30.3 (2014): 259-265.

244- Mina Ait El Cadi, Yassir Bouslimane, Rachid El Jaoudi, Abdelaziz Bouklouze, Yahia Cherrah. Bisphénol A : à nouveau risque, nouveau défi !. *Médecine thérapeutique / Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie*. 2012;14(2):151-155.

245-<https://ylangylangtherapy.wordpress.com/2014/10/28/l'alimentation-protectrice-duvieillesse-tous-contre-la-glycation/,2014>.

- 246-Vicky Maltais , « Additifs alimentaires, savoir les éviter», <https://www.nana_turopathe.com/additifs-alimentaires-savoir-eviter/>,2016.
- 247-Varoquier, Coralie, et al. "Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde." *Revue du Rhumatisme* 82.5 (2015): 283-290.
- 248-Henri Aussel, Jérôme Lemarié, Annabel Maison. Travailler avec des produits chimique prenez prévention des risques !édition2013
- 249-Gault E, Orlowski D, Gaillard JL, Rozenberg F, Leruez-Ville M. Syndrome de Guillain-Barré et cytomégalo virus. *Virologie* 2011; 15(5): 319-25
- 250-Shaye Kivity, Nancy Agmon-Levin, Miri Blank and Yehuda Shoenfeld. Infections and autoimmunity – friends or foes? *Trends Immunol.* 2009; 30(8):409-14.
- 251- A. Doria, M. Canova, M. Tonon, M. Zen, E. Rampudda, N. Bassi, F. Atzeni, S. Zampieri, A. Ghirardello. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews* 8 (2008) 24–28.
- 252- Houman MH, Feki NB. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *La Revue de médecine interne.* 2014; 35(2) :90-6.
- 253- Radić M, Kaliterna DM, Radić J. Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis—is there a link?. *Joint Bone Spine.* 2011; 78(4) :337-40.
- 254- Koechlin-Ramonatxo C. Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2006; 20(4) :165-77.
- 255-Herberg S. Stress oxydant : L'étude SU.VI.MAX, un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, testant l'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur la santé. *Annales pharmaceutiques françaises*, 2006, 64, 397-401.
- 256- Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E et coll. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6 (221): 221ra15.
- 257- Venkatesh, Rashmi, and D. Sood. "A Review of the Physiological Implications of Antioxidants in Food." Bachelor of Science Interactive Qualifying Project. Worcester Polytechnic Institute (2011).
- 258-Yveline Nicolas, « Des nanos dans notre assiette ? », <<http://www.adequations.org/spip.php?article2202>>, 2014.
- 259-Marek Kieliszek, Anna Misiewicz. Microbial transglutaminase and its application in the food industry. A review. *Folia Microbiol.* 2014 ; 59(3) :241-50.
- 260- Couvreur A, Simonet C, Loisel JP. Elaboration d'une table de composition nutritionnelle des aliments vecteurs de glucides simples. *Cahier de Recherche.* 2000 ; 154:1-60.
- 261-Robert-Hoarau, Claudine. Alimentation santé Alimentation plaisir une question d'équilibre : Alimentation plaisir une question d'équilibre. Fernand Lanore, 2014.
- 262- Gallen C, Pla J. Allergie et intolérance aux additifs alimentaires. *Revue Française d'Allergologie.* 2013; 53:9-18.
- 263- Landy Razanamahefa, Frédérique Moy, Carole Thomann. Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives. Agence française de sécurité sanitaire des aliments 2003.
- 264-Autorité européenne de sécurité des aliments , «L'acrylamide dans les aliments», <<http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/acrylamide> >, 2015.
- 265- Couic-Marinier F, Pillon F. Un traitement par liraglutide chez un patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Actualités Pharmaceutiques.* 2017; 56(563) :14-7.
- 266- Garabrant DH, Lacey Jr JV, Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, Schottenfeld D. Scleroderma and solvent exposure among women. *American journal of epidemiology.* 2003; 157(6) :493-500.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Association entre certaines MAI et des infections

Maladie	Microbe	Mimétisme moléculaire	
SGB	Bactérie : <i>Campylobacter jejuni</i>	Bactérie : Lipo-oligosaccharide Soi : Certains gangliosides de la membrane neuronale	249
RAA	Bactérie : <i>Streptococcus pyogenes</i>	Bactérie : Protéine-M Soi : Glycoprotéines	250
LES	EBV	Virus : Antigène nucléaire-1 (EBNA-1) (PPPGRRP) Soi : premier épitope de SmB (PPPGMRPP) Virus : Antigène nucléaire-1 (EBNA-1) (GGSGSGPRHDGVRR) Soi : premier épitope de 60 kD Ro (TKYKQRHGWSHKD)	251
Maladie de Behçet	Bactérie : <i>Streptococcus sanguis</i>	Bactérie : HSP65 (heat shockproteins ou protéines du choc thermique) Soi : HSP60 Une homologie de 60% entre les 2 proteines	252
Sclérose systémique	Bacterie : <i>Helicobacter pylori</i>	Bacterie : HSP65 (heat shock proteins ou protéines du choc thermique) Soi : HSP60 Une homologie de 60% entre les 2 proteines	253

Annexe 2 : Les voies potentielles selon lesquelles l'exposition au rayonnement UV peut améliorer le risque de SEP¹¹¹.

Produit induit par UV	Source de preuve	Mécanisme d'action proposé
Vitamine D	La 1,25 (OH) 2D améliore l'EAE ; des taux élevés de 25 (OH) D sont associés à un risque réduit de SEP dans les études humaines.	<ul style="list-style-type: none"> •activation des cellules régulatrices •Tregs et mastocytes stimulés par 1,25(OH) 2D produisent plus l'IL-10 • Les métabolites de vitamine D in vitro inhibent le développement des LB mémoire (post switche) •Stimule l'induction des DC tolérantes
Prostaglandine E2	Études sur les animaux et in vitro	<ul style="list-style-type: none"> •Réduit les propriétés immunogènes des DC • Régularise les cellules progénitrices myéloïdes dans la moelle osseuse afin que les cellules filles soient moins immunocompétentes
cis-UCA	Les études in vitro montrent des effets immunorégulateurs et des niveaux inférieurs de cis-UCA chez les personnes atteintes de SEP par rapport des contrôles	<ul style="list-style-type: none"> •Améliore la sécrétion d'IL-10 •Induction des LTreg • Réduit la capacité de présentation des antigènes des DC.
Facteur d'activation des plaquettes	Études sur les animaux	<ul style="list-style-type: none"> • Active les mastocytes pour migrer vers le drainage des ganglions lymphatiques de la peau avec suppression de la commutation de classe des anticorps et l'activation de LTreg et LBreg

Annexe 3 : Études humaines en maladies auto-immunes¹¹².

MAI	Modèle d'étude. (N)	Resultats
Sclérose en plaques	<p>. Etude cohorte prospective NHS, NHS II de supplémentation en vitamine D (N= 187, 365)</p> <p>. Etude ouverte progressive de supplémentation en vitamine D (N= 12)</p> <p>.Un essais ouvert randomisé contrôlé (N = 49)</p>	<p>. Réduction de 40% dans le développement de la SEP avec une supplémentation de 400 IU de vitamine D.</p> <p>. Le nombre de lésions induites par le gadolinium a été réduit.</p> <p>. 8% dans le groupe de traitement ont eu une aggravation handicapante contre 38% des patients du groupe de contrôle.</p>
Diabète	<p>. Etude cohorte à la naissance (N= 12058)</p> <p>.Des enfants nouvellement diagnostiqués avec un diabète de 1980-2005 (N= 10737)</p> <p>.Méta analyses de supplémentation avec la vitamine D chez les enfants</p>	<p>.L'utilisation de 2000IU a réduit le risque de développer un diabète de 78%</p> <p>.Augmentation significative de l'incidence observée après réduction de la recommandation d'admission de vitamine D (diminution de la recommandation quotidienne de 1000IU a 400IU)</p> <p>.Réduction de 29% dans le risque de développer un DT1</p>
Polyarthrite rhumatoïde	<p>.Etude cohorte prospective de l'administration de vitamine D alimentaire et supplémentaire (N= 29, 368)</p> <p>.Etude ouverte utilisant une dose élevée de Thérapie par l'alphacalcidol oral (N= 19)</p>	<p>.Réduction de 34% dans le développement de PR dans le groupe de supplémentation > 400 UI de vitamine D</p> <p>.Résultat d'un effet positif sur l'activité de la maladie chez 89% des patients</p>
Maladie de crohn	<p>.Étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo (N= 94)</p>	<p>.1200 UI de vitamine D3 a réduit le nombre des rechutes dans le groupe de traitement par plus de 50% pendant une étude de 1 an.</p>

Annexe 4 : Certaines sources alimentaires des acides gras Trans, acrylamide, aliments à indice glycémique élevé.

Produit	Exemples d'aliments qui contiennent le produit	Réf
Acides gras Trans	Les produits d'origine laitière, Les produits de panification industrielle, viennoiseries industrielles et biscuits, huiles partiellement hydrogénées, margarine, le lait, les fromages, les ultra-frais laitiers, les entremets, les viandes, de matières grasses partiellement hydrogénées utilisées comme ingrédient pour les biscuits, viennoiseries, produits céréaliers, de panification, margarine ou d'huiles portées à haute température.	263
Acrylamide	Les produits frits à base de pomme de terre (y compris les frites, croquettes et pommes de terre rôties), le café, le pain mou, biscuits, biscuits salés, pains croustillants, les céréales de petit-déjeuner, les biscuits et autres produits à base de céréales ou de pommes de terre. Les aliments transformés pour bébés à base de céréales, les gâteaux et les pâtisseries, les chips de pommes de terre.	264
Aliments à indice glycémique élevé	Sodas, chips, barres chocolatées, Crème glacée, sorbet, confiture standard, pain hamburger, croissant/brioche, biscottes, tapioca.	265

Annexe 5 : Certaines sources des additifs alimentaires.

Additifs alimentaire	Sources alimentaires	Réf
BHT et BHA	Emballages alimentaires, Céréales, Gomme à mâcher, chips, huiles végétales, biscuits, cakes, pastries, sugar, honey, spices, meat products, milk products, Aliments riches en matières grasses ou en huiles Viande, Margarine, Croustilles, Soupes déshydratées, sodas.	257
Nanoparticules	Films et sacs plastique, revêtement de bouteilles, flacons, papier aluminium, certains revêtements intérieurs d'appareils électroménagers, tels que les réfrigérateurs, les aspirateurs, les brosses à dents électriques, les machines à café. Pesticides. les plats préparés industriels, dans les aliments stockés sur une longue durée et transportés sur de longues distances. des boissons alcoolisées, des boissons aux fruits, sodas, des légumes épluchés, des charcuteries, pâtisseries industrielles. la farine, sel, sucre, la poudre de cacao, biscuits industriels, des soupes, des mayonnaises, des sauces, du ketchup, des yaourts, l'enrobage des bonbons. les barres et boissons chocolatées, biscuits, céréales.	258
transglutaminases	Dans l'industrie de la boulangerie, dans l'industrie de la viande, yogourts, fromage, crèmes, desserts glacés, glaces, boissons lactées, vinaigrettes .	259
Fructose	Boissons, glaces, sorbets et crèmes glacées, laits gélifiés, les crèmes desserts, les yaourts et les fromages frais.	260
Sel	Plat préparés, soupes, viandes panées, chips, charcuterie, fromages, Poissons en conserve, fast food, junk food.	261
Émulsifiants	Pain, chocolat, crèmes glacées, margarine et viande transformée, boulangerie, confiserie, produits laitiers, graisse et huile, sauces, beurre et margarine, glaces, liqueurs à base de crème, viande, café, gomme, boissons.	262

Annexe 6 : Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées²⁵⁴.

Principaux nutriments antioxydants	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrume, melon, brocoli, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile de tournesol, de soja, de maïs, beurre, œufs, noix
β-carotène	Légumes et fruits orangés, et vert foncés
Sélénium	Poisson, œufs viandes, céréales, volaille
Zinc	Viande, pain complet, légumes verts, huîtres, produit laitiers
cuivre	Cocoa, wheat bran, yeast
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert
Acides phénoliques	Céréales complètes, baies, cerises
Tanins	Lentilles, thé, raisins, vin
Métabolisme de la Cystéine, glutathion	Caséine, Lactalbumine (petit-lait), produits laitiers Brocoli, chou Œufs, poissons, viandes

Annexe 7 : Etudes sur l'effet néfaste de l'excès des antioxydants.

Etude	Résultat	Réf
Un essai randomisé en double aveugle et contre placebo réalisée sur une population de 7887 femmes âgées entre (35-60 ans) et 5141 hommes âgé entre (45-50 ans) durant 8 ans, son but était de tester l'impact d'un apport d'un complexe d'antioxydants et d'oligo-éléments à doses nutritionnelles.	L'étude a révélé que le faite de prendre un complexe d'antioxydants à des doses nutritionnelles apporte un avantage seulement chez les sujets qui présentent des valeurs sanguines basses en antioxydants, par contre chez les sujets dont le statut initial en antioxydants était dans les normes, l'effet d'une supplémentation n'est pas décelable, voire même s'accompagne d'un effet défavorable qui dans cette étude s'est révélé par le cancer de la peau. Cet aspect essentiel n'avait jamais été démontré auparavant.	255
Une étude d'une équipe suédoise a reconstitué le mécanisme par lequel la vitamine E et un autre antioxydant stimulent la progression des tumeurs du poumon chez des souris.	Les souris qui avaient reçu des antioxydants dans l'étude suédoise présentaient ainsi des tumeurs pulmonaires plus nombreuses.	256

Annexe 8 : Médicaments les plus fréquemment incriminés dans les lupus induits et dans les autres MAI systémiques¹⁶⁶.

Médicaments	Maladie	Risque
Anti-arythmiques		
Procaïnamide	LI	+++
Quinidine	LI	++
Anti-épileptiques		
Carbamazépine	LI	++
Phénytoïne	LI, Scl	+
Antihypertenseurs		
Hydralazine	LI	+++
α -métyldopa	LI	++
Captopril	LI	++
Bêtabloquants	LI	+
Antibiotiques		
Isoniazide	LI	++
Minocycline	LI	++
AINS		
D-pénicillamine	LI	++
Sels d'or	LI, Neph	++
Sulfasalazine	LI	++
Anti-thyroïdiens		
Propylthiouracile	LI, vasc	++
Contraceptifs oraux	LI	+
Cytokines		
Interleukine 2	Scl, SAPL	+
interférons α et γ	LI	+
Anti-TNF	LI	+
L-tryptophane	SEM	+
Neuroleptiques		
Chlorpromazine	LI	++

Annexe 9 : Auto-immunité induite par un médicament¹⁶⁵.

Médicament	Maladie	Dose dépendante
Procainamide	Lupus médicamenteux	oui
Minocycline	Lupus médicamenteux, Hépatite auto-immune, Thyroïdite auto-immune	Non
Hydralazine	Lupus médicamenteux, Vascularite	oui
Sulfasalazine	Lupus médicamenteux, Vascularite	Non
Isoniazid	Lupus médicamenteux.	Non
Statins	Lupus médicamenteux, dermatomyosite, Polymyosite, lichen planus pemphigoides	Non
Quinidine	Lupus médicamenteux.	Non

Annexe 10 : Odds ratio de l'utilisation antérieure des antibiotiques chez des individus avec une maladie cœliaque⁷³.

	Maladie cœliaque			
	Cas n = 2,933 (%)	Contrôles n = 14,571 (%)	Odds ratio	95% CI
Type d'antibiotique utilisé				
Penicilline V	291 (9.9)	1308 (9.0)	1.12	0.98– 1.27
Les pénicillines à large spectre	183 (6.2)	657 (4.5)	1.38	1.18– 1.63
Quinolones	51 (1.7)	170 (1.2)	1.46	1.08– 1.97
Macrolides	53 (1.8)	180 (1.2)	1.44	1.07– 1.93
Autres antibiotiques systémiques	291 (9.9)	1041 (7.1)	1.42	1.24– 1.62
L'utilisation d'antibiotiques au cours de la dernière année précédant le diagnostic				
Tout antibiotique	722 (24.6)	2730 (18.7)	1.42	1.29 - 1.56
Pénicilline V	259 (8.8)	1162 (8.0)	1.12	0.97 - 1.28
Les pénicillines à large spectre	166 (5.7)	559 (3.8)	1.46	1.23 - 1.74
Quinolones	45 (1.5)	153 (1.1)	1.43	1.04 - 1.98
Macrolides	48 (1.6)	150 (1.0)	1.55	1.13 - 2.11
Autres antibiotiques systémique	206 (8.9)	905 (6.2)	1.47	1.26 - 1.66

Antibiotiques utilisés entre le 1er juillet 2005 et le 29 janvier 2008

Annexe 11 : Modèles expérimentaux d'auto-immunité induite par des adjuvants¹⁹⁴.

Modèles expérimentaux		Modèle de maladie ou signes et symptômes associés	Adjuvant
Murine	Rats	Polyarthrite rhumatoïde	Huile minérale (CFA, pristane, squalène, avridine)
		Arthrite	Collagène
		Arthrite	CFA
		MMF	Aluminium
	Souris	Plasmacytomes	Huile minérale, Pristane
		Lipogranulomes sclérosants	Injection sous cutanée d'huile minérale
		Autoanticorps liés aux SLE	Pristane, CFA, squalène
		Antiphospholipid-like syndrome	CFA, IFA
Salmons		Uvéite, Réactions inflammatoires dans la cavité abdominale, RF, ANA, ANCA, immune-complex GLN et inflammation granulomateuse chronique.	Vaccins avec des adjuvants tels que des huiles
Lapins		Inflammation au site d'injection	Vaccin : CFA, IFA, Montanide
porc		Inflammation granulomateuse Effets indésirables	Huile minérale
Primates	macaque rhésus	Le potentiel d'acquisition tardive de réflexes néonataux	L'aluminium contenu dans le test pré-clinique de vaccination

Annexe 12 : Influence du tabagisme sur la prévalence et l'expression des MAI¹⁹⁹.

Maladie	Manifestations du tabagisme
PR	Augmentation de la prévalence chez les fumeurs, principalement des hommes et des fumeurs à long terme. Taux plus élevé de nodules rhumatoïdes et multiples atteintes articulaires. Moindre réponse au traitement
LED	Risque légèrement élevé pour les fumeurs. Titres élevés d'anti-dsDNA chez les fumeurs et anciens fumeurs.
Maladie de graves	Une plus grande prévalence de la maladie chez les fumeurs et les anciens fumeurs, des taux accrus d'ophtalmopathie de Graves
Maladie de crohn	Augmentation de la prévalence dans les fumeurs et anciens fumeurs. Une prévalence plus élevée de la maladie iléale et une prévalence plus faible de l'atteinte colique chez les fumeurs. Plus grand risque pour une maladie compliquée.
Syndrome de goodpasture	Le tabagisme prédispose à une hémorragie pulmonaire indépendamment des titres anti-GBM.
Thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger)	Prévalence presque entièrement chez les jeunes fumeurs masculins.
Cirrhose biliaire primitive	Augmentation de la prévalence de la maladie chez les fumeurs
Sclérodémie systémique	Des taux plus élevés d'ischémie digitale chez les fumeurs
Sclérose en plaque	Incidence plus élevée de la maladie chez les femmes fumeuses, mauvaise progression clinique.
Fibromyalgie	Plus de douleur, d'engourdissement, de gravité de la maladie et de difficultés fonctionnelles chez les fumeurs

Annexe 13 : Exemples et types de stress et facteurs de contribution²¹².

Distress	
Famille	<ul style="list-style-type: none">▪Maladie ou décès d'un membre de la famille proche ;▪Divorce ou séparation conjugale ;▪Alcoolisme ou toxicomanie chez la famille ;
Vie sociale	<ul style="list-style-type: none">▪ Emprisonnement ;▪ Problèmes juridiques ;▪ Changement de domicile ;▪ Changement dans les habitudes de sommeil ;▪ Changement dans les activités sociales▪Aggravation de la situation politique.
Environnement	<ul style="list-style-type: none">▪Climat : humidité, température ;▪Bruit ;▪Vibration ;▪Eclairage;▪Hygiène.
Travail	<ul style="list-style-type: none">▪Perte d'emploi ou insécurité de l'emploi▪Trouble avec les superviseurs ou avec des collègues ;▪Travail de nuit ; le travail par quarts ou travail supplémentaire ;▪Nouvelle technologie ; Différents travaux
Eustress	<ul style="list-style-type: none">▪ Mariage ;▪Grossesse, accouchement ;▪Enfant quittant la maison ou enfant commençant l'école ;

Annexe 14 : Les emplois autodéclarés et les passe-temps ayant une exposition potentielle aux solvants chez 660 cas de sclérose systémique et 2 227 témoins, Michigan (1980-1991) et Ohio (1980-1992)²⁶⁶.

	Cas		Témoins		OR	95% CI
	Exposé	Total	Exposé	Total		
Laboratoires de diagnostic médical	17	657	40	2,224	2.1	1.2, 3.8
Nettoyage ou entretien professionnel	42	653	116	2,221	1.8	1.3, 2.7
Edition ou développement des films	38	657	106	2,220	1.6	1.1, 2.4
Fabrication des parfums, de produits cosmétiques ou des médicaments	3	659	5	2,226	1.5	1.0, 2.4
Industrie de fibres de verre	6	658	15	2,225	1.9	0.7, 4.9
Le tannage du cuir ou la fabrication de chaussures	4	659	7	2,225	1.7	0.5, 5.9
Nettoyage à sec	31	657	83	2,221	1.4	0.9, 2.2
Fabrication de produits chimiques ou des colorants	2	658	6	2,225	1.3	0.2, 7.4
Industrie des plastiques	17	658	52	2,221	1.3	0.7, 2.3
Coiffeuses	26	659	65	2,226	1.2	0.5, 2.7

Annexe 15 : Familles et substances actives impliquées dans la maladie de Parkinson :
hypothèses mécanistiques ²³⁰.

Familles Substances actives	Stress oxydant	Activation métabolisme dopamine	Formation d'agrégats cytoplasmiques	Mort cellulaire/ apoptose
Organochlorés Sans distinction	Oui	Oui	Oui	Oui
Organophosphorés Sans distinction	Oui	Oui		Oui
Dithiocarbamates Manèbe	Oui		Oui	Oui
Pyréthrinoïdes Sans distinction	Oui			Oui
Autres				
Paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui
Roténone	Oui	Oui	Oui	Oui
Manèbe + paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui

- **Aouissi Fatna Nahla.**
- **nahla.pharma@yahoo.com.**

- **Aouissi Radja Souhila.**
- **sssaa9229@gmail.com.**

Abstract

An increase in autoimmune diseases poses a socioeconomic challenge worldwide. Autoimmune diseases (ADs) represent a heterogeneous group of disorders that affect specific target organs or multiple organ systems. These conditions share common immunopathogenic mechanisms, which explain the clinical similarities they have among them. As part of the autoimmune tautology, the influence of environmental exposure on the risk of developing ADs is paramount. In fact, environment, more than genetics, shapes immune system.

This Thesis summarizes lines of evidence from published workshop monographs, that when taken together strongly support a critical and pathogenic role for environmental factors in autoimmune disease development.

The role of infections, UV, vitamin D, changes in eating habits, drugs, vaccines, chemicals and other factors are discussed in the context of how unlikely to interact with the " Innate immunity, B cell activation, LTh17 and LTreg, self-antigen changes, production of pro-inflammatory cytokines, autoantibody production and tissue damage.

Key words: Autoimmune diseases, risk factors, environment, breakdown of tolerance, mechanisms.

Résumé

L'augmentation des maladies auto-immunes pose un défi socioéconomique à l'échelle mondiale. Les maladies auto-immunes représentent un groupe hétérogène de troubles qui affectent des organes spécifiques ou des systèmes à organes multiples. Ces conditions partagent des mécanismes immunopathologiques communs, qui expliquent les similitudes cliniques qu'ils ont parmi eux. Dans le cadre de la tautologie auto-immune, l'influence de l'exposition environnementale sur le risque de développement des MAI est primordiale. En fait, l'environnement, plus que la génétique, forme le système immunitaire.

Cette thèse résume les éléments de preuve tirés des monographies des ateliers publiés, qui, lorsqu'ils sont pris ensemble, appuient fortement un rôle critique et pathogène pour les facteurs environnementaux dans le développement des maladies auto-immunes.

Le rôle des infections, UV, vitamine D, changements dans les habitudes alimentaires, médicaments, vaccins, produits chimiques et d'autres facteurs est discuté dans le contexte de la façon dont ces facteurs peuvent interagir avec l'immunité innée, l'activation des cellules B, les LTh₁₇ et les LTreg, les modifications des auto-antigènes, la production de cytokines pro-inflammatoires, la production d'autoanticorps et les lésions tissulaires.

Mots clés : Maladies auto-immunes, facteurs de risque, environnement, rupture de tolérance, mécanismes.

ملخص

تشكل الزيادة في أمراض المناعة الذاتية تحديا اجتماعيا واقتصاديا في جميع أنحاء العالم، وتمثل هاته الأمراض مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات التي تؤثر على أعضاء محددة أو مجموعة من الأجهزة العضوية. هذه الحالات تشترك في آليات مرضية مناعية مشتركة، هي ما يفسر التشابهات السريرية فيما بينها.

في سياق توتولوجيا المناعة الذاتية، إن تأثير العوامل الخارجية في تطور أمراض المناعة الذاتية هو أمر بالغ الأهمية. في الواقع، إن للبيئة تأثيرا أكثر من الوراثة في تشكل الجهاز المناعي.

تلخص هذه الأطروحة الأدلة الواردة في مجموعة من الدراسات والأعمال عند اخذها معا تدعم بقوة الدور المسبب والمرضي للعوامل البيئية في تطوير أمراض المناعة الذاتية وتناقش دور العدوى، الأشعة فوق البنفسجية، الفيتامين (د)، التغيرات في عادات الأكل، الأدوية، اللقاحات، المواد الكيميائية وغيرها من العوامل في سياق كيفية تفاعلها مع المناعة الفطرية، تفعيل للمفاويات B, Th17, Treg ، تغير المستضدات الذاتية، إنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات، إنتاج الأجسام المضادة واتلاف الأنسجة.

الكلمات الرئيسية: أمراض المناعة الذاتية، عوامل الخطر، بيئة، انقطاع التسامح المناعي، آليات