

REPUBLICQUE 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 génétiques 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.

Présenté par :

- DASSA Loubna .
- TIGHZA Nesrine .

Encadrée par :

Pr. Y. BOUCHEDOUB,
Maitre de conférence A

Devant le jury :

- | | |
|--|-----------|
| - Dr. RENDJA , Maitre assistant en immunologie au CHU Blida. | Président |
| - Dr. ZELTNI , Assistant en immunologie au CHU Blida . | Examineur |
| - Dr. BABASSACI , Assistante en immunologie CHU Blida. | Examineur |

EXCLU DU PRET

I. INTRODUCTION	1
II. GENERALITES SUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	3
II.1. Introduction.....	4
II.2. Classification des maladies auto-immunes.....	4
II.3. Origine des maladies auto-immunes.....	6
II.3.1. Les facteurs génétiques.....	6
II.3.2. Les facteurs environnementaux.....	7
III. TOLERANCE ET RUPTURE DE TOLERANCE.....	9
III.1. La tolérance immunitaire.....	10
III.1.1. La tolérance centrale et le rôle du thymus.....	10
III.1.2. La tolérance périphérique.....	12
III.1.2.1. Les lymphocytes T régulateurs naturels.....	13
III.1.2.2. Les lymphocytes Les T régulateurs induits.....	14
III.2. La rupture de tolérance au soi.....	14
III.2.1. Notion de mimétisme moléculaire ou réaction croisée.....	15
III.2.2. Activation des cellules auto réactives ignorantes.....	15
III.2.3. Rupture de tolérance induite par absence des cellules régulatrices.....	16
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	17
IV.1. Les intervenants de la réponse auto-immune.....	18
IV.1.1. Les-auto antigènes.....	18
IV.1.2. Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto réactifs.....	18
IV.1.3. Les cellules dendritiques.....	18
IV.2. Mécanismes de déclenchement de l'auto-immunité.....	19
IV.2.1. Activation des cellules auto réactives ignorantes.....	19
IV.2.1.1. Les-auto antigènes séquestrés.....	19
IV.2.1.2. Les antigènes cryptiques.....	19
IV.2.2. Activation des cellules auto réactives anergiques.....	20
IV.2.2.1. Le mimétisme moléculaire.....	20
IV.2.2.2. Activation des cellules présentatrices d'antigènes.....	20
IV.2.2.3. Rôle d'une stimulation polychorale non spécifique.....	21
IV.2.2.4. Défaut de délétion des cellules auto réactives.....	21
IV.2.2.5. Défaut des cellules régulatrices.....	21
IV.3. Les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns.....	21
IV.3.1. Les auto-anticorps: des facteurs lésionnels majeurs.....	21
IV.3.1.1. Induction d'une cytolyse d'une cellule cible.....	22
IV.3.1.2. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible.....	22
IV.3.1.3. Formation de complexes immuns.....	23
IV.3.2. Les effecteurs lymphocytaires T.....	23
IV.3.3. Composante inflammatoire des maladies auto-immunes.....	24
V. FACTEURS GENETIQUES.....	25
V.1 Introduction.....	26
V.2 Le complexe majeur d'histocompatibilité.....	26
V.2.1. Définition.....	26
V.2.2. HLA et maladies auto-immunes.....	27
V.2.3. Association des gènes HLA et maladies auto-immunes.....	27
V.2.3.1. HLA et polyarthrite rhumatoïde.....	27
V.2.3.2. HLA et maladie cœliaque.....	28

V.2.3.3 .HLA et diabète type I.....	29
V.2.3.4. HLA et maladie de Basedow (maladie de Graves).....	30
V.2.3.5. HLA et lupus érythémateux systémique.....	31
V.2.4. Discussion.....	32
V.3 Auto-immune regulator (AIRE).....	33
V.3.1. Définition.....	33
V.3.2. Mutation de gène AIRE dans l'APECED.....	33
V.3.3. Gene AIRE et vitiligo.....	35
V.3.4. Discussion.....	36
V.4. L'antigène 4 associe a des lymphocytes cytotoxiques (CTLA 4).....	37
V.4.1. Définition.....	37
V.4.2. CTLA 4 et maladies auto-immunes.....	38
V.4.3. Association des polymorphismes CTLA 4 et maladies auto-immunes.....	38
V.4.3.1. CTLA 4 et lupus érythémateux systémique.....	38
V.4.3.2. CTLA 4 et la polyarthrite rhumatoïde.....	39
V.4.3.3. CTLA 4 et maladie de Grave.....	40
V.4.3.4. CTLA 4 et diabète type I.....	40
V.4.3.5. CTLA 4 et maladie cœliaque.....	41
V.4.4 Discussion.....	41
V.5. Les cytokines.....	42
V.5.1. Introduction.....	42
V.5.2. Role de lymphocyte T helper 1 (TH1).....	42
V.5.2.1. Facteur de nécrose tumoral α (TNFA).....	42
V.5.2.2. TGF- B1 et poly arthrite rhumatoïde (PR).....	43
V.5.2.3. IL 12 ET diabète type I DTI.....	44
V.5.2.4. IL 2 et diabète type I DTI.....	44
V.5.2.5. IL 18 et DTI.....	45
V.5.3. Role de Lymphocyte T helper 2 (TH2).....	45
V.5.3.1. IL 1 et polyarthrite rhumatoïde PR.....	45
V.5.3.2. IL 4 et polyarthrite rhumatoïde PR.....	46
V.5.3.3. IL 6 et polyarthrite rhumatoïde PR.....	46
V.5.3.4. IL-10.....	47
V.5.3.5. IL 13 et sclérodémie systémique SSC.....	48
V.5.4. Discussion.....	49
V.6. Facteurs de transcriptions et maladies auto-immune.....	50
V.6.1 IRF5.....	50
V.6.1.1. IRF5 et lupus érythémateux systémique (LES).....	50
V.6.1.2. L'IRF5 et sclérose systémique (SSc).....	51
V.6.1.3. IRF et polyarthrite rhumatoïde (PR).....	52
V.6.1.4. IRF et Sjogren syndrome (SS).....	54
V.6.2. STAT4.....	55
V.6.2.1. Association du gène STAT4 avec une susceptibilité accrue pour certaines maladies à médiation immunitaire.....	55
V.6.2.2. STAT4 et diabète type I.....	56
V.6.2.3. STAT4 et la susceptibilité à la PR et le LES.....	57
V.6.2.4. STAT4 et maladie de Behcet.....	58

V.6.2.5. STAT4 et arthrite Juvénile Idiopathique (JIA).....	59
V.6.3. Discussion.....	60
V.7. Toll like receptor(tlr) et maladies autimmune.....	62
V.7.1. Définition.....	62
V.7.1.1. structure.....	62
V.7.1.2. Rôle	63
V.7.2. TLR et MAI.....	63
V.7.3. Les polymorphismes du gène TLR2.....	64
V.7.3.1. TLR2 et sclérodemie Systémique (SSC).....	64
V.7.3.2. TLR2 et Polyarthrite rhumatoïde.....	65
V.7.4. TLR 3 et diabète de type 1.....	65
V.7.5. TLR 4 et maladie de CROHN.....	66
V.7.6. TLR 5 et LES.....	67
V.7.7. Les polymorphisme de TLR 7 et 9 polymorphisme.....	67
V.7.7.1. TLR 7 et LES.....	67
V.7.7.2. Polymorphisme et mécanisme des TLR (TLR 7 et 9).....	67
V.7.7.3. TLR 7 et Thyroïdite auto immune	68
V.8. Fas/Fas ligand.....	69
V.8.1. Définition.....	69
V.8.2. Fas/Fas ligand et MAI.....	70
V.8.3. Mutation de gène Fas dans le syndrome lymphoprolifératif auto-immun.....	71
V.8.4. Autre MAI associées à Fas /Fas ligand.....	71
V.8.4.1. Fas et LES.....	71
V.8.4.2. Fas et gougerot sjogren	72
V.9. Hormones et maladies autoimmunes.....	73
V.9.1. Hormones sexuelles, réponse immunitaire et maladies auto-immunes.....	73
V.9.1.1. Introduction.....	73
V.9.1.2. Différences entre les sexes dans les maladies auto-immunes	73
V.9.1.3. Œstrogène et MAI.....	74
V.9.1.4. Effet de la prolactine (PRL) sur l'auto-immunité.....	77
V.9.1.5. Les effets des hormones sexuelles dans d'autres maladies auto-immunes.....	78
V.9.1.6. Base des différences sexuelles dans les réponses auto-immunes	79
V.9.2. Autres hormones et MAI.....	80
V.9.2.1. Un polymorphisme dans le domaine extracellulaire du récepteur de la thyrotropine est fortement associe à la maladie de la thyroïde auto-immune chez les femmes.....	80
V.9.2.2. Une mutation du gène récepteur des glucocorticoïdes chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique.....	81
V.10. Vitamine d et MAI.....	81
V.10.1. Introduction.....	81
V.10.1.1. Vitamine D et Sclérose En Plaques.....	82
V.10.2. Mutation du gène codant pour l'enzyme d'activation de la vit D et MAI.....	82
V.10.2.1. Association vitamine D et sclérose en plaques SEP.....	82
V.10.2.2. Vitamine D et Diabète de type 1.....	83
V.10.3. Mutation et polymorphisme du gène de récepteur de la vitamine D et MAI.....	85
V.10.3.1. Vitamine D et Diabète sucré type 1.....	85
V.10.3.2. Associations de polymorphismes du gène du récepteur de vitamine D FokI et BsmI avec susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde et à la maladie de Behçet chez les Tunisiens.....	86

V.10.3.3. Le polymorphisme Apa-I de Récepteur VDR et vitiligo.....	88
V.10.3.4. Polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR) et maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT).....	88
V.10.3.5. Le polymorphisme De VDR et la maladie de Graves (BASEDOW).....	89
V.10.3.6. Vitamine D, polyarthrite rhumatoïde (PR) et maladie de Behçet (MB).....	90
V.11. Autres genes et maladies autoimmunes.....	93
V.11.1. FOXP3: implications génétiques et epigenétiques pour l'auto-immunité.....	93
V.11.1.1. FOXP3 et IPEX.....	93
V.11.1.2. FOXP3 et DT1.....	94
V.11.2. PTPN 22.....	95
V.11.2.1. Le PTPN22 C1858T polymorphisme fonctionnel et les maladies auto-immunes - une méta- analyse.....	95
V.11.2.2. PTPN22 et thyroïdite auto-immune (maladie de BASEDOW MB).....	96
V.11.2.3. PTPN22 et Vitiligo.....	96
V.11.2.4. PTPN22 lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde PR.....	97
V.11.2.5. PTPN22 et DT1.....	98
V.11.3. Le gène SIRT1.....	99
V.11.3.1. SIRT1 et diabète de type 1.....	99
V.11.3.2. SIRT1 et thyroïdites auto-immunes.....	99
V.11.4. Polyarthrite rhumatoïde et polymorphismes des cinq gènes.....	100
V.11.5. Les cinq polymorphismes des gènes IRF5, STAT4, PTPN22 et lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde.....	101
V.11.6. Discussion.....	101
VI. LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRE.....	102
VI.1. Introduction.....	103
VI.2. Définition.....	103
VI.2.1. Immunité innée et inflammasome.....	104
VI.3. NALP1 inflammasome: le lien entre immunité innée et maladies auto-immunes.....	105
VI.4. Concept (type) de maladies dites auto-inflammatoires ou fièvres.....	105
VI.5. Pathologies IL 1B dépendantes.....	107
VI.5.1. Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF).....	107
VI.6. NLR & Pathologies Humaines.....	108
VI.6.1 NALP1 et vitiligo.....	108
VI.6.2. Cartographie fine des loci de susceptibilité au vitiligo sur les chromosomes 7 et 9 et Interactions avec NLRP1 (NALP1).....	108
VII. TRAITEMENT.....	110
VIII. CONCLUSION.....	115

REMERCIEMENTS:

Nous tenant tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous aide et nous donne le courage, la sante durant ces longues années d'étude.

Nous voudrions présenter nos remerciement à notre encadreur Pr. Y. Bouchedoub, nous voudrions lui témoigner notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon portMerci

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury : Dr. Rendja, Dr. Zeltni, Dr. Babassaci pour l'intérêt qu'ils ont portés à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, en tenant également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Grand Merci ...

DEDICACE

Je tiens à remercier de tout cœur mes parents qui m'ont toujours soutenus dans toute ma vie et n'ont recules devant aucune épreuve .Je leur serai très reconnaissante pour tout ce qu'ils ont bien voulu faire de moi .Je salue ici toutes leurs déterminations, leurs efforts, et leurs sacrifice sens du sacrifice.

Je dis merci papa Mostefa Dassa pour toutes ces fois où il a toujours su me prodiguer des conseils toutes en me réconfortant.

Merci maman F/Z Mokdad pour ces nombreuses fois ou elle a pensé faire des ajouts pour l'avancement de ce travail que dieu te bénisse et te garde pour nous.

A mes frères et sœurs ma fierté merci énormément pour votre soutien morale et vos prières pour moi.

Je remercie également tous mes amis et mes collègues

A special thank à mon binôme Nessrine, on a passé de très bons moments ensembles ...merci pour ton aide et ta compréhension

LO'UBNA

DÉDICACE

Je remercie du fond de mon cœur mes parents qui n'ont pas cessé de m'encourager.

Anouar : tous les remerciements de la vie ne pourront récompenser ton soutien, ta patience, ta générosité, tes encouragements et ta gentillesse qui sont le moteur de mon avancé et de mon bonheur, merci d'être le plus fidèle et aimable ami.

Je tiens aussi à remercier mes sœurs, mes frères, mes cousins et mes cousines pour leur support.

Je suis aussi reconnaissante quant à l'aide que j'ai, de loin ou de près, de la part de mes amis et mes proches.

Un remerciement particulier à mon binôme Loubna qui a partagé avec moi les bons et les mauvais en réalisant ce travail.

Nessrine

La liste des tableaux :

Tableau 1	liste des maladies auto-immunes spécifiques d'organe et systémiques	Page 5
Tableau 2	Quelques exemples de mimétisme moléculaire	Page 15
Tableau 3	comparaison des fréquences alléliques et génotypiques du SNP rs2004640 G/T de l'IRF5 LES vs sujets sains.	Page 60
Tableau 4	comparaison des fréquences alléliques et génotypiques du SNP rs7574865 G/T du STAT4 LES vs sujets sains	Page 62
Tableau 5	Rôle des stéroïdes sexuelles dans le LES chez les souris B/W [N/B]	Page 80
Tableau 6	Effets de la vitamine D sur la barrière cutané-muqueuse	Page 91
Tableau 7	Effets de la vitamine D sur les cellules dendritiques	Page 91
Tableau 8	Effets de la vitamin D sur les LB	Page 92
Tableau 9	Effets de la vitamine D sur les LT	Page 92
Tableau 10	tableau récapitulatif des gènes impliqués dans la susceptibilité des maladies auto-immunes.	Pages 117

Liste des figures :

Figure 1	caractère multifactoriel de MAI	Page 6
Figure 2	Sélection négative des lymphocytes B dans la moelle osseuse	Page 11
Figure 3	Schéma récapitulatif de la tolérance centrale	Page 12
Figure 4	Auto-immunité induite par un antigène microbien : notion de « mimétisme moléculaire »	Page 15
Figure 5	présentation schématique de CMH	Page 27
Figure 6	La fonction d'AIRE	Page 35
Figure 7	Le rôle physiologique de CTLA-4	Page 37
Figure 8	Structure de récepteurs TLR	Page 63
Figure 9	Régulation physiologique des réponses immunitaires par apoptose induite par Fas / FasL	Page 70
Figure 10	le gène VDR avec la mise en évidence des polymorphismes étudiés	Page 90
Figure 11	Classification nosologique des IMID	Page 103

Glossaire:

A

Anticorps Naturels : anticorps qui sont produits en l'absence apparente d'une stimulation antigénique. Par exemple : les anticorps contre les antigènes érythrocytaires des groupes sanguins ABO, les anticorps naturels anti toxoplasme.

ADN hybride : Molécule d'ADN composée de 2 brins d'origines distinctes.

Allèle : Partie de chromosome contenant le gène et transmise à l'enfant..

Annelage : Hybridation d'un oligonucléotide synthétique à un acide nucléique simple brin.

Apoptose : mort cellulaire programmée par l'organisme.

Atopie : tendance constitutionnelle ou héréditaire à présenter des réactions d'hypersensibilité immédiate (asthme, rhume des foins, urticaire) à des allergènes qui ne provoquent aucune réaction chez des sujets normaux.

B:C

Carte génétique : Représentation graphique de la position des gènes les uns par rapport aux autres sur un génome.

Cartographie génétique : analyse du génome consistant à "baliser" l'ensemble du génome grâce à toute une série de marqueurs, ce qui facilite ensuite la localisation de gènes particuliers (voir aussi séquençage)

Clonage : Méthode de multiplication cellulaire in vitro par reproduction asexuée aboutissant à la formation de clones. Cette notion est souvent étendue à l'isolement et à l'amplification de fragments d'ADN dans un clone cellulaire. Par extension, on parle alors de clonage de gènes ou de clonage moléculaire.

La correction de Bonferroni: est une méthode pour corriger le seuil de significativité lors de comparaisons multiples. La mathématicienne et statisticienne américaine Olive Jean Dunn (1915–2008) a travaillé sur la notion d'intervalle de confiance en biostatistique et développé une solution au problème de comparaisons multiples (en), connue aujourd'hui sous le nom de correction de Bonferroni^{1,2,3,4}. Cette méthode de correction porte le nom du mathématicien italien Carlo Emilio Bonferroni (1892-1960), bien qu'il n'en soit pas l'auteur (ainsi, c'est un exemple de la loi de Stigler)

Construction génique : portion d'ADN destinée au transfert dans une cellule, comprenant un gène d'intérêt, et les séquences promotrices et régulatrices indispensables à son expression et à sa régulation dans la cellule receveuse.

Cosmide : vecteur de clonage pouvant contenir des fragments d'ADN étranger de 30 à 40 kilo bases. Plasmide possédant le site COS du bactériophage lambda nécessaire à l'encapsidation. Un cosmide ne permet de cloner que des fragments d'ADN de grande taille.

Codon : Ensemble de 3 bases consécutives sur un brin d'ADN - appelé aussi triplet. Chaque acide aminé (constituant des protéines) est codé sur l'ADN par un ou plusieurs codons qui le caractérise(nt).

Codon d'initiation : Triplet qui signale le début du message génétique sur un ARNm. .

Codon non-sens : Triplet qui signale la fin d'un message génétique sur un ARNm.

Compatibilité : Capacité de deux plasmides à coexister de façon stable à l'intérieur d'un hôte commun.

Chromosomes homologues: Chromosomes identiques par la taille et la forme, portant la même succession de loci, mais pas obligatoirement les mêmes allèles pour chaque gène. Dans un organisme diploïde, les chromosomes existent par paires, chacune constituée de deux chromosomes homologues.

Cohorte : En épidémiologie, une cohorte est un groupe de personnes suivies pendant une période déterminée dans le cadre d'une recherche. Voir étude de cohorte(s).

Cote (Odds) : La cote représente un rapport de risque, le rapport entre la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un événement et la probabilité de non survenue de cette maladie ou de cet événement (voir aussi rapport de cotes).

D

DETERMINANT ANTIGÉNIQUE : Partie de la molécule d'antigène qui est reconnue comme étrangère et qui induit la production d'un anticorps spécifique.

En fait un antigène possède généralement plusieurs déterminants antigéniques. On parle aussi de site antigénique, de motif antigénique ou d'épitope.

Délétion : Perte d'une partie du matériel génétique pouvant aller d'un seul nucléotide à plusieurs gènes.

Distance génétique : Degré de parenté entre des génomes différents.

E

Écart-type : Mesure de dispersion exprimant la distance moyenne des valeurs d'une variable par rapport à la moyenne de ces valeurs. Dans une distribution normale, 95 % de toutes les valeurs sont comprises entre + 1,96 écart-type (à droite) et - 1,96 écart-type (à gauche) de la moyenne. Un grand écart-type signifie que la dispersion autour de la moyenne est grande. Un petit écart-type implique que la dispersion autour de la moyenne est petite. C'est la racine carré de la variance.

Échantillonnage aléatoire simple : Méthode d'échantillonnage dans laquelle tous les sujets d'une population ont une chance égale de faire partie de l'échantillon.

Empreinte génétique : Caractéristique structurale fine d'une région spécifique de l'ADN permettant d'identifier une cellule et sa filiation.

Espérance de vie: Nombre moyen d'années de vie avant le décès des personnes d'un âge donné dans une population ou âge moyen au décès des personnes de cette population.

Essai clinique contrôlé randomisé: Essai ou étude d'intervention dans laquelle la population étudiée est répartie aléatoirement entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle. On considère que c'est la meilleure méthode de recherche pour tester une hypothèse.

Epissage : Processus englobant l'excision des introns et la réunion des exons dans l'ARN.

Espaceur : Séquence d'ADN non transcrit, séparant les gènes à l'intérieur des unités répétées.

Étiquetage génétique : Insertion d'un marqueur génétique dans, ou au voisinage d'un gène.

Exon : Séquence du gène représentée dans l'ARNm mature; c'est à dire traduite en acide aminé.

Étude cas-témoins : Étude à visée étiologique qui implique d'emblée la comparaison de deux groupes : l'un composé de personnes atteintes de la maladie étudiée, appelées les « cas », et l'autre, de personnes n'ayant

pas la maladie, appelées les « témoins ». La maladie sert en quelque sorte de point de départ ; on recherche ensuite un ou des facteurs d'exposition antérieurs susceptibles de l'expliquer.

F

Facteur d'exposition: Facteur auquel un individu ou une population est exposé (tabagisme, amiante, ...). Il s'agit souvent d'un facteur de risque.

Fourche de réplication : Région où les 2 brins de l'ADN parental se séparent pour former une fourche permettant ainsi leur réplication.

Fusion de gènes : Association de fragments de gènes conduisant à la formation d'un gène chimère.

G

Gène chimère : Gène formé de fragments d'ADN d'origines diverses.

Gène marqueur : Gène dont l'expression permet le criblage des cellules qui le contiennent.

Génie génétique : Ensemble de techniques permettant de modifier le patrimoine héréditaire d'une cellule par la manipulation de gènes in vitro.

Génotype : Constitution génétique d'un individu.

H

Hybride : Individu résultant de la reproduction sexuée entre deux individus appartenant à deux espèces différentes. En génétique formelle, le terme hybride s'emploie pour désigner les individus hétérozygotes issus du croisement de deux parents de race pure. mobile.

I

Intron : Partie du gène située entre deux exons et éliminée au cours de la maturation de l'ARNm.

Intervalle de confiance: Ensemble de valeurs autour de l'estimation d'un paramètre (une statistique) qui ont une probabilité fixée à l'avance de contenir la valeur du paramètre que l'on cherche à estimer. Un intervalle de confiance à 95 % signifie que, si l'enquête ou l'étude est reproduite 100 fois dans la même population avec des échantillons différents, dans 95 des cas la valeur trouvée se situera dans l'intervalle de confiance donné. L'intervalle de confiance nous renseigne sur la fiabilité des valeurs retrouvées dans l'étude. Au plus il est étroit et au plus l'effet observé est un reflet fiable de l'effet réel. Il dépend de la variabilité (exprimée par l'écart-type) et de la taille de l'échantillon. Plus l'échantillon est numériquement important, plus l'intervalle de confiance est étroit.

Inversion : Processus conduisant à un changement d'orientation d'un fragment d'ADN par rapport à son orientation de référence.

Isotype: les déterminants antigéniques portés par le domaine constant des immunoglobuline et qui sont retrouvés chez tous les individus de même espèce.

J:K:L

Lipopolysaccharides : Structure de la membrane externe des bactéries à Gram négatif.

La portion saccharidique, variable, est le support de la spécificité antigénique O des bactéries.

La portion lipidique, constante, est le support de la toxicité.

Lupus Érythémateux : maladie chronique à complexes immuns caractérisée par des atteintes rénales, articulaires, cutanées, neurologiques et par des anomalies de la fonction immunitaire (présence d'anticorps antinucléaires).

Locus : emplacement précis d'un gène particulier sur un chromosome.

M

Maladie Auto-immune : maladie résultant d'un dérèglement des mécanismes de reconnaissance du soi entraînant une réaction immunitaire dirigée contre les constituants de l'organisme.

Marqueur génétique : Séquence d'ADN repérable spécifiquement.

Matrice : Brin d'acide nucléique copié lors de la réplication ou de la transcription par les polymérases adéquates.

Méta-analyse : Analyse globale faisant la synthèse des résultats de différentes études au moyen de méthodes statistiques appropriées. La méta-analyse comporte un volet qualitatif (évaluation de la qualité d'une étude, c'est-à-dire de l'absence de biais, de la force du plan d'étude, ..., au moyen de critères) et un volet quantitatif (intégration des données numériques pour augmenter la puissance statistique d'une étude).

Mutant réverse : Organisme résultant d'une réversion. .

Mutation faux-sens : Mutation qui remplace un codon spécifiant un acide aminé par un codon qui en spécifie un autre.

Mutation fuyante : Mutation permettant une expression résiduelle du gène.

Mutation non-sens : Mutation qui remplace un codon spécifiant un acide aminé par un codon non-sens.

Mutation polaire : Mutation non-sens localisée dans un des premiers cistrons d'un opéron et provoquant un arrêt de la transcription.

Mutation ponctuelle : Mutation portant sur une seule base (substitution, addition ou délétion).

Mutation silencieuse : Mutation qui ne provoque aucune modification apparente du produit du gène.

Mutation somatique : Mutation survenant dans une cellule non germinale.

Mutation suppressive : Mutation qui, associée à une première mutation, en compense les effets phénotypiques.

Mutant : virus ou cellule ou individu possédant un gène ayant subi une mutation.

N

Neo-mutation : Mutation apparaissant chez un enfant et non présente chez son parent. *Synonyme* : mutation de novo.

O:P

Placebo : Traitement factice ou substance qui n'a aucun effet pharmacologique reconnu.

PCR (polymerase chain reaction) : Réaction enzymatique in vitro consistant à dupliquer à la chaîne des petits segments d'ADN.

Peptide signal : Segment de 15 à 30 acides aminés présent à la partie N-terminale d'une protéine, et qui indique à la machinerie cellulaire que cette protéine doit être exportée ou sécrétée.

Plasmide : Molécule d'ADN extrachromosomique capable de se répliquer indépendamment et portant des caractères génétiques non essentiels à la cellule hôte.

Prévalence Proportion des personnes affectées par une maladie à un moment donné dans une population. Elle est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage.

Q:R

Randomisation : Méthode rigoureuse qui consiste à répartir les sujets dans les groupes d'exposés et de non-exposés selon un procédé aléatoire, ce qui signifie que chaque sujet admis à participer à l'étude présente sensiblement la même probabilité de faire partie de un ou l'autre groupe. Cette technique permet généralement une répartition plus homogène des variables de personnes dans les groupes.

Rapport de cotes (odds ratio): Rapport de la cote chez les cas sur la cote chez les témoins. Dans une étude cas-témoin, le rapport de cotes est une approximation du risque relatif. Un rapport de cotes supérieur à 1 signifie que le facteur étudié est en faveur de l'apparition de la maladie (facteur de risque). Un rapport de cotes inférieur à 1 signifie que le facteur étudié est en faveur de la non apparition de la maladie (facteur protecteur). Un rapport de cotes égal à 1 signifie que le facteur étudié et l'apparition de la maladie sont indépendants. La valeur du rapport de cotes doit s'interpréter avec son intervalle de confiance. Si la prévalence de la pathologie étudiée est faible, le rapport de cotes peut être interprété comme un risque relatif.

Ratio: Rapport dans lequel le numérateur et le dénominateur appartiennent au même ensemble, mais où le numérateur n'appartient pas au dénominateur. Par exemple, rapport entre le nombre de décès observés dans une population pour une cause donnée et le nombre de décès attendu par cette cause, en se basant sur le taux de mortalité de la population générale.

Réarrangement génétique : Assemblage réunissant plusieurs morceaux d'ADN initialement non contigus.

Recombinaison génétique : Phénomène conduisant à l'apparition dans une cellule ou dans un individu, de gènes ou de caractères héréditaires dans une association différente de celle observée chez les cellules ou individus parentaux.

S

Séquence d'insertion : Élément d'ADN capable de transposition d'une région du génome à une autre.

Séquence de tête : Séquence qui se trouve en amont du codon d'initiation de traduction des ARN messagers.

Séquence non codante : Partie d'un gène qui ne définit pas directement la séquence en acides aminés de la protéine correspondante.

Signal stop : signal indiquant la fin du gène.

Site de restriction : Séquence d'ADN, cible d'une enzyme de restriction.

La sclérodermie systémique: est une affection auto-immune rare qui se traduit par des lésions de fibrose et une hyperréactivité vasculaire.

T

Test du Chi²: Le test du Chi² (test du Chi² de Pearson) est utilisé dans le cas de variables catégorielles, quand on veut vérifier si deux ou davantage de proportions observées diffèrent réellement. Ce test est utilisé pour comparer les valeurs observées aux valeurs attendues sur base de l'hypothèse nulle d'indépendance. La correction de Yates est utilisée lorsque certaines conditions de validités ne sont pas remplies. Il s'agit d'un test non paramétrique.

Thérapie génique : Opération conduisant à l'addition d'un gène dans des cellules non germinales d'un organisme.

Transgénèse : Ensemble des opérations qui consistent à obtenir des organismes transgéniques.

Transgénique : Qualifie un être vivant issu d'une cellule dans laquelle a été introduit un ADN étranger. L'organisme transgénique possède dans la majorité ou dans toutes ses cellules l'ADN étranger introduit. Le gène étranger peut donc se transmettre à la descendance.

Translation de coupure : Opération consistant à utiliser une coupure comme point de départ pour le remplacement d'un brin d'ADN par un brin néo synthétisé. *Synonyme :* translation de brèche, translation de cassure, translation de césure.

TranLESture traductionnelle : Traduction d'un ARNm au-delà du codon normal de terminaison.

Translocation : Clivage d'un segment de génome suivi de son intégration en un autre site.

Transposition : Changement de la localisation d'un fragment d'ADN sur le génome.

Transposon : Fragment d'ADN susceptible de se déplacer d'un endroit du génome dans un autre. *Synonyme :* élément instable, élément mobile, élément transposable, gène sauteur, gène

La liste des abréviations :

AA: amyloïdose rénale associée

AAN: anticorps antinucléaire

ACL: anticorps anticardiolipine

ACPA: Anticorps anti-peptides citrullinés

ACR: American College of Rheumatology

ACR: Américain Collège of rhumatologie

ADNc : Acide Désoxyribo Nucléique Complémentaire

AFBAC : le test d'association contrôlé par le contrôle familial

AICD : la mort cellulaire induite par l'activation activation induced cell death

AINS : Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

AITD : Les maladies auto-immunes de la thyroïde

APC: antigen-presenting cells

APECED: la dystrophie ectodermique de candidose à la polyendocrinopathie auto-immune

ARN : acide desoxyribonucleique

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

BDA : British Diabètes Association

BD : Behçet diseases

BLyS : stimulateur des lymphocytes B

CARD15: caspase recruitment domain-containing protein 15

CD: Crhon diseas

Chr: chromosome

cM: Centimorgans

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNV: Copy Number Variant

C5: Complément component 5

C4 : fraction 4 de complément

CSK : C-terminale Src kinase

CTLA4: Cytotoxic Lymphocyte Associated 4 protein

DL : Déséquilibre de Liaison

DMT1 : diabète militius type 1 diabète sucre de type 1

DT1 : diabète type 1

EMA : encéphalomyélite auto-immune

ER α : estrogen receptor α

Fc γ R: fragment crystallisable g receptor

FOXD3: Forkhead box D3

FMF : fièvre méditerranéenne familiale

GD : graves disease maladie de grave thyroïdite de basedow

GR: glucocorticoïdes

GWS: Genome Wide Scan

GWAS: Genome Wide Association Study

HUS : hemolytic uremic syndrome

HLA: Human Leucocytes Antigen

HPRL: Hyperprolactinemia

HT: thyroidite d'Hachimoto

ICE: IL-1 Converting Enzyme

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IL2R β : Interleukine 2 receptor beta

LPS: lipopolysaccharide

IPEX : L'immunodésrégulation, la polyendocrinopathie, l'entérocité, le syndrome de X-linked

IRF5: Interferon regulatory factor 5

JIA: l'arthrite idiopathique juvenile

Kb : Kilobases

kD : kilo Dalton

LCR : liquide céphalo-rachidien

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LES : lupus érythémateux systémique

LT : Lymphocytes T

LYP : phosphatase spécifique de lymphoïde

MAI : *maladie auto immune*

MII : maladies inflammatoires intestinales

MTHFR : le méthylène tetrahydrofolate réductase

MyD88: myéloïde différentiation primary réponse gène 88

M-CSF: macrophage colony-stimulating factor

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NK: Natural Killer

NFκ B: nuclear factor kappa B

NLR: nod like receptor

NOD : nucleotid oligomerization domain

NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain 2

PAMPs: pathogen associated molecular patterns

PRRs: pattern recognition receptors

PTK: protéines tyrosine kinase

PBMCs: Peripheral blood mononuclear cells

PCR : Polymerase Chain reaction

PCR-RFLP : polymérase de longueur de fragment de restriction

PCR-SSCP: polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism

PR : polyarthrite rhumatoïde

PRL : prolactine

PRL-Rs : prolactin receptors

PNDM : diabète néonatal permanent

PTPN22 : Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22

PTPRC : récepteur de la tyrosine-protéine phosphatase C

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

RNP: ribonucleoprotein

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction

SE: shared epitope epitope partagé

SEP: sclerose en plaque

SD: sjögren diseas

SHP: protéine tyrosine phosphatase

SHMT : sérine hydroxy méthyltransférase

LES: systemique lupus erythematus

SNP: single nucleotide polymorphism

SSc: systemic sclerosis

SS: syndrome de Sjögren

STAT4: Signal transducer and activator of transcription 4

TDT: test de déséquilibre de transmission

TIR: Toll/IL-1 Receptor

TGF: transforming growth factor

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TNFRSF1A: tumor necrosis factor superfamily member

T-reg : Lymphocytes T Régulateurs

Th: Lymphocytes T Helper

TLR : Toll-like Receptor

hTSHr : gène du récepteur thyrotropine humain

TRAF1 TNF: receptor associated factor 1

TRAPS: the TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome

UC: ulcéreuse

VKH : le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

VDR : récepteur de la vitamine D

YAA : l'accélérateur Y-autoimmune

I. INTRODUCTION

Introduction :

Plusieurs mécanismes pathogéniques contribuent à une hyperréactivité du système immunitaire vis-à-vis des auto-antigènes, ces mécanismes sont sous la dépendance de plusieurs facteurs dont les facteurs génétiques.

Les gènes et les mécanismes impliqués dans les maladies auto-immunes affectants environ 5% de la population humaine restent obscurs, mais il existe des preuves accumulées que des facteurs génétiques pourraient prédisposer à plusieurs troubles auto-immuns.

Les progrès techniques dans le domaine de la génétique humaine au cours des dernières années ont conduit à une explosion de nouvelles informations sur la génétique de l'auto-immunité humaine, en particulier la capacité de scanner des génomes pour des polymorphismes qui associent aux maladies auto-immunes .

La littérature rapporte des résultats de nombreuses études effectuées sur différentes populations, définissant des allèles de susceptibilités qui semblent être influencés par la variabilité ethniques.

Le travail ci-présent s'agit d'une recherche bibliographique consistant à englober, explorer et analyser les différents résultats de diverses études effectuées sur des populations du monde dans le but d'identifier les gènes et leurs allèles (polymorphismes et mutations) qui peuvent être des facteurs favorisant l'apparition des maladies auto-immunes en Algérie et autres pays du monde.

L'identification de ces mutations et ces polymorphismes étiologiques et la compréhension de leurs conséquences fonctionnelles auront une incidence sur le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies auto-immunes.

Le but de notre travail est d'établir un catalogue recueillant les facteurs génétiques incriminés dans l'apparition des maladies auto-immunes qui seront comme une plateforme pour des recherches approfondies ultérieures.

**II. GENERALITES SUR LES
MALADIES AUTO-IMMUNES**

II.1 Introduction :

Le système immunitaire défend l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures et tolère ses propres constituants. Les maladies auto-immunes surviennent quand cette tolérance se rompt et le système immunitaire devient alors pathogène et induit des lésions tissulaires ou cellulaires. Ces maladies évoluent de façon chronique tout au long de la vie, avec des phases de poussées et de rémissions.

Certaines maladies auto-immunes sont rares, atteignant moins d'un cas pour 6 000 habitants. Mais prises dans leur ensemble, elles sont fréquentes et leur prévalence est en augmentation constante. La plus fréquente d'entre elles est la thyroïdite auto-immune : elle concernerait 3 à 5 % des femmes. Les maladies auto-immunes touchent en effet préférentiellement les femmes. Ainsi, plus de 80% des cas de lupus érythémateux systémique concernent des femmes. Le rôle des hormones sexuelles féminines rend compte, en majeure partie, de cette observation.

Chez un individu sain, il existe un certain degré d'auto-réactivité naturelle du système immunitaire. Le contrôle de l'auto réactivité, dans sa fréquence et son intensité, est lié à un processus "d'éducation". Celui-ci a lieu dans le thymus pour les lymphocytes T, et dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B (tolérance centrale). Il permet d'éliminer les lymphocytes fortement autoréactifs. Mais ce processus n'est que partiel. Des mécanismes complémentaires (tolérance périphérique) permettent de contrôler les lymphocytes autoréactifs qui auraient échappé à ce processus central. Ces mécanismes sont variés : ils peuvent passer par la production de cytokines anti-inflammatoires, l'activité de cellules de contrôle appelées lymphocytes T ou B régulateurs, la séquestration d'auto-antigènes dans des tissus ou des régions auxquels les lymphocytes n'ont pas accès (par exemple les cellules du cristallin de l'œil), ou encore par l'indifférence des lymphocytes autoréactifs vis-à-vis des auto-antigènes...

C'est l'altération d'un ou de plusieurs de ces mécanismes qui entraîne la prolifération de lymphocytes autoréactifs et l'apparition d'une maladie auto-immune. [1]

II.2 Classification des maladies auto-immunes:

Ces maladies sont des pathologies hétérogènes classées en deux groupes : les maladies spécifiques d'organes et les maladies systémiques. Dans le premier cas, le système

immunitaire attaque les auto-antigènes spécifiques d'un organe donné, comme le pancréas dans le diabète de type 1 ou le cerveau dans la sclérose en plaques. Dans le second cas, des auto-antigènes attaqués sont partagés par toutes les cellules de l'organisme, comme dans le lupus érythémateux systémique. En général, la thyroïde, les surrénales, l'estomac et le pancréas sont des organes touchés dans des maladies spécifiques d'un organe. La peau, les reins, les articulations et les muscles sont davantage impliqués dans les maladies systémiques.

[1]

Maladies auto-immunes systémiques	Maladies auto-immunes spécifiques d'organe
Lupus systémique	Glandes endocrines
Syndrôme de Gougerot-Sjogren	- Thyroïdites (Basedow, Hashimoto)
Syndrôme de Reiter	- Diabète de type 1
Polyarthrite rhumatoïde	- Maladie d'Addison (surrénales)
Sclérodermie systémique	Foie et tube digestif
Polymyosite, dermatomyosite	- Hépatopathies auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante)
Connectivite mixte	- Maladie coeliaque
Polychondrite atrophiante	- Maladie de Biermer
Vasculaites primitives	Appareil neuro-musculaire
Syndrôme des anti-phospholipides	- Sclérose en plaques
	- Myasthénie
	- Neuropathies et encéphalo-myélites auto-immunes
	Peau
	- Maladies bulleuses auto-immunes
	- Psoriasis
	- Vitiligo
	Divers
	- Syndrôme de Goodpasture
	- Œdèmes, rétinites auto-immunes
	- Cytopenies auto-immunes
	- Stérilités auto-immunes

Tableau 1 : liste des maladies auto-immunes spécifiques d'organe et systémiques [178]

II.3 Origines de la rupture de tolérance vis à vis les antigènes de soi:

L'origine de cette rupture reste le plus souvent énigmatique. Il s'agit probablement de l'association de plusieurs facteurs génétiques, endogènes et environnementaux. [1]

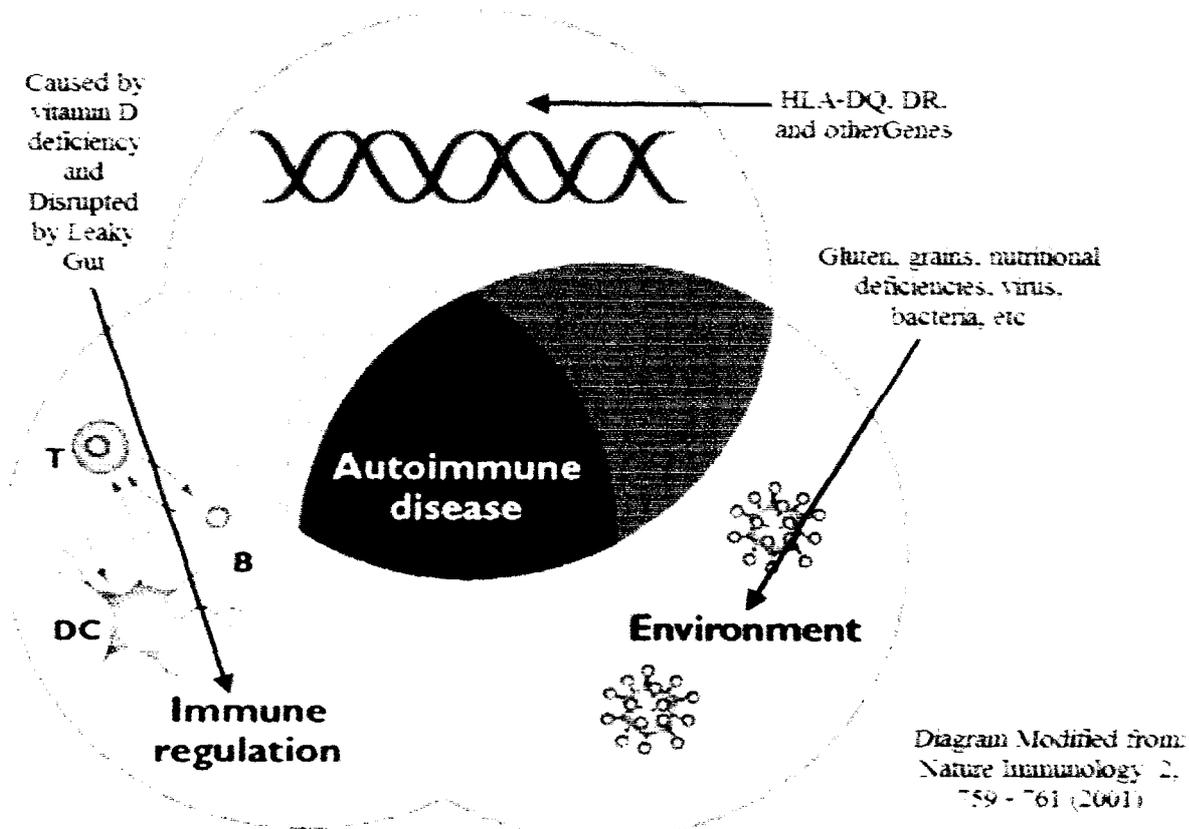


Figure 1 : caractère multifactoriel de MAI [170]

II.3.1 Les facteurs génétiques :

Le terrain génétique est important, ce que souligne le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. [1]

Plusieurs gènes impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire jouent un rôle important. C'est le cas des gènes HLA. Ils codent pour des protéines présentes à la surface des cellules et forgent l'identité biologique de l'individu. L'allèle HLA-B27 est ainsi observé chez plus de 90 % des malades atteints de spondylarthrite ankylosante alors qu'il n'est présent que chez 8 % des sujets sains. De même, il existe une forte association entre la polyarthrite rhumatoïde et l'allèle HLA-DR4 ou encore la maladie cœliaque et l'allèle HLA-DQ2.

Le plus souvent, les maladies auto-immunes d'origine génétique sont liées à l'association de plusieurs particularités génétiques : les cas dont la survenue est liée à la mutation d'un seul gène sont très rares. C'est néanmoins le cas de la polyendocrinopathie auto-immune type 1 (APECED) ou de l'entéropathie auto-immune de type 1 (IPEX). La première est liée à une mutation du gène AIRE qui entraîne un défaut de tolérance centrale et le second est causée par une mutation du gène FoxP3 qui bloque la production de lymphocytes T régulateurs. Dans ces formes extrêmes, l'auto-immunité se développe dès l'enfance et les atteintes tissulaires sont multiples et graves.

Les déficits en fractions précoces du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4) sont associés à une incidence accrue de maladies auto-immunes : déficit homozygote en C4 (75 % de lupus), en C1q (90 % de lupus). Le déficit en immunoglobulines A est également fréquemment associé à des désordres auto-immuns (maladie cœliaque, par exemple). Actuellement d'autres gènes sont en étude au cours des maladies auto-immunes, comme les gènes de certains récepteurs des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T, des gènes de cytokines et des gènes régulant les phénomènes d'apoptose (Fas ligand, bcl2...) ou l'activation lymphocytaire (CTLA-4, CD40 ligand...).

La majorité des maladies auto-immunes sont polygéniques et associées à de multiples loci, mais certaines sont mono-géniques. [1]

II.3.2 Les facteurs environnementaux :

Sur un fond génétique particulier, divers facteurs environnementaux se surajoutent pour déclencher une auto-immunité pathologique. Parmi les facteurs d'environnement incriminés, l'implication des infections est suggérée par de nombreux arguments indirects, comme, par exemple, une fréquence anormalement élevée d'anticorps d'antivirus d'Epstein-Barr dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaque. Il existe aussi, pour ces deux maladies, un gradient géographique de fréquence Sud / Nord qui ne peut se résumer à la seule contribution de facteurs génétiques, suggérant là encore l'implication de facteurs environnementaux. Plus pertinentes sont les communautés de structures entre bactéries et auto-antigènes qui rendent compte de la pathogénie de l'arthrite aux adjuvants du rat (communauté de structure entre *Mycobacterium tuberculosis* et la membrane synoviale des articulations) et de celle du rhumatisme articulaire aigu de l'homme (communauté de structure entre la protéine M du streptocoque et l'endocarde). Cependant de tels arguments directs sont rares et les infections ne sont sans doute pas, à elles seules, responsables de maladies auto-immunes. Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est

démontré dans les modèles expérimentaux animaux. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance. La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation peuvent aggraver un lupus érythémateux systémique (grossesse ou post-partum immédiat). De façon générale, les œstrogènes sont impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité, avec les mêmes réserves que celles déjà citées concernant le rôle des infections : ce sont probablement des facteurs déclenchant qui révèlent la présence d'un terrain auto-immun sous-jacent. Les rayons ultraviolets sont également capables de déclencher une maladie auto-immune et on connaît le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus. De même, certains médicaments induisent l'apparition d'auto-anticorps et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes (le modèle classique est celui du traitement par procainamide dans l'apparition d'un lupus érythémateux systémique). Des médicaments plus récemment utilisés comme l'interféron alpha (prescrit par exemple dans le traitement des hépatites virales) et les anti-tumor nécroses factor alpha peuvent induire une auto-immunité biologique qui peut même parfois s'accompagner de manifestations cliniques. L'exposition professionnelle à des substances toxiques a été impliquée dans la survenue d'une sclérodermie. L'exposition à la silice est parfois retrouvée chez les patients présentant une sclérodermie. Les sujets en contact avec du chlorure de vinyle peuvent développer un syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée et une acro-ostéolyse. La recherche d'un facteur d'environnement doit donc être systématique lors du diagnostic de sclérodermie, surtout si elle survient chez un homme. [1]

**III. TOLERANCE ET RUPTURE DE
TOLERANCE**

III.1 la tolérance immunitaire :

La tolérance immunitaire se définit par la capacité du système immunitaire à ne pas manifester de réaction agressive vis-à-vis de certains antigènes avec lesquels il a été au préalable en contact. Les mécanismes de tolérance naturelle sont acquis au cours du développement.

Ces mécanismes sont multiples et ont pour objectif de prévenir les réactions d'auto-immunité. La tolérance centrale aboutit à la délétion clonale de lymphocytes réactifs vis-à-vis d'antigènes du soi, au niveau du thymus pour les lymphocytes T, ou au niveau de la moelle osseuse pour les lymphocytes B. L'acquisition de la tolérance centrale se déroule lors des processus de différenciation des lymphocytes T et B. La tolérance périphérique repose sur plusieurs mécanismes . [2]

III.1.1 Le rôle du thymus dans la tolérance centrale :

La production de lymphocytes T ou thymopoïèse se déroule dans le thymus. Il s'agit d'un processus actif et dynamique permettant à des précurseurs issus de la moelle osseuse, de proliférer, de se différencier en thymocytes matures qui aboutiront à des lymphocytes T fonctionnels. Au cours de la différenciation thymique, les thymocytes se différencient en lymphocytes T exprimant les molécules CD4 ou CD8, définissant ainsi deux sous-populations fonctionnelles. Le récepteur T à l'antigène (TCR) est le produit de gènes qui se réarrangent au cours de la différenciation thymique. Le TCR est présent à la surface des lymphocytes T nouvellement formés et joue un rôle majeur et essentiel dans la fonction de reconnaissance de l'antigène.

La première étape, dite de sélection positive, concerne les thymocytes double positifs, CD4⁺/CD8⁺. Elle agit sur un répertoire de TCR capables de reconnaître de façon spécifique les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH/peptide du soi ne reçoivent pas de signal de survie et meurent. Ainsi, seuls les thymocytes dont le récepteur est capable d'interagir avec le CMH du soi pourront survivre et continuer à se différencier.

La seconde étape, dite de sélection négative, est celle où les lymphocytes T qui réagissent fortement vis-à-vis d'antigènes du soi sont éliminés. La sélection négative se réalise dans la zone médullaire thymique et donne naissance à des lymphocytes naïfs simple-positifs CD4⁺ ou CD8⁺. Le mécanisme majeur de sélection négative repose sur le fait de nombreux

peptides spécifiques de tissus sont exprimés par des cellules stromales présentes dans la zone médullaire du thymus. L'expression de ces peptides du soi est contrôlée par un gène appelé AIRE (Auto-Immune Regulator). Le mécanisme de contrôle est inconnu mais des mutations de AIRE entraînent un syndrome auto-immun sévère appelé APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy). Ainsi la majorité des lymphocytes T réagissant vis-à-vis de ces auto-antigènes est éliminée, permettant d'éviter des réponses auto-immunes en périphérie.

Un mécanisme similaire, moins bien connu, existe aussi au niveau de la moelle osseuse lors de la différenciation lymphocytaire B afin d'éliminer les lymphocytes B auto-réactifs. [2]

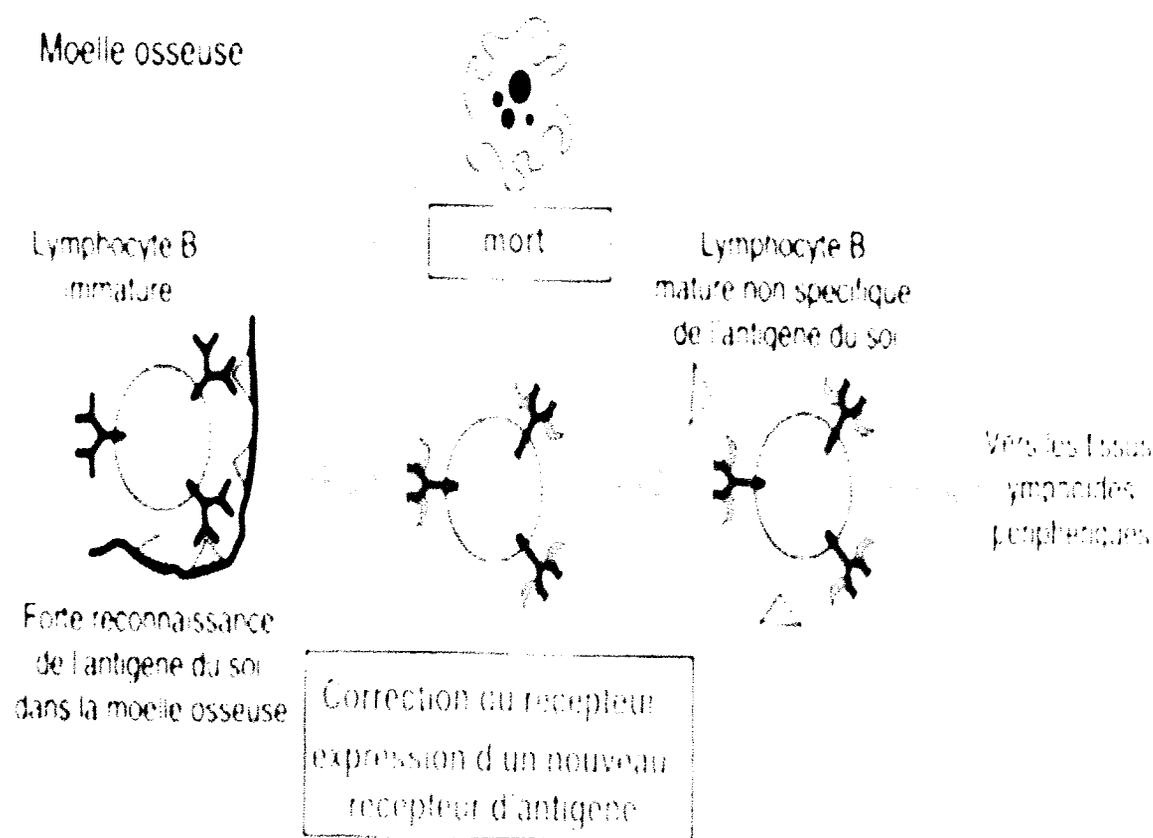


Figure 2 : Sélection négative des lymphocytes B dans la moelle osseuse. [171]

Moelle osseuse

Lymphocytes T immatures sans TCR

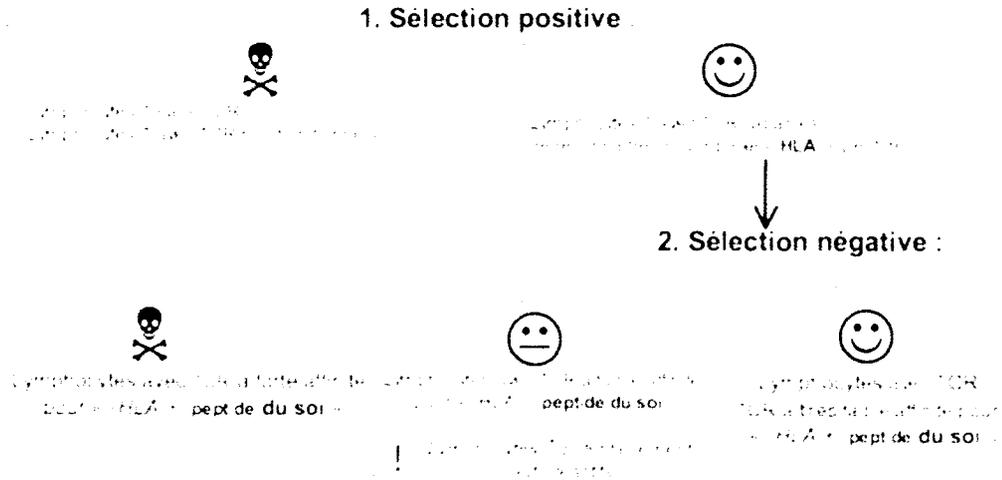


Figure 3 : Schéma récapitulatif de la tolérance centrale. [3]

III.1.2 La tolérance périphérique :

La tolérance périphérique aux auto-antigènes repose sur plusieurs mécanismes. Si les lymphocytes T reconnaissent le complexe peptide/CMH en l'absence de signaux de co-stimulation sur la cellule présentatrice d'antigène, ils ne peuvent pas développer de réponse immunitaire, même s'ils sont restimulés ultérieurement avec des signaux de co-stimulation. Ces lymphocytes sont dits anergiques.

Certains antigènes sont présents dans des sites privilégiés tels que le cerveau, la chambre antérieure de l'œil, la thyroïde, le pancréas, le testicule. Ces auto-antigènes ne sont pas ou peu accessibles au système lymphoïde. Ils peuvent en être séparés par des barrières physiques et être isolés des systèmes lymphatiques conventionnels. Ils peuvent aussi être dans des fluides extracellulaires contenant des facteurs solubles tels que le TGFβ qui a des propriétés anti-inflammatoires. Il n'y a donc pas de réponse cellulaire T à ces antigènes. On parle d'ignorance ou de ségrégation antigénique. La déviation cytokinique est un troisième mécanisme inducteur d'une tolérance périphérique. Certaines cellules lymphocytaires auto-réactives peuvent exprimer des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) qui limitent

l'inflammation et entraînent une immunodéviatation évitant ou supprimant la réponse de lymphocytes pathogènes auto-réactifs. Enfin, les lymphocytes T régulateurs, souvent abrégés "Treg" contribuent fortement à la tolérance périphérique aux antigènes du soi. On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) produits par le thymus, et les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) ou adaptatifs produits en périphérie. [2]

III.1.2.1 Les lymphocytes T régulateurs naturels :

Les T régulateurs naturels sont une sous-population lymphocytaire T CD4⁺ exprimant constitutivement et fortement la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2 (CD25). Les T régulateurs naturels expriment le facteur de transcription FoxP3 (Forkhead box3) dont le niveau et la stabilité d'expression corrélient avec leur fonction suppressive. Les T régulateurs naturels se développent dans le thymus.

En effet, une thymectomie néonatale chez la souris, réalisée 2 à 4 jours après la naissance, est associée au développement de maladies auto-immunes. Celles-ci peuvent être abrogées par le transfert de lymphocytes T CD4⁺.

Chez l'homme, les T régulateurs naturels se développent également dans le thymus, mais les étapes précises de leur développement sont peu connues. Néanmoins, le développement thymique des T régulateurs naturels pourrait reposer sur la sélection de lymphocytes T dont le TCR a une forte affinité d'interaction avec des complexes CMH peptides du soi présentés par les cellules thymiques stromales. Les corpuscules de Hassall semblent créer un compartiment micro-environnemental favorable à la différenciation des thymocytes en lymphocytes T régulateurs FoxP3⁺. En effet, ces structures secrètent une hormone thymique appelée TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) qui entraîne l'induction de FoxP3 au niveau des thymocytes immatures.

Le facteur FoxP3 est important pour la fonction suppressive des T régulateurs naturels. Des mutations du gène FoxP3 aboutissant à sa perte de fonction entraînent chez la souris des manifestations auto-immunes sévères (souris Scurfy), et chez l'homme le syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, autoimmune Enteropathy, X-linked) caractérisé. Les fonctions suppressives des T régulateurs naturels humains peuvent être mises en évidence in vitro par différents tests montrant leur capacité à inhiber la prolifération de lymphocytes T effecteurs conventionnels. Leur fonction suppressive implique un contact cellulaire direct. [2]

III.1.2.2 Les lymphocytes T régulateurs induits

Les lymphocytes T régulateurs induits se développent dans la périphérie à partir notamment de lymphocytes T CD4⁺ naïfs. Ils ont pour rôle de contrôler les lymphocytes T naïfs autoréactifs ayant échappé à la sélection thymique.

Les lymphocytes Th3 ont été décrits dans le système immunitaire muqueux. Les Th3 produisent du TGF β . Les Th3 sont capables de supprimer ou de contrôler les réponses immunitaires qui pourraient se déclencher au niveau de la barrière muqueuse au contact de la flore microbienne. La perte de ces cellules est associée à des maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques du tube digestif.

La fonction suppressive des lymphocytes régulateurs induits semble passer par l'IL-10 et par leur capacité à réduire la production d'IL-2. Ils pourraient également diminuer l'expression des molécules du CMH et des molécules costimulatrices par les cellules présentatrices d'antigènes. D'autres populations lymphocytaires telles que les cellules T CD4⁻/CD8⁻ double négatives, une sous-population de lymphocytes T CD8⁺, les cellules T gamma/delta, les cellules NKT et enfin récemment certains lymphocytes B semblent avoir dans certaines circonstances un potentiel régulateur. Ces différents types cellulaires pourraient donc aussi jouer un rôle dans le maintien de la tolérance périphérique. [2]

III.2 La rupture de tolérance vis à vis les antigènes du soi :

L'activation des lymphocytes T auto-réactifs nécessite les mêmes étapes que dans le cas de cellules T spécifiques d'antigènes étrangers à savoir :

- Signal n°1 : présentation de l'antigène peptidique par une molécule HLA ;
- Signal n°2 : expression de molécules de co-stimulation (signal « danger ») et présence de messagers solubles de type cytokines. En général, au niveau des tissus « au repos », il n'y a pas d'inflammation, donc pas de second signal, et les lymphocytes T qui reconnaîtraient un complexe HLA-peptide sont inactivés. Le second signal peut résulter d'une réaction inflammatoire et entraîner l'activation de lymphocytes T auto-réactifs. [3]

III.2.1 Notion de «mimétisme moléculaire» ou réaction croisée : (voir physiopathologie des MAI)

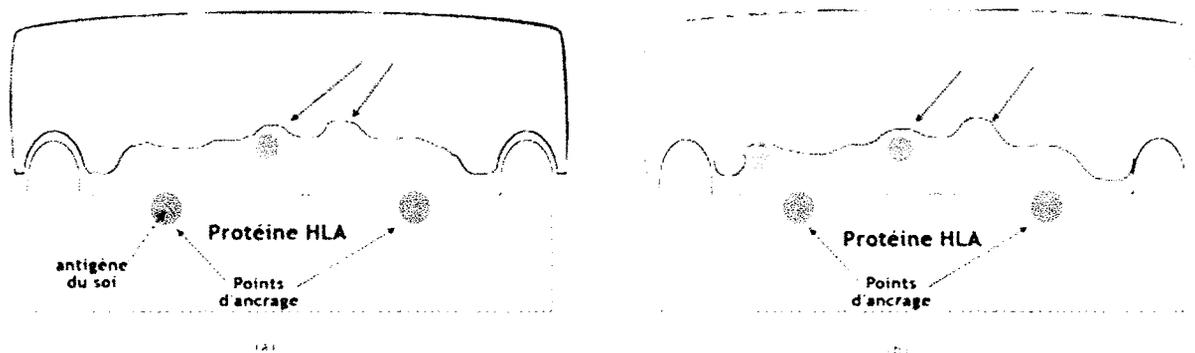


Figure 4 : Auto-immunité induite par un antigène microbien : notion de « mimétisme moléculaire » ; Le TCR reconnaît ponctuellement le complexe « HLA-peptide (microbien) » et peut « se tromper » en reconnaissant un peptide du soi (figure (a) à gauche) qui a des résidus communs avec le peptide microbien du non soi (figure (b) à droite). Par suite, les antigènes microbiens pourront activer les lymphocytes T auto-réactifs. [3]

Maladies	Antigènes infectieux	Auto-antigènes
Réaction croisée	Proteinase (Streptococcus pneumoniae)	Proteinase
Myasthénie grave	Cholinergiques (E. coli)	Cholinergiques
Syndrome de Guillain-Barré	Myéline (Campylobacter)	Myéline (dégénération axonale)
Dalrymple-Gibson	Myéline (Campylobacter)	Myéline (dégénération axonale)

Tableau 2 : Quelques exemples de mimétisme moléculaire [3]

III.2.2 Activation des cellules auto-réactives ignorantes : (cas d'auto-antigène séquestrés mais libérés suite à un traumatisme)

Un certain nombre d'antigènes sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec les cellules du système immunitaire (ignorance immunitaire). C'est le cas, par exemple, des antigènes du cristallin et des spermatozoïdes. Leur passage dans le sang suite à un traumatisme ou une opération peut être à l'origine de l'activation de lymphocytes B et T auto-réactifs, et de manifestations cliniques d'auto-

immunité (Certaines stérilités masculines sont aussi d'origine auto-immune). Ainsi, un traumatisme au niveau d'un des yeux peut conduire à la libération de protéines antigéniques intraoculaires. Les antigènes libérés diffusent jusqu'au ganglion afférent et sont pris en charge par les CPA qui peuvent activer les lymphocytes T reconnaissant éventuellement des antigènes oculaires. Les propriétés migratoires des lymphocytes T activés leur confèrent la capacité de migrer vers l'œil malade mais aussi vers l'œil sain et d'induire une ophtalmie. [3]

III.2.3 Rupture de tolérance induite par absence de cellules régulatrices :

Dans des modèles animaux, si on supprime le thymus de façon précoce (2-3 jours après la naissance des souris) ou le compartiment des lymphocytes T régulateurs, on provoque l'apparition d'une maladie auto-immune touchant beaucoup d'organes (estomac, prostate, thyroïde, ...). Le syndrome auto-immun est totalement bloqué par l'injection, chez ces animaux, de lymphocytes T régulateurs. Les lymphocytes T régulateurs jouent donc un rôle essentiel dans la régulation des mécanismes auto-immuns. La dérégulation de ces lymphocytes T régulateurs peut induire une rupture de tolérance et conduire à l'apparition de mécanismes auto-immuns.

**IV- PHYSIOPATHOLOGIE DES
MALADIES AUTO-IMMUNE**

IV.1 Les intervenants de la réponse auto-immune :

IV.1.1 Les auto-antigènes :

Ils sont soit spécifiques d'organes car présents dans un seul organe (thyroperoxydase dans les thymocytes) ou à la surface d'un seul type cellulaire (antigènes de globules rouges dans les anémies hémolytiques auto-immunes), soit ubiquitaires et présents dans toutes les cellules (ADN, nucléoprotéines, mitochondries). Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces. [4]

IV.1.2 Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto-réactifs :

Leur activation et leur expansion sont étroitement contrôlées chez l'individu sain (tolérance périphérique). En l'absence d'anomalie de la tolérance centrale, les lymphocytes auto-réactifs sont des cellules dont l'affinité pour l'auto-antigène est insuffisante pour induire leur délétion au niveau central mais suffisante pour induire leur anergie. C'est la levée de l'anergie par des mécanismes pathologiques divers qui conduit à leur activation. Dans le cas d'antigènes séquestrés, les lymphocytes auto-réactifs sont naturellement présents en périphérie car l'absence de la circulation de l'antigène n'a pas permis leur délétion ou leur anergie. C'est l'apparition de l'antigène qui déclenchera la réaction auto-immune. Néanmoins il existe une auto-immunité physiologique non dommageable pour l'organisme et indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance par des auto-anticorps naturels non pathogènes de faible affinité, généralement polyréactifs car reconnaissant des antigènes du soi mais également des antigènes étrangers ou des antigènes très conservés entre les espèces. Il s'agit d'antigènes polysaccharidiques ou glycolipidiques présents sur les membranes des cellules eucaryotes et procaryotes. Chez la souris, ils sont produits par une population de lymphocytes B1 (CD5+ ou CD5-) de la cavité péritonéale, chez l'homme ils représentent environ 20 % des lymphocytes B circulants sans restriction de site. Les auto-anticorps produits après activation des lymphocytes B auto-réactifs de forte affinité peuvent avoir une action pathogène. [4]

IV.1.3 Les cellules dendritiques :

Elles jouent un rôle important dans l'auto-immunité. Elles peuvent être soit tolérogènes (exemple des cellules dendritiques immatures induisant une délétion de lymphocytes T autoréactifs ou une expansion de lymphocytes T régulateurs), soit immunogènes et stimulantes des lymphocytes T ou B auto-réactifs après activation par des phénomènes inflammatoires. Par exemple, la sécrétion d'interféron type 1 par les cellules dendritiques

plasmacytoïdes orchestre la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires au cours du lupus érythémateux systémique. [4]

IV.2 Mécanismes de déclenchement de l'auto-immunité :

Dès 1897, Paul Ehrlich postulait que toute anomalie dans les mécanismes de tolérance immunitaire pouvait altérer la reconnaissance du soi et du non soi et déclencher l'apparition d'une réaction immunitaire contre un ou plusieurs des constituants de l'organisme, entraînant son auto-destruction. Il venait de définir la pathologie auto-immune (concept d' « *horror autotoxicus* »). L'approche fondamentale des mécanismes intervenant dans l'auto-immunité a été largement facilitée par l'utilisation et la mise au point de modèles expérimentaux animaux. Si les mécanismes immunologiques mis en jeu au cours de l'auto-immunité sont aujourd'hui mieux connus, les causes du déclenchement de la réaction auto-immune demeurent en revanche énigmatiques. [4]

IV.2.1 Activation des cellules auto-réactives ignorantes :

IV.2.1.1 Auto-antigènes séquestrés :

Un certain nombre d'antigènes sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec des cellules immuno-compétentes (ignorance immunitaire) ; c'est le cas, par exemple, des antigènes du cristallin et des spermatozoïdes. Leur passage dans le sang au cours d'un traumatisme peut être à l'origine de l'activation de lymphocytes B et T. Ainsi, un traumatisme à l'un des deux yeux conduit à la libération de protéines antigéniques intra-oculaires. Les antigènes libérés diffusent par voie lymphatique jusqu'au ganglion afférent et sont pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes qui activent les lymphocytes T spécifiques d'antigènes oculaires. Les propriétés migratoires des lymphocytes T activés leur confèrent la capacité de migrer vers l'œil malade mais aussi vers l'œil sain et d'induire une ophtalmie sympathique. [4]

IV.2.1.2 Antigènes cryptiques :

Seuls quelques fragments peptidiques issus de l'apprêtement d'un antigène sont présentés par les molécules de CMH. Les cellules lymphoïdes ne sont tolérantes qu'à ces épitopes présentés par les molécules de CMH. D'autres épitopes, appelés épitopes cryptiques, sont ignorés du système immunitaire, non en raison de leur localisation histologique ou anatomique, mais à cause de leur localisation au sein de la molécule antigénique. Ces épitopes présents au sein des auto-antigènes, mais vis-à-vis desquels les cellules lymphoïdes n'ont pas acquis de

tolérance, peuvent susciter une réaction auto-immune si, à l'occasion d'une réaction inflammatoire, ils se trouvent présentés par les molécules du CMH. C'est le cas, par exemple, de certains peptides cryptiques de la protéine basique de la myéline dans la sclérose en plaques. [4]

IV.2.2 Activation des cellules auto-réactives anergiques :

IV.2.2.1 Le mimétisme moléculaire :

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes. Il est vraisemblable que, dans ces cas, l'agent infectieux présente simultanément des épitopes identiques à ceux d'auto-antigènes de l'organisme infecté, et des épitopes qui lui sont propres. Ces derniers entraînent une réponse immunitaire vigoureuse car les lymphocytes T spécifiques d'antigènes du microorganisme ne sont pas tolérants. La réponse immunitaire qui se développe favorise la présentation des déterminants auto-antigéniques dans un contexte propice à la levée de l'anergie des lymphocytes T auto-réactifs (expression de molécules de co-stimulation par la cellule présentatrice d'antigène, production de cytokines par les lymphocytes T auxiliaires spécifiques d'épitopes xénogéniques). Parmi les exemples de mimétisme moléculaire, on peut citer l'auto-antigène GAD impliqué dans le diabète auto-immun qui partage un épitope commun avec le virus *Coxsackie* ou les classiques cardiopathies (valvulopathies) faisant suite aux angines streptococciques. [4]

IV.2.2.2 Activation des cellules présentatrices d'antigènes :

Certaines maladies auto-immunes peuvent être induites expérimentalement en immunisant un animal par l'auto-antigène émulsionné en adjuvant complet de Freund. Cet adjuvant favorise la présentation de l'auto-antigène en augmentant sa phagocytose par les cellules présentatrices d'antigènes. La présence, au sein de l'adjuvant, de mycobactéries tuées stimule les récepteurs Toll-like favorisant l'activation des cellules présentatrices d'antigènes et leur maturation. Ces dernières produisent alors des cytokines pro inflammatoires et des niveaux élevés de molécules de co-stimulation. Ce phénomène conduit à la levée de l'anergie des lymphocytes T spécifiques de l'auto-antigène et à l'apparition des stigmates cliniques d'auto-immunité. En pathologie humaine, l'interféron- α (IFN- α), utilisé notamment dans le traitement de l'hépatite C, peut favoriser l'activation des cellules

dendritiques et des lymphocytes T auto-réactifs induisant l'émergence de maladies auto-immunes, en particulier de thyroïdite (2 à 10% des patients traités avec de l'IFN- α). [4]

IV.2.2.3 Rôle d'une stimulation polyclonale non spécifique :

Si, dans les deux mécanismes précédents, la levée de l'anergie est liée au renforcement des capacités de présentation des auto-antigènes aboutissant à l'activation des lymphocytes auto-réactifs, on peut aussi induire expérimentalement l'apparition d'autoanticorps, et même de manifestations cliniques d'auto-immunité, par une stimulation polyclonale non spécifique des lymphocytes B. Cette activation polyclonale peut, si elle est suffisante, conduire à la levée de l'anergie de cellules potentiellement auto-réactives. [4]

IV.2.2.4 Défaut de délétion des cellules auto-réactives :

Plusieurs études ont montré que le couple Fas/FasL est impliqué dans la délétion périphérique des clones T auto-réactifs et dans la délétion des lymphocytes T activés par un antigène exogène. Les mutations des gènes Fas et FasL des souris MRL lpr et gld sont associées à un phénotype auto-immun avec levée de l'anergie des lymphocytes B auto-réactifs qui se caractérise par un syndrome de type lupique. [4]

IV.2.2.5 Défaut des cellules régulatrices :

Des déficits dans le nombre ou dans les fonctions des lymphocytes régulateurs ont été prouvés au cours de maladies auto-immunes. L'élimination de lymphocytes T régulateurs CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, ou la thymectomie trois jours après la naissance (empêchant leur développement) entraîne chez les animaux le développement de nombreuses manifestations auto-immunes : diabète insulino-dépendant, thyroïdite, gastrite. Chez ces animaux, l'injection de cellules régulatrices CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺ inhibe la réaction auto-immune. L'existence de déficits en lymphocytes B régulateurs a aussi été démontrée. [4]

IV.3 Les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns :

IV.3.1 Les auto-anticorps; des facteurs lésionnels majeurs :

Dans un certain nombre de maladies auto-immunes, l'effet lésionnel des auto-anticorps sur le tissu cible est prépondérant. Le caractère pathogène des auto-anticorps est prouvé par la capacité de transférer la maladie, chez l'animal par le sérum des porteurs de maladies auto-immunes, ou dans l'espèce humaine de la mère au fœtus par le transfert transplacentaire des

autoanticorps IgG de la mère. Ainsi, la myasthénie, l'hyperthyroïdie, le pemphigus peuvent être induit chez la souris par le transfert d'IgG isolées à partir du sérum de malades. Il existe quatre principaux mécanismes par lesquels les auto-anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires. [4]

IV.3.1.1. Induction d'une cytolyse de la cellule cible :

Cette cytolyse peut être réalisée par l'activation du complément. Au cours des anémies hémolytiques les anticorps fixés à la surface des érythrocytes activent la voie classique du complément ce qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui forme des pores dans la membrane du globule rouge et induit la lyse cellulaire. La cytolyse peut aussi faire intervenir des cellules monocytaires/macrophagiques. Ces dernières peuvent fixer par leurs récepteurs du fragment Fc des IgG (FcγR) les cellules cibles recouvertes des auto-anticorps spécifiques d'un antigène qu'elles expriment, les phagocyter et enfin les détruire. La phagocytose des plaquettes par les macrophages au cours des thrombopénies auto-immunes illustre ce mécanisme. Enfin, le mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) peut aussi être mis en jeu. Cette cytotoxicité est exercée par des cellules mononuclées en particulier les cellules NK ("natural killer"). Elles s'activent via l'interaction entre leurs FcγR et les autoanticorps recouvrant les cellules-cibles et libèrent des granules lysosomiaux, contenant de la perforine et des granzymes (sérines-estérases), qui induisent la mort de la cellule cible. Ce mécanisme interviendrait dans la destruction des cardiocytes au cours des myocardites. [4]

IV.3.1.2. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible.

Certains auto-anticorps ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'en modifier l'expression ou les fonctions biologiques. Dans la myasthénie, les anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine en fournissent l'illustration. Des cultures de lignées de cellules musculaires exprimant le récepteur à l'acétylcholine réalisées en présence de sérum de malades atteints de myasthénie ont montré que le pontage des récepteurs par les autoanticorps s'accompagne de leur internalisation et d'une augmentation de leur dégradation. Un second mode d'action de ces auto-anticorps pourrait être le blocage par encombrement stérique de la liaison de l'acétylcholine à son récepteur. Ces modifications entraînent le défaut de transmission du signal synaptique qui caractérise la maladie. Au contraire, dans la maladie de Basedow, les auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone)

sont capables d'activer ces récepteurs et ainsi d'induire une hyperthyroïdie avec sécrétion accrue d'hormones thyroïdiennes.

D'autres auto-anticorps sont dirigés contre des antigènes solubles dont les fonctions sont alors perturbées : c'est le cas des anticorps anti-facteur intrinsèque ou anti-insuline. [4]

IV.3.1.3. Formation de complexes immuns.

Les complexes antigène-anticorps peuvent se former dans la circulation sanguine puis se déposer au niveau des tissus. Parfois, l'antigène se dépose en premier lieu sur les tissus avant d'être reconnu par les auto-anticorps circulants. Ces mécanismes de formation de dépôt de complexes immuns in situ conduisent à l'activation du complément, à la libération des anaphylatoxines C3a et C5a capables de recruter et d'activer les polynucléaires neutrophiles qui participent aux lésions inflammatoires.

Les glomérulonéphrites observées au cours du lupus érythémateux systémique en constituent un bon modèle. Les auto-anticorps se fixent à leurs cibles, notamment l'ADN libre et les constituants du nucléosome, insérés dans la membrane basale des glomérules. L'altération de la membrane basale glomérulaire est due à plusieurs mécanismes. Un mécanisme direct implique le dépôt et l'accumulation de complexes immuns. Les anticorps et le complément modifient les propriétés électrostatiques de la membrane basale, avec pour conséquence la fuite de protéines du sérum dans les urines et la perte du pouvoir filtrant des glomérules. Un mécanisme indirect met en jeu le recrutement de polynucléaires neutrophiles qui secrètent des enzymes digérant la membrane basale. [4]

IV.3.2 Les effecteurs lymphocytaires T :

Le diabète de type 1 et la sclérose en plaques représentent deux prototypes de maladies auto-immunes provoquées par des lymphocytes T. Les modèles de diabète de type 1 spontané (chez la souris NOD ou chez les rats BB) ont démontré que la destruction des cellules β , caractéristique de la maladie humaine, est dépendante et assurée par les lymphocytes T, les cellules T CD4+ et CD8+ étant toutes deux nécessaires. Le diabète de type 1 est caractérisé chez l'homme par l'infiltration cellulaire des îlots pancréatiques (insulite). Le rôle prépondérant des effecteurs T dans le développement de la maladie est démontré par son transfert adoptif à l'aide de lymphocytes T. Des lymphocytes T purifiés à partir de la rate de souris diabétiques peuvent en effet transférer le diabète à des souris receveuses syngéniques non atteintes dépourvues de lymphocytes B et T, les souris

NODSCID. L'induction du diabète chez l'animal receveur n'est possible que si les deux populations T CD4⁺ et CD8⁺ sont transférées et ne nécessite la présence pas de lymphocytes B, ni du donneur, ni du receveur.

Un mécanisme lésionnel provoqué par des lymphocytes T est également impliqué dans le développement de la sclérose en plaques chez l'homme, et dans l'encéphalomyélite autoimmune expérimentale qui reproduit cette maladie auto-immune chez la souris. Cette affection peut également être induite passivement par le transfert de lymphocytes T CD4⁺ auto-réactifs à des animaux syngéniques. 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 diagnostic. [4]

IV.3.3 Composante inflammatoire des maladies auto-immunes :

L'inflammation est une réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Elle accompagne pratiquement toujours le processus auto-immun. C'est un phénomène dynamique qui évolue sur un mode chronique au cours des maladies auto-immunes sans tendance à la guérison spontanée. La première phase de l'inflammation, la phase aiguë vasculo-exsudative, passe souvent inaperçue car elle est brève ou asymptomatique. Dans d'autres cas, elle se traduit cliniquement par les quatre signes cliniques cardinaux de l'inflammation (douleur, tumeur, rougeur, chaleur). C'est par exemple le cas des poussées actives de synovite au cours de la polyarthrite rhumatoïde. A côté de la congestion active et de l'œdème inflammatoire, la diapédèse leucocytaire est un phénomène majeur de cette phase puisqu'elle permet l'accumulation des cellules immunitaires dans le ou les foyers lésionnels. Dans la plupart des maladies auto-immunes, ces cellules s'organisent ensuite en un granulome inflammatoire avec une prédominance de lymphocytes et de plasmocytes. Ceci s'observe notamment dans les thyroïdites, les hépatites auto-immunes ou encore la maladie cœliaque. Des tentatives de réparation tissulaire peuvent avoir lieu, souvent peu efficaces et s'accompagnant de fibrose. De nombreux médiateurs chimiques interviennent à tous les stades de l'inflammation. [4]

V. FACTEURS GENETIQUES

V.1 INTRODUCTION:

Une des caractéristique principale des maladies génétiques complexes est que les individus affectés ont tendance à se regrouper dans les familles (c'est-à-dire l'agrégation familiale) [5]. L'agrégation de la même condition auto-immune, également appelée maladie auto-immune familiale, a été largement évaluée. Cependant, l'agrégation de diverses maladies auto-immunes, également connue sous le nom d'auto-immunité familiale, a été négligée. Par conséquent, un examen systématique et une méta-analyse ont été réalisés afin de recueillir des preuves sur ce sujet [6].

L'auto-immunité familiale a été étudiée dans quatre maladies auto-immunes majeures, à savoir la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la maladie thyroïdienne auto-immune et le diabète sucré de type 1. Les éléments de rapport préférés pour les examens systématiques et les méta-analyses (PRISMA) ont été suivis. Les articles ont été recherchés dans les bases de données Pubmed et Embase. Sur un total de 61 articles, 44 ont été sélectionnés pour une analyse finale. Une auto-immunité familiale a été trouvée dans toutes les maladies auto-immunes étudiées. L'agrégation de la maladie de la thyroïdite auto-immune, suivie par le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde, a été la plus rencontrée. [7]

Bien que les facteurs non génétiques puissent avoir un effet sur l'agrégation familiale, les facteurs génétiques partagés, en fait, peuvent être la cause la plus probable pour cette agrégation [8].

V.2 LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

V.2.1 Définition:

Le CMH, également connue chez l'homme en tant que région de l'antigène des leucocytes humains (HLA), englobe 7,6Mb sur le chromosome 6p21 et est la région la plus génétique dans le génome humain codant 252 locus exprimés [9] comprenant plusieurs gènes clés de réponse immunitaire. La région peut être subdivisée en 3 classes I, II, et III et elle contient le plus grand degré de polymorphisme dans le génome [10].

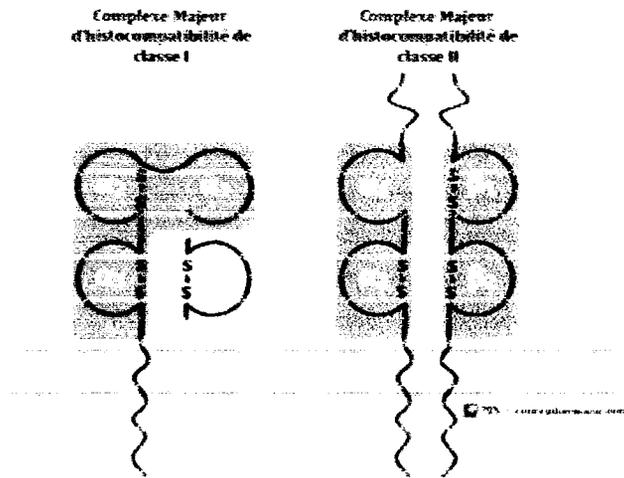


Figure 5 : présentation schématique de CMH [172]

V.2.2 HLA et maladies auto-immunes :

La région HLA code plusieurs molécules qui jouent un rôle clé dans le système immunitaire. Une forte association entre la région HLA et les maladies auto-immunes (MAI) a été établie depuis plus de cinquante ans. L'association des composants de l'haplotype codé HLA-DRB1-DQA1-DQB1 HLA classe II a été détectée avec plusieurs MAI, y compris la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1, la maladie cœliaque le lupus érythémateux systémique ect. Les molécules codées par cette région jouent un rôle clé dans la présentation de l'antigène exogène aux cellules $T CD4^+$, ce qui indique l'importance de cette voie dans l'initiation et la progression de La MAI [11]

Malgré les nombreux gènes prédisposants aux MAI les plus importants, contribuant à environ 50% du risque génétique, sont les gènes HLA.

V.2.3 Association des gènes HLA et maladies auto-immunes :

V.2.3.1 HLA et polyarthrite rhumatoïde :

La susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été associée à des allèles HLA-DR particuliers, mais ces allèles varient selon les groupes ethniques et les zones géographiques. Une étude cas-témoins a été faite par Meguellati Sarah et Mazouz Meriem au niveau de CHU Blida en Algérie pour rechercher l'association des molécules HLA de classe II et la PR. Une différence significative a été trouvée entre les patients et les témoins pour les allèles HLA-

DRB1*01 (22% vs 06% ; P=0,02 ; OR=3,48) et HLA-DRB1*04 (32% vs 14% ; P=0,03 ; OR=2,85). [12]

La fréquence des allèles HLA-DR1 (HLA-DRB1 * 0101, DRB1 * 0102) et HLA-DR4 (DRB1 * 0401, DRB1 * 0404) est élevée chez les patients caucasiens atteints de PR. Cette association a été étudiée chez une population hongroise du nord-est de patients atteints de PR pour déterminer la fréquence des phénotypes HLA-DR1 et HLA-DR4 dans cette population et la comparer avec des sujets témoins sains, ainsi que pour déterminer si la présence de ces allèles pourrait être un marqueur pour la PR. Ils ont réalisé le génotypage HLA-DRB1 (DRB1 * 01-DRB1 * 16) chez 83 patients atteints de PR et 55 témoins sains utilisant la PCR-SSP. La fréquence des allèles HLA-DR4 était significativement plus élevée chez les patients atteints de PR que dans les témoins (31,3 vs 10,9%, P <0,05). Le HLA-DR1, en particulier, a tendance à être plus fréquent chez les patients que chez les témoins (32,5 contre 18,1%). Parmi les sous-types HLA-DR4, DRB1 * 04 était l'allèle le plus courant dans les deux groupes. HLA-DR12 était plus fréquent parmi les témoins que chez les patients atteints de PR (18,1 contre 0%, P <0,05). Ces résultats concordent généralement avec les résultats dans d'autres populations caucasiennes. Néanmoins, dans cette étude ils ont trouvé des différences dans la fréquence des sous-types HLA-DR1 et HLA-DR4 chez les patients hongrois par rapport aux rapports d'autres régions géographiques (par exemple, la Finlande et l'Asie). Les données de cette étude suggèrent que dans le nord-est de la Hongrie, HLA-DR4 ainsi que ses sous-types DRB1 * 0405 et DRB1 * 0408 peuvent être impliqués dans la susceptibilité à la PR, mais HLA-DR1 peut ne pas le faire. En outre, la présence de HLA-DR12, au moins en Hongrie, peut protéger de cette maladie. [13]

V.2.3.2 HLA et maladie cœliaque :

La maladie cœliaque (MC) survient chez des patients génétiquement prédisposés, porteurs du typage HLA-DQ2 dans 90-95% et HLA-DQ8 dans 5-10% des cas. Il a été suggéré que le risque de développer une MC augmentait avec le nombre de copies HLA-DQ2 avec un risque supérieur chez les homozygotes. Il reste actuellement mal connu si le type et le nombre de copies HLA-DQ2/DQ8 modifient l'expression de la MC.

Une étude du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) de l'Hôpital Européen Georges Pompidou a permis de lister 655 patients avec diagnostic probable de MC enregistrés entre 2000 et 2012. Une étude rétrospective a porté à ce jour sur 376 de ces

dossiers (57% de la cohorte) permettant de confirmer le diagnostic de MC chez 297 malades. Le typage HLA de type II avait été réalisé chez 222 (75%) de ces patients constituant ainsi la population d'étude.

Parmi les 222 patients retenus (158 F, 64H, âge moyen au diagnostic de MC : 28 ans), 211 (95%) patients étaient porteurs du typage HLA-DQ2 et 28 (13%) étaient HLA-DQ8. 18 (8%) des patients étaient HLA-DQ2 homozygotes (DQ2/DQ2) et 16 (7%) étaient DQ2/DQ8. Les proportions des patients avec anémie et hypoalbuminémie au diagnostic n'étaient pas significativement différentes entre les patients HLA-DQ2 et HLA-DQ8. En revanche les patients HLA-DQ2 avaient plus fréquemment au diagnostic une atrophie villositaire sévère (subtotale ou totale) (72%) que les patients HLA-DQ8 (42%) ($p = 0.001$). La fréquence de maladies autoimmunes associées au diagnostic (thyroïdites auto-immunes, diabète de type I, hépatites autoimmunes etc.) était similaire chez les patients HLA-DQ2 (23%) et HLA-DQ8 (18%). Par contre les patients présentant une lymphoprolifération T intestinale étaient tous HLA-DQ2 avec une fréquence plus élevée d'homozygotie DQ2 (22%) que les coeliacs non compliqués (8%) ($p = 0.05$).

Cette étude préliminaire réalisée sur la moitié de la cohorte suggère un impact du typage HLA de type II sur le degré d'atrophie villositaire de la MC avec une atrophie villositaire au diagnostic moins sévère chez les patients HLA-DQ8. Si le typage HLA type II ne semble pas influencer l'intensité du syndrome de malabsorption et la présence de maladies auto-immunes associées, il semble par contre que les lymphoproliférations T intestinales surviennent plus fréquemment chez les patients HLA-DQ2 homozygotes [14].

V.2.3.3 HLA et le diabète type 1 :

Le Consortium de génétique du diabète de type 1 a collecté des familles diabétiques de type 1 dans le monde entier pour l'analyse génétique. Les principaux déterminants génétiques du diabète de type 1 sont des allèles aux loci HLA-DRB1 et DQB1, avec des haplotypes DR-DQ susceptibles et protecteurs présents dans toutes les populations humaines. L'objectif de cette étude est d'estimer le risque conféré par les haplotypes et les génotypes DR-DQ spécifiques. Au total, 100 familles de race blanche et 38 familles asiatiques ont été dactylographiées en haute résolution pour les loci DRB1, DQA1 et DQB1. L'analyse de l'association a été effectuée en comparant la fréquence des haplotypes DR-DQ chez les chromosomes transmis à un enfant affecté avec la fréquence des chromosomes non transmis à un enfant affecté. Un

certain nombre d'haplotypes DR-DQ susceptible, neutres et protecteurs ont été identifiés et une hiérarchie statistiquement significative du risque de diabète de type 1 a été établie. Les haplotypes les plus susceptibles sont :

DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQB1 * 0201 (odds ratio [OR] 3,64) ;

DRB1 * 0405-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302, DRB1 * 0401-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 et

DRB1 * 0402-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 (OR 11.37, 8.39 et 3.63) ;

Suivi du DRB1 * 0404-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 (OR 1.59)

Et du DRB1 * 0801-DQB1 * 0401-DQB1 * 0402 (OR 1,25).

Les haplotypes les plus protecteurs sont

DRB1 * 1501-DQA1 * 0102-DQB1 * 0602 (OR 0,03), DRB1 * 1401-DQA1 * 0101-DQB1 * 0503 (OR 0,02) et DRB1 * 0701-DQA1 * 0201-DQB1 * 0303 (OR 0,02).

Les combinaisons spécifiques d'allèles chez les locus DRB1, DQA1 et DQB1 déterminent l'étendue du risque haplotypique. La comparaison de paires de haplotypes DR-DQ étroitement liées avec différents risques de diabète de type 1 a permis d'identifier des positions spécifiques d'acides aminés critiques pour déterminer la susceptibilité à la maladie. Ces données indiquent également que le risque associé aux haplotypes HLA spécifiques peut être influencé par le contexte du génotype et que l'hétérodimère trans-complémentaire codé par DQA1 * 0501 et DQB1 * 0302 confère un risque très élevé. [15]

V.2.3.4 HLA et maladie de Basedow (maladie de Graves) :

Les premières études du HLA dans la maladie de Basedow (MB) ont révélé que le HLA-B8 était associé à la MB avec des risques relatifs allant de 1,5 à 3,5. [16] Des recherches ultérieures ont cependant révélé que la MB était plus fortement associée à HLA-DR3, qui est maintenant connu pour être en déséquilibre de liaison. [17] La fréquence de DR3 chez les patients atteints de MB était généralement de 40 à 55% chez et de ~ 15 à 30% dans la population générale, ce qui représente un risque relatif chez les personnes HLA-DR3 de 3 à 4. [16] La confirmation des résultats des études de cas témoins était une étude d'association basée sur la famille en provenance du Royaume-Uni, utilisant le test de déséquilibre de transmission (TDT) [18]. En outre, parmi les Caucasiens, HLA-DQA1 * 0501 a également été

démontré être associé à la MB [19,20], mais des études récentes ont suggéré que l'allèle primaire de susceptibilité dans la MB est en effet HLA-DR3 (HLA-DRB1 * 03) (21).

Le rôle des polymorphismes HLA sur l'expression clinique de la MB a également été exploré. Curieusement, certains groupes ont rapporté une association entre la probabilité de rechute de MB et HLA-DR3, mais la plupart des autres chercheurs n'ont pas été en mesure de confirmer cette observation [21]. En outre, les études des associations HLA dans l'ophtalmoplastie de la maladie ont également produit des résultats contradictoires avec certains rapportant une fréquence accrue de HLA-DR3 chez les patients souffrant d'ophtalmopathie de Graves et d'autres ne signalant aucune différence dans la distribution des allèles HLA-DR entre les patients MB avec et sans Ophtalmopathie [22]. Pour le cas de patients atteints de maladie de Graves avec ou sans myxédème pré tibial, aucune différence n'a été observée dans la fréquence DR3 [16].

V.2.3.5 HLA et lupus érythémateux systémique (LES) :

Les allèles HLA semblent être les plus incriminés dans le LES et afin d'identifier l'association de ces allèles avec la maladie, une étude type cas/témoin a été réalisée en Algérie par le professeur Bouchedoub.Y au niveau de laboratoire d'immunologie de CHU de Blida , et les fréquences des allèles HLA de classe I et II ont été déterminées chez 58 patients atteints de LES et 84 témoins sains.

Dans cette étude, la fréquence de l'association (A*01, DRB1*03) est significativement plus élevée chez les patients que chez les témoins (15,51 vs 4,76 ; OR 3,670 ; P 0,029). De même pour (A*01, C*07 ; DRB1*03, DQB1*02) avec (10,3% vs 2,38% ; OR=4,73 ; P=0,043). [23]

Une autre étude de même type a été faite aussi en Algérie par El Ghoul Ahlem et Zaouia Nor EL Imene au niveau de du labo d'immunologie de CHU de-Blida. Un typage HLA de 54 patients et 79 témoins a été réalisé par PCR-SSP.

Trois allèles ont été trouvés significativement associés à la susceptibilité au LES : A*01 (P=0,004 ; OR=2,94), B*08 (P=0,006 ; OR=3,11) et DRB1*03 (P=0,018 ; OR=2,04). Les associations A*01, B*08 ; A*01, C*07 ; B*08, C*07 ; DRB1*03, DRB1*03 ; B*08, DQB1*05 se sont avérées liées à la susceptibilité au LES. [24]

V.2.4 DISCUSSION :

Depuis l'établissement de la relation entre les différents loci de CMH et les MAI, plusieurs études ont été réalisées sur différents groupes ethniques afin de définir les allèles responsables de ce risque. A cet égard nous avons focalisé une partie de notre recherche sur l'association HLA et la susceptibilité aux : PR, MC, DT1, MB et LES.

Grace aux résultats des études montrée ci-dessus et aux résultats d'autres études, l'association des locus HLA surtout de classe II et la susceptibilité aux MAI a été confirmé pour:

- Les allèles HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04 avec la PR en Algérie ce qui corrèle avec ceux trouvés en Hongrie, et chez les caucasiens ;
- L'étude PMSI a confirmé que les typages HLA-DQ2 et HLA-DQ8 sont les gènes de susceptibilité pour la MC, avec un risque de développer une MC plus sévère avec le HLA-DQ2 ce qui rejoignent les données de la littérature.
- Les haplotypes de susceptibilités pour le DT1 sont : DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQB1 * 0201, DRB1 * 0405-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302, DRB1 * 0401-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302, DRB1 * 0402-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302, DRB1 * 0404-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 et DRB1 * 0801-DQB1 * 0401-DQB1 * 0402 ;
- Le HLA-DR3 et fortement lié à la MB, suivie de HLA-B8 qui est en déséquilibre de liaison avec le HLA-DR3, et le HLA-DQA1 * 0501 a été trouvé associé à la MB chez les caucasiens de Royaume-Uni ;
- Et enfin, pour le LES, les deux études qui ont été faites en Algérie ont trouvé des résultats proches ; les allèles liées à la susceptibilité au LES sont : A*01 ; DRB1*03 ; C*07, en plus de B*08 les associations sont : A*01, C*07 ; A*01, B*08 ; B*08, C*07 ; B*08, DQB1*05 ; DRB1*03, DRB1*03 ; DRB1*03, DQB1*02 ; A*01, DRB1*03.

D'autres allèles appariaient eux aussi parmi les allèles de susceptibilité au LES notant le DQB1*06 chez les saoudiens [25], les tunisiens [26], et les égyptiens [27], alors que le DQB1*02 semble plus fréquent chez les européens.

Dans notre recherche, plusieurs allèles HLA jouant un rôle protecteurs ont été identifiés ; le HLA-DR12 protège de la PR en Hongrie, les haplotypes DRB1 * 1501-DQA1 * 0102-DQB1 * 0602 (OR 0,03), DRB1 * 1401-DQA1 * 0101-DQB1 * 0503 (OR 0,02) et DRB1 * 0701-DQA1 * 0201-DQB1 * 0303 (OR 0,02) sont avérés protecteurs contre le DT1 dans le monde entier, Les associations A*02, DRB1*04 ; B*44, DQB1*02 ; B44, DRB1*07 ; C*02, DQB1*05 ; DRB1*01, DRB1*05 ; DRB1*01, DRB1*07 et DRB1*07, DRB1*011 peuvent protéger contre LES en Algérie, alors que chez les tunisiens [26] et les japonais [28], se sont respectivement les allèles DRB1*04 ; DQB1*03 et DRB1*13 ; DRB1*14 (DR6) qui semblent être potentiellement protecteurs.

V.3 L'AUTO-IMMUNE REGULATOR (AIRE) :

V.3.1 Définition :

Le facteur AIRE (Auto-Immune Regulator) contrôle l'expression d'antigènes spécifiques de tissus au niveau des cellules épithéliales du thymus. Au contact des cellules épithéliales qui expriment ces antigènes spécifiques, les cellules potentiellement pathogènes reçoivent des signaux conduisant à leur destruction. Une diminution d'expression d'AIRE entraîne une expression réduite de ces antigènes spécifiques, et donc une moins bonne élimination des cellules. Ce phénomène est observé après la puberté, où le thymus des femmes comme celui des souris femelles exprime moins de AIRE que celui des mâles entraînant une moins bonne tolérance immunitaire et donc d'avantage de susceptibilité aux maladies auto-immunes, ainsi les estrogènes induisent une augmentation du nombre de sites de méthylation au niveau du promoteur de AIRE réprimant ainsi son expression. À partir de la puberté, les femmes auraient une efficacité diminuée du processus de tolérance centrale, ce qui entraînerait un accroissement des cellules auto-réactives et de leur susceptibilité aux maladies auto-immunes. [29]

V.3.2 Mutation de gène AIRE dans l'APECED :

Les mutations dans le gène AIRE humain entraînent le développement d'une maladie auto-immune nommée autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) (ou Syndrome polyendocrinien auto-immune type 1 APS1) avec hérédité autosomique récessive monogénique.

L'auto-immune-polyendocrinopathie-candidose-dystrophie ectodermique (APECED) est un syndrome rare caractérisé par une candidose chronique, une hypoparathyroïdie chronique et une maladie d'Addison. Afin d'effectuer une analyse génétique du gène AIRE chez les patients italiens atteints de l'APECED et chez leurs proches, les mutations AIRE du design ont été déterminées par séquençage de l'ADN dans toutes les matières. Les patients ont été testés pour des maladies auto-immunes ou non auto-immunes, ou pour des autoanticorps spécifiques à des organes et à des organismes.

Au total, 24 patients italiens avec APECED (15 de la région vénitienne, 2 du Tyrol du Sud, 4 des Pouilles, 3 de la Sicile), 25 parents et 116 témoins ont été étudiés. 10 des 15 patients vénitiens (66%) étaient homozygotes pour R257X ou composés hétérozygotes avec 1094-1106del13. Un patient était homozygote pour 1094-1106del13 et un autre pour R139X. Une nouvelle mutation (1032-1033delGT) en combinaison avec 1094-1106del13 a été identifiée chez un patient. Aucune mutation n'a été trouvée dans deux cas. Deux patients du Tyrol du Sud étaient homozygotes pour R257X et pour 1094-1106del13bp. Tous les patients de Pouilles étaient homozygotes ou hétérozygotes pour W78R combinés avec Q358X. Les patients de Sicile étaient homozygotes pour R203X ou composés hétérozygotes avec R257X. L'analyse du génotype-phénotype a révélé que les patients portant 1094-1106del13 au début de la maladie d'Addison étaient significativement plus âgés que ceux qui portaient d'autres mutations. L'étude génétique de 25 parents a identifié 20 sujets hétérozygotes, ils ont souffert de diverses maladies auto-immunes et non auto-immunes, mais aucune maladie majeure de l'APECED n'a été trouvée. Ces données démontrent une grande hétérogénéité génétique pour les mutations AIRE chez les patients italiens APECED et que l'hétérozygotie pour les mutations AIRE ne produit pas d'APECED. [30]

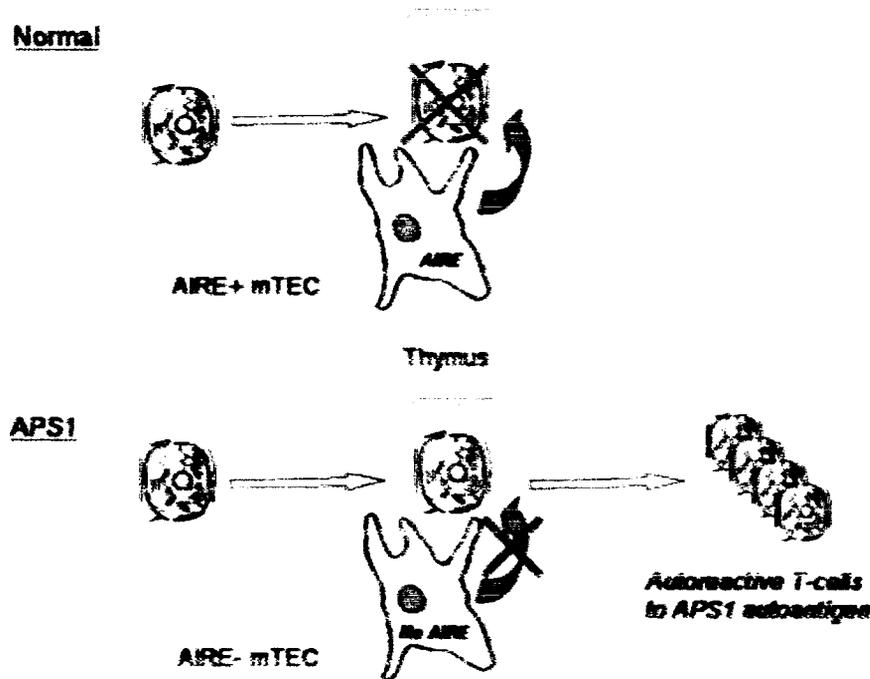


Figure 6 : La fonction d'AIRE. En thymus normal, AIRE régule l'expression d'auto-antigènes entraînant la suppression de cellules T auto réactives. Dans le thymus APS1, le défaut de l'expression AIRE cause une présentation insuffisante des auto-antigènes et des cellules T auto réactives échappent au thymus. Abréviations: mTEC, cellules épithéliales thymiques médullaires; TEC: Cellules épithéliales thymiques [173]

V.3.3 Gène AIRE et vitiligo :

Le vitiligo est un trouble auto-immun qui se produit avec une fréquence accrue dans le syndrome de la dystrophie ectodermique auto-immune récessive (APECED). Pour signaler les résultats d'une étude approfondie comprenant une analyse des haplotypes sur six polymorphismes AIRE (AIRE C-103T, C4144G, T5238C, G6528A, T7215C et T11787C) dans le vitiligo. Une analyse cas-contrôle a été réalisée et les résultats ont montré une forte association entre AIRE 7215C et le vitiligo [$P = 1,36 \times 10^{-5}$, odds ratio (OR) 3,12, 95% d'intervalle de confiance (IC) [1,87-5,46]. ils n'ont trouvé aucune association significative avec les autres polymorphismes individuellement. Cependant, l'analyse des haplotypes a révélé une association très significative de l'haplotype AIRE CCTGCC et le vitiligo ($P = 4,14 \times 10^{-4}$, OR 3,00, IC 95% 1,70-5,28). Pour sélectionner les haplotypes minimaux les plus informatifs, ils ont marqué les polymorphismes à l'aide du logiciel d'étiquette SNP. En utilisant AIRE C-103T, G6528A, T7215C et T11787C comme étiquette SNP, l'haplotype AIRE CGCC était associé au vitiligo ($P = 0,003$, OR 2,49, IC 95% 1,45-4,26). Le lien entre le vitiligo et l'AIRE soulève la possibilité que la sélection de l'antigène périphérique de la peau

défectueuse dans le thymus soit impliquée dans les changements qui entraînent la destruction des mélanocytes dans ce trouble. [31]

V.3.4 DISCUSSION :

L'analyse génétique des patients italiens atteints de l'APECED a pu confirmer que le AIRE est le seul gène de susceptibilité à cette maladie (maladie monogénique), et que la plupart des mutations qui ont été trouvées chez ce groupe de patients sont homozygotes (maladie à transmission autosomique récessive). Ces mutations sont : R257X (la plus fréquente) ; 1094-1106del13 ; R139X ; W78R ; R203X et les associations : R257X, 1094-1106del13 ; 1032-1033delGT, 1094-1106del13 ; W78R, R257X ; R203X, R257X.

Ces résultats corrélaient avec ceux d'une étude où les analyses de mutations de plus de 200 patients APECED publiées par plusieurs laboratoires et la mutation la plus fréquente trouvée c'est R257X. [32] Une autre étude finlandaise a trouvé aussi cette mutation la plus fréquente. [33]

La deuxième étude a révélé trois polymorphismes du gène AIRE associés à la susceptibilité au vitiligo: 7215C ; l'haplotype AIRE CCTGCC et AIRE CGCC.

Dans une autre étude qui a été faite chez des patients japonais atteints de la PR juvénile, deux SNPs (rs2075876 et rs760426) dans l'intron du gène AIRE ont été identifiés en une forte association avec la maladie ($P = 3,6 \times 10^{-9}$ et $P = 4,4 \times 10^{-8}$ respectivement), Rs1800250, dans l'exon7 d'AIRE, était en forte déséquilibre de liaison, avec rs2075876 et a introduit une altération d'acide aminé (S278R) dans la protéine AIRE. L'analyse in silico a montré la diminution de la transcription d'AIRE par l'allèle de risque de rs2075876 ($P = 6,8 \times 10^{-5}$). [34]

Notre recherche sur le gène AIRE a prouvé que ce gène comme son nom l'indique, joue un rôle primordiale dans la régulation de l'auto-immunité, et les mutations qui diminuent son expression peuvent être la cause de non seulement l'APECED mais aussi d'autres MAI.

V.4 L'ANTIGENE-4 ASSOCIE A DES LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES (CTLA4)

V.4.1 Définition :

L'antigène-4 associé à des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4, CD152) est exprimé exclusivement sur des lymphocytes T CD4 + et CD8 + activés et lie les mêmes ligands, B7-1 et B7-2 en tant que CD28, mais avec une affinité 20 à 50 fois plus élevés. [35,36] Tandis que CD28 fournit un signal Co stimulateur critique essentiel pour l'initiation et la progression de l'immunité des lymphocytes T, [37,38] des données indiquent que la CTLA-4 peut effectivement fonctionner pour réguler vers le bas la fonction de cellules T. [39,40]

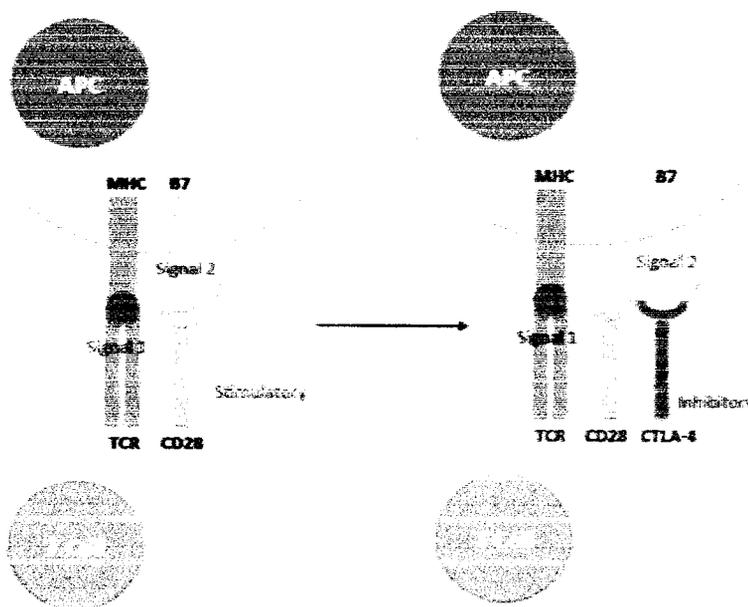


Figure 7 : Le rôle physiologique de CTLA-4 : c'est la régulation de l'amplitude des premiers stades de l'activation des lymphocytes T. Le premier signal se produit lorsque le peptide chargé sur une molécule MHC de classe I ou II interagit avec le récepteur des lymphocytes T (TCR). Le second signal se produit lorsque le ligand B7-1 ou B7-2 sur l'APC interagit avec le récepteur CD28 sur la cellule T. Après l'activation, les lymphocytes T augmentent la régulation et la translocation des molécules du récepteur CTLA-4 vers la surface, qui se lie à B7 avec une avidité plus élevée que le CD28. CTLA-4 inhibe la réponse des lymphocytes T non seulement en perturbant la relation essentielle entre B7 et CD28, mais aussi en délivrant activement des signaux inhibiteurs à la cellule. [174]

V.4.2 CTLA4 et maladies auto-immunes :

Des études ont montré que l'addition de fragments Fab antiCTLA-4 in vitro augmente la prolifération de cellules T et la production de cytokines et l'administration in vivo d'anticorps anti-CTLA-4 améliore les réponses des lymphocytes T à des antigènes nominaux, intensifie la cytotoxicité à médiation par le super antigène, et augmente l'activité antitumorale. Dans des modèles animaux d'auto-immunité comme le diabète, le lupus, l'encéphalomyélite et la polyarthrite rhumatoïde l'interférence avec le CTLA4: voie B7, par exemple par CTLA4-Ig ou mAb antiB7, affecte la progression de la maladie. En outre, la souris knockout CTLA4 présente une maladie auto-immune spontanée profonde. Ces observations suggèrent que l'interaction CTLA-4: B7 joue un rôle critique dans la régulation de l'auto-tolérance, et donc de la susceptibilité aux maladies auto-immunes. Dans cette revue, nous allons discuter du rôle de CTLA-4 dans les maladies auto-immunes. Nous nous concentrerons sur la génétique de CTLA-4 et le rôle possible de la variation génétique du locus CTLA4 dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes.

Il a été démontré qu'il existe une association controversée entre le polymorphisme +49 A / G SNP (rs231775) de CTLA-4 et les maladies auto-immunes. Par conséquent, une méta-analyse a été réalisée pour évaluer le lien entre rs231775 et le risque de maladie auto-immune.

Des études disponibles de PUBMED et EMBASE jusqu'en février 2016 ont été récupérées, puis, ils ont effectué cette méta-analyse qui incluait toutes les populations, ainsi que par origine ethnique.

Après avoir évalué les données de 4732 patients et 6270 témoins sains qui comprenaient des groupes ethniques de race blanche et asiatique, ils ont constaté que rs231775 est fortement associé à l'incidence de la maladie auto-immune. L'OR (odds ratio) de tous les modèles a suggéré une association très significative entre rs231775 et les maladies auto-immunes. Cette étude confirme que CTLA-4 +49 A / G (rs231775) est associée à la susceptibilité de la maladie auto-immune. Par conséquent, rs231775 pourrait être utilisé comme biomarqueur diagnostique dans les populations asiatiques et caucasiennes. [41]

V.4.3 Etudes sur l'association des polymorphismes CTLA4 et maladies auto-immunes :

V.4.3.1 CTLA4 et lupus érythémateux systémique :

Dans une étude, ils ont testé s'il existait une association entre CTLA-4 et LES, une maladie avec hyperréactivité des lymphocytes B et T et une tolérance des lymphocytes T périphériques altérée. Utilisation de la réaction en chaîne de la polymérase - méthode de polymorphisme de la longueur du fragment de restriction, ils ont évalué un dimorphisme de transition exon 1 (49 A / G) du gène CTLA-4 chez 102 patients atteints de LES et dans 76 contrôles sains. La distribution des génotypes d'exon 1 CTLA-4 dans le groupe LES était significativement différente de celle des témoins ($p < 0,05$). 17,6% des patients atteints de LES étaient des homozygotes G / G comparativement à 5,3% des témoins; 36,3% étaient des hétérozygotes A / G vs 40,8% des témoins; et 46,1% étaient des homozygotes A / A vs 53,9% des témoins. La fréquence de l'allèle G était significativement plus élevée chez les patients atteints de LES (35,8%) que chez les témoins 25,7% ($p = 0,042$). [42]

V.4.3.2 CTLA4 et polyarthrite rhumatoïde :

Le gène codant pour CTLA-4 a été rapporté être associé à la polyarthrite rhumatoïde (PR) dans plusieurs populations ethniques. Une étude a été faite afin d'évaluer l'association de ce polymorphisme avec la susceptibilité, l'activité et l'incapacité fonctionnelle de la PR chez les sujets égyptiens. Cette étude comprenait 112 patients égyptiens PR non apparentés qui ont été comparés à 122 témoins sains de la même localité. Pour tous les sujets, l'ADN a été génotypé pour le polymorphisme CTLA-4 + 49 A / G (rs231775) utilisant la technique PCR-RFLP.

La fréquence de l'allèle CTLA-4 G était significativement plus élevée parmi les cas comparativement aux témoins (37,1% contre 23,4%, OR = 1,93, IC 95% = 1,29-2,89, $p = 0,002$). En outre, la fréquence du transport d'allèle CTLA-4 + 49 G (génotypes AG + GG) était significativement plus élevée chez les patients atteints d'PR comparativement aux témoins (61,6% contre 41,8%, OR = 2,23, IC 95% = 1,32-3,77, $p = 0,003$). L'analyse de la régression logistique a montré que les cas positifs à l'allèle G (génotypes GA + GG) avaient moins de fréquence de déformations rhumatoïdes et un score inférieur, mais avec une échelle analogique visuelle plus élevée, plus une incapacité fonctionnelle que les autres cas. [43]

V.4.3.3 CTLA4 et maladie de Graves :

Un rapport récent a démontré qu'il existe un lien et une association entre les marqueurs génétiques du gène CTLA-4 et MG. Afin de confirmer cette association dans une population tunisienne, trois polymorphismes du gène CTLA-4 ont été analysés: le premier est à la position -318 du codon de départ ATG consistant en un changement C / T; Le second est en position 49 de l'exon 1, qui se trouve dans la transition A / G; et le troisième est dans la région 3 non traduite avec des longueurs variantes de dinucléotide (AT)_n repeat. L'ADN génomique provenant de 144 patients atteints de GD et de 205 personnes en bonne santé a été génotypé après une amplification spécifique de la réaction en chaîne par polymérase. L'analyse comparative a montré une différence faible et significative dans les fréquences alléliques du marqueur dimorphique A / G entre les patients et les témoins ($P < 0,05$) et une augmentation significative des individus homozygotes A / A chez les patients (21,53 vs 12,7%, $P = 0,02$, odds ratio (OR) = 1,89) a été trouvé. Les analyses du polymorphisme CTLA-4 A / G par rapport au sexe ont montré une différence significative dans les génotypes A / A entre les patientes et les témoins (OR = 2,14; 95%, 1,13 < OR < 4,04, $P < 0,05$). La distribution des fréquences d'allèles CTLA-4 (AT)_n différait entre les patients et les témoins ($P = 0,0084$) et le OR le plus élevé a été trouvé avec l'allèle CTLA-4 (AT) -224 pb (OR = 6,43, 1,7 < OR < 28,64; $P = 0,001$). En conclusion, ces résultats montrent que le gène CTLA-4, ou celui qui l'associe étroitement, confère une susceptibilité à la MG chez une population tunisienne. [44]

V.4.3.4 CTLA4 et le diabète type 1 :

L'association du polymorphisme CTLA-4 +49 A / G avec le diabète de type 1 a été étudiée chez des patients iraniens. 109 patients et 331 sujets sains ont formé les populations étudiées. Le polymorphisme CTLA-4 A / G en position 49 dans l'exon 1 a été identifié en utilisant des méthodes PCR-SSCP et PCR-RFLP. Le pourcentage de patients avec les génotypes A / G, A / A et G / G était de 71,5%, 19,3% et 9,2% alors que dans les témoins en bonne santé, 45%, 44,2% et 10,8%, respectivement. Une diminution significative de la fréquence du génotype A / A a été observée dans le groupe du diabète ($p = 0,000004$). Chez les sujets diabétiques, la fréquence des allèles de G était également plus élevée que dans les témoins (45% contre 33,4%, $p = 0,00269$). Les différences dans les génotypes et les allèles étaient plus importantes chez les patients ayant un âge plus jeune d'apparition du diabète (âge ≤ 15 ans) par rapport aux témoins ($p = 0,000001$ et $p = 0,000579$, respectivement. Le résultat

de cette étude, combiné aux rapports antérieurs d'autres populations ethniques, a montré que le polymorphisme CTLA-4 +49 A / G confère une susceptibilité génétique au diabète de type 1. [45]

V.4.3.5 CTLA4 et la maladie cœliaque :

Dans un travail, l'association entre le polymorphisme de l'exon 1 de CTLA-4 et la susceptibilité à la MC a été testée dans une population italienne, en utilisant des méthodes cas-témoins et familiale. Le dimorphisme de +49 A / G a été analysé chez 86 patients, 144 témoins ethnique et 113 familles selon la méthode de polymérisation de longueur de fragment de restriction en chaîne par polymérase. Une fréquence significativement plus élevée de l'allèle CTLA-4 + 49A a été observée chez les patients comparés aux témoins ($p = 3 \times 10^{-2}$). L'analyse de ségrégation dans les 113 trios a montré une transmission préférentielle de l'allèle. Lorsque les patients ont été stratifiés en fonction de la présence / absence de l'hétérodimère de l'antigène du leucocyte humain à risque élevé, une différence significative a été observée entre les deux groupes, c'est-à-dire que l'allèle A a augmenté chez les sujets sans l'hétérodimère DQ2 (88,9 % Vs 73,5%, $p = 8,3 \times 10^{-3}$). L'allèle A a été transmis de parents hétérozygotes à huit des neuf patients DQ2-dimères négatifs. Ces données prennent en charge CTLA-4 comme un gène prédisposant pour la MC dans une population italienne avec un rôle de premier plan chez les patients ne portant pas les molécules DQ2 d'antigène leucocytaire humain à haut risque. [46]

V.4.4 DISCUSSION :

Le polymorphisme +49 A/G (rs231775) de CTLA4 apparaît le polymorphisme le plus associé à la susceptibilité de développer des maladies auto-immunes chez les asiatiques et les caucasiens. En Slovaquie ils ont trouvé le polymorphisme rs231775G en association très significative avec le LES, de même au Japon en plus de l'allèle CTLA-4 (AT) n 106 pb ($P = 0,0008$). [47]

Les autres études aussi ont montré que le même polymorphisme rs231775 confère une susceptibilité à la PR en Egypte, au DTI chez les iraniens et à la MC chez les italiens.

En Tunisie, une mutation par changement C / T à la position -318 du codon de départ ATG en plus de polymorphisme rs231775 confèrent un risque accru de développer la maladie de

Graves. Malheureusement nous n'avons pas trouvé des études faites en Algérie pour les pouvoir comparer avec les études des autres populations.

V.5. LES CYTOKINES

V.5.1. Introduction :

Les réponses immunes sont sous le contrôle de circuits de régulation très complexes. Les maladies auto-immunes présentent fréquemment un profil anormal de sécrétion des cytokines. Des travaux récents ont souligné que des facteurs régulant l'auto-immunité peuvent agir soit en renforcement d'une réponse normale, soit en inhibant cette réponse, ceci dépendant de la localisation et de la synchronisation de la réponse initiale. Des connaissances plus approfondies des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation positive ou négative de la sécrétion des cytokines devraient conduire au développement de nouveaux agents thérapeutiques capables de protéger contre les effets délétères de la réponse auto-immune liés à la dérégulation du réseau des cytokines. [48]

V.5.2. Rôle des Lymphocyte T Helper 1 (TH1) :

Il est admis que la déviation du profil de sécrétion des cytokines par les cellules T auto réactives vers un profil Th1 pro-inflammatoire conduit à l'apparition d'une maladie auto-immune et d'un effet pathologique. [49]

V.5.2.1. Facteur de nécrose tumoral α (TNF α) :

V.5.2.1.1. TNF α et Lupus Erythémateux Systémique (LES)

Le gène polymorphique du facteur de nécrose tumorale α (TNF α) code pour une cytokine impliquée dans l'inflammation, l'angiogenèse et l'apoptose. Une variante polymorphe est associée à une augmentation de la production de TNF α .

Une étude a examiné la fréquence de cette variante polymorphe chez les patients afro-américains atteints de lupus érythémateux systémique (LES) par rapport aux témoins.

Cette étude a permis la détermination de la fréquence des gènes de la variante polymorphique du TNF α dans une population de patients LES afro-américains et dans une population de contrôle afro-américaine comparable à celle géographique.

La fréquence des gènes du polymorphisme du TNF α -308A était plus élevée dans la population afro-américaine atteinte que dans la population témoin.

Le polymorphisme du TNF α -308A donc est associé à un risque accru de LES chez les Afro-Américains. [50]

V.5.2.1.2. TNF α Sclérose en plaque (SEP):

• **Le polymorphisme génétique à la position -308 de la nécrose tumorale -factor- α (TNF α) dans la sclérose en plaques et son influence sur la régulation du TNF- α :**

Le facteur-nécrose-tumoral- α (TNF- α) est un médiateur majeur de la réponse immunitaire inflammatoire et peut jouer un rôle important dans la pathogenèse et la progression de la sclérose en plaques (SEP).

L'augmentation des niveaux de TNF- α du liquide céphalo-rachidien (LCR) et du sang périphérique a été observée chez les patients atteints d'une SEP chronique progressive et des patients présentant des rechutes aiguës, mais pas dans la forme stable de la maladie.

Compte tenu de l'association de différents allèles de TNF- α avec diverses maladies auto-immunes, la région promoteur du TNF- α (-674 à +201) est séquencée chez 23 patients atteints de SEP récidivante / rémittente, 27 patients atteints d'une SEP chronique progressive (21 patients avaient des familles primaires dont trois des 21 patients (14%) avec une maladie chronique progressive), une mutation ponctuelle homozygote à la position -308 pourrait être démontrée lorsque la guanine (G) a été substituée par l'adénosine (A). Cette mutation n'a pu être détectée chez les patients présentant une rechute / 40% des patients atteints de SEP récidivante / rémittente et 43% des patients atteints de SEP chroniques ont été hétérozygotes à la position -308 pour G / A, alors que seulement 32% des témoins en bonne santé ont montré cette hétérogénéité. L'analyse fonctionnelle de la région du promoteur a révélé une production spontanée avec la mutation homozygote -308 seulement. [51]

V.5.2.2. TGF- β 1 et Poly Arthrite Rhumatoïde:

Les gènes de cytokine jouent un rôle important dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Dans cette maladie, les taux sériques et synoviaux du TGF- β 1 sont augmentés. Cent trente et un patients, pour lesquels le diagnostic de PR avait été établi, étaient inclus dans l'étude. L'analyse du gène TGF- β 1 T869C était réalisée par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence génotypique du polymorphisme TGF- β 1 T869C entre les patients atteints de PR (TT : TC : CC = 42,7 % : 41,2 % : 16 %) et les témoins (TT : TC : CC = 56,1 % : 48,1 % : 15,8 %) ($p = 0,48$). L'âge d'apparition des symptômes cliniques de la PR ne variait pas en fonction des génotypes du

TGF- β 1 T869C ($p = 0,07$). De plus, il n'y avait pas d'association significative entre les génotypes TGF- β 1 T869C et la présence ou l'absence d'érosions observées en radiologie dans le groupe de PR ($p = 0,67$). Cependant, la présence de l'allèle T était associée à un risque augmenté d'un facteur 1,92 de positivité pour le facteur rhumatoïde (FR) ($p = 0,02$, OR = 1,92, 95 % CI = 1,08–3,40).

Les fréquences de l'allèle TGF- β 1 T869C étaient similaires chez les patients atteints de PR et les témoins. Cependant, les porteurs de l'allèle T avaient un risque accru d'un facteur 1,92 pour la positivité en FR. Des études complémentaires sur un nombre plus important de sujets et sur d'autres régions polymorphiques de ce gène sont nécessaires pour conclure sur le rôle du TGF- β 1 dans l'étiologie de la PR. [52]

V.5.2.3. IL 12 et Diabète Type 1 DT1:

Le locus IL-12p40 a été récemment associé à un diabète de type 1 (1). L'identification de nouveaux polymorphismes de microsatellites et de nucléotides (SNP) dans le gène de l'IL-12p40 et une association significative entre un marqueur de répétition (ATT) n et le diabète de type 1 chez 364 familles de paires de sibs du Caucase des États-Unis ($P < 0,006$). L'analyse de l'haplotype en utilisant la répétition (ATT) n (D5S2941) et le SNP C1159A dans la région non traduite 3' de IL-12p40 de 3' montre une association significative ($P = 0,02$).

Des études d'expression chez des individus hétérozygotes pour le SNP C1159A ont indiqué que l'expression de l'allèle 1159A était supérieure de -50% à celle de l'allèle 1159C.

Ces résultats fournissent des preuves génétiques et fonctionnelles de l'IL-12p40 comme un gène de susceptibilité au diabète de type 1. [53]

V.5.2.4. IL 2 et Diabète Type 1 T1D:

Dans le cadre d'une recherche en cours de gènes associés au diabète de type 1 (T1D), une maladie auto-immune commune, le gène candidat biologique IL2R α (CD25), qui code pour une sous-unité (IL-2R α) de l'interleukine-2 haute affinité (IL-2). Une grande collection d'échantillon T1D consistant en 7 457 cas et témoins et 725 familles multiplexes. Les SNP ont été analysés à l'aide d'un test multi-locus pour fournir un test régional d'association. Une forte preuve statistique trouvée dans la collection cas-témoins ($P = 6,5 \times 10^{-8}$) pour un locus T1D

dans la région CD25 du chromosome 10p15 et reproduit l'association dans la collection familiale ($P = 7,3 \times 10^{-3}$; P combiné = $1,3 \times 10^{-10}$). [54]

V.5.2.5. IL 18 et DT1:

Le diabète de type 1 est considéré comme une maladie à médiation par lymphocytes Th1.

Des constatations récentes que l'interleukine (IL) -18 agit comme une cytokine pro-inflammatoire et, en synergie avec l'IL-12, favorise le développement de la réponse des lymphocytes Th1 par l'induction de la production d'interféron γ .

Une évaluation de la fréquence des polymorphismes connus dans le promoteur de l'IL-18 chez les patients atteints de diabète de type 1 par rapport aux sujets témoins sains, puisque des niveaux plus élevés d'IL-18 ont récemment été signalés dans le stade sous-clinique du diabète de type 1.

L'étude de deux polymorphismes de nucléotide récemment décrits du promoteur du gène IL-18 à la position -137 et -607, qui ont été suggérés pour provoquer des différences dans la liaison aux facteurs de transcription et avoir un impact sur l'activité des gènes IL-18.

La distribution du génotype diffère significativement entre les patients atteints du diabète de type 1 et des sujets témoins. La différence reflète une augmentation des génotypes GC et une diminution des génotypes GG à la position -137 dans le promoteur du gène IL-18. Le génotype AA à la position -607 n'a été trouvé que dans le groupe témoin. Les résultats ont également démontré que la contribution des génotypes -137GC à la susceptibilité génétique au diabète de type 1 diffère selon la combinaison d'haplotypes de gènes promoteurs d'IL-18. Cette étude représente la première preuve d'une association entre le diabète de type 1 et les polymorphismes dans le promoteur du gène IL-18. [55]

V.5.3. Rôle de Lymphocyte T Helper 2 (TH2):

Plusieurs cytokines appartenant à la voie Th2 peuvent directement moduler les réponses Th1 auto-immunes et diminuer, de ce fait, l'auto-immunité induite par les cellules T. [56]

V.5.3.1. IL1 et Polyarthrite Rhumatoïde PR:

• IL1A :

L'interleukine-1 (IL-1) a été impliquée dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le polymorphisme du gène de l'IL-1alpha a été analysé pour l'exon V et la région du promoteur chez 51 patients atteints de (PR) destructive et 47 avec PR non destructive, ainsi

que dans 94 témoins. Les deux polymorphismes bialéliques dans la région promoteur et l'exon V étaient liés à 100%. Le taux rare de transport d'allèle IL-1 α 2 était de 45% dans la population témoin. Il a été augmenté en destructif (54,4%) et a diminué dans la PR non destructive (26,8%, destructive contre non destructive, $p < 0,007$). Tous les indices de l'activité de la maladie et la destruction des articulations étaient significativement plus faibles chez les patients positifs pour l'IL-1 α 1 et plus élevés chez les patients positifs pour IL-1 α 2. Les résultats actuels suggèrent que ce polymorphisme du gène IL-1 α peut contribuer à la pathogénèse de la polyarthrite chronique. La présence de l'allèle IL-1 α 2 pourrait constituer un facteur de risque pour le développement de l'arthrite destructive et pourrait être utilisée au début de la maladie comme marqueur pronostique. [57]

V.5.3.2. IL 4 et Polyarthrite Rhumatoïde PR:

Le déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires est une caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le rôle de l'interleukine-4 (IL-4) et de son récepteur dans la pathogénie de la P est prouvé. Cent soixante-douze patients atteints de PR et 172 témoins ont été inclus dans cette étude. Le génotypage de l'IL-4R α 150V (rs1805010) et de l'IL-4R α Q576R (rs1801275) a été réalisé par polymérisation par polymérase de longueur de fragment de restriction (PCR-RFLP).

Le génotype IL-4R α 150V était significativement plus fréquent chez les patients atteints de PR en comparaison aux témoins (OR: 1,97; IC 95%: 1-3,7, $p = 0,035$). Le polymorphisme génétique IL-4R α V50V était associé chez PR plus érosives (OR: 2,6; 95% IC: 1,1-6,1, $p = 0,02$). Le génotype IL-4R α Q576R était significativement moins fréquent chez les patients avec PR érosif en comparaison aux patients atteints de PR moins destructrices (31,6% contre 48,2%, OR: 2,7; IC à 95%: 1-7, 7, $p = 0,04$).

Les polymorphismes du gène codant pour l'IL-4R α sont associés à une susceptibilité à la PR et à l'utilisation de la détection précoce des PR érosives. [58]

V.5.3.3. IL 6 et Polyarthrite Rhumatoïde PR :

= Une mutation ponctuelle de Tyr-759 dans la sous-unité réceptrice de cytokines de l'interleukine 6 gp130 provoque une arthrite auto-immune :

Dans une ligne de souris où le site de liaison de la protéine tyrosine phosphatase (SHP) 2 portant le domaine de la gp130, la tyrosine 759, a été muté en phénylalanine (gp130F759 /

F759). Les souris gp130F759 / F759 ont développé une maladie articulaire liée à la polyarthrite rhumatoïde (RA).

La maladie était accompagnée d'une production de corps auto-anticorps et d'une mémoire accumulée / cellules T activées et des cellules myéloïdes. Avant le début de la maladie, les cellules T étaient hyper-réactives et la sélection thymique et la suppression clonale périphérique ont été altérées. L'effet inhibiteur de l'IL-6 sur l'expression du ligand Fas pendant la mort cellulaire induite par l'activation (AICD) a été augmenté dans les cellules T gp130F759 / F759 d'une manière dépendant des résidus de tyrosine de gp130 requis pour le transducteur de signal et l'activation par transcription 3. Enfin, il est montré que le développement de la maladie dépendait des lymphocytes. Ces résultats montrent qu'une mutation ponctuelle d'un récepteur de cytokine peut induire une maladie auto-immune. [59]

V.5.3.4. IL-10 :

V.5.3.4.1. IL-10 et Lupus Erythémateux Systémique LES :

Des études montrant que les parents en bonne santé des patients atteints de LES ont un nombre accru de PBMC productrices d'IL-10 ou des niveaux accrus de production d'IL-10 par les PBMC impliquent qu'une partie de la nature héréditaire du LSE peut provenir de différences dans la tendance à produire l'IL-10.

Plusieurs études ont tenté de disséquer les bases moléculaires de l'augmentation de la production d'IL-10 chez les patients atteints de LES. Deux Des microsatellites de répétition CA, IL-10.R (-4 kb) et IL-10.G (-1.1 kb), et trois polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) à -1082 (G / A), - 819 (C / T) et -592 (C / A) Ont été identifiés et démontrent qu'ils produisent de l'IL-10 .

Les tentatives de trouver des associations entre ces Polymorphismes de promoteur IL-10 et le LSE ont donné des résultats. Ces études suggèrent que des niveaux élevés d'IL-10 peuvent être l'un des nombreux facteurs prédisposant pour l'incidence et la sévérité du LES. [60]

V.5.3.4.2. IL 10 et Psoriasis:

Les effets bénéfiques de la thérapie interleukine-10 et la formation d'interleukine-10 endogène inférieure par rapport à la dermatite atopique et aux lymphomes à cellules T cutanés indiquent que l'interleukine-10 est une cytokine clé dans le psoriasis.

Le promoteur de l'interleukine-10 est hautement polymorphe, avec deux microsatellites informatifs, l'interleukine-10G et l'interleukine-10.R.

Afin de comprendre si l'interleukine-10 elle-même est un gène prédisposant à la susceptibilité au psoriasis, le polymorphisme du promoteur de l'interleukine-10 est analysé chez les patients. La distribution des allèles de microsatellites interleukine-10.G et interleukine10.R n'a pas varié entre les patients ($n = 78$) et les témoins sains ($n = 80$). En outre, lorsque les patients atteints de psoriasis étaient stratifiés selon l'âge d'apparition (moins de 40 ans, ou âgés de 40 ans et plus), aucune différence dans la distribution d'allèle n'a été observée; Cependant, une distribution différentielle claire a été révélée au locus d'interleukine10.G lorsque les patients étaient stratifiés selon qu'ils avaient une histoire familiale positive de psoriasis ($p = 0,04$). Cette différence est due à une surreprésentation de l'allèle interleukine10.G13 chez les patients atteints d'une maladie familiale (40,4% vs 19,6%, Chi-carré = 7,292, $p = 0,007$). L'association positive de l'allèle interleukine10.G13 avec le psoriasis familial était particulièrement vraie lorsque les patients atteints d'apparition précoce (<40 ans) de la maladie ont été comparés à ceux atteints de début précoce contre un fond non familial (39,6% contre 14,5%, Chi -square = 8,959, $p = 0,003$). Les patients atteints d'âge d'apparition inférieur à 40 étaient 4 fois [ratio de chances = 3,85 (1,55-9,62)] plus susceptibles d'avoir un fond de famille psoriasique s'ils portaient cet allèle interleukin10.G13. Ces données suggèrent que le locus d'interleukine-10 contribue à l'héritabilité de la susceptibilité au psoriasis. [61]

V.5.3.5. IL 13 et Sclérodémie Systémique SSc:

L'interleukine 13 est une cytokine immuno régulatrice sécrétée de façon prédominante par les lymphocytes Th2 activés. Elle possède des fonctions similaires à celles de l'interleukine 4 avec qui elle partage le même récepteur. Cependant, à la différence de l'interleukine 4, l'interleukine 13 n'intervient pas dans la différenciation initiale des lymphocytes TCD4 vers le profil Th2, mais semble d'avantage agir dans la phase effectrice de l'inflammation et dans le processus de fibrose. Les travaux récents ont impliqué cette cytokine dans l'inflammation allergique et dans certaines pathologies fibrosantes d'où l'intérêt de son étude dans la sclérodémie systémique. Un terrain génétique de susceptibilité à cette maladie est supposé. Forts des propriétés profibrosantes de l'interleukine 13, des polymorphismes génétiques situés dans les gènes de l'interleukine 13 et son récepteur testes s'ils pouvaient être associés à la sclérodémie systémique. Des associations significatives entre des polymorphismes du gène

de l'IL13 et de l'IL13R α 2 et la maladie, en particulier la forme cutanée diffuse de la maladie ont été observées.

Les résultats concernant l'implication de la voie de l'interleukine 13 dans la sclérodémie systémique devront être confirmés par l'étude d'une autre population plus grande de sujets. Des études fonctionnelles seront faites pour expliquer l'effet de ces associations. [62]

V.5.4. DISCUSSION :

Des études portées sur l'exploration génétique des cytokines et leur contribution à l'induction de nombreuses MAI sont exposées dans cette revue de littérature.

Le polymorphisme de TNF α à la position -308A est apparu de susceptibilité au LES, la mutation ponctuelle (G/A) hétérozygote dans la même position était démontrée chez les sclérodémies en Allemagne.

Des études ont montré l'association de différents polymorphismes des gènes de cytokines au diabète type 1 comme suit :

- L'IL 12p40 chez les caucasiens des états unis.
- L'IL2 R α chez les américains.
- Le génotype 37GC, polymorphisme de gène d'IL18 en Europe.

De nombreux polymorphismes des gènes des cytokines sont avérées liés à l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde dans diverses régions notamment :

- Les deux polymorphismes de l'IL 1 α dans la région promoteur et l'exon V sont liées 100% à la PR en Europe, avec l'allèle d'IL1 α 2 comme facteur aggravant et de risque.
- Les polymorphismes de l'IL 4R α : I50V (rs1805010) et Q576R (rs1801275) sont associés respectivement à la PR érosive et la PR destructrice chez les femmes égyptiennes.

• Chez les souris une mutation ponctuelle par substitution de tyrosine par le phényle alanine de récepteur de l'IL6 gp130 est associée à la PR, la même mutation peut induire une maladie auto-immune chez l'homme.

Les résultats de différentes recherches effectuées sur l'IL10G et MAI corrélaient entre eux , entre autre ; il a été démontré que l'IL-10.G s'associe à l'incidence du LES chez les populations écossaise, mexicaine et italienne (100-102) [60] , Cependant, dans la population taïwanaise, une association a été notée entre IL-10.G et l'Insuffisance rénale rapide dans le

petit sous-groupe de patients atteints de cette manifestation, de même l'allèle IL10G 13 est associée à l'héritabilité de la susceptibilité au psoriasis aux États Unis .

V.6. FACTEURS DE TRANSCRIPTIONS

Un facteur de transcription est une protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription d'un gène dans l'ensemble du règne du vivant (procaryote, eucaryote et archaea). Elle interagit avec l'ADN et l'ARN-polymérase. [63]

V.6.1. IRF5 :

IRF5 codé sur le chromosome 7q32 est essentiel pour la production de l'IFN 1 et les cytokines inflammatoires en aval des TLRs. Le facteur de régulation de l'interféron 5 (IRF5) appartient à une famille de facteurs de transcription qui contrôlent la transactivation des gènes liés au système d'interféron de type I, ainsi que l'expression de plusieurs autres gènes impliqués dans la réponse immunitaire, la signalisation cellulaire, le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose. [64]

Les TLRs, les INFs de type I et les cytokines inflammatoires jouent un rôle primordial dans les maladies auto-immunes. il est donc important de s'intéresser à l'implication de ce facteur de transcription dans les pathologies des maladies auto-immunes.

Chez la souris déficiente dans le gène IRF5, on a constaté que la production d'IFN de type I contre les infections virales était diminuée et l'induction de cytokines pro-inflammatoires par la stimulation du récepteur Toll-like (TLR) a été altérée . [65]

V.6.1.1. IRF5 et Lupus Erythémateux systémique (LES) :

De nombreuses études génétiques retrouvant des polymorphismes d'IRF5 associées à un risque accru de développer un LES.

Deux études cas-témoins récentes ont révélé une association significative entre l'allèle T IRF5 / rs2004640 et le lupus érythémateux systémique (LES).

Un génotypage effectué pour des échantillons d'ADN de 370 sujets atteints de LES blanches et 462 témoins féminins blancs sur demande pour rs2004640 et une analyse d'association génétique cas-témoins.

La fréquence de l'allèle Rs2004640 T était significativement plus élevée dans les cas que dans les témoins (56,5% contre 50%, P = 0,008). Le rapport de cote pour les porteurs allèle T était de 1,68 (IC à 95%: 1,20 - 2,34; P = 0,003).

Les résultats dans un échantillon de cas-témoin indépendant confirment l'association robuste de l'allèle T **IRF5** / **rs2004640** avec le risque de LES et soutiennent encore la pertinence du système d'interféron de type I dans la pathogenèse du LES et de l'auto-immunité. [65]

Récemment, les analyses de polymorphismes à un seul nucléotide (SNP) dans les gènes de la voie de l'IFN de type I ont identifié une association du 5^e régulateur d'interféron (**IRF5**) **rs2004640** et de la tyrosine kinase 2 (**TYK2**) **rs2304256** SNPs avec le LES dans les populations suédoises, finlandaises et islandaises. L'association d'**IRF5** **rs2004640** SNP a ensuite été répliquée dans d'autres populations caucasiennes et coréennes. En fait, les résultats de toutes les études de réplication menées jusqu'à présent ont favorisé une association entre le gène **IRF5** et le LES. [66]

L'association de **IRF5** **rs2004640** avec le LES a été répliquée également dans la population asiatique. De plus, un haplotype protecteur défini par l'intron 1 SNP **rs41298401**, qui n'a pas été décrit chez les Caucasiens, a été identifié. En revanche, la preuve d'une association de l'insertion / suppression d'exon 6 avec **rs10954213** n'a pas été observée en japonais. L'**IRF5** est très diversifié au niveau du génome et du transcriptome. Le mécanisme moléculaire de son association avec le LES est complexe et nécessite une investigation intensive. [67]

V.6.1.2. L'**IRF5** et Sclérose Systémique (SSc) :

Il existe maintenant une preuve que les maladies des tissus conjonctifs, y compris la sclérose systémique (SSc), partagent un fond génétique commun.

Les études de microarray appuient un rôle central de l'interféron de type I (IFN) dans la pathophysiologie des maladies du tissu conjonctif. Les facteurs de régulation de l'interféron coordonnent l'expression des IFN de type I et le gène **IRF5** a été identifié comme un gène de susceptibilité au lupus systémique et au syndrome de Sjögren. L'étude consiste à déterminer si le polymorphisme **IRF5** **rs2004640** à un seul nucléotide est associé à la SSc.

Le polymorphisme fonctionnel **IRF5** **rs2004640** (GT) a été génotypé chez 1 641 sujets d'origine caucasienne française: un ensemble de découverte comprenant 427 patients atteints de SSc et 380 sujets témoins et un ensemble de réplication comprenant 454 patients atteints de SSc et 380 sujets témoins.

le génotype TT est significativement plus fréquent chez les patients atteints de SSc que chez les sujets témoins, avec un odds ratio (OR) pour les populations combinées de 1,58 (intervalle de confiance à 95% [IC 95%] 1,18 -2,11 [P pour la tendance 0,002]). Les analyses de l'ensemble de la population de SSc ont montré une association significative entre

l'homozygotie pour l'allèle T et la présence d'anticorps antinucléaires (P corrigé = 0,04, 1,59, IC 95% 1,16-2,17) et une alvéolite fibrosante ($P_{\text{corr}} = 0,001$, OR 2,07, IC 95%: 1,38-3,11). Dans un modèle d'analyse multi-varié incluant le sous-type cutané diffus de SSc et la positivité pour les anticorps anti topoisomérase I, le génotype IRF5 rs2004640 TT est resté associé à une alvéolite fibrosante ($P = 0,029$, OR 1,92, IC 95% 1,07-3,44).

La substitution IRF5 rs2004640 GT est associée à une susceptibilité à la SSc. Ces données fournissent un nouvel aperçu de la pathogenèse de la SSc, y compris des indices sur les mécanismes menant à une alvéolite fibrosante. [68]

V.6.1.3. IRF et Polyarthrite Rhumatoïde (PR) :

V.6.1.3.1. L'allèle rs729302 A et susceptibilité à la PR:

13 polymorphismes à un seul nucléotide (SNP) et un polymorphisme d'insertion-délétion CGGGG dans le gène IRF5 choisi. 02 ensembles de comparaisons cas-témoins effectuées chez de sujets japonais (premier ensemble: 830 patients atteints de PR et 658 témoins, deuxième ensemble: 1112 patients atteints de PR et 940 témoins), puis une analyse stratifiée réalisée.

Une association significative de l'allèle rs729302 A avec une susceptibilité à la PR a été trouvée dans les deux ensembles (rapport de cote (OR) 1,22, IC 95% 1,09 à 1,35, $p < 0,001$ dans l'analyse combinée). Lorsque les patients ont été stratifiés par la SE, on a constaté que l'allèle rs729302 A conférait un risque accru à la PR chez les patients SE qui étaient négatifs (OR 1,50, IC 95% 1,17 à 1,92, $p = 0,001$) par rapport aux patients porteurs de SE (OU 1,11, IC à 95%: 0.93 à 1.33, $p = 0.24$). Dans les deux ensembles, aucun polymorphisme génotypé n'a été associé de manière significative à la susceptibilité à la PR, mais rs729302 était significativement associé.

Ces résultats indiquent que le polymorphisme promoteur de l'IRF5 est un facteur génétique conférant une prédisposition à la PR, et qu'il contribue considérablement à la pathogenèse de la maladie chez les patients SE négatifs. [69]

V.6.1.3.2. Association d'un haplotype dans la région promotrice du gène IRF5 avec la polyarthrite rhumatoïde (population suédoise et néerlandaise):

Cinq polymorphismes à un seul nucléotide (SNP) dans IRF5 et 3 SNP dans Tyk2 analysés dans une cohorte suédoise de 1 530 patients atteints de PR et de 881 témoins. Une étude de réplification réalisée dans une cohorte néerlandaise de 387 patients atteints de PR et 181 témoins. Tous les sérums de patients testés pour la présence d'auto anticorps contre des

peptides citrullinés cycliques (anti-CCP).

Quatre des 5 SNP situés dans la région 5' de IRF5 ont été associés à la PR, alors qu'aucune association n'a été observée avec les SNP Tyk2. Les allèles mineurs de 3 des SNP IRF5, qui étaient en déséquilibre de liaison et constituaient un haplotype relativement fréquent avec une fréquence de $\sim 0,33$, semblaient conférer une protection contre la PR. Bien que ces associations de maladies aient été observées dans l'ensemble du groupe de patients, elles se trouvaient principalement dans les patients atteints de PR qui étaient négatifs pour anti-CCP (Autoanticorps contre les peptides citrullinés cycliques). Une association suggestive de SNP IRF5 avec une PR anti-CCP négative a également été observée dans la cohorte hollandaise.

Étant donné que la PR anti-CCP-négative diffère de la PR anti-CCP positive par rapport aux profils de facteurs de risque génétiques et environnementaux, ces résultats indiquent que les variantes génétiques d'IRF5 contribuent à une étiologie et une pathogenèse de la maladie PR unique en anti-CCP négatif. [70]

V.6.1.3.3. Association de polymorphismes de gènes IRF5 avec arthrite rhumatoïde chez une population tunisienne:

Une forte association génétique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec le gène du facteur régulateur 5 de l'interféron (IRF5) décrite précédemment dans une population suédoise.

Cette étude recherche l'association entre IRF5 et le phénotype PR, dans une population tunisienne.

Un polymorphisme à un seul nucléotide (SNP; rs2004640) est génotypé dans 140 patients PR et 185 témoins. Le facteur rhumatoïde (RF) et les anticorps protéinés / peptidiques anti-citrullinés (ACPA) sont déterminés par (ELISA). L'association est évaluée en fonction du test de χ^2 et des odds ratios (OR) avec des intervalles de confiance de 95% (IC).

La fréquence du génotype TT du IRF5 SNP rs2004640 diffère significativement entre les patients et les témoins ($p = 0,01$). Cette différence était plus grande lorsqu'un sous-groupe de patients présentant un autre trouble «auto-immune» était considéré ($p = 0,007$). Une association faible mais significative a également été trouvée dans un sous-groupe de patients qui étaient positifs pour l'ACPA ($p = 0,04$) ou l'érosion ($p = 0,01$).

Les résultats indiquent que le génotype TT du dimorphisme IRF5 (rs2004640) est associé à la PR dans une population tunisienne. [71]

V.6.1.4. IRF et syndrome de Sjogren (SS):

V.6.1.4.1. Association des polymorphismes IRF5 rs2004640, rs2070197, rs10954213 et rs2280714 et SS :

Dans une cohorte de 212 patients SS primaires et 162 donneurs de sang sains, tous d'origine caucasienne les polymorphismes IRF5 rs2004640, rs2070197, rs10954213 et rs2280714 étaient analysés, les 4 polymorphismes examinés sont génotypés.

Le génotype **IRF5 rs2004640 GT ou TT** (porteurs allèles T) a été identifié dans 87% des patients SS primaires comparativement à 77% des témoins ($P = 0,01$, odds ratio [OR] 1,93 [intervalle de confiance à 95% (95% IC) 1,15- 3,42]). L'allèle IRF5 rs2004640 T a été trouvé sur 59% des chromosomes à partir de patients SS primaires comparativement à 52% des chromosomes à partir des témoins ($P = 0,04$, OR 1,36 [IC 95% 1,01-1,83]). Aucune association significative de SS primaire avec rs2070197, rs10954213 ou rs2280714 n'a été observée lorsqu'elles ont été analysées de manière indépendante. Néanmoins, les reconstructions d'haplotypes basées sur les 4 polymorphismes examinés suggèrent que diverses combinaisons d'allèles de rs2004640 et rs2070197 pourraient définir des susceptibilités ou des haplotypes protecteurs.

Cette étude est la première à démontrer une association significative entre les SS primaires et l'allèle T IRF5 rs2004640 T. Ces résultats, qui nécessitent une réplication supplémentaire sur des populations plus grandes, suggèrent que, en plus de leur association avec des polymorphismes de gènes complexes d'histocompatibilité majeurs identiques, SS primaire et LES partagent des polymorphismes de gènes IRF comme facteur de susceptibilité génétique commun [72]

V.6.1.4.2. Le polymorphisme CGGGG d'insertion / délétion du promoteur IRF5 est un facteur de risque important pour le syndrome de Sjögren primaire :

Cette étude a été entreprise pour étudier si un polymorphisme promoteur de 5 (CGGGG insertion / délétion) est impliqué dans la prédisposition génétique au syndrome primaire de Sjogren (SS) et pour évaluer les conséquences fonctionnelles de ce polymorphisme. Une cohorte exploratoire composée de 185 patients avec SS primaire et 157 témoins sains, et une cohorte de réplication composée de 200 patients avec SS primaire et 282 témoins sains. Les niveaux de l'ARN messager IRF5 (ARNm) ont été évalués à la base et après une infection in vitro par des réovirus dans des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) de 30 patients atteints de SS primaires et de cellules épithéliales des glandes salivaires qui ont été cultivées pendant 4 semaines chez des patients avec SS primaire ou symptômes de sicca.

Résultats : Le transport de l'allèle IRF5 4R CGGGG a été associé à un risque grandement accru de SS primaire dans les deux cohortes (odds ratio 2,00 [intervalle de confiance de 95% 1,5-2,7], $P = 6,6 \times 10^{-6}$). Le polymorphisme d'insertion / suppression de CGGGG seul était suffisant pour expliquer l'association des SS primaires avec IRF5. Le niveau de l'ARNm IRF5 dans les PBMC dépendait significativement du génotype ($P = 0,002$) et était corrélé avec les niveaux d'ARNm pour les gènes induits par IFN MX1 et IFITM1. Les cellules épithéliales de la glande salivaire cultivée provenant de patients porteurs de l'allèle 4R CGGGG IRF5 ont montré un niveau élevé d'ARNm IRF5 ($P = 0,04$), qui a été amplifié après une infection par réovirus ($P = 0,026$).

Les résultats indiquent une association du polymorphisme d'insertion / délétion CGGGG du promoteur IRF5 avec SS primaire. Les patients portant l'allèle 4R CGGGG IRF5 avaient un niveau élevé d'ARNm pour IRF5 dans les PBMC et les cellules épithéliales de la glande salivaire, principalement après une infection virale in vitro. Les patients avec des niveaux élevés d'ARNm pour IRF5 ont également eu des niveaux élevés d'ARNm pour les gènes induits par l'IFN de type I dans les PBMC. [73]

V.6.2. STAT4 :

STAT4, facteur de transcription qui transmet des signaux induits par plusieurs cytokines clés, a récemment été identifié comme un facteur de risque génétique pour la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES) et la maladie de Sjögren (SD), ce qui indique que de multiples maladies auto-immunes peuvent partager des voies biochimiques communes qui conduisent à une déréglementation immunitaire.

STAT4 code pour un facteur de transcription qui transmet des signaux induits par plusieurs cytokines clés, et ce pourrait être une molécule clé dans le développement de maladies auto-immunes. [74]

V.6.2.1. Association du gène STAT4 avec une susceptibilité accrue pour certaines maladies à médiation immunitaire :

Le gène STAT 4 impliqué dans les voies de signalisation de plusieurs cytokines, y compris l'interleukine-12 (IL-12), les interférons de type I et IL-23. Récemment, l'association d'un haplotype STAT4 marqué par rs7574865 avec la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique (LES) a été rapportée.

Le groupe d'étude comprenait 2 776 individus espagnols recrutés consécutivement: 575 avec PR, 440 avec la sclérose en plaques, 700 avec une maladie inflammatoire de l'intestin, 311 avec le diabète de type 1 et 723 sujets de lutte sains équilibrés sur le plan ethnique. Le polymorphisme STAT4 rs7574865 a été génotypé en utilisant un dosage TaqMan pré désigné. Les fréquences de l'allèle et du génotype chez les patients et les sujets témoins ont été comparées.

L'association du polymorphisme STAT4 rs7574865 avec PR a été validée chez des patients d'origine espagnole (pour T contre G, $P = 1,2 \times 10^{-6}$, odds ratio [OR] 1,59, intervalle de confiance 95% [IC 95%] 1,31-1,92). Et l'association a été décrite pour la première fois dans les formes cliniques de la maladie inflammatoire de l'intestin, de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse (pour T contre G, $P = 0,006$, OR 1,29, IC 95% 1,07-1,55) et dans le diabète sucré de type 1 (Pour T contre G, $P = 0,008$, OR 1,56, IC 95% 1,07-1,71). En revanche, la distribution génotypique de ce polymorphisme n'a pas montré de différence entre les patients atteints de sclérose en plaques et les sujets témoins sains (pour T contre G, $P = 0,83$, OR 1,02, IC 95% 0,82-1,28).

Le gène STAT4 apparaît comme un nouveau facteur de risque commun pour diverses maladies complexes. [75]

L'association du polymorphisme G / T STAT4 rs7574865, qui s'est révélée être associée à ces maladies auto-immunes, avec une susceptibilité au diabète de type 1 (T1D). La susceptibilité est associée à une augmentation significative de la fréquence de l'allèle T ($p = 0,0012$, χ^2 à deux têtes, OR = 1,94, IC à 95% = 1,29-2,91) dans ce polymorphisme à un seul nucléotide (SNP). Ces résultats suggèrent que cette forme variante de STAT4 peut avoir un rôle clé putatif dans le développement d'une variété de maladies auto-immunes, probablement en raison des défauts de signalisation qu'elle provoque dans la voie de l'IL-12. [76]

V.6.2.2. STAT4 et Diabète type 1 :

Une étude effectuée de l'association de polymorphismes dans STAT4, une importante molécule de signalisation d'IL-12, γ IFN et IL-23, dans un échantillon de 389 Patients T1D et 152 témoins non diabétiques en Corée.

Quatre SNP sur le chromosome 2q, récemment reconnu comme étant associés à la polyarthrite rhumatoïde, ont été examinés en fonction de l'association et du déséquilibre de liaison. Il est constaté que ni les allèles ni les génotypes parmi les quatre SNP ni les

haplotypes reconstruits des trois SNP dans le même bloc LD (rs7574865, rs8179673 et rs10181656) étaient associés à une susceptibilité à T1D.

Lors de stratification des patients atteints de T1D en sous-groupes de début et de début tardif sur la base de moins ou plus de 7,8 ans au moment du diagnostic, cependant, les allèles mineurs de trois SNP (rs7574865, rs8179673 et rs10181656) ont montré une association significative avec la susceptibilité à T1D dans le sous-groupe de début précoce (c.-à-d., Rs7574865, OR = 1.44 [1.03-2.01], $P < 0.05$), mais pas dans le sous-groupe de début tardif, ce qui suggère que STAT4 est lié au développement antérieur de T1D

L'analyse des génotypes et des haplotypes des mêmes SNP (rs7574865, rs8179673 et rs10181656) a montré des degrés de risque très comparables pour T1D.

L'âge au diagnostic est le plus précoce chez les patients portant les homozygotes d'un allèle mineur, le milieu dans les hétérozygotes et le plus élevé chez les homozygotes d'un allèle majeur, ce qui suggère les effets posologiques des allèles de risque sur l'apparition de la maladie. Reconnaisant que seuls les cas de début précoce pourraient représenter le vrai T1D auto-immune chez les populations asiatiques, les allèles STAT4 et les haplotypes pourraient influencer la signalisation des cytokines et donc le développement du T1D. [77]

il est démontré pour la première fois, dans une population génétiquement homogène, l'association du polymorphisme G / T STAT4 rs7574865, qui s'est révélée être associée à ces maladies auto-immunes, avec une susceptibilité au diabète de type 1 (T1D). La susceptibilité est associée à une augmentation significative de la fréquence de l'allèle T ($p = 0.0012$, à deux tiges $\times 2$ OR=1,9495%IC=1,29-2,91). [78]

V.6.2.3. STAT4 et la susceptibilité à la PR et le LES :

L'étude de l'influence des polymorphismes de gènes STAT4 (rs7574865) et TRAF1 / C5 (rs10818488 et rs2900180) sur le risque de développer une arthrite rhumatoïde (RA) et un lupus érythémateux systémique (LES) dans une population colombienne. Il s'agissait d'une étude cas-témoins dans laquelle 839 individus atteints de RA (N = 274) et de LES (N = 144) et de témoins sains assortis (N = 421) ont été inclus. L'allèle STAT4 rs7574865T a révélé une influence significative sur le risque de développer un LES ($P = 0,0005$; OR 1,62, IC 95% 1,22-2,16) et PR ($P = 0,008$; OR 1,36; IC 95%: 1,08-1,71), alors qu'aucun effet sur ces maladies auto-immunes ont été observées pour les polymorphismes TRAF1 / C5 examinés.

Les données renforcent le polymorphisme *STAT4* rs7574865 comme facteur de susceptibilité pour la PR et le LES et fournissent des preuves supplémentaires pour une origine commune des maladies auto-immunes. [79]

V.6.2.3.1. Association de *STAT4* avec susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde et au lupus érythémateux systémique dans la population japonaise :

Récemment, un haplotype *STAT4* était associé à la polyarthrite rhumatoïde (PR) et au lupus érythémateux systémique (LES) dans les populations caucasiennes. Ceci a été répliqué dans une population coréenne de PR. Fait intéressant, le degré de risque de susceptibilité à la PR avec l'haplotype *STAT4* était similaire dans les populations du Caucase et de la Corée. La présente étude a été entreprise pour étudier l'effet de *STAT4* sur la susceptibilité à la PR et au LES chez les Japonais.

Une étude d'association effectuée en utilisant 3 populations japonaises indépendantes de contrôle des cas de PR (total 3 567 cas et 2 199 témoins) et 3 populations japonaises indépendantes de LES (total de 591 cas). Tous les échantillons ont été génotypés en utilisant le test TaqMan pour le polymorphisme à un seul nucléotide (SNP) rs7574865, qui marque l'haplotype de sensibilité. L'association du SNP avec la susceptibilité à la maladie dans chaque étude de cas-témoins a été calculée à l'aide du test exact de Fisher, et les résultats ont été combinés, pour obtenir des odds ratios combinés (OR).

Une association significative du polymorphisme *STAT4* avec une susceptibilité à la fois à la PR et au LES. Les OR combinés pour AR et LES, respectivement, étaient de 1,27 ($P = 8,4 \times 10^{-9}$) et de 1,61 ($P = 2,1 \times 10^{-11}$) pour la distribution de fréquence d'allèle; Ces RUP étaient assez semblables à ceux précédemment observés dans la population caucasienne.

Le *STAT4* est associé à PR et LES aux Japonais. Les résultats indiquent que *STAT4* est un facteur de risque génétique commun pour les maladies auto-immunes. [80]

V.6.2.4. *STAT4* et maladie de BEHCET :

Etude de l'association du polymorphisme rs7574865 dans *STAT4* avec le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) et la maladie de Behçet (BD) dans une population Han chinoise.

L'étude réalisée dans 379 patients VKH, 366 patients BD et 414 témoins. Une fréquence significativement augmentée du génotype TT du *STAT4* rs7574865 a été observée chez les patients atteints de VKH ($p = 0,013$). La fréquence génotypique de GT a été significativement plus faible chez les patients atteints de BD que dans les témoins ($p = 0,003$). Cependant, la signification de rs7574865 a été perdue chez tous les patients BD testés lorsqu'ils ont été

ajustés en fonction du sexe ($p = 0,775$). Une fréquence nettement inférieure de génotype GT et une fréquence significativement plus élevée de génotype GG ont été trouvées chez les patients BD mâles par rapport aux témoins masculins ($p = 0,000458$ et $p = 0,009$, respectivement).

Ces résultats suggèrent que le génotype TT de rs7574865 peut être un facteur sensible du syndrome VKH chez une population Han chinoise, et que le génotype GG de ce SNP peut conférer une susceptibilité aux patients MB mâles. [81]

V.6.2.5. STAT4 et arthrite juvénile idiopathique (JIA):

Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont été extrêmement réussies dans la recherche de facteurs de risque de susceptibilité pour les maladies auto-immunes génétiques complexes. Au fur et à mesure que d'autres études sont publiées, des éléments de preuve apparaissent comme un chevauchement considérable des loci entre ces maladies. Dans l'arthrite idiopathique juvénile (JIA), une autre maladie auto-immune génétique complexe, la stratégie d'utilisation d'informations provenant de maladies auto-immunes GWAS ou des études de gènes candidats pour aider à la recherche de nouveaux loci de susceptibilité JIA a été couronnée de succès, avec une association confirmée avec deux gènes, PTPN22 et IL2RA. La polyarthrite rhumatoïde (AR) est une maladie auto-immune qui partage des caractéristiques cliniques et pathologiques similaires avec la JIA et, par conséquent, les locus de susceptibilité à la PR confirmés récemment sont également d'excellents loci candidats à JIA.

Quinze polymorphismes à un seul nucléotide (SNP) chez neuf locus associés à la RA ont été génotypés chez des patients de race blanche avec JIA ($n = 1054$) et des témoins ($n = 3531$) et testés pour être associés à JIA. Les fréquences de l'allèle et du génotype ont été comparées entre les cas et les témoins à l'aide du logiciel d'analyse génétique PLINK.

Deux loci de susceptibilité JIA ont été identifiés, dont l'une était une nouvelle association JIA (STAT4) et la deuxième a confirmé les associations précédemment publiées du locus TRAF1 / C5 avec JIA. Des preuves faibles de l'association de JIA avec trois loci supplémentaires (Chr6q23, KIF5A et PRKCQ) ont également été obtenues, ce qui justifie une enquête plus approfondie.

Tous ces loci sont de bons candidats en raison de la pathogenèse connue de JIA, car les gènes de ces régions (TRAF1, STAT4, TNFAIP3, PRKCQ) sont connus pour être impliqués dans la signalisation ou les voies d'activation des récepteurs des cellules T. [82]

V.6 DISCUSSION :

Les gènes codants pour les facteurs de transcription y compris IRF5 et STAT4 sont associés à diverses MAI selon plusieurs études cas témoins effectuées sur des populations ethniquement et géographiquement différentes englobées dans ce travail de synthèse.

➤ Le polymorphisme **IRF5 rs2004640** est associé au LES dans la population algérienne selon l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques de SNP dans l'étude de **H. Iguerguezdaoun 2014** réalisé en Algérie ont révélé que l'allèle T (-3835T) est significativement plus fréquent chez les patients lupiques comparés aux sujets sains OR=1,51 [100]. Ces résultats rejoignent les données de la littérature, notamment les résultats obtenus par les différentes équipes (tableau 4)

Ainsi ce SNP est associée au LES dans la population Américaine selon 02 études réalisées en Amérique et dans la population Coréenne avec le polymorphisme **TYK2 rs2304256** chez les populations Suédoise, Finlandaise et Islandaise ; comme il a été aussi trouvé inducteur de la SEP chez les caucasiens de la France et de la PR chez les tunisiens.

Auteur/année	LES	SS	OR	Résultats	Population
Etude de H. Iguerguezdaoun	154	162	1,51	Association	Algérienne
Fourati et al 2012 (83)	93	162	1,84	Association	Tunisienne
Sigurdsson et al 2005 (84)	679	798	1,59	Association	Finlandaise
Graham et al 2006 (85)	1661	2508	1,32	Association	Européenne
Shin et al 2007 (86)	593	971	1,45	Association	Coréenne
Kelly et al 2008 (87)	1829	3041	1,30	Association	Afro-Américaine
Kawasaki et al 2008 (88)	277	201	1,31	Association	Japonaise
Song et al 2009 (89)	Douze étude	Douze étude	1,43	Association	Meta analyse européenne et asiatique

De nombreuses études *in vitro* ont établi que TLR7 et TLR9 sont impliqués dans la reconnaissance du complexe immunitaire. Ainsi, ces TLR peuvent reconnaître l'auto-ADN et / ou l'auto-ARNm.

L'activation de ces récepteurs conduit à l'activation des cellules immunitaires, plus particulièrement des cellules B et des cellules dendritiques, et à la production inappropriée de nombreuses cytokines connues pour être directement impliquées dans la pathogenèse du LES. Ces données ont suscité des études dans plusieurs modèles murins de LES pour évaluer l'impact de l'inactivation ou de la surexpression des gènes codant les TLR ou les molécules impliquées dans les voies de signalisation TLR. Les résultats ont confirmé le major rôle pour TLR7 et suggéré l'implication du TLR4 dans l'induction d'une réponse auto-immune agressive. Cependant, les données *in vivo* suggèrent un effet protecteur de TLR9, ce qui contredit les résultats *in vitro*. Chez l'homme, les études génétiques ont identifié des polymorphismes associés à une sensibilité accrue à l'ELE. [104]

V.7.3. Polymorphisme du gène TLR 2 :

V.7.3.1. TLR2 et Sclérodémie Systémique (SSc):

Un rare polymorphisme de gène TLR2 est associé à la maladie auto-immune la sclérodémie systémique 14 polymorphismes dans les gènes pour les TLR 2, 4, 7, 8 et 9 génotypé dans une cohorte de découverte comprenant 452 SSC patients et 537 témoins et une cohorte de réplication composée de 1 170 patients atteints de la sclérodémie systémique (SSC) et 925 témoins. Les données de suivi de 15 ans sur 964 patients analysées pour évaluer l'association potentielle des variantes de TLR avec le développement de complications de la maladie (SSC).

Dans la cohorte de découverte, observation d'un polymorphisme fonctionnel rare dans TLR2 (Pro631His) était associé à la positivité anti-topoisomérase (anti-topo) (odds ratio 2,24 [95% intervalle de confiance 1,24-4,04], $P = 0,003$). Cette observation a été validée dans la cohorte de réplication (odds ratio 2,73 [95% intervalle de confiance 1,85-4,04], $P = 0,0001$). De plus, dans la cohorte de réplication, le variant de TLR2 a été associé au sous-type diffus de la maladie ($P = 0,02$) et au développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) (taux de risque proportionnel de Cox 5,61 [intervalle de confiance de 95% 1,53-20,58], $P = 0,003$ par test log rank). L'analyse fonctionnelle a révélé que les cellules dendritiques dérivées de monocytes portant le variant Pro63His produisaient des niveaux accrus de médiateurs

inflammatoires (facteur de nécrose tumorale α et interleukine-6) lors de la stimulation à médiation par TLR-2 ($P < 0,0001$).

Chez les patients atteints de SSc, le rare **TLR2 Pro631His** variant est fortement associé à la positivité anti-topoisomérase, à la forme diffuse de la maladie et au développement de l'HAP. De plus, cette variante influe sur les réponses cellulaires à médiation TLR-2. D'autres recherches sont nécessaires pour élucider le rôle précis du TLR-2 dans la pathogenèse de la SSc. [105]

V.7.3.2. TLR2 et Polyarthrite Rhumatoïde :

Le séquençage complet de l'exon II de gène TLR 2 a indiqué que les polymorphismes De TLR2 existent (Bsibsi et al, 2013). Néanmoins, il existe des études Liant les polymorphismes TLR2 à plusieurs maladies auto-immunes.

Une autre étude a également trouvé l'association du polymorphisme **TLR2 rs3804100** avec le diabète de type 1 et l'asthme allergique (Bjørnvold et al. 2009). Une étude récente a étudié l'effet de 12 SNP dans TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 et TLR10 et a constaté que deux SNP TLR2 tels que **rs4696480** et **rs1898830** ont régulé différemment la réponse Treg dans les cellules mononucléaires du sang de cordon néonatal avec une augmentation significative et une diminution de l'expression du marqueur Treg respectivement (Bsibsi et al. 2006).

Au-delà, des SNP (polymorphismes à un seul nucléotide), un polymorphisme récurrent de di nucléotide dans l'intron II du gène du récepteur de type Toll humain a été jugé associé à la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde (Lee et al. 2006). [106]

V.7.4. TLR 3 et Diabète de Type 1:

Le diabète de type 1 est la conséquence de l'exposition d'individus génétiquement sensibles à des précipitant environnementaux spécifiques. Le système immunitaire inné fournit la réponse initiale à l'antigène exogène et les liens avec le système immunitaire adaptatif.

Cette étude était d'évaluer le rôle des polymorphismes dans la région cytoplasmique du récepteur à péage (TLR) 3 (Le gène TLR3 est situé sur le chromosome 4q35) et une séquence immédiate de 5', chez des sujets de race zoulou avec diabète de type 1 au KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud.

Soixante-dix-neuf sujets atteints de diabète de type 1 et 74 sujets de contrôle normaux et sains ont été étudiés. Des parties de l'exon 4 et de l'exon 3 / intron 3 du gène TLR3 ont été étudiées par polymérisation en chaîne.

Parmi les neuf polymorphismes étudiés, une association significative avec le diabète de type 1 a été trouvée pour l'allèle principal Dans le polymorphisme 2593 C / T et pour les allèles mineurs dans les polymorphismes 2642 C / A et 2690 A / G, qui se sont révélés être en déséquilibre de liaison complet. La correction des valeurs P pour le nombre d'allèles étudiés, cependant, a rendu les résultats plus importants.

Ces résultats suggèrent que les polymorphismes du gène TLR3, qui fait partie du système immunitaire inné, peuvent être associés au diabète de type 1 dans cette population. [107]

V.7.5. TLR 4 et maladie de CROHN :

L'élimination d'une réponse immunitaire innée aux produits bactériens est médiée par des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) tels que les récepteurs à péage (TLR) et les NOD. Le polymorphisme Asp299Gly récemment caractérisé dans le récepteur TLR4 des lipopolysaccharides (LPS) est associé à une signalisation LPS altérée et à une susceptibilité accrue aux infections à Gram négatif. On a cherché à déterminer si ce polymorphisme était associé à la maladie de Crohn (CD) et / ou à la colite ulcéreuse (UC).

Les fréquences allèle du polymorphisme TLR4 Asp299Gly et les trois polymorphismes NOD2 / CARD15 (Arg702Trp, Gly908Arg et Leu1007fsinsC) ont été évalués dans deux cohortes indépendantes de patients atteints de la maladie de Crohn (cohorte 1, n = 334, cohorte 2, n = 114), en 163 patients UC et 140 témoins. Un test de déséquilibre de transmission (TDT) a ensuite été réalisé sur 318 patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin.

La fréquence de l'allèle du polymorphisme TLR4 Asp299Gly a été significativement plus élevée dans les patients (CD) (cohorte 1: 11% v 5%, odds ratio (OR) 2,31 (intervalle de confiance 95% (IC) 1,28-4,17), p = 0,004 et cohorte 2: 12% v 5%, OR 2,45 (95% IC 1,24-4,81), p = 0,007) et UC (10% v 5%, OR 2,05 (IC 95% 1,07-3,93), p = 0,027) par rapport à La population témoin. Un TDT sur 318 trios de l'IBD a démontré une transmission préférentielle du polymorphisme TLR4 Asp299Gly des parents hétérozygotes aux enfants affectés (T / U: 68/34, p = 0,01). La réalisation de polymorphismes à la fois dans le TLR4 et le NOD2 a été associée à un risque relatif de génotype (RR) de 4,7 par rapport à un RR de 2,6 et 2,5 pour les variantes TLR4 et NOD2 séparément.

Une nouvelle association du polymorphisme TLR4 Asp299Gly avec CD et UC. Cette constatation confirme l'influence génétique des PRR dans le déclenchement de MAI. [108]

V.7.6. TLR 5 et LES :

La région chromosomique 1q41-1q42 est connue pour contenir des gènes de susceptibilité au LES. Le gène **TLR5** est à 1q41 et contient un polymorphisme (allele C1174T) qui produit un codon d'arrêt. Dans une étude génétique, l'allèle **1174T** était significativement associé au risque de LES. Cet allèle peut conférer une protection contre le LES (rapport de cote, 0,51; intervalle de confiance de 95%, 0,26-0,98), et les individus ayant l'allèle peuvent avoir une réponse pro-inflammatoire-cytokine éteinte à l'activation du TLR5. [109]

V.7.7. Les polymorphisme de TLR 7 et 9:

V.7.7.1. TLR 7 et LES :

La mutation de l'accélérateur Y-autoimmune YAA :

Impact de la surexpression TLR7: Le gène TLR7 est situé dans une région de 4 Mb du chromosome X. Normalement, un seul allèle de gènes du chromosome X est exprimé, en raison de l'inactivation aléatoire d'un des allèles chez les femelles et du génotype XY chez les hommes. La mutation de l'accélérateur Y-autoimmune (Yaa) est une translocation de cette région de 4 Mb du chromosome X au chromosome Y. Les souris BXSB mâles avec la mutation Yaa ont donc deux copies du gène TLR7, une sur le chromosome X et l'autre sur le chromosome Y affecté par la translocation. Le résultat est la surexpression TLR7 [46]. Cette anomalie se manifeste comme un lupus accéléré par rapport aux mâles sans mutation. Bien que les souris C57BL / 6 portant la mutation Yaa n'aient pas de symptômes lupiques, la présence concomitante d'un autre facteur de sensibilité au lupus tel que LES 1 ou inactivation de FcG RIIB augmente considérablement le taux d'occurrence de la maladie. [110]

V.7.7.2. Polymorphisme et mécanisme des TLR (TLR 7 ET 9) :

Les TLR7 et TLR9 sont délivrés à partir du réticulum endoplasmique (ER) sont exprimés sur les endosomes. Les réponses de TLR7 et TLR9 sont réciproquement contrôlées. La réponse TLR7 est plus faible que la réponse TLR9 et les réactions immunitaires sont supprimées dans l'état stable.

Lorsque la réponse de TLR7 était prédominante, leur réponse excessive s'est produite et ils ont provoqué une inflammation fatale chez la souris. Cette inflammation mortelle dépend des cellules B.

En outre, les souris déficientes en TLR9 avec le LES ont diminué la survie et l'augmentation de l'expression de TLR7 dans les cellules B. Ces observations suggèrent que la réponse TLR7 prédominante des cellules B peut jouer un rôle important dans les réactions auto-immunes. L'expression TLR7 et TLR9 est plus élevée dans les cellules B que dans les lymphocytes T, les cellules T présentant une expression marginale de ces récepteurs. Par conséquent, l'expression TLR7 et TLR9 dans les cellules B est examinée dans la présente étude. Les polymorphismes A / C TLR7 rs179009 C / T, rs179010 C / T et rs179019 situés dans les introns et le polymorphisme TLR7 rs3853839 G / C situé dans la région 3' non traduite (UTR) sont génotypes. Le génotype TT du polymorphisme TLR7 Rs179009 C / T, et le génotype GG du polymorphisme TLR7 rs3853839 G / C.

Le polymorphisme a été corrélé avec une production plus élevée d'IFN- α [26,27]. L'allèle G du polymorphisme TLR7 rs3853839 G / C a également été associé à une augmentation de l'expression de TLR7.

L'allèle T du polymorphisme TLR7 rs179010 C / T était résistant à GD (thyroïdite de Basedow) en chinois. [111]

V.7.7.3. TLR7 et Thyroïdite auto immune :

Les maladies auto-immunes de la thyroïde (AITD), y compris la maladie de Basedow (GD) et de Hashimoto (HD), sont des maladies auto-immunes spécifiques aux organes.

Il est déjà signalé que la gravité de la HD, y compris une plus grande productivité génétique de l'interféron-g (IFN-g) et une plus faible productivité génétique de l'interleukine-4 (IL-4), était étroitement associée au développement de T Helper type 1 (Th1) Cellules.

Nous avons également signalé que l'intra capacité de la GD était associée au développement de cellules Th17 et à des productivités génétiques plus élevées du facteur de croissance transformant- β et de l'IL-1 β , qui favorisent le développement des cellules Th17.

Une analyse combinée de TLR7 SNP1, TLR7 SNP4, TLR9 SNP1 et TLR9 SNP2 dont les fonctions ont été clarifiées.

Chez les femmes avec le génotype TLR7 SNP1 TT et les hommes atteints d'allèle T, qui se rapportent à une production élevée d'IFN- α , l'allèle C de TLR9 SNP2 était significativement fréquent chez les patients atteints de GD que chez les témoins ($p = 0,0144$). La fréquence de cet allèle était également significativement plus élevée chez les patients atteints de GD intracéréal que chez les patients atteints de GD en rémission et chez les sujets témoins ($p = 0,0024$ et $0,0003$, respectivement).

Ces résultats ont également été significatifs lorsque après la correction Bonferroni (0,0063). Chez les femelles avec le génotype TLR7 SNP4 GG et les mâles avec allèle G, qui se rapportent à une expression élevée de TLR7, les fréquences alléatoires T du TLR9 SNP1 étaient significativement fréquentes chez le DG intracéréal que dans le GD en rémission ($p \leq 0,0334$).

La fréquence de cet allèle était significativement plus faible chez les patients avec une MH sévère que chez les patients atteints de HD léger ($p \leq 0,0366$; tableau 9). La fréquence de l'allèle C de TLR9 SNP2 était significativement plus élevée chez les patients atteints de DG que chez les patients atteints de GD en rémission ($P \leq 0,0023$). Ce résultat a également été significatif lorsque l'application de la correction Bonferroni ($P \leq 0,0063$).

Cet allèle était également significativement plus élevé chez les patients atteints de DG que chez les sujets témoins ($p \leq 0,0109$). [112]

V.8 FAS ET FAS LIGAND :

V.8.1 Définition :

Fas (également appelé Apo-1 et CD95) est un récepteur de surface cellulaire appartenant à la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFR) (Fas est le sixième élément, TNFRSF6). Une fois stimulé par son ligand apparenté (ligand Fas), il déclenche une cascade d'événements au sein de la cellule qui aboutit à la mort de la cellule (apoptose). Ce procédé implique la formation du complexe de signalisation induisant la mort, constitué principalement du domaine de mort associé à Fas et les protéases caspases 8 et 10.

A l'origine identifié comme un récepteur de la surface cellulaire qui a déclenché la mort des lymphocytes et des cellules tumorales, il est maintenant reconnu que Fas a des fonctions distinctes dans la vie et la mort de différents types de cellules dans le système immunitaire. La signalisation Fas peut également être impliquée dans la co-stimulation et la prolifération des lymphocytes T. Bien que la déficience Fas chez les humains et les souris les prédispose à une auto-immunité systémique, les interactions Fas-FasL peuvent également faciliter l'immunopathologie spécifique des organes. [112]

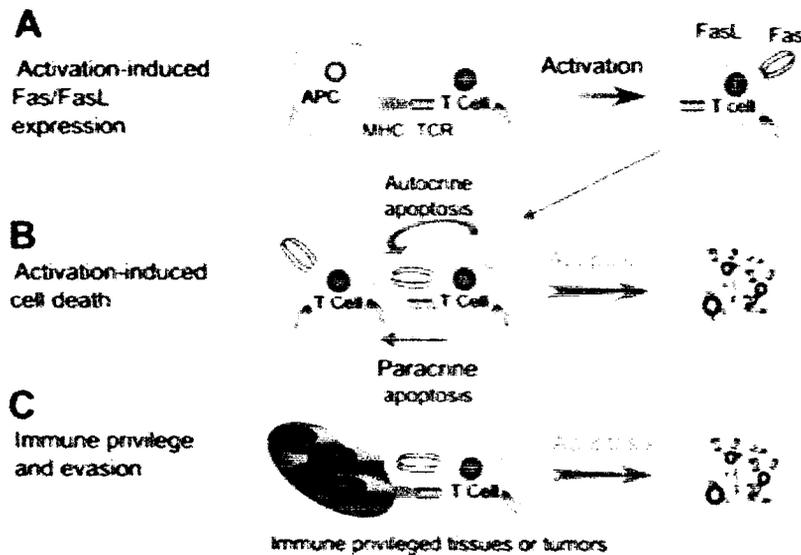


Figure 9 : Régulation physiologique des réponses immunitaires par apoptose induite par Fas / FasL. (A) L'activation des cellules T par l'engagement des récepteurs des cellules T (TCR) avec le complexe bimoléculaire du complexe histocompatibilité peptidique (MHC) en conjonction avec la transduction de signaux secondaires (non représentés) conduit à la régulation ascendante des deux Fas et expression FasL. (B) Lors d'une stimulation antigénique répétée, les lymphocytes T deviennent sensibles à l'apoptose médiée par Fas / FasL et subissent une mort cellulaire induite par l'activation (AICD) par l'apoptose autocrine ou paracrine. (C) Les tissus immunitaires privilégiés, tels que l'œil et les testicules, expriment FasL qui déclenche l'apoptose dans les lymphocytes exprimant Fas comme un mécanisme pour prévenir une exacerbation massive des réactions inflammatoires. [176]

V.8.2 Fas / FasL et maladies auto-immunes:

Des gènes qui codent le ligand Fas et Fas ont été isolés, il a été démontré que les souris *lpr* et *gld*, les modèles animaux bien connus de maladie auto-immune sont des mutants de perte de fonction des gènes du FasL et Fas, respectivement. Ils ont constaté que les patients atteints de troubles lymphoprolifératif auto-immuns présentaient des mutations du gène Fas. Ces résultats indiquent que le système de Fas/FasL joue un rôle important dans le maintien de l'auto-tolérance chez les humains et les souris. Ils ont récemment découvert que les cellules T naïf périphériques chez la souris sont sensibles au ligand Fas mais pas aux anticorps anti-Fas agonistes. Sur la base de ces résultats et d'autres rapports, donc la dérégulation de l'auto-tolérance peut se produire en raison de défauts dans le système de ligand Fas-Fas. [113]

V.8.3 Mutations de gène Fas dans le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS):

Le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) est un trouble de l'homéostasie des lymphocytes et de la tolérance immunologique. La plupart des patients ont une mutation hétérozygote dans le gène qui code pour Fas. Sur 17 mutations dans des probands ALPS non apparentés, 12 (71%) se sont produites dans les exons 7-9, qui codent pour la partie intracellulaire de Fas. In vitro, les lymphocytes activés des 17 patients ont présenté des défauts apoptotiques lorsqu'ils sont exposés à un anticorps monoclonal anti-Fas agoniste. Des défauts similaires ont été trouvés dans une lignée cellulaire Fas-négative transfectée avec des ADNc portant chacune des mutations. Dans les expériences de cotransfection, les constructions Fas avec des mutations intra ou extracellulaires ont provoqué une inhibition dominante de l'apoptose médiée par des Fas de type sauvage. Deux variantes mutation missense, non limitées aux patients atteints d'ALPS, ont été identifiées. La variante A (-1) T au site de clivage de la séquence de signal de Fas, était présente dans 13% des allèles afro-américains. Parmi les mutants Fas associés à l'ALPS, l'inhibition dominante de l'apoptose était beaucoup plus prononcée chez les mutants affectant la partie intracellulaire, du récepteur Fas. Les mutations provoquant une perturbation du domaine de la mort Fas intracellulaire ont également montré une plus grande pénétration des caractéristiques du phénotype ALPS chez les parents porteurs de mutation. Une morbidité significative liée à l'ALPS s'est produite chez 44% des parents atteints de mutations intracellulaires, contre 0% des parents ayant des mutations extracellulaires. Ainsi, l'emplacement des mutations au sein de l'APT1 influence fortement le développement et la gravité des ALPS. [114]

V.8.4 Autres maladies auto-immunes associées au Fas /Fas ligand :

V.8.4.1 Fas et LES :

Pour étudier l'association possible de mutation (s) du gène Fas ou de polymorphisme (s) avec le lupus érythémateux systémique (LES), un dépistage des défauts structurels du gène Fas a été réalisé en utilisant une analyse par PCR de la polymérase inverse (RT-PCR) / polymorphisme de conformation monocaténaire (SSCP) chez 57 patients japonais atteints de LES, suivie d'un séquençage direct pour les bandes de migration aberrante. La fréquence du polymorphisme de Fas a été déterminée par hybridation de sondes oligonucléotidiques spécifiques de séquence (SSOP) dans 82 patients atteints de LES et 132 individus sains et équilibrés sur le plan ethnique.

Cette étude a trouvé un nouveau polymorphisme au nucléotide 297 (T297C), qui était lié au polymorphisme Fas au nucléotide 416 (A416G). Le génotype 297C / 416G était présent dans quatre des 132 (3,0%) témoins sains, dont aucun n'était homozygote pour le génotype. La fréquence allèle pour 297C / 416G dans les contrôles était de 1,5%. En revanche, 10 des 82 (12,2%) patients atteints de LES ont porté l'allèle 297C / 416G, y compris un patient homozygote pour le génotype. La fréquence des allèles chez les patients était de 6,7%. L'allèle 297C / 416G était significativement fréquent chez les patients ($P = 0,01$) avec un risque relatif de 5,00.

Comme le polymorphisme 297C / 416G est silencieux au niveau des acides aminés, il peut affecter l'expression de Fas lui-même ou être lié à une anomalie génétique voisine qui est responsable de la pathogenèse du LES. [116]

V.8.4.1 FAS et syndrome de Gougerot Sjogren:

Pour détecter les polymorphismes dans les gènes du ligand Fas et Fas chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primaire (SS), et d'explorer des associations présentant une susceptibilité à la maladie. Des polymorphismes ont été déterminés chez 70 patients avec SGS primaire et 72 témoins par la réaction en chaîne de la polymérase combinée à l'empreinte digitale de l'enzyme de restriction, la technique du polymorphisme de conformation à un brin, vérifiée par séquençage automatique et des tests de site de restriction créés ou naturels ou d'amplification.

Des polymorphismes ont été trouvés à la fois dans Fas et FasL, mais seuls quelques-uns des polymorphismes Fas ont été trouvés dans des différences statistiquement significatives entre les patients et les témoins. Les patients ont affiché une fréquence plus élevée du génotype G / G à la position -671 que les témoins, et la fréquence de l'allèle -671 G pour SS primaire a augmenté par rapport aux témoins. Une fréquence plus élevée de l'allèle C à la position IVS2nt176 et IVS5nt82 a également été trouvée. Il est à noter que les variantes nucléotidiques dans l'intron 2 et l'intron 5 ont été associées.

Cette étude a décrit les positions et les fréquences de plusieurs polymorphismes dans les gènes codant Fas et FasL chez les patients atteints de SGS primaires. Aucun n'a provoqué de changement d'acide aminé. Trois allèles Fas, dont l'un est situé dans la zone du promoteur, ont montré des différences significatives mais modestes entre les patients et les témoins. [116]

V.9. LES HORMONES

V.9.1. Hormones sexuelles, réponse immunitaire et maladies auto-immunes :

V.9.1.1. Introduction :

Depuis des décennies les scientifiques et les cliniciens ont observé une différence importante entre la réponse immunitaire chez le male et la femelle, simultanément ont noté que les femmes sont plus résistantes aux différents types d'infections ce qui corrèle avec leur grande longévité, bien que cette observation implique l'influence des hormones sexuelles.

Dans les années suivante le concept de l'immunologie s'est avère d'une simple réponse aux agents infectieux pour inclure une variété des situations complexes telles que la rupture de la tolérance de soi et la réponse aberrante aux antigènes de soi c'est : l'auto-immunité .il est devenu apparent que les femmes ont une réponse exagérée aux auto-antigènes par conséquent étaient plus susceptibles aux maladies auto-immunes. [117]

V.9.1.2. Différences entre les sexes dans les maladies auto-immunes :

V.9.1.2.1 Chez les humains :

Une susceptibilité sexuelle différentielle à diverses maladies auto-immunes est reconnue depuis longtemps. En général, les femmes ont une plus grande proportion à l'apparition de ces maladies (Annexe1) .Par exemple, le rapport de susceptibilité femelle-mâle dans le lupus érythémateux disséminé (LES) et la forme de la thyroïdite de Hashimoto chez l'adulte est respectivement de 9 : 1 et de 25-50 : 1.

De plus, des enquêtes indépendantes sur des populations normales à révéler qu'il y avait une plus forte prévalence d'auto anticorps aux composants thyroïdiens chez les femmes que chez les hommes du même âge. [118]

V.9.1.2.2 Chez les animaux :

Une expression similaire de maladie auto immune liée au sexe est connue pour se produire dans plusieurs modèles d'animaux .En particulier, les souris B / W les femelles ont une expression accélérée du lupus et du syndrome de Sjogren, par rapport aux mâles.

.De même, les rats Tx-X femelles ont une incidence et une sévérité trois à cinq fois plus élevée de la thyroïdite auto-immune, par rapport aux males de même âge. [118]

V.9.1.3. Œstrogène et MAI:

V.9.1.3.1. Œstrogène et LES :

Les œstrogènes et leurs récepteurs peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse du lupus érythémateux systémique. Les altérations génétiques dans la région codant pour l'exon 8 du récepteur de l'œstrogène alpha modifient la signalisation intracellulaire des œstrogènes, conduisant à une activité améliorée ou diminuée.

Une étude de confirmation si les altérations génétiques dans l'exon 8 du gène ER α sont associées à l'apparition et aux caractéristiques cliniques de la maladie du lupus.

La région codante de l'exon 8 d'ER α a été soumise à une analyse de mutation chez 36 patientes et 38 femmes en bonne santé. Les paramètres cliniques et de laboratoire étaient disponibles à partir des fichiers des patients.

Une identification du polymorphisme codon 594 soit homozygote pour le gène homozygote (ACG / ACG) ou hétérozygote (ACG / ACA), tant chez les patients que chez les femmes en bonne santé. L'analyse statistique de la distribution du génotype et de l'allèle a révélé qu'il y avait une différence significative (χ^2 test, $P = 0,02$ et $P = 0,04$, respectivement) entre les patients et les femmes en bonne santé. L'estimation du rapport de cotes a révélé que les porteurs du génotype ACG / ACA ont trois fois plus de risque de développer une maladie lupique (OR = 3,129, IC 95%: 1,181-8,292). De plus, chez les patients, le génotype hétérozygote a été associé à une éruption cutanée, à des ulcères buccaux et à une sérotisé (test exact de Fisher, $P = 0,055$, $P = 0,083$, $P = 0,065$, respectivement). Les patients hétérozygotes ont été associés de manière significative avec un âge précoce à la maladie ($P = 0,05$).

Le génotype alpha-codon 594 du récepteur des œstrogènes peut influencer le développement du lupus érythémateux systémique à un âge plus jeune, ainsi qu'un modèle clinique de certaines maladies. [119]

V.9.1.3.2. Polymorphisme du récepteur des œstrogènes et Vitamine D dans la polyarthrite rhumatoïde :

Le fond génétiques, tels que les polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR) et les récepteurs des œstrogènes (ER), jouent un rôle important dans le métabolisme osseux et la pathogenèse de l'ostéoporose. On sait peu de choses sur le rôle des polymorphismes du gène VDR et ER dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), bien que les facteurs hormonaux soient fortement impliqués dans l'évolution des troubles auto-immuns.

Il existe une différence entre les polymorphismes VDR et ER dans les patients atteints de PR par rapport aux témoins. Un pourcentage significativement plus élevé de patients atteints de PR portent le génotype Hétérozygote VDR Bb. Les génotypes XbaI et PvuII ER sont également différents chez les patients atteints de PR par rapport aux témoins. Il existe une corrélation entre les génotypes VDR et ER, ainsi que la densité osseuse, les marqueurs biochimiques et les marqueurs de laboratoire de l'activité PR.

Il est probable que les polymorphismes VDR et ER sont impliqués dans les événements inflammatoires sous-jacents à la PR. [120]

V.9.1.3.3. Le polymorphisme du gène du récepteur des œstrogènes bêta (ESR2) est associé à la susceptibilité à la maladie de BASEDEW (GD):

Une cohorte de 375 patients atteints de GD (300 femmes et 75 mâles) et 1001 individus représentatifs de la population de base de la Pologne (502 hommes et 499 femmes) ont été génotypés pour rs4986938 en utilisant une réaction en chaîne par polymérase spécifique à un allèle (PCR).

Il a été constaté une fréquence accrue de l'allèle ESR2 A parmi les patients vs témoins (38 · 0% vs 32 · 7%, OR = 1 · 26, P = 0 · 009) causé par une co-dominante (OU = 1 · 25, P = 0 · 01, ajustement du modèle Pfor = 0 · 127) ou un effet récessif (OR = 1 · 67, P = 0 · 003, modèle Pfor = 0 · 554). L'association a été trouvée dans les deux sexes (OR = 1, 21, P = 0 · 046 et OR = 1 · 53, P = 0 · 029, respectivement, pour les modèles co-dominants et récessifs chez les femmes et OR = 1 · 44, P = 0 · 034 et OR = 2 · 29, P = 0 · 01, respectivement, pour les deux modèles chez les hommes) et était plus prononcée parmi les DRB1 * 03-négative (OR = 1 · 63, P = 0 · 0002) que DRB1 * 03-patients positifs (OR = 1 · 04, P = 0 · 822). Aucune autre association statistiquement significative entre le génotype ESR2 et les sous-ensembles GD n'a été trouvée (l'âge d'apparition, le tabagisme, l'ophtalmopathie cliniquement évidente, les antécédents familiaux de GD et les génotypes PTPN22 et CTLA4 (CT60) ont été analysés).

Dans une population polonaise, l'allèle ESR2 A est associé à GD avec une résistance comparable aux polymorphismes de PTPN22 et CTLA4 CT60 loci (OR ~ 1 · 7). L'association avec ESR2 se trouve dans les deux sexes et peut être particulièrement forte parmi les individus DRB1 * 03-négatifs. [121]

V.9.1.3.4. La prépondérance féminine pour le développement de l'arthrite chez les rats est influencée par les deux chromosomes sexuels et les stéroïdes sexuels:

L'arthrite auto-immune a été induite après une seule injection de l'adjuvant non immunogène (avidine: adjuvant inducteur de la PR) ou avec un collagène autologue de type II. Les femelles de deux souches de rat différentes, DA et LEW, se sont révélées plus susceptibles que les hommes. Pour approfondir les mécanismes derrière la prépondérance féminine, nous avons choisi le modèle d'arthrite induite par avidine. Ceci est connu pour être une maladie chronique spécifique de l'articulation qui dépend de la cellule T et associée aux gènes du CMH et, par conséquent, est un modèle approprié pour la polyarthrite rhumatoïde. Pour remédier à la possibilité d'une atteinte du chromosome sexuel, des hybrides F1 réciproques ont été produits. Les rats femelles (DAXLEW) F1 ont été jugés plus enclins à l'arthrite que leurs homologues masculins. Cette différence pourrait s'expliquer, au moins en partie, par l'influence des chromosomes sexuels puisque les rats F1 réciproques (LEWXDA) ne montraient aucun lien sexuel. Cependant, la liaison sexuelle était plus prononcée chez les rats normaux par rapport à la castrée (DAXLEW) F1, les rats indiquant un rôle pour les hormones sexuelles en conjonction avec l'effet lié au chromosome sexuel. Les œstrogènes et la testostérone ont eu un effet suppressif sur le développement de l'arthrite. Les résultats présentés ici suggèrent la présence d'un gène chromosome sexuel, qui ne sert à la médiation de sa fonction qu'en présence d'hormones sexuelles et est associé à une prépondérance féminine pour le développement de l'arthrite. [122]

V.9.1.3.5. Grossesse / post-partum et maladies auto-immunes :

Certaines maladies auto-immunes telles que la PR et la SEP souvent remitent pendant la grossesse, en particulier au troisième trimestre, mais leur exacerbation ou leur apparition initiale peuvent être pendant la Période post-partum.

Le risque de développer une nouvelle PR au cours de la grossesse, comparativement à la non-grossesse, est diminué d'environ 70%. En revanche, le risque de développer une PR augmente considérablement au cours de la période post-partum, en particulier les trois premiers mois (odds ratio de 5,6 dans l'ensemble et de 10,8 après la première grossesse). Chez les femmes atteintes de sclérose en plaques, le taux de rechutes diminue pendant la grossesse, surtout au troisième trimestre, augmente pendant les trois premiers mois du post-partum, puis revient au taux de grossesse.

En contraste apparent, les maladies auto-immunes qui présentent des symptômes associés de manière prédominante à des lésions médiées par des anticorps, comme le LES et

spécifiquement la glomérulonéphrite à médiation immunitaire, ont tendance à se développer ou à s'agglomérer pendant la grossesse.

Une diminution de la production d'IL-2 et d'IFN γ par l'antigène et le mitogène stimulé Cellules mononucléaires du sang périphérique, accompagnées d'une augmentation de la production De l'IL-4 et de l'IL-10, est observée pendant la grossesse normale.

Les plus faibles quantités d'IL-2 Et l'IFN γ et les quantités les plus élevées d'IL-4 et d'IL-10 sont présentes dans le troisième trimestre de la grossesse.

Les tissus placentaires des mères à terme expriment des taux élevés d'IL-10, Tandis que l'IL-10 est présente dans le liquide amniotique de la plupart des grossesses, avec concentrations plus élevées à terme comparativement au deuxième trimestre. on a récemment constaté qu'au cours du troisième trimestre de grossesse,

La production d'IL-12 monotypique *in vivo* était approximativement triple et la production de TNF α était d'environ 40% inférieure aux valeurs post-partum.

Ces études suggèrent que la production de cytokines pro inflammatoires de type 1 et l'immunité cellulaire sont supprimées, et il y a un changement de Th2 pendant la grossesse normale, en particulier au troisième trimestre.

Le troisième trimestre de la grossesse et le début du post-partum sont également connus pour être associé à des changements brusques de plusieurs hormones. Ainsi, pendant la troisième phase trimestre de la grossesse

Ceci est accompagné par les élévations marquées bien connues de l'œstradiol et de progestérone. Les données examinées correspondent à L'œstrogènes et la progestérone au troisième trimestre de la grossesse pourraient orchestrer l'amélioration des maladies auto-immunes telles que la PR et la SEP Via la suppression du type 1 / pro inflammatoire (IL-12, IFN γ et TNF- α) et la potentialisation de la production de cytokines de type 2 / anti-inflammatoire (IL-4 et IL-10). [123]

V.9.1.4. Effet de la prolactine (PRL) sur l'auto-immunité :

- Dans le modèle de souris NZB / NZW F1 de lupus systémique Érythémateux :

Il est montre que l'œstrogène et la prolactine modulaient l'auto-immunité dans le NZB / NZW F1 W) Modèle de souris de lupus érythémateux systémique (LES). Cependant, l'œstrogène stimule la sécrétion de prolactine. L'objectif de cette étude était d'examiner les effets

différentiels de l'œstrogène et de la prolactine chez les femelles B/ W modèle de souris de LES.

Les femelles W/b ont été manipulées pour créer des différentes concentrations élevées et faibles d'œstrogène sérique et de prolactine.

- Les souris hyperprolactinémiques à des taux faible ou élevés d'œstrogènes sériques avaient accéléré le développement de l'albuminurie à 24 et 32 semaines comparativement aux souris normales ou hypoprolactinémiques.

- Les souris avec taux d'œstrogène et de prolactine élevé ont également un pourcentage plus élevé d'anticorps anti-ADN comparativement à des souris dont l'œstrogène et la prolactine sont faibles ou œstrogène élevé et prolactine faible.

- La survie moyenne était la plus courte dans les groupes où les œstrogènes et la prolactine élevées (34 +/- 1,0 semaines) et plus longue dans les groupes où l'œstrogène élevé et prolactine faible (42 +/- 1,2 semaines $p < 0,05$). Des taux élevés d'œstrogènes sériques étaient associés (in vitro) à une diminution de la Lymphoprolifération et de la production d'IL-2. Cette étude suggère que les niveaux élevés de prolactine avec taux d'œstrogènes sériques élevés ou faibles sont associés à une accélération de l'apparition de l'Auto-immunité dans les souris B/W

Cette étude démontre en outre que les œstrogènes ne stimulent pas le LES murin lorsque la propriété stimulante des œstrogènes par la prolactine est supprimée par la bromocriptine.

Les études plus poussées des interactions hormonales dans l'auto-immunité vont permettre de mieux comprendre l'immunité régulée hormonalement et, peut-être, conduire à une meilleure application clinique de l'immunité modulée hormonalement. [124]

V.9.1.5. Les effets des hormones sexuelles dans d'autres maladies auto-immunes

Les effets des hormones sexuelles sur plusieurs autres maladies auto-immunes sont maintenant connus. Les effets inhibiteurs des stéroïdes sexuels sur les maladies auto-immunes ont été démontrés dans la thyroïdite auto-immune expérimentale induite chez des cobayes et des rats par l'administration d'un adjuvant d'extrait de thyroïde. L'administration de la testostérone et les œstrogènes à des doses modérément élevées suppriment la thyroïdite auto-immune chez les cobayes. Des effets similaires de la testostérone, mais pas l'œstrogène, ont été notés dans la thyroïdite auto-immune induite chez le rat.

L'Orchiectomie ou le traitement par l'œstrogène d'un modèle de bonnes souris répondeurs C, H a contribué à l'augmentation des autoanticorps à la thyroglobuline. L'administration de

testostérone a inversé cet effet. L'effet des hormones sexuelles était Seulement sur les auto-anticorps et non sur les lésions thyroïdiennes.

Les effets amélioratifs des androgènes ont également été démontrées dans les souris MRL / lpr qui développent un lupus agressif et un trouble lymphoprolifératif. (159 "160) La Testostérone réduit, tandis que l'œstrogène renforce, la production d'auto-anticorps spontané en NZB x C3H, (70) NZB x CBA, (70) NZB x SJL / J (B / S), (161) et NZB x DBA / 2 (B / D) (74). En outre, on a récemment montré que l'administration de déshydroisandrosterone (Aproandrogène) à des souris B / W a retardé l'apparition du lupus. [125]

V.9.1.6 Base des différences sexuelles dans les réponses auto-immunes :

Le rôle des hormones sexuelles dans les maladies auto-immunes a encore été renforcé par l'observation clinique que l'administration de contraceptifs oraux a modifié le développement de nombreuses maladies auto-immunes chez l'homme.

Par exemple, l'administration de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes à des patients atteints de lupus était associée à une aggravation de la maladie. Le retrait de la pilule contraceptive a entraîné une amélioration et une rémission de la maladie.

Bien que l'influence précise des contraceptifs oraux dans le développement de l'auto-immunité chez des individus normaux ne soit pas connue, Il est probable que dans la plupart des individus, ces agents peuvent être "inoffensifs" en termes d'induction de maladies auto-immunes.

Autre suggestion d'atteinte hormonale sexuelle dans l'auto-immunité comprend la relation inverse du développement de l'auto anticorps antinucléaires et anti-muscle lisse avec la testostérone sérique chez les hommes.

Les preuves de la situation expérimentale ont été plus directes. Ainsi, l'expression différentielle du syndrome du lupus spontané chez les souris B / W s'est révélée être la conséquence des effets des hormones sexuelles, puisque l'altération des niveaux d'hormones sexuelles soit par l'orchectomie ou le remplacement de l'hormone sexuelle Influence le développement de la maladie.

L'orchectomie pubertaire des souris B / W a provoqué une expression antérieure de la maladie et une durée de vie plus courte, comparable à celle des femelles. L'administration d'androgènes retarde significativement ce processus.

Les androgènes ont une valeur thérapeutique chez les deux sexes, même à un moment où le LES est déjà bien établie (6 mois) (tableau 5).

Table 3—Role of Sex Steroids in SLE-Like Disease in B/W Mice

1. B/W females have an accelerated SLE-like disease and die earlier, compared with males.
2. Sex hormones influence survival time in B/W mice. At 8 months of age, there was 100% mortality in estrogen-treated male mice, while in androgen-treated male mice there was only 10% mortality.
3. Estrogen enhanced the IgM and IgG autoantibodies to DNA, while androgen reduced these autoantibodies.
4. Estrogen also enhanced IgM and IgG autoantibodies to poly-A. In contrast, androgen suppressed the levels of these autoantibodies.
5. Estrogen augmented glomerulonephritis, while androgens had an ameliorative effect.
6. Androgens were beneficial even in animals with established autoimmune disease, as measured by survival, autoantibodies, and renal disease.

Original data obtained from Roubinian et al.²² and Roubinian et al.²³

Tableau 5 : Rôle des stéroïdes sexuelles dans le LES chez les souris B/W [N/B] [179]

Contrairement à l'orchectomie, l'ovariectomie avait peu d'influence sur le processus pathologique. Cependant, l'administration d'œstrogènes ou de progestérone a accéléré le processus de la maladie. Il existait une exacerbation du dépôt d'immunoglobuline glomérulaire chez les souris traitées à l'œstrogène, mais pas chez les souris (mâles ou femelles) traitées aux androgènes. Les souris traitées aux œstrogènes ont montré un dépôt électronique dans la région mésangiale des glomérules. En revanche, aucun de ces dépôts n'a été observé chez les souris traitées aux androgènes. Ces résultats, dans les souris B / N a suscité un intérêt significatif dans le domaine des hormones sexuelles et de l'auto-immunité. [126]

V.9.2. Autres hormones et MAI :

V.9.2.1. Un polymorphisme dans le domaine extracellulaire du récepteur de la thyrotropine est fortement associé à la maladie de la thyroïde auto-immune chez les femmes :

Plusieurs études ont décrit précédemment un polymorphisme à la première position du codon 52 (C52 → A52) du gène du récepteur thyrotropine humain (hTSHr). Pour déterminer sa signification potentielle, les patients atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune étaient étudiés (maladie de Graves, n = 91, thyroïdite de Hashimoto, n = 34) et des individus normaux [n = 121, Femelle (n = 69), mâle (n = 52)]. Le dépistage a été effectué en utilisant

des digestions enzymatiques de restriction de l'ADN génomique amplifié par PCR. Tous les polymorphismes du codon 52 ont été vérifiés par séquençage direct de l'ADN. Les données ont été analysées en utilisant des tests précis de Chi-carré ou de Fisher et les valeurs p ont été corrigées pour des comparaisons multiples. Les études ont démontré que ce polymorphisme est fortement associé à une maladie thyroïdienne auto-immune chez les femmes ($p = 0,008$ corrigé). Aucune association de ce type trouvée dans la population masculine. Chez les femmes, il y avait une plus grande association entre la maladie de Graves et le polymorphisme ($p = 0,017$ corrigé) qu'entre la thyroïdite de Hashimoto et le polymorphisme ($p = 0,090$ corrigé). Le polymorphisme était présent dans une proportion plus élevée de malades atteints d'une ophtalmopathie de Graves et d'une dermopathie prétiibiale (40%) ou d'une ophtalmopathie de Graves, d'une dermopathie prétiibiale que chez les patients atteints de la maladie de Graves (15%), ou la maladie de Graves et l'ophtalmopathie de Graves seule (17%).

En conclusion, un polymorphisme (C52 → A52) de l'hTSHr est associé à une maladie de la thyroïde auto-immune chez les femmes. [127]

V.9.2.2. Une mutation du gène récepteur des glucocorticoïdes chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique:

Les mutations du gène du récepteur des glucocorticoïdes (GR) sont examinées chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES), une maladie auto-immune typique. La réaction en chaîne de la polymérase - l'analyse du polymorphisme de la conformation à un seul brin (PCR-SSCP) a révélé une seule mutation dans l'exon 9 du gène GR en 11/132 (8,3%) parmi 66 patients atteints de LES. Aucune mutation n'a été détectée chez 52 personnes en bonne santé (0/104, 0,0%), mais la même mutation a été détectée dans d'autres maladies auto-immunes (4/108, 3,7%). Le séquençage de l'ADN a montré une substitution T à C au codon 766 (position 2430) du gène GR, ce qui n'altère pas la séquence d'acides aminés de la GR. Une analyse plus approfondie utilisant un Light Cycler a généré différentes courbes de fusion indique que le motif avec cette mutation est différent de celui de type sauvage. La mutation identifiée du gène GR peut représenter un polymorphisme associé au LES. [128]

V.10. VITAMINE D

V.10.1. Introduction :

La vitamine D agit à plusieurs niveaux dans le système immunitaire pour maintenir la tolérance immunitaire.

La carence en vitamine D est un facteur de risque environnemental plausible pour la maladie auto-immune. Les études fondamentales, génétiques et épidémiologiques indiquent un rôle potentiel de la vitamine D dans la prévention et le traitement des maladies auto-immunes.

La plupart des études épidémiologiques sont transversales, de sorte qu'elles sont insuffisantes pour établir un lien direct entre la carence en vitamine D et le risque de maladie et l'activité de la maladie. [129]

V.10.1.1. Vitamine D et Sclérose En Plaques

Des travaux récents montrent l'implication de la vitamine D dans la sclérose en plaques (SEP). L'étude prospective d'une cohorte de patients de la région Poitou-Charentes en fait partie

Dans un travail pluri-centrique régional (région Poitou-Charentes) réalisé pendant le premier trimestre 2010, le taux plasmatique de 25-OH vitamine D (25-OH vit D) est dosé à 170 SEP recrutées consécutivement, et 170 sujets témoins appariés en âge (± 4 ans), en sexe et en date de prélèvement.

Les taux plasmatiques de 25-OH vit D sont comparés dans le groupe SEP et dans le groupe témoin afin de rechercher une corrélation entre le taux plasmatique de 25-OH vit D et la forme de SEP, le handicap, le taux annualisé de poussées de l'année précédente dans les formes rémittentes et la présence de lésions prenant le gadolinium sur une IRM datant de moins de 12 mois.

Le taux plasmatique de vitamine D est effondré dans la population SEP et s'avère significativement plus bas ($14,5 \pm 9,2 \mu\text{g/mL}$) que dans le groupe témoin ($16,7 \pm 9,6 \mu\text{g/mL}$). Ce taux plasmatique est inversement corrélé avec le handicap mesuré par le score EDSS et s'avère significativement plus bas dans les formes rémittentes secondairement progressives (RR-SP) et dans les formes progressives primaires (PP) que dans les formes rémittentes (RR). Le taux plasmatique de vitamine D est effondré dans les SEP, principalement les formes RR-SP et PP, et est corrélé au handicap. Cela incite à une détection, puis à une correction systématique de la carence en vitamine D chez les patients atteints de SEP. [130]

V.10.2. Mutation du gène codant pour l'enzyme d'activation de la vit D et MAI :

V.10.2.1. Association vitamine D et sclérose en plaques SEP

Depuis 30 ans, de multiples études *in vitro* et chez l'animal suggèrent un rôle de la vitamine D dans la régulation de l'inflammation au niveau du système nerveux central. Cette action pourrait être liée à une réduction de l'activation des cellules présentatrices d'antigène ainsi que des lymphocytes T.

Une équipe canadienne apporte des données intéressantes en ce sens à travers l'étude génétique de variant rares de **CYP27B1**, gène codant pour l'enzyme 1- α hydroxylase qui transforme la 25(OH) D en Calcitriol, forme active de la vitamine D. (mécanisme d'activation de la vitamine D **Annexe 8**)

L'analyse génétique réalisée chez 43 patients présentant une SEP rémittente et ayant au moins 4 personnes malades atteintes dans la même famille, identifie 5 mutations rares dans le gène **CYP27B1** avec une transmission familiale significative.

La mise en évidence d'une mutation génétique entraînant des taux bas de calcitriol dans des formes familiales de la maladie, renforce l'implication de la vitamine D dans la pathogénie de la SEP. Ce résultat va dans le sens d'études précédentes montrant un possible déficit en vitamine D des patients **SEP** avant le début de la maladie.

Quarante-trois individus atteints de SEP (1 de chaque famille) ont été séquencés pour trouver des variantes rares dans les gènes de susceptibilité à la SEP requise. En moyenne, > 58 000 variantes ont été identifiées dans chaque individu. Une variante rare du gène **CYP27B1** provoquant une perte complète de la fonction du gène a été identifiée chez 1 individu. L'homozygotie pour cette mutation entraîne des rachitismes dépendants de la vitamine D I (**VDDR1**), alors que l'hétérozygotie aboutit à des niveaux inférieurs de calcitriol. Cette variante a montré une association hétérozygote significative chez 3 046 trios d'enfants affectés par le parent ($p = 1 \times 10^{-5}$). Un autre génotypage dans > 12 500 individus a montré que d'autres pertes de fonctions rares étaient les mêmes que le **CYP27B1**, ce qui a également révélé un risque important de SEP, Odds ratio = 4,7 (intervalle de confiance de 95%, 2,3-9,4; $p = 5 \times 10^{-7}$). Quatre mutations connues de **VDDR1** ont été identifiées, toutes sur-transmissions. Les parents hétérozygotes ont transmis ces allèles à la progéniture **SEP** 35 de 35 ($p = 3 \times 10^{-9}$). Un rôle de causalité pour **CYP27B1** dans SEP est soutenu; Les mutations identifiées sont connues pour modifier la fonction ayant été montrées in vivo pour provoquer des rachitismes lorsque 2 copies sont présentes. Le **CYP27B1** code pour l'enzyme 1- α hydroxylase activant la vitamine D, et donc un rôle pour la vitamine D dans la pathogénèse SEP est fortement impliqué. [131]

V.10.2.2. Vitamine D et Diabète de type 1 :

Des preuves récentes suggèrent un rôle de la vitamine D dans la pathogénèse et la prévention du diabète sucré. La vitamine D, 1 α , 25 (OH) 2D3 activé, empêche le diabète de type 1 dans les modèles animaux, modifie la différenciation des lymphocytes T, module l'action des

cellules dendritiques et induit la sécrétion des cytokines, transfère l'équilibre aux cellules T régulatrices. La supplémentation en vitamine D à haute dose au début de la vie protège contre le diabète de type 1.

L'activité $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ est médiée par son récepteur, et les cibles comprennent des régulateurs de transcription; Par conséquent, $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ influe sur la transcription des gènes.

$1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ affecte également la fonction des cellules β pancréatiques. Les variations génomiques du métabolisme de la vitamine D et de l'action des cellules cibles prédisposent au diabète de type 1. La carence en vitamine D pendant la grossesse augmente probablement l'incidence des maladies auto-immunes, telles que le diabète de type 1, chez des individus génétiquement prédisposés. La pharmacothérapie avec des analogues de $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ pourrait aider à prévenir et à traiter le diabète. [132]

La carence en vitamine D (25-hydroxyvitamine D [25 (OH) D] <50 nmol / L) est communément rapportée chez les enfants et les adultes dans le monde entier, et les preuves croissantes indiquent que la carence en vitamine D est associée à de nombreux troubles chroniques extra-squelettiques, y compris les auto-immunités maladies du diabète de type 1 et de la sclérose en plaques.

25 concentrations (OH) D mesurées dans 720 cas et 2 610 échantillons de plasma de contrôle et des polymorphismes génotypés de nucléotide unique de sept gènes de métabolisme de la vitamine D dans 8 517 cas, 10 438 témoins et 1 933 échantillons familiaux. Nous avons testé des variantes génétiques influençant le métabolisme 25 (OH) D pour une association à la fois avec les concentrations circulant 25 (OH) D et le statut de la maladie.

Les patients diabétiques de type 1 ont des niveaux circulants inférieurs de 25 (OH) D que des sujets de même âge de la population britannique. Seulement 4,3 et 18,6% des patients diabétiques de type 1 ont atteint des niveaux optimaux (≥ 75 nmol / L) de 25 (OH) D pour la santé osseuse en hiver et en été, respectivement. Les associations de quatre gènes de métabolisme de la vitamine D sont reproduites (GC, DHCR7, CYP2R1 et CYP24A1) avec 25 (OH) D chez les sujets témoins. En plus de l'association précédemment rapportée entre le diabète de type 1 et le CYP27B1 ($P = 1,4 \times 10^{-4}$), des preuves cohérentes du diabète de type 1 associé à DHCR7 ($P = 1,2 \times 10^{-3}$) et au CYP2R1 ($P = 3,0 \times 10^{-3}$). Les niveaux circulants de 25 (OH) D chez les enfants et les adolescents atteints de diabète de type 1 varient de façon saisonnière et sont sous le même contrôle génétique que dans la population générale mais sont beaucoup plus faibles. Trois gènes de métabolisme clés de la 25

(OH) D présentent des signes cohérents d'association avec le risque de diabète de type 1, indiquant un rôle étiologique génétique pour la carence en vitamine D dans le diabète de type 1. [133]

❖ **Association du gène du métabolisme de la vitamine D CYP27B1 avec le diabète de type 1:**

Des études épidémiologiques ont associé une déficience en vitamine D avec la susceptibilité au diabète de type 1. Des niveaux plus élevés du métabolite actif $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamine D ($1\alpha, 25$ (OH) 2D) pourraient protéger contre la destruction immunitaire des cellules β pancréatiques. $1\alpha, 25$ (OH) 2D dérive de son précurseur 25-hydroxyvitamine D par l'enzyme 1α -hydroxylase codée par le gène CYP27B1 et est inactivé par la 24-hydroxylase codée par le gène CYP24A1

Une étude a été établie pour 7 854 patients atteints de diabète de type 1, 8 758 sujets témoins de l'U.K. et 2 774 familles touchées. Quatre variantes sont étudiées CYP27B1, y compris les polymorphismes communs -1260C> A (rs10877012) et + 2838T> C (rs4646536) et 16 polymorphismes d'étiquettes dans le gène CYP24A1.

Des signes d'association avec le diabète de type 1 sont trouvés pour les polymorphismes CYP27B1 -1260 et +2838, qui sont en déséquilibre de liaison parfait. L'allèle C commun de CYP27B1 -1260 a été associé à un risque de maladie accru dans l'analyse cas-témoins (odds ratio pour le génotype C / C 1,22, $P = 9,6 \times 10^{-4}$) et dans la collection entièrement indépendante de familles (parent Risque pour le génotype C / C 1,33, $P = 3,9 \times 10^{-3}$). La valeur de P combinée pour une association avec le diabète de type 1 était de $3,8 \times 10^{-6}$. Pour le gène CYP24A1, aucune preuve d'association trouvée avec le diabète de type 1 (test multilocus, $P = 0,23$).

Les données actuelles prouvent que la variation héréditaire commune du métabolisme de la vitamine D affecte la susceptibilité au diabète de type 1. [134]

V.10.3. Mutation et polymorphisme du gène de récepteur de la vitamine D et MAI:

V.10.3.1. Vitamine D et Diabète sucre type 1 :

❖ **Association spécifique des combinaisons de polymorphismes des récepteurs de vitamine D avec le diabète de type 1:**

Le gène VDR est situé sur le chromosome 12 (12q13.11). Plusieurs variantes alléliques communes ont été identifiées dans le gène VDR. Polymorphismes de longueur de fragment de

restriction BsmI (RFLP) peuvent être trouvés dans la région non codante du VDR gène dans l'intron séparant les exons 8 et 9. [135]

Les données récentes ont indiqué l'importance des polymorphismes du récepteur de vitamine D (VDR) Le gène VDR est situé sur le chromosome 12 (12q13.11). Dans le diabète de type 1 (T1DM). Nous avons étudié l'association de cinq polymorphismes d'enzymes de restriction connus du gène VDR chez des patients atteints de T1DM.

Cent sept enfants avec T1DM (T1DM pendant 5 ans, âge 1-14 ans, garçons / filles, 57/50 et 103 sujets sains ont été inscrits. Les polymorphismes de VDR ApaI, BsmI, FokI, TaqI et Tru9I (allongements "a", "b", "f", "t" et "u" respectivement) ont été étudiés.

Les allèles «t» et «T» manquent l'équilibre Hardy-Weinberg ($P < 0,01$) dans le contrôle et les populations diabétiques; Nous avons donc exclu ce polymorphisme d'une analyse plus poussée. Il y a pas de différence dans la prévalence de l'allèle chez les patients T1DM et les témoins de l'un des cinq polymorphismes. Cependant, lorsque les allèles "b", "a" et "u" ont été comparés simultanément chez les filles, il y avait une prévalence significativement plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux témoins ("b" + "a" + "u" présent / absent : En bonne santé, 0/53; diabétique, 13/37; $P < 0,005$). Chez les garçons, la prévalence du génotype "b" + "a" + "u" était similaire dans T1DM et les contrôles.

L'impact de l'allèle "t" ne peut pas être étudié dans cette population étudiée. Pas un seul polymorphisme VDR augmente la sensibilité au T1DM. La présence commune des allèles "b", "a" et "u" augmente considérablement la probabilité de T1DM chez les filles. [135]

V.10.3.2. Associations de polymorphismes du gène du récepteur de vitamine D FokI et BsmI avec susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde et à la maladie de Behçet chez les Tunisiens :

Les rapports d'effets immuno-modulateurs de la vitamine D suggèrent un besoin d'examiner les fréquences d'allèle et de génotype du gène du récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Le nombre de T-helper-1 (Th1) dans le sang périphérique augmente tant dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) que chez Behçet (BD). Dans cette étude les polymorphismes VDR chez les patients atteints de ces deux maladies en Tunisie étaient étudiés.

Chez 108 patients atteints de PR, 131 patients atteints de BD et 152 témoins, nous avons étudié les polymorphismes FokI et BsmI VDR, en utilisant la technique de polymorphisme de la longueur du fragment de restriction.

Les allèles et le génotype de polymorphisme FokI étaient significativement plus fréquents dans le groupe AR que dans les témoins ($P = 0,001$ et $P = 0,005$, respectivement). L'allèle FokI F et le génotype F / F ont été significativement associés à BD ($P = 0,0003$ et $P = 0,002$, respectivement). En outre, dans le groupe avec BD, le polymorphisme FokI était significativement associé à la présence de manifestations vasculaires ($P = 0,006$). Chez les patients atteints de PR, le polymorphisme FokI était significativement associé au sexe féminin ($P = 0,003$). Aucune association significative n'a été trouvée entre le polymorphisme BsmI et la PR ou BD.

L'allèle VDR F est associé à la PR et au Maladie Behçet chez les Tunisiens.[136]

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques du gène codant pour le récepteur de la vitamine D en pathologie auto-immune, est une réplique à l'action immuno-modulatrice de la vitamine D rapporté dans la littérature. La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Behçet ayant en commun l'augmentation du taux des LTh-1 dans le sang périphérique ont été ciblées dans notre étude sur la population tunisienne.

Cent huit sujets atteints de la polyarthrite rhumatoïde, 131 patients atteints de la maladie de Behçet et 152 témoins sont génotypés pour les polymorphismes FokI et BsmI en utilisant la réaction de polymérisation en chaîne des fragments de restriction.

Une association significative est observée pour le polymorphisme FokI en comparant les fréquences alléliques ($p = 0,001$) et génotypique ($p = 0,005$) des malades ayant une polyarthrite rhumatoïde par rapport aux témoins. Une association de l'allèle F ($p = 0,0003$) et du génotype F/F ($p = 0,002$) du même gène est retrouvée pour la maladie de Behçet. Par ailleurs, l'analyse de la distribution allélique du polymorphisme FokI en fonction des manifestations cliniques des sujets atteints par la maladie de Behçet montre une association significative pour l'Angio Behçet ($p = 0,006$). La stratification selon le sexe chez les malades ayant une polyarthrite rhumatoïde montre une association significative pour le même gène FokI avec le sexe féminin ($p = 0,003$). L'étude de l'expression du polymorphisme BsmI ne montre aucune association significative avec les deux pathologies étudiées. L'allèle F du gène récepteur de la vitamine D est associé à la polyarthrite rhumatoïde et à la maladie de Behçet au sein de la population tunisienne.

V.10.3.3. Le polymorphisme Apa-I de récepteur VDR et vitiligo

Le vitiligo a été associé au profil génétique de l'hôte, à l'anomalie métabolique et à l'immuno-détection. Le but de cette étude était d'étudier l'association du vitiligo aux maladies auto-immunes pour 31 des 39 sujets atteints de vitiligo et leurs parents de premier degré vivant dans une petite communauté rurale de race blanche et consanguine. Ils ont été comparés à des individus en bonne santé. On a calculé une prévalence de 2 500% du vitiligo et on a observé la présence de mariages consanguins (72,3%) pour cette communauté. Les résultats indiquent une augmentation de la prévalence des thyroïdopathies, du diabète sucré et de la polyarthrite rhumatoïde chez les familles avec du vitiligo. Les résultats montrent également que le polymorphisme Apa-I du gène du récepteur de vitamine D est associé au vitiligo. C'est la première étude de ce genre réalisée en Roumanie suggérant que le gène récepteur de la vitamine D pourrait jouer un rôle dans l'étiopathogenèse de la dépigmentation de la peau. [137]

V.10.3.4. Polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR) et maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT)

La vitamine D a un rôle central, outre dans le métabolisme phosphocalcique, dans la différenciation et prolifération des cellules intestinales, rénales et immunitaires. Le VDR est présent dans les cellules présentatrices d'antigènes et dans les lymphocytes CD4+ et CD8+ suggérant un rôle primordial dans la modulation de la réponse immunitaire. Une étude moléculaire de trois polymorphismes du gène VDR localisés au niveau de l'exon 2, de l'intron 8 et de l'exon 9 a été réalisée chez 100 malades atteints de MAIT (55 cas de maladie de Basedow et 45 cas de thyroïdite de Hashimoto) ainsi que chez 100 témoins de la population tunisienne. La technique utilisée est la méthode de PCR-RFLP utilisant trois enzymes de restrictions FokI, BsmI et TaqI. L'analyse statistique a été réalisée par le programme PHASE1.0 pour la construction des haplotypes et le test chi-2 pour les fréquences alléliques et génotypiques des trois polymorphismes.

La distribution alléliques et génotypiques ne montre pas de différence significative entre les malades et les témoins pour les polymorphismes FokI et TaqI ($p = 0.328$ et 0.119 respectivement). Concernant le polymorphisme BsmI une différence significative a été retrouvée pour l'allèle « b » ($p = 0.0002$, RR=2.2). Le génotype « bb » est significativement plus fréquent chez les malades (27% vs 8% chez les témoins, $p=0.0113$ et RR = 4.2). Le risque relatif est plus élevé dans la maladie de Basedow (3.21) que dans la thyroïdite de

Hashimoto (1.65). L'évaluation des différents haplotypes du gène VDR montre une fréquence significativement élevée de l'haplotype « FbT » chez les malades comparés aux témoins (p0.006).

Le polymorphisme **BsmI** du gène **VDR** est associé au **MAIT** dans la population tunisienne. Il semble qu'il affecte la stabilité de l'ARNm du gène, en fait l'expression de l'ARNm est réduite lorsqu'il s'agit d'un génotype « bb » en comparaison avec le génotype « BB ». Cependant cette association pourrait être expliquée par l'existence d'un éventuel déséquilibre de liaison du polymorphisme **BsmI** avec d'autres polymorphismes du gène VDR ou un autre gène associé au MAIT. [138]

V.10.3.5. Le polymorphisme DE VDR ET la maladie de Graves (BASEDOW)

La susceptibilité à la maladie de Graves (MG), qui est déterminée par des facteurs environnementaux et génétiques, est conférée par des gènes dans l'antigène du leucocyte humain (HLA) et des gènes non liés à HLA, y compris le gène CTLA-4. Récemment l'association de MG avec le polymère de codon d'initiation exon 2 (VDR-FokI) du récepteur de vitamine D (VDR) (VDR-FokI) est décrite. Une association de certains génotypes VDR avec ostéoporose, hyperparathyroïdie primaire et certaines maladies auto-immunes, comme le diabète sucré insulino-dépendant et la sclérose en plaques, a été rapportée. La distribution du polymorphisme du gène VDR est étudiée chez 180 patients japonais atteints de MG (48 hommes et 132 femmes) et 195 témoins (67 hommes et 128 femmes). Un polymorphisme allélique VDR. Le polymorphisme génotypique était clairement défini comme BB (aucun site de restriction sur les deux allèles), bb (site de restriction sur les deux allèles), ou Bb (hétérozygote). La distribution des fréquences génotypiques différait entre les patients atteints de MG et les témoins ($\chi^2 = 7,53$; 2 degrés de liberté, $P = 0,023$). Le risque relatif attribué par au moins 1 allèle B (BB ou Bb) était de 1,5. Il est remarqué une association entre le polymorphisme VDR-ApaI et MG. Aucune relation n'a été détectée entre ce polymorphisme et le polymorphisme VDR-FokI chez les patients. Les résultats actuels appuient l'association du gène VDR avec MG en japonais en montrant que le gène VDR pourrait être un gène non lié à HLA prédisposant un individu à MG. Le rôle du polymorphisme du gène VDR devrait être étudié plus avant dans d'autres populations et la répartition d'autres polymorphismes, tels que le polymorphisme de la polyadénylase plus loin dans la région non traduite VDR 3', devrait être étudiée en termes de sensibilité à la MG.[139]

V.10.3.6. Vitamine D, polyarthrite rhumatoïde (PR) et maladie de Behçet (MB)

La vitamine D inhibe la voie des lymphocytes Th1 et stimule la voie Th2 [35]. De nombreuses mutations et délétions du gène VDR, au niveau du chromosome 12, ont été notées chez des patients ayant diverses maladies. Ces anomalies entraînent le plus souvent l'incapacité de la 1,25(OH) D à se lier au VDR. Le rapport entre les deux polymorphismes du gène VDR, BsmIrs 1544410 et FokIrs 10735810 et la prédisposition à la MB et à la PR a été évoqué [36]. Deux formes distinctes de la protéine VDR se traduisent différemment par trois acides aminés, ce qui aboutit aux protéines de 427 acides aminés (M1) et 424 (M4). Une étude in vitro a mis en évidence que la forme la plus courte générerait une activation transrationnelle plus grande, créant un déséquilibre des lymphocytes T et déclenchant ainsi l'auto-immunité de la PR et de la MB [37]. [140]

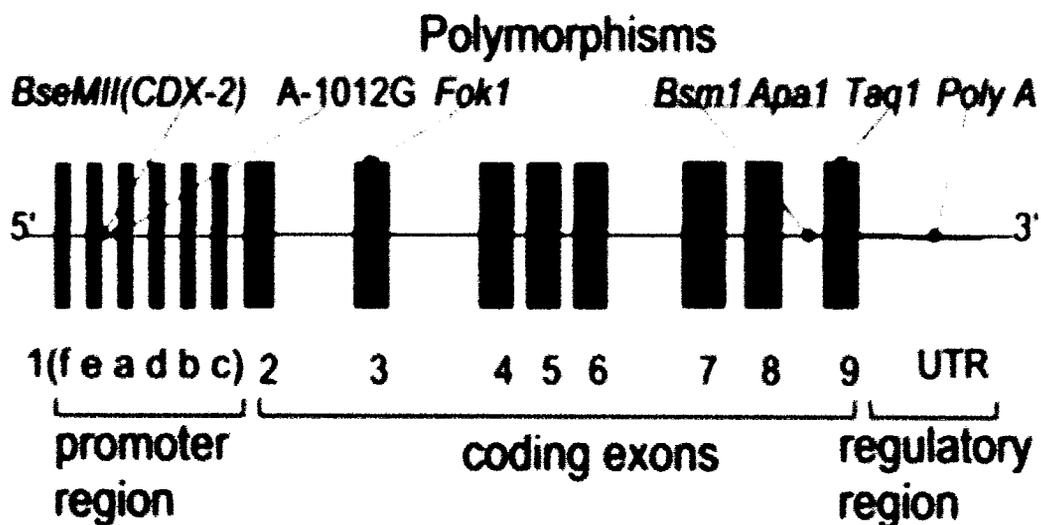


Figure 10: le gène VDR avec la mise en évidence des polymorphismes étudiés.[177]

Effets	Effets de la vitamine D
Barrière cutanéomuqueuse [3,4]	<ul style="list-style-type: none"> - Régulation de l'expression de la cathélicidine (LL-37) - Diminution des peptides anti-microbiens et augmentation de la perte hydrique au niveau la peau agressée après blocage expérimental de l'activité de la vitamine D par du kétoconazole - Formation d'une barrière cutanéomuqueuse anormale chez les souris sans VDR dans leur derme

Tableau 6: effets de la vitamine D sur la barière cutanéomuqueuse [177]

Effets	Effets de la vitamine D
Cellules dendritiques [7,8]	<ul style="list-style-type: none"> - Les cellules dendritiques myéloïdes : <ul style="list-style-type: none"> * diminution de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et des molécules de costimulation * diminution de la synthèse de l'IL-12 et de l'IL-23 d'où un blocage de la différenciation en lymphocytes Th1 et Th17 * augmentation de la production de l'IL-10 * anergie et induction de l'apoptose des lymphocytes T autoréactifs - Aucun effet immunomodulateur sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes

Tableau 7 : effets de la vitamine D sur les cellules dendritiques [177]

Cellules	Effets de la vitamine D
Lymphocytes B [9]	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la prolifération des lymphocytes B activés exprimant le VDR - Inhibition de la différenciation plasmocytaire et par là-même la sécrétion d'IgG et d'IgM, ainsi que la génération de cellules B mémoire - Diminution de la production d'IgE par les cellules B humaines - Augmentation de l'expression d'IL-10 par les lymphocytes B - Effets indirects par action sur les cellules dendritiques

Tableaux 8: effets de la vitamin D sur les LB [177]

Cellules	Effets de la vitamine D
Lymphocytes T (tolérance centrale et périphérique) [10,11]	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la production de l'IL 4 et l'IL 5 - Diminution de la production de l'IL-2, l'IL-6, l'IL-17 et de l'INFgamma

Tableau 9 : effets de la vitamine D sur les LT [177]

V.11. AUTRES GENES ET MALADIES AUTOIMMUNES :

V.11.1. FOXP3, implications génétiques et épi génétiques pour l'auto-immunité :

FOXP3 joue un rôle essentiel dans le maintien de l'auto-tolérance et donc dans la prévention des maladies auto-immunes. Les mutations inactivantes de FOXP3 provoquent une immuno-dérégulation, une polyendocrinopathie et une anticrocardien, un syndrome lié à X.

Les résultats d'accumulation révèlent une convergence fonctionnelle intrigante entre FOXP3 et les inhibiteurs de l'histone désacétylase. La fonction épigénétique essentielle de FOXP3 fournit une base pour les thérapies expérimentales contre les maladies auto-immunes. [141]

V.11.1.1. FOXP3 et IPEX :

L'immuno-dérégulation, la polyendocrinopathie, l'entéropathie, le syndrome de X-linked (IPEX) est une erreur innée rare de régulation immunitaire caractérisée par l'apparition précoce d'une ou plusieurs maladies auto-immunes chez les garçons.

L'IPEX est causé par des mutations dans FOXP3 gène localisé en Xp11.23-Xq13.3 et code pour une protéine putative fixatrice d'ADN, FOXP3. Cette protéine présente une homologie importante avec la famille des facteurs de transcription *forkhead winged-helix*. La plupart des mutations sur le gène *FOXP3* sont situées dans le domaine fixateur d'ADN *forkhead* au niveau du carboxyle terminal, ce qui laisse penser que ce domaine joue un rôle essentiel dans la fonction de la protéine FOXP3, et est donc l'homologue de la souris mutante *scurfy*. Le produit génétique, Scurfin, est nécessaire pour le développement de cellules régulatrices CD4 + CD25 T. En l'absence de cellules régulatrices T, les lymphocytes T CD4 + activés provoquent des dommages multi-organes résultant en diabète de type 1, entéropathie, eczéma, hypothyroïdie et autres troubles auto-immuns. Alors que les thérapies efficaces sont actuellement limitées, les études sur la souris *scurfy* sont des aspects révélateurs de la pathophysiologie et de la génétique qui conduiront à de nouvelles approches pour traiter l'IPEX et d'autres troubles auto-immuns. Les femmes qui portent des mutations *Foxp3* ne sont pas affectées. L'analyse génétique du gène FOXP3 a montré une transition G à A au nucléotide 1338 confirmant de diagnostic présumé d'IPEX. Cette mutation relève du domaine de l'hélice ailée de *scurfin* est associée à un mauvais pronostic, comme le montre deux familles précédemment décrites. Bien que la femme soit hétérozygote pour la même mutation, elle est saine et n'a pas d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes.

Une explication de la moindre gravité de la maladie chez ces femmes est proposée. L'immuno-dérégulation, la polyendocrinopathie, l'entéropathie, le syndrome de X-linked (IPEX) est une erreur innée rare de régulation immunitaire caractérisée par l'apparition précoce d'une ou plusieurs maladies auto-immunes chez les garçons. [142]

V.11.1.2. FOXP3 et DT1 :

V.11.1.2.1. Un polymorphisme fonctionnel dans la région promoteur / amplificateur du gène FOXP3 / Scurfin associé au diabète de type 1:

FOXP3 / Scurfin, membre de la tête de tête / protéines à hélice ailée, est impliqué dans la régulation de l'activation des lymphocytes T et essentiel pour l'homéostasie immunitaire normale. Le gène FOXP3 / Scurfin est situé sur le chromosome Xp11.23, qui comprend l'un des loci sensibles au diabète de type 1.

Il est démontré que deux régions présentaient des polymorphismes microsatellites; L'un était (GT) n, situé sur l'intron zéro et l'autre (TC) n sur l'intron 5, qui étaient sous un déséquilibre de liaison. L'allèle (GT) 15 a montré une fréquence significativement plus élevée chez les patients atteints de diabète de type 1 que chez les témoins (43,1% vs 32,6%, $P = 0,0027$). Les fréquences de génotypes de (GT) 15 / (GT) 15 chez les femmes et de (GT) 15 chez les patients masculins ont tendance à être plus élevées que celles des témoins femelles ($P = 0,064$) et masculins ($P = 0,061$), respectivement. Une différence significative dans l'activité de l'amplificateur entre (GT) 15 et (GT) 16 répétitions de dinucléotide a été détectée. En conclusion, le gène FOXP3 / Scurfin semble conférer une sensibilité significative au diabète de type 1 dans la population japonaise. [143]

V.11.1.2.2. Hétérogénéité clinique chez les patients atteints de mutations FOXP3 présentant un diabète néonatal permanent (PNDM).

Les 11 exons codants et la région de polyadénylation de FOXP3 ont été séquencés chez 26 sujets masculins atteints de diabète diagnostiqués avant l'âge de 6 mois chez lesquels les causes génétiques communes du PNDM avaient été exclues. Dix sujets avaient au moins un trouble immunitaire supplémentaire, et les 16 autres avaient un diabète isolé.

Quatre mutations de FOXP3 homozygotes identifiées chez 6 des 10 patients atteints de troubles liés à l'immunité associés et chez 0 des 16 patients atteints de diabète isolé ($P = 0,002$). Trois patients avec deux nouvelles mutations (R337Q et P339A) et le L76QfsX53 précédemment décrit ont développé un syndrome IPEX classique et sont morts au cours des 13 premiers mois. La nouvelle mutation V408M a été trouvée chez trois patients de deux

familles non apparentées et avait un phénotype doux avec hypothyroïdie et entéropathie auto-immune (n = 2) ou syndrome néphrotique (n = 1) et survie à 12-15 ans.

Les mutations FOXP3 entraînent une diminution de 4% des cas de patients atteints de diabète permanent diagnostiqués avant 6 mois. Les patients ont non seulement un syndrome classique de l'IPEX mais, de façon inattendue, peuvent avoir un phénotype plus bénin. Le séquençage FOXP3 doit être effectué chez n'importe quel patient atteint d'un diagnostic de diabète au cours des six premiers mois qui développe d'autres conditions auto-immunitaires possibles, même en l'absence du syndrome IPEX complet. [144]

V.11.2. PTPN22 :

PTPN22 est un gène de 57 949 paires de bases situé sur le chromosome 1 en position 1p13.2 et composé de 21 exons². Il est exprimé dans les tissus lymphoïdes et code pour quatre isoformes. LYP1, l'isoforme la plus documentée, est une protéine de 807 acides aminés ayant un poids moléculaire de 105 kD. Elle est composée de 3 domaines majeurs. Un domaine catalytique tyrosine phosphatase (PTP) en N-terminal, un domaine intermédiaire et un domaine C-terminal composé de 4 motifs riches en prolines, appelés P1 à P4. [145]

V.11.2.1. Le PTPN22 C1858T polymorphisme fonctionnel et maladies auto-immunes - une méta-analyse :

Pour évaluer si les données combinées montrent l'association entre le polymorphisme de la protéine tyrosine phosphatase non réceptrice 22 (PTPN22) C1858T et les maladies auto-immunes, et pour résumer la taille de l'effet du polymorphisme associé à la sensibilité des maladies auto-immunes.

Des études sont effectuées sur le polymorphisme PTPN22 C1858T et les maladies auto-immunes en utilisant une recherche approfondie de Medline et une revue des références. Une méta-analyse a été effectuée pour les génotypes T / T (effet récessif), T / T + C / T (effet dominant) et l'allèle T dans les modèles d'effets aléatoires.

Vingt-neuf études avec 43 comparaisons, dont 13 arthrite rhumatoïde (PR), six lupus érythémateux systémique (LES), six diabète sucré de type 1 (T1D), trois maladies de Grave (MG), quatre maladies inflammatoires intestinales (MII), L'arthrite idiopathique juvéniles (JIA), deux psoriasis, deux sclérose en plaques (SEP), deux maladies d'Addison et deux maladies coeliaques étaient disponibles pour la méta-analyse. Les taux de cote globale (SRO) pour les génotypes T-allèle, T / T et T / T + C / T ont été significativement augmentés chez

les PR, les LES, les GD et les TID (OR pour l'allèle T = 1,58, 1,49, 1,85, 1,61, Respectivement, $P < 0,00001$). Cette méta-analyse a montré l'association entre l'allèle T et le génotype T / T et JIA (OR = 1,34, $P = 0,03$; OR = 1,97, $P = 0,02$) mais n'a pas révélé l'association entre le polymorphisme PTPN22 C1858T et le MII, Le psoriasis, la sclérose en plaques, la maladie d'Addison et la maladie cœliaque.

Cette méta-analyse démontre que l'allèle PTPN22 1858T confère une susceptibilité à la PR, au LES, à la GD, à la TID et à la JIA (juvénile idiopathic arthritis), en soutenant l'association du gène PTPN22 avec le sous-groupe des maladies auto-immunes. [146]

V.11.2.2. PTPN22 et thyroïdite auto-immune (Maladie de Basedow MB) :

Récemment, deux études sur les Caucasiens britanniques ont révélé qu'un polymorphisme nucléotidique unique, 1858 C > T dans PTPN22, codant Arg620Trp dans la protéine tyrosine phosphatase (LYP) lymphoïde, qui est un régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T, augmente le risque de MB.

Une cohorte de 290 patients et 310 témoins polonais génotypés en utilisant une méthode PCR-RFLP. La répartition des allèles et des génotypes PTPN22 chez les patients et les témoins a été comparée et la corrélation a été recherchée entre PTPN22'T' et sexe, tabagisme, antécédents familiaux de MB, âge de l'apparition de la maladie, présence (et gravité) de l'ophtalmopathie et présence Des allèles CTLA4 A49G ou DRB1 * 03.

L'association entre MB et l'allèle PTPN22'T' a été confirmée (OR 1 · 7, $P < 0 · 0008$). En outre, une corrélation significative entre le génotype PTPN22 et l'âge de l'apparition de MG a été démontrée ($r = -0,18$, $P = 0 · 0019$). Les génotypes PTPN22'TT' et' CC' ont défini des groupes caractérisés par plus de deux fois l'âge médian de l'apparition de la maladie (20 · 8 ans contre 42 ans, $P < 0 · 003$) alors que le génotype' CT' était associé à un Valeur intermédiaire (35 ans). Aucune corrélation statistiquement significative avec d'autres paramètres cliniques ou génétiques analysés. [147]

V.11.2.3. PTPN22 et vitiligo :

Des études sur le gène PTPN22 montrent que l'allèle 1858T est significativement plus représenté chez les patients vitiligo par rapport aux témoins, ce qui indique le polymorphisme LYP missense R620W peut avoir une influence sur le développement du vitiligo généralisé, qui fournit encore des preuves de l'auto-immunité en tant que facteur étiologique. [148]

V.11.2.4. PTPN22 et Lupus Erythémateux Systémique LES et polyarthrite rhumatoïde PR :

Une évaluation de l'association possible entre le polymère PTPN22 1858C → T et la prédisposition et l'expression clinique de 2 maladies auto-immunes systémiques, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique (LES).

La population d'étude était composée de 826 patients atteints de PR, de 338 patients atteints de LES et de 1 036 sujets sains. Tous les sujets étaient d'origine espagnole de race blanche. Le génotypage du gène PTPN22 1858C → T

La répartition globale des génotypes chez les patients atteints de PR a été significativement différente de celle des témoins ($P = 0,005$, par test chi-carré avec 2×3 tableaux de contingence). Nous avons observé une différence statistiquement significative dans la distribution de l'allèle PTPN22 1858T entre sujets sains (7,4%) et patients atteints de PR (10,4%) ($P = 0,001$, rapport de cote [OR] 1,45 [intervalle de confiance de 95% (IC à 95%) 1.15-1.83]). En outre, les génotypes PTPN22 1858 C / T et T / T étaient présents à une fréquence significativement plus élevée chez les patients atteints de LES que dans les témoins ($P = 0,02$, OR 1,55 [IC 95% 1,05-2,29]). Des différences ont également été observées lorsque les fréquences allèle ont été comparées, l'allèle PTPN22 1858T étant présent à une fréquence plus élevée chez les patients atteints de LES ($P = 0,03$, OR 1,45 [IC 95% 1,01-2,09])

Ces résultats suggèrent que l'allèle PTPN22 1858T peut conférer une susceptibilité différentielle à la PR et à l'LES dans la population espagnole. [149]

V.11.2.4.1. Une variante de perte de fonction de PTPN22 est associée à un risque réduit de lupus érythémateux systémique:

Un polymorphisme R620W de gain de fonction dans le gène PTPN22, codant pour la LYP de la tyrosine phosphatase lymphoïde, est apparu récemment comme un facteur de risque important pour l'auto-immunité humaine. On rapporte ici qu'une autre substitution de missense (R263Q) dans le domaine catalytique de LYP conduit à une activité phosphatase réduite. Une analyse structurale à haute résolution a révélé la base moléculaire de cette perte de fonction. En outre, la variante Q263 a conféré une protection contre le lupus érythémateux systémique humain, renforçant la proposition selon laquelle l'inhibition de l'activité LYP pourrait être bénéfique pour l'auto-immunité humaine. [150]

V.11.2.5. PTPN22 et DT1:

Un polymorphisme de nucléotide unique dans le gène PTPN22, C1858T, code pour des produits ayant différentes affinités de liaison de Csk. L'association de la maladie de l'allèle PTPN22 1858T a été rapportée dans des études de cas-témoins de trois troubles auto-immuns différents: diabète de type 1 (T1D), arthrite rhumatoïde et lupus érythémateux systémique. Dans cette étude, un ensemble de 341 familles T1D blanches et multiplex ont été génotypées pour le polymorphisme C1858T de nucléotide unique de PTPN22 et l'analyse du test de déséquilibre de transmission a révélé une association significative ($p = 0,005$) de l'allèle T avec T1D. Aucun effet du parent d'origine, du sexe du patient ou du génotype d'antigène des leucocytes humains (antigène leucocytaire humain à haut risque DR3 / DR4 vs non DR3 / DR4) a été observé. Cependant, la transmission de l'allèle T a été considérablement augmentée dans le sous-ensemble des patients qui ont également porté au moins une copie de l'allèle TCF7 883A, un autre allèle important dans la régulation des réponses des lymphocytes T et qui est associé à T1D. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les individus dépourvus de l'allèle C de PTPN22 peuvent avoir une capacité réduite à réguler négativement les réponses des lymphocytes T et peuvent donc être plus sensibles à l'auto-immunité.

Récemment, l'allèle mineur d'un polymorphisme à un seul nucléotide (SNP) à la position nucléotidique 1858 (rs2476601, + 1858C > T) s'est avéré être associé au diabète de type 1. Cependant, le degré de l'association est variable parmi les populations ethniques, ce qui suggère la présence d'autres variantes associées à la maladie dans PTPN22. Pour examiner cette possibilité, une recherche systématique de PTPN22 effectuée en utilisant le séquençage direct de produits amplifiés par PCR dans la population japonaise. Des études d'association et de liaison ont également été menées sur 1 690 échantillons japonais, 180 échantillons coréens et 472 échantillons caucasiens provenant de 95 familles nucléaires. cinq nouveaux SNP identifiées, mais pas le + 1858C > T SNP. Parmi ces deux SNP fréquents, -1123G > C et + 2740C > T étaient dans un fort déséquilibre de liaison (LD), et le promoteur de -1123G > C était associé à un diabète de type 1 à début d'attaque aigu, mais pas lent, dans la population japonaise (odds ratio [OR] = 1,42, IC 95% = 1,07-1,89, P = 0,015). Cette association a également été observée chez les patients coréens atteints de diabète de type 1 (Mantel-Haenszel $\chi^2 = 6,543$, P = 0,0105, OR combiné = 1,41 IC 95% = 1,09-1,82). En outre, le test d'association contrôlé par le contrôle familial (AFBAC) et l'analyse du déséquilibre de la transmission des familles multiplex de descendance européenne du Warren Repository de

British Diabetes Association (BDA) ont indiqué que l'association était plus forte dans -1123G> C par rapport à +1858C> T. En conclusion, l'association de diabète de type 1 avec PTPN22 est confirmée, mais elle ne peut être attribuée uniquement à la variante +1858C> T. Le promoteur -1123G> C SNP est une variante plus probable dans PTPN22. [151]

V.11.3. Le gène SIRT1 : [152]

Ce gène code pour la Sirtuin d'histone désacétylase dépendante de NAD (Sirt) 1 qui est impliquée dans une grande variété de processus physiologiques, allant de la tumorigénèse à la biogénèse mitochondriale au développement neuronal. Des études récentes indiquent que Sirt1 est un régulateur critique de la réponse immunitaire innée et adaptative chez la souris et ses fonctions altérées sont probablement impliquées dans les maladies auto-immunes.

V.11.3.1. SIRT1 et diabète de type 1 :

Dans une étude, il a été démontré qu'une famille portant une mutation dans le gène SIRT1, dans laquelle les cinq membres affectés ont développé un trouble auto-immun: quatre ont développé un diabète de type 1 et un a développé une colite ulcéreuse. Au début, un homme de 26 ans a été diagnostiqué avec les caractéristiques typiques du diabète de type 1, y compris la masse corporelle maigre, les auto-anticorps, la réactivité des cellules T aux antigènes de cellules B et une dépendance rapide de l'insuline. Le séquençage direct a identifié la présence d'un échange de T-à-C dans l'exon 1 de SIRT1, correspondant à une mutation de leucine à proline au résidu 107. L'expression de SIRT1-L107P dans des cellules productrices d'insuline a entraîné une surproduction d'oxyde nitrique, Les cytokines et les chimiokines. Ces observations identifient un rôle pour SIRT1 dans l'auto-immunité humaine et dévoilent une forme monogénique de diabète de type 1.

V.11.3.2. SIRT1 et thyroïdites auto-immunes :

Dans une autre étude de l'association de ce gène avec les maladies thyroïdienne auto-immunes, ou ils ont sélectionné quatre polymorphismes nucléotidiques (SNP) dans le gène *SIRT1*, rs12049646 T / C (appelé SNP1), rs12778366 T / C (appelé SNP2), rs3758391 T / C (appelé SNP3) et rs4746720 T / C (Appelé SNP4).

Chacun de ces sites polymorphes est génotypé chez 185 patients atteints de la maladie de Graves (MG), dont 76 patients atteints de MD insoluble et 57 patients atteints de MG en rémission; 151 patients atteints de la maladie de Hashimoto (MH), dont 68 patients atteints de MH sévère et 54 patients atteints de MH légère; Et 96 bénévoles sains. SNP1 et SNP3 ont été génotypés par la méthode PCR-RFLP; SNP2 et SNP4 ont été génotypés à l'aide de

tests de génotypage SNP TaqMan® (Annexe 7). Nous avons également mesuré les niveaux d'ARNm *SIRT1* dans les lymphocytes T CD4⁺ de 18 sujets témoins, 16 patients atteints de MG en rémission et 14 patients atteints de MH légère en utilisant une méthode de PCR en temps réel. Chez les patients atteints de MG et MH, les porteurs de C (TC + CC génotypes) de SNP3 ont montré des titres significativement plus élevés de McAb que le génotype TT ($p = 0,0261$ et $p = 0,0309$, respectivement). En outre, les T porteuses (génotypes TT + TC) de SNP4 ont montré des titres significativement plus élevés de McAb que le génotype CC chez les patients atteints de MG ($p = 0,0079$).

En conclusion, les polymorphismes du gène *SIRT1* ont été associés à une plus grande production d'auto anticorps thyroïdiens.

V.11.4. Polyarthrite rhumatoïde et polymorphismes des cinq gènes :

Etude de l'association des cinq gènes de risque Polymorphismes (PTPN22rs2476601, STAT4rs7574865, 6q23rs6927172, IRF5rs2004640 et TRAF1 / C5rs10818488) avec PR dans une population spécifique de l'Algérie de l'Ouest.

Le groupe d'étude comprenait 110 patients atteints de PR et 197 sujets de contrôle sains correspondant ethniquement. Tous les polymorphismes ont été génotypés en utilisant des tests TaqMan® (Annexe 7) pré-désignés. Les fréquences de l'allèle et du génotype chez les patients et les sujets témoins ont été comparées par un test de chi-carré et des odds ratios avec des intervalles de confiance de 95%. La correction des tests multiples a été réalisée à l'aide du réglage de Bonferroni.

Des associations statistiquement significatives avec la PR ont été détectées. Le signal le plus fort a été obtenu pour PTPN22rs2476601 avec une Pvalue allélique $3,32 \times 10^{-11}$ (OR = 9,83, IC à 95% [4,28-222,56]). Une deuxième association significative a été obtenue avec STAT4rs7574865 (P value allélique = 4×10^{-3} , OR = 1,75, IC à 95% [1,16 - 2,63]). Le troisième SNP, 6q23rs6927172, a montré un résultat significatif de l'association avec la PR, mais a manqué nos critères de signification au niveau allélique après la correction de Bonferroni (Pvalue allélique = 0,027; OR = 0,64, IC à 95% [0,42 à 0,97]). Enfin, IRF5rs2004640 et TRAF1 / C5rs10818488 ont montré une association significative uniquement au niveau génotypique

(Pvalues: 3×10^{-4} et $2,9 \times 10^{-3}$ respectivement) mais n'ont pas atteint une signification statistique lors de la comparaison des fréquences alléliques (Pvalues: 0,96 et 0,21 respectivement).

À partir de cette étude initiale, on peut conclure que PTPN22rs2476601 et

STAT4rs7574865 les polymorphismes sont clairement associés au risque de PR dans la population occidentale algérienne. [153]

V.11.5. les cinq polymorphismes des gènes IRF5, STAT4, PTPN22 et Lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde :

L'étude de l'association entre cinq polymorphismes ; 3 du gène IRF5 (-13176A/C : rs729302, -3535G/T:rs2004640 et -2716C/T : rs752637), 1 du gène STAT4 (rs7574865), 1 du gène ne association du gène PTPN22 (rs2476601) et la susceptibilité au développement du LES et PR, en comparant les fréquences alléliques, génotypiques et haplotypique entre des patients lupiques ou atteints de PR et des sujets contrôles.

L'analyse des fréquences alléliques, génotypiques et haplotypique des cinq SNPs a montré :

-Une association des allèles : T (rs2004640), C (rs752637) de l'IRF5, T (rs7574865) du STAT4 et A (rs2476601) du PTPN22 ainsi le génotype CC (rs752637), TT (rs7574865) et GA (rs2476601) a la susceptibilité au LES.

-Une association du génotype CC (rs729302) de l'IRF5 a la susceptibilité à la PR.

-La génération des haplotypes a la recherche d'haplotypes de risque ou de protection révèle que l'haplotype ATC reconstitué à partir des allèles A (-13176A) , T(-3835T)et C (-2716C) serait un haplotype de susceptibilité au LES .Et a l'inverse , l'haplotype AGT reconstitué a partir des allèles A(-13176A) ,G(-3835G) et T(-2716T) serait un haplotype de protection contre le LES et la PR . [154]

V.11.6. DISCUSSION :

Plusieurs gènes sont à l'origine avec d'autres facteurs des MAI, de nombreuses études sont réalisées afin de confirmer leur association avec les MAI

Dans notre recherche nous avons trouvé des études faites sur le gène PTPN22 en Algérie ce qui nous a permis de les comparer avec celles effectuées dans plusieurs populations notamment :

➤ Selon l'étude de Mostefa Fodil 2015 [101] étude préliminaire dans la population de l'Ouest algérien est largement en accord avec les études précédentes ayant rapporté les mêmes constatations de la population algérienne étude réalisée par H.Iguerguezdaoun 2014 [100]

en Algérie qui a abouti à des résultats comparables ainsi que des autres populations, et que nous allons énumérer ci-dessous.

Au cours de cette étude, la plus forte association avec la PR a été observée avec le polymorphisme PTPN22rs2476601. La première étude de l'association de ce polymorphisme avec la PR a été menée en 2004, puis de nombreuses études ont confirmé cette association dans différentes populations (France) Royaume-Uni, Finlande, Suède, Allemagne, Pays bas, Espagne et Canada. Cependant, une étude dans une population japonaise n'a pas pu confirmer l'association dans cette population et ce à cause d'une très faible fréquence de l'allèle mineur. Deux autres études chez les Tunisiens, une population ayant une origine ethnique proche de celle des Algériens, ont rapporté des résultats controversés sur l'association de PTPN22 rs2476601 avec la PR. En effet, **Chabchoub et al**, ont décrit une absence d'association alors que **Sfar et al**, ont confirmé l'association avec la polyarthrite rhumatoïde, à travers deux études cas-témoins indépendantes menées dans deux régions distinctes en Tunisie.

Les résultats des analyses alléliques et génotypiques du SNP -1858G/A PTPN22 faite par **H.Iguerguezdaoune 2014** en Algérie ont montré que l'allèle A et le génotype GA sont significativement plus fréquents chez les patients atteints de LES. Ces résultats rejoignent les données de la littérature notamment que les résultats avait obtenu **Orozco et al 2005** dans une étude Espagnol. **kaufman et al 2006** ont montré que l'allele 1858T est associée au LES une étude chez une population américaine d'origine européenne.

Ces résultats corroborent également avec les études suivantes :

Une méta-analyse (29 études et 43 comparaisons) qui a trouvé l'allèle 1858 T associée à la PR, DT1, LES, MB, dont respectivement les odds ratio sont : 1,58/ 1,69/ 1,49/ 1,85

Chez les espagnoles le même polymorphisme confère une susceptibilité au LES et à la PR

Chez les Caucases britannique et la population polonaise le 1858 C/T augmente le risque de MB. En plus de ce polymorphisme 1858 T le promoteur -1123 G/C est associée au DT1 chez les Japonais et les Coréens avec le même odds ratio 1,42.

VIII. CONCLUSION

VIII. CONCLUSION :

Notre synthèse bibliographique a mené à englober la majorité des polymorphismes et mutations génétiques associés aux maladies auto-immunes dans différents pays et différentes populations dans le monde en favorisant les études établies en Algérie ou les pays du Maghreb.

Nous avons constaté une association significative entre les facteurs génétiques et l'apparition des MAI (voir le tableau 10) ; En tenant compte des maladies auto immunes mono géniques qu'on a également abordé dans nôtre recherche :

- ✓ Le gène AIRE : plusieurs polymorphismes dépendants des population favorise l'apparition de la maladie APECED .
- ✓ Le gène FAS : favorise l'apparition de syndrome lymphoproliferatif auto-immun (ALPS).
- ✓ Le gène FOXP3 :favorise l'apparition de syndrome IPEX (X linked syndrome) .

La détermination de l'implication de différents gènes, leurs polymorphismes ou mutations associés avec d'autres facteurs à l'origine de la survenue des MAI :

- ✓ Nous permet de développer des nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces avec peu d'effets indésirables ou secondaires en se basant sur la biothérapie et la thérapie génique, en manipulant les génomes en cause ou en ciblant des acteurs majeurs dans la physiopathologie de ces maladies exemple : anticorps mono clonaux humanisés tel que anti -TNF α .
- ✓ Permet aux sujets à prédisposition génétique de tarder l'apparition de la MAI a un âge précoce en évitant si possible les facteurs environnementaux en causes.

Maladie / Gène	LES	PR	DT1	SEP	MC	SS	vitilig o	MB
HLA	A*01 ; B*08 ; DRB1*03	DRB1*01 DRB1*04	DRB1* 04 DRB1 * 03		HLA- DQ2/DQ8			HLA- DR3
CTLA4	rs231775	rs231775	rs23177 5	-	rs231775	-	-	rs23177 5
PTPN22	rs2476601	rs2476601	1858T				1858T	1858T
Gènes de cytokine s	TNF α -308A	IL4Ra (150V, Q576R) IL1 α 2 TGF α 869T	IL12P 40 IL2Ra IL18- 308GC	TNF α - 308A	-	-	-	-
Les Gène de TLR	TLR5 (1174T) YAA	TLR2 (rs 380410)	TLR3 : 2593 C / T, 2642 C / A, 2690 A / G	TLR4, TLR2,				TLR7 SNP1 TT
Les hormone s	GR T/C Era (exon 8)	XbaI et PvuII ER	-	-	-	-	-	hTSHr, 52C/A ESR2A
La vitD		FokI, BsmI	DHCR7, CYP2R 1, VDR	CYP27B1, VDDR1		FokI, BsmI, BsmI s	Apa-I	VDR- FokI,
Les FT	IRF5 (rs2004640) STAT4 (rs7574865T T)	IRF5 (rs 729302), (rs200464 0) STAT4 (rs 757486)	-	IRF5 (rs200464 0)	IRF5 (rs2004640) , (4RCGGG G)	-	-	-

Tableau 10 : tableau récapitulatif des gènes impliqués dans la susceptibilité des maladies auto-immunes.

**VI. LES MALADIES AUTO-
INFLAMMATOIRES**

VI.1. Introduction :

Le système immunitaire inné, en synergie avec le système de l'immunité acquise (dit aussi *adaptatif*), est dévolu à protéger efficacement l'organisme contre la plupart des microbes et parasites ou contre l'intrusion de certaines substances ou de certains corps étrangers.

Cependant il arrive que cette protection présente des dysfonctionnements :

- les « troubles du système immunitaire adaptatif » sont classés dans l'« *auto-immunité* » (ex : polyarthrite rhumatoïde ou lupus) ;
- les « troubles du système immunitaire inné » sont classés dans les « *phénomènes auto-inflammatoires* ». [155] (figure 11)

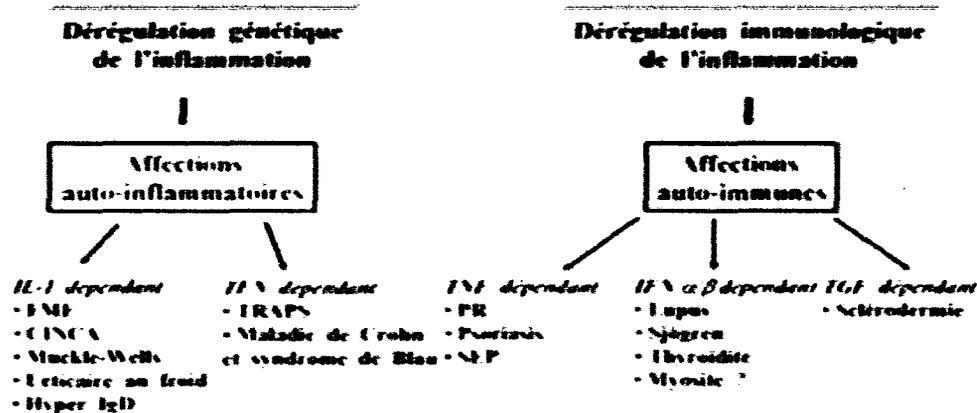


Figure 11: Classification nosologique des IMID (immune mediated inflammatory disease) [175]

VI.2. Définition :

La terminologie de maladies auto-inflammatoires a été proposée en 1999 par Daniel Kastner indiquant que la dysrégulation immunitaire innée peut entraîner le phénotype clinique de deux conditions causées par des mutations dans le MEFV / pyrin et le TNFRSF1A / TNF récepteur de type 1 (TNFR1): fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS) . Ce concept a facilité la compréhension d'un nombre croissant de maladies pour lesquelles des causes génétiques ont depuis été identifiées et validées le rôle de la dysrégulation immunitaire innée dans les maladies auto-inflammatoires. [156]

Ces maladies auto-inflammatoires, caractérisées par des épisodes inexplicables de fièvre récurrente et d'inflammation systémique avec des formes spécifiques d'inflammation d'organes entrecoupés par des périodes asymptomatiques.

Elles sont la conséquence d'un défaut de régulation de la réponse inflammatoire. Elles se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence de marqueur immunologiques spécifiques, en particulier l'absence d'auto-anticorps ou l'activation de cellules T spécifiques. Les maladies auto-inflammatoires ont été initialement définies comme des pathologies de l'inflammasome; complexe protéique qui permet l'activation des caspases inflammatoires, et qui joue un rôle fondamental dans l'immunité innée, en permettant l'activation des protéines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine 1 et l'interleukine 18. Actuellement, le concept s'est élargi, et comprend des pathologies variées qui se caractérisent par un dysfonctionnement des mécanismes de l'immunité innée. [157]

Donc, la définition des maladies auto-inflammatoires est évolutive. La dernière version pourrait être la suivante "maladie caractérisée par une inflammation excessive médiée principalement par des cellules et molécules de l'immunité innée et comportant une forte prédisposition génétique. [158]

Il a été montré que ces syndromes ou maladies semblaient soumis à deux facteurs importants :

- une composante génétique (établie après la découverte de la mutation du gène responsable d'une maladie familiale caractérisée par des fièvres prolongées et des inflammations localisées sévères ;
- une composante environnementale, qui peut déclencher ou exacerber la maladie chez des personnes génétiquement prédisposées. [159]

VL2.1. Immunité innée et inflammasome :

L'inflammasome est un complexe multiprotéique cytosolique. A ce jour 3 inflammasomes ont été identifiés. Ils partagent une structure commune composée d'une protéine NLR, d'une protéine adaptatrice ASC/PYCARD (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain) et des pro-caspases-1 et -5 . Les protéines de la famille NLR identifiée comme composante de l'inflammasome sont les NALPs (Natch Domain, Leucine Rich Repeat, and

PYD-Containing Protein) : NALP1 et NALP3/CIAS1/cryopyrine et la protéine IPAF. A ce jour plus d'une quarantaine de protéines NALPs ont été identifiées, suggérant l'existence d'autres inflammasomes. La fonction de l'inflammasome est l'activation de la caspase-1, anciennement dénommée ICE (IL-1 Converting Enzyme). La caspase-1 une fois active va assurer le clivage protéolytique nécessaire à la maturation de la pro-IL-1 β en IL-1 β , mais aussi de la pro-IL-18 en IL-18. Ainsi, l'inflammasome constitue l'élément central de régulation de la production de la principale cytokine inflammatoire : l'IL-1 β . [160]

VI.3. NALP1 inflammasome: le lien entre immunité innée et maladies auto-immunes?

Très récemment, une approche génétique originale des pathologies auto-immunes a conduit à l'identification du gène NALP1 codant pour la NATCH Leucine Rich Repeat, Protein 1, comme probable facteur de susceptibilité au vitiligo mais aussi à diverses pathologies auto-immunes comprenant notamment la PR, le LES, ou encore l'anémie de Biermer. L'association concerne plusieurs polymorphismes de NALP1 dont le rôle fonctionnel reste à élucider. Cette étude d'association qui a pour intérêt de proposer un concept physiopathogénique faisant intervenir l'inflammasome dans la physiopathologie des MAI, vient d'être récemment renforcé par la mise en évidence d'association entre des variantes de NALP1 et le diabète de type 1 ou encore la maladie d'Addison auto-immune. [161]

VI.4. Concept (type) de maladies dites auto-inflammatoires ou fièvres:

Masters et al. Ont récemment suggéré une nouvelle classification basée sur la physiopathologie de la maladie. Ainsi, ils définissent six types de MAI [162]

■Type 1:

Les IL-1b inflammasomopathies, définies par les pathologies des complexes macromoléculaires d'activation de l'interleukine 1 (en particulier, le complexe NLRP3). La majorité des fièvres périodiques héréditaires se trouvent dans ce groupe.

■Type 2:

Les pathologies de l'activation de NF-KB : ce groupe comprend les dysfonctionnements des complexes NOD2/CARD15, et inclue la maladie de Crohn et de syndrome Balau.

■Type 3:

Les pathologies secondaires à des anomalies de structure d'une protéine. Ce groupe comprend le TRAPS (TNF Receptor-associated periodic syndrome), et les spondylarthropathies dans le TRAPS,

Il s'agit d'une anomalie de la structure du récepteur P55 du TNF. Dans les spondylarthropathies, il s'agit du « misfolding de HLAB27, c'est-à-dire une anomalie conformationnelle qui conduit à la formation de dimères de chaînes lourdes B27, responsable d'une réponse inflammatoire anormalement élevée, par production accrue d'une réponse interféron de type I ou à la production d'IL23.

■Type 4

Les anomalies du complément. Le complément joue un rôle majeur dans l'immunité innée. Si certain déficit en fraction du complément sont associés aux maladies auto-immunes, en particuliers le déficit de la fraction C4 et maladie lupique, des pathologies auto-inflammatoires sont associées à de très rare déficit de facteurs de régulation du complément, comme la dégénérescence maculaire, ou le syndrome HUS (hémolytic uremic syndrome).

■Type 5

Anomalies de signaux des cytokines : Le chérubisme est une maladie auto-inflammatoire récemment reconnu qui touche l'os, en particulier le maxillaire, avec une augmentation de l'ostéoclastogénèse et l'apparition de kystes et de troubles de la dentition. Cette pathologie est liée à la présence d'une mutation d'une protéine de liaison SH3BP2. Cette mutation au sein des précurseurs myéloïdes est responsable d'une plus grande sensibilité de la cellule à la stimulation par le M-CSF et le RANKL et accélère la différenciation des cellules myéloïdes en ostéoclastes d'une part, et d'autre part en macrophages activés, produisant du TNF α et capable d'auto entretenir l'ostéoclastogénèse.

■Type 6:

Le syndrome hémophagocytaire, ou syndrome d'activation macrophagique. Ils peuvent être acquis, ou héréditaires, dans le cadre d'une maladie génétique bien identifiée (lymphohistiocytose familiale, syndrome de Griscelli, syndrome de Chediak-Higashi, syndrome de Purtilo) ou secondaire à des mutations de gènes intervenant dans les fonctions des lymphocytes T Cytotoxique ou des cellules natural killer. L'activation du macrophage conduit à des manifestations cliniques associant une fièvre prolongée, une splénomégalie, une cytopénie d'une ou plusieurs lignées, une diminution du fibrinogène et une élévation des triglycérides et de la ferritine. [163]

VI.5. Pathologies IL 1B dépendantes :**VI.5.1. Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) :**

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie génétique autosomique récessive due à des mutations dans le gène *MEFV* (16p13.3), 10 exons. Cette maladie auto-inflammatoire est caractérisée, le plus souvent, par des épisodes récurrents de fièvre, accompagnés de douleurs abdominales et articulaires et de signes topiques de l'inflammation. Certains patients peuvent développer un amyloïdose rénale associée (AA).

Des recherches des mutations dans *MEFV* effectuées chez 209 malades Arabes non liés génétiquement et originaires du Maghreb (85 Algériens, 87 Marocains, 37 Tunisiens) ayant un diagnostic clinique de FMF. La FMF est la principale cause de fièvre périodique au Maghreb. Les mutations *MEFV* les plus fréquentes trouvées dans cette population sont M694V et M694I. Leur fréquence est variable selon les populations en Algérie (5%, 80%), au Maroc (49%, 37%) et en Tunisie (50%, 25%). La mutation M694I est spécifique de la population arabe du Maghreb. D'autres mutations rares ont été trouvées : M680L, M680I, A744S, V726A et E148Q. la fréquence des individus hétérozygotes porteurs de la mutation dans la population normale est de l'ordre de 1%, ce qui est significativement beaucoup plus faible que dans les autres populations à risque pour cette maladie (Juifs non ashkénazes, Arméniens et Turcs). [164]

VI.6. NLR & Pathologies Humaines:

VI.6.1. NALP1 et vitiligo

Le vitiligo généralisé est une maladie polygénique commune, multifactorielle dans laquelle la perte auto-immune des mélanocytes entraîne des taches dépigmentées de la peau, des cheveux recouvrant et des muqueuses. Dans les familles de race blanche des États-Unis et du Royaume-Uni, la susceptibilité au vitiligo généralisé et aux maladies auto-immunes associées est génétiquement associée à des variantes de NALP1, codant pour la protéine répétée riche en leucine NACHT 1. On décrit ici une association cas-témoins basée sur la population analyse des polymorphismes à un seul nucléotide (SNP) répartis dans la région NALP1 chez les patients et les contrôles du vitiligo généralisés de race blanche de la Roumanie. Cette étude confirme l'association génétique du vitiligo généralisé avec la variation de NALP1, qui contient au moins deux signaux de risque indépendants, un identifié par SNP rs6502867 et un autre marqué par les SNPs rs2670660 et rs8182352. Les individus portant des allèles à haut risque à la fois rs6502867 et rs2670660 avaient un odds ratio de 4.20 par rapport aux individus portant un allèle à risque élevé à partir d'un seul signal. Ces résultats confirment l'implication de NALP1 dans la prédisposition au vitiligo généralisé. [165]

VI.6.2. Cartographie fine des loci de susceptibilité au vitiligo sur les chromosomes 7 et 9 et Interactions avec NLRP1 (NALP1) :

Comme il est précédemment signalé les signaux de liaison sur les chromosomes 1, 7 et 17 chez les familles caucasiennes avec le vitiligo généralisé et les maladies auto-immunes associées et identifié les loci des risques des chromosomes 17 et 1 comme NLRP1 (NALP1) et FOXD3, respectivement. Ici, dans les analyses d'association génétique à grande échelle dans deux séries indépendantes de familles multiplex du Caucase, la localisation de raffinement du locus du chromosome 7 et un locus sur le chromosome 9 sont décrits. Trois signaux de susceptibilité, représentés par des polymorphismes à un seul nucléotide (SNP) rs6960920 en 7p13, Rs734930 en 7q11 et rs4744411 en 9q22, étaient significativement associés au vitiligo et à d'autres maladies auto-immunes. Il est également détecté des effets significatifs d'interaction à trois voies du chromosome 7 SNP rs6960920, du chromosome 9 SNP rs4744411 et NLRP1 SNP rs6502867 sur le phénotype du vitiligo et un phénotype de la maladie auto-immune élargie et des effets

d'interaction significatifs à trois voies des SNP chromosomiques 7 et NLRP1 SNP rs6502867 sur le phénotype du vitiligo. Ceux-ci soutiennent la validité des signaux de liaison / association de chromosomes 7 et 9 et soulignent l'utilité de l'analyse de l'interaction gène-gène dans la caractérisation des effets génétiques des signaux d'association candidate. [166]

VII. TRAITEMENT

VII. TRAITEMENT :

Les maladies auto-immunes nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire qui peut faire intervenir, outre le rhumatologue et le médecin généraliste, l'orthopédiste, le neurologue, le dermatologue, l'endocrinologue, le psychologue, l'assistante sociale, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute ... etc. [167]

Il ne faut jamais oublier l'importance de l'éducation du patient, de son information et de son adhérence au traitement. Des mesures symptomatiques comme la kinésithérapie, le traitement de la douleur, des atteintes viscérales, une prise en charge psychologique des handicaps ne doivent pas être oubliées. De même, la prévention solaire, l'arrêt d'un traitement hormonal contenant des œstrogènes et l'éviction de certains médicaments inducteurs de manifestations auto-immunes doivent être signalés au patient. [168]

Le traitement des maladies auto-immunes a plusieurs objectifs :

- ✓ prévenir les poussées de la maladie et soulager la douleur.
- ✓ s'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales.
- ✓ préserver l'insertion socioprofessionnelle.
- ✓ guérir la maladie tout en évitant les effets indésirables des traitements.

❖ Les traitements conventionnels :

Nous appellerons traitement conventionnel tout traitement ne faisant pas appel aux biothérapies, beaucoup plus récentes tel que les immunosuppresseurs .

Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points :

- ✓ supprimer l'auto Ac pathogènes (par technique de plasmaphérèse),
- ✓ éviter leur production en agissant sur l'activation des lymphocytes et sur la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, la cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine Imurel® ou le mycophénolate mofétil Cellcept®)
- ✓ de façon plus subtile, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immune modulation par exemple par un effet inhibiteur direct sur les lymphocytes par le biais de CTLA4, en modifiant l'équilibre Th1/Th2 par l'interleukine-4 ou en inhibant l'action cytotoxique du TNF α par des anticorps anti-TNF α)
- chaque maladie auto-immune a un schéma thérapeutique propre à elle selon son mécanisme physiopathologique

❖ Les Biothérapies :

L'identification des communications entre les cellules a fourni les cibles thérapeutiques des biothérapies utilisées désormais largement dans le traitement des MAI. Ces biothérapies et les études de stratégies thérapeutiques ont permis des progrès considérables dans la gestion des MAI, permettant même d'espérer d'obtenir de meilleurs résultats que les autres procédés thérapeutiques. Les anti-TNF α (infiximab, étanercept, adalimumab) sont proposés actuellement dans les polyarthrites sévères, réfractaires (échec des autres traitements de fond) mais également, pour certains, en première intention, en fonction des facteurs pronostiques.

D'autres traitements sont très prometteurs comme le Rituximab (anticorps anti-CD20) ou l'Abatacept (CTLA4-Ig).

L'inhibition des lymphocytes B par le Rituximab ou par d'autres anticorps monoclonaux humanisés paraît une voie extrêmement intéressante. Le Rituximab a clairement démontré son efficacité notamment en association au Méthotrexate, sur l'activité clinique et structurale de la PR -comme exemple-, en particulier dans les populations de patients insuffisamment répondeurs aux anti-TNF α .

L'inhibition des voies de co-stimulation des LT par des cellules présentatrices d'antigènes est une autre voie particulièrement intéressante ayant conduit à la commercialisation de l'Abatacept. Ce dernier a également montré une efficacité clinique dans la PR, surtout en association au Méthotrexate. Cette efficacité a été démontrée actuellement à la fois chez les patients insuffisamment répondeurs aux anti-TNF α et ceux insuffisamment répondeurs au Méthotrexate. Le Tocilizumab est un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 6 qui, lui aussi, a démontré dans des études de phases II et III, une efficacité clinique indiscutable et particulièrement intéressante.

❖ La pharmacogénétique (association de facteurs génétiques avec l'efficacité du traitement):

La prise en charge des MAI est dans une phase de transition grâce à une meilleure compréhension conduisant à un grand nombre de nouvelles cibles. En parallèle, les progrès des technologies à haut débit sont maintenant transférés en clinique, produisant une très grande quantité de résultats sur l'hétérogénéité des gènes, des ARN transcrits et des protéines entre différents groupes de patients. Dans ce contexte, la pharmacogénétique se concentre sur les associations d'expression d'un seul gène ou de plusieurs signatures génétiques avec la réponse aux médicaments. Plusieurs avancées majeures ont été réalisées dans ce domaine et pourtant, nous sommes encore très loin de trouver les biomarqueurs génétiques optimaux pour une vraie, ou du moins, une bonne prédiction des effets secondaires voire des réponses aux traitements selon un profil génétique donné.

Afin de développer de nouvelles thérapies, des initiatives sont axées sur le développement de nouveaux agents biologiques et de petites molécules ciblant les multiples voies de signalisation

impliquées dans les différents processus physiopathologiques des MAI. Il sera nécessaire d'évaluer ces nouvelles molécules en combinaison avec les produits biologiques disponibles, ou chez les patients ayant des problèmes de tolérance.

Avec plusieurs cibles moléculaires importantes (TNF α , IL-1, IL-6, IL-17 et beaucoup d'autres), la PR - par exemple - est maintenant considérée comme un syndrome clinique avec une pathogénie liée à différentes voies biologiques spécifiques et partagées. La spécificité de chaque traitement peut dépendre du rôle de chaque cible dans les manifestations cliniques chez un patient donné à un stade particulier de sa maladie. Au cours des 20 dernières années, le nombre de médicaments enregistrés pour la PR a augmenté rapidement avec cinq médicaments anti-TNF α et d'autres ciblant d'autres cytokines et les cellules T et B avec des outils spécifiques.

Ces thérapies biologiques ont été une avancée majeure dans le contrôle des réponses cliniques et de la réduction, voire la prévention, des érosions osseuses. Les premières analyses menées sur les études de SNPs ont été suivies par des analyses pharmacogénomiques plus détaillées sur plusieurs signatures de gènes. La plupart des études ont été menées sur le polymorphisme (-308 G>A), situé dans le promoteur du gène codant le TNF α et modulant sa transcription. Ce polymorphisme a été associé à une réponse clinique à l'infliximab, l'éta nercept et l'adalimumab, et la plupart des études ont signalé une augmentation de l'efficacité du traitement en présence de l'allèle G (et surtout du génotype homozygote GG) de ce polymorphisme, le suggérant comme marqueur génétique prédictif de la réponse aux anti-TNF α . Les gènes qui ont été associées à des réponses à l'éta nercept comprennent principalement des gènes de cytokines (TNF, IL10, TGF β 1, IL1RN). En effet, quatre SNPs dans ces gènes ont été étudiés par rapport aux réponses à l'éta nercept dans un groupe de 123 patients atteints de PR.

Il en ressortait que certains SNPs des gènes TNF α et IL10 pourraient être associés à de meilleures réponses, tandis que la combinaison de IL1RN et TGF β 1 ((transforming growth factor-beta 1) était reliée à des réponses défavorables.

D'autres polymorphismes ont été associés à l'évolution clinique au cours du traitement anti-TNF α , tels que le SNP A238G dans le gène du TNF α , le polymorphisme T196G dans le gène TNFRSF1B, la substitution Val158Phe dans le gène Fc γ R ou encore un SNP dans le gène du récepteur de la tyrosine-protéine phosphatase C (PTPRC). D'autre part, les réponses au Rituximab ont été liées à des SNPs dans le gène codant le Fc γ RIIIA (changement d'acide aminé Val158Phe), à des SNPs du gène IL6 et à d'autres polymorphismes situés dans le gène codant le stimulateur des lymphocytes B (BLyS).

Concernant les réponses aux thérapies habituelles de type DMARDs, plusieurs SNPs ont pu être associés à l'efficacité ou à la toxicité du méthotrexate (MTX). Le meilleur exemple est le groupe de gènes codant des protéines impliquées dans la voie du Folate, la synthèse des nucléotides, et la

production de cytokines. Parmi les variantes de la voie associée au folate, les SNPs les plus étudiés sont C677T et la mutation A1298C du gène du méthylène tetrahydrofolate réductase (MTHFR), le changement d'acide aminé G80A dans le gène RFC-1 et la mutation C1420T dans gène de la sérine hydroxyméthyltransférase (SHMT) (95, 98-100). Ainsi, les études pharmacogénétiques peuvent nous rapprocher de la médecine personnalisée. Cependant, des études récentes ont donné des résultats non concluants, rapportant des caractéristiques génétiques sensiblement différentes dans différentes cohortes. En outre, bien que de nombreux gènes aient été mis en évidence pour prédire des réponses thérapeutiques, le rôle d'un grand nombre de ces gènes dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde reste inconnu. D'autres études, éventuellement en utilisant des ensembles de gènes présélectionnés et bien caractérisés, sont nécessaires pour déterminer la valeur de la pharmacogénétique dans les maladies auto-immunes . [168]

❖ Les thérapies géniques :

La prise de conscience de l'importance des gènes dans la déclaration de certaines maladies a conduit logiquement à envisager l'utilisation de gènes comme médicament. Réparer ou remplacer le gène muté : l'idée paraissait tellement simple que personne ne doutait que la thérapie génique allait se révéler le traitement le plus efficace des maladies à composantes génétiques. Mais faire pénétrer un gène dans certaines cellules humaines pour qu'il s'exprime à la place du gène défectueux s'avère une tâche très compliquée. Les " véhicules " utilisés (virus, liposomes, etc.) pour transporter les gènes éprouvent de grandes difficultés à traverser la membrane cellulaire et, lorsqu'ils y parviennent, les gènes ne s'expriment que très rarement ou de façon éphémère.

L'idée de traiter des maladies génétiques simples, comme la mucoviscidose ou les myopathies, n'est pas abandonnée, mais l'euphorie de départ n'est plus de mise. De nombreux essais sur l'homme ont ainsi été interrompus en attendant des méthodes plus fiables.

Les objectifs même de la thérapie génique sont en train de changer. Plutôt que d'envisager de remplacer un gène, les recherches visent, avec plus de succès, à fournir un gène supplémentaire aux cellules malades, leur permettant de sécréter leur propre médicament. De nombreux essais visent à stimuler l'organisme à se débarrasser de cellules tumorales en augmentant sa capacité de reconnaître et de tuer des cellules cancéreuses. Des thérapies similaires sont envisagées pour des maladies comme ; MAI , le sida, les maladies vasculaires, etc. [169]

IX. REFERENCES

I X. LES REFERENCES

1. Dossier réalisé en collaboration avec les Pr Olivier Boyer et François Tron, Unité 905 Inserm/Université de Rouen, Physiopathologie et biothérapies des maladies inflammatoires et autoimmunes & Laboratoire d'immunopathologie clinique et expérimentale du CHU de Rouen - Décembre 2012.
2. François Lemoine, Yvon Lebranchu, Olivier Boyer, Marie Christine Béné, Yacine Taoufik Immunité adaptative : Lymphocytes T régulateurs et notion de tolérance.
3. Marion MATHIEU, Frédérique FORQUET, Dominique BLANC, MALADIES AUTO-IMMUNES ; tolérance et rupture de tolérance ; f5f466c3d79dff9f7bcf6759d09d93d2.pdf.
4. Frédéric Batteux, Sophie Desplat-Jego, Marie Agnès Dragon-Durey, Sylvain Dubucquoi, Guy Gorochov, Lionel Prin ; Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité ; -de-10027auto-immunite0301.pdf 2012.
5. Jorge Cárdenas-Roldán, Adriana Rojas-Villarraga and Juan-Manuel Anaya How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis; Cárdenas-Roldán et al; licensee BioMed Central Ltd. 2013.
6. Anaya JM, Shoenfeld Y, Cervera R. Facts and challenges for the autoimmunologist. Lessons from the second Colombian autoimmune symposium. *Autoimmun Rev.* 2012, 11: 249-251. 10.1016/j.autrev.2011.10.001.
7. Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y: The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007, 3: 623-635. 10.1586/1744666X.3.4.623.
8. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Garcia-Carrasco M: The autoimmune tautology: from polyautoimmunity and familial autoimmunity to the autoimmune genes. *Autoimmune Dis.* 2012, 2012: 297193.
9. Horton, R., Wilming, L., Rand, V., Lovering, R.C., Bruford, E.A., Khodiyar, V.K., Lush, M.J., Povey, S., Talbot, C.C., Jr., Wright, M.W., Wain, H.M., Trowsdale, J., Ziegler, A., Beck, S. *Gene map of the extended human MHC. Nat. Rev. Genet.* 2004, 5: 889-899.
10. Mungall, A.J., Palmer, S.A., Sims, S.K., Edwards, C.A., Ashurst, J.L., Wilming, L., Jones, M.C., Horton, R., Hunt, S.E., Scott, C.E., Gilbert, J.G., Clamp, M.E., Bethel, G., Milne, S., Ainscough, R., Almeida, J.P., Ambrose, K.D., Andrews, T.D. *Sequence and analysis of human chromosome 6. Nature* 2003, 425: 805-811.
11. SCL Gough et MJ Simmonds * ; The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action ; *Curr Genomics.* 2007 Nov; 8(7): 453-465 ; doi: 10.2174/138920207783591690.
12. Meguellati sarah ; Mazouz Meriem ; profil génétique des malades atteints de PR ; CHU HASSIBA BEN BOUALIE ,06-2104.
13. *Ann N Y Acad Sci.* -70 Association of rheumatoid arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary. 2005 Jun;1051:263.
14. Malamut Georgia, Caillat-Zucman Sophie, Verkarre Virginie, Fernani Fahima, Sanaa Fedoua, Chatenoud Lucienne, Brousse Nicole, Cerf-Bensussan Nadine, Cellier Christophe ; CO54-Impact du typage HLA de type II sur l'expression de la maladie cœliaque Livre des résumés des JFHOD 2016.
15. Erlich H I , Valdés AM , Noble J , Carlson JA , Varney M , Concannon P Mychaleckyj JC , Todd JA , Bonella P , Fear AL , Lavant E , Louey A , Moonsamy P ; Consortium de génétique du diabète de type 1 Diabète. 2008 avril; 57 (4): 1084-92. Doi: 10.2337 / db07-1331. Epub 2008 Feb 5.
16. Farid NR, Stone E, Johnson G *Clin Endocrinol (Oxf).* Maladie de Graves et HLA: associations cliniques et épidémiologiques ; 1980 déc. 13 (6): 535-44.

IX. LES REFERENCES

17. - Farid NR. Maladie de Graves. Dans: Farid NR, éditeur. HLA dans les troubles endocriniens et métaboliques. Presse académique; 1981. p. 85-143.
18. Heward JM, Allahabadia A, Daykin J, Carr-Smith J, Daly A, Armitage M, Dodson PM, Sheppard MC, Barnett AH, Franklyn JA, Gough SC J Clin Endocrinol Metab Déséquilibre de liaison entre la région de classe II d'antigène leucocytaire humain du complexe majeur d'histocompatibilité et la maladie de Graves: répliation à l'aide d'un cas de contrôle de cas et étude familiale. 1998 octobre; 83 (10): 3394-7.
19. Yanagawa T, Manglabruks A, Chang YB, Okamoto Y, Fisfalen ME, Curran PG, DeGroot LJ J Clin Endocrinol Metab. Histocompatibilité humaine alliage leucocytaire-DQA1 * 0501 allèle associé à la susceptibilité génétique à la maladie de Graves dans une population caucasienne 1993 Jun; 76 (6): 1569-74.
20. - Marga M, Denisova A, Sochnev A, Pirags V, Farid NR. Deux allèles HLA DRB 1 confèrent une susceptibilité génétique indépendante à la maladie de Graves: pertinence des études de population croisée. Am J Med Genet. 2001; 102 (2): 188-191.
21. - Zamani M, Spaepen M, Bex M, Bouillon R, Cassiman JJ. Le rôle principal de l'allèle HLA de classe II DRB1 * 0301 dans la maladie de Graves. Am J Med Genet. 2000; 95 (5): 432-437.
22. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: From gene mapping to gene function. Endocr Rev. 2003;24:694-717. [PubMed]
23. Professeur Bouchedoub Y ; étude étiopathologique, immunopathologique et immunogénétique de la maladie lupique dans la région centre d'Algérie ; thèse de doctorat en sciences médicales ; soutenue en 2016.
24. El Ghoul Ahlem, Zaouia Nor El Imene ; lupus et HLA ; mémoire de fin d'étude ; juin 2016.
25. Al.Mathian, L.Arnaud, Z.Amoura ; physiopathologie de lupus systémique : le point en 2014 (la revue de médecine interne 35 (2014) 14 :448.
26. Ayed K, Gorgi Y, *the involvement of HLA-DRB1*, DQB1* and complement C4A loci in diagnosing systemic lupus erythematosus among tunisians.*
27. Abir N, Mokbel, Dina S. Al-Zifzaf, *association of HLA-DQB1*06 with susceptibilite to systmic lupus erythematosus in egyptiens.*
28. Kwangwoo Kim and Al ; *Imputing variants in HLA-DR beta genes reveals that HLA-DRB1 is solely associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.*
29. Nadine Dragin ; *AIRE, facteur clé dans l'inégalité homme-femme face aux maladies auto-immunes ;* Publiés le 1er avril 2016 dans la revue *The Journal of Clinical Investigation* ont été soutenus par l'AFM-Téléthon.
30. Cervato S1, Mariniello B, Lazzarotto F, Morlin L, Zanchetta R, Radetti G, De Luca F, Valenzise M, Giordano R, Rizzo D, Giordano C, Betterle C ; *Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Mar;70(3):421-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x. Epub 2008 Jun 27.*
31. R. Tazi-Ahnini *The autoimmune regulator gene (AIRE) is strongly associated with vitiligo 4 July 2008 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08718.x*
32. Maarit Heino, Peterson, Jun Kudoh, Nobuyoshi Shimizu, Stylianos E. Antonarakis, Hamish S. Scott, Kai Krohn ; *APECED mutations in the autoimmune regulator (AIRE) gene, 10.1002/humu.1176 ; 22 August 2001.*
33. Katarina Trebušak Podkrajšek Nina Bratanič Ciril Kržišnik Tadej Battelino ; *Autoimmune Regulator-1 L'analyse de l'acide ribonucléique Messenger dans une mutation intronic nouvelle et deux nouveaux mutations*

I X. LES REFERENCES

- génétiques AIRE dans une cohorte de patients atteints de polydiocrinopathie autoimmune-Candidiase-Dystrophie ectodermique ; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , Volume 90, Numéro 8, 1er août 2005.
34. (Kathleen E. Sullivan MD, PhD, Donna M. McDonald-McGinn MS, Deborah A. Driscoll MD, Chester M. Zmijewski PhD, Abdou S. Ellabban MD, Lori Reed MS, Beverly S. Emanuel PhD, Elaine H. Zackai MD, Balu H. Athreya MD, Gregory Keenan MD ; Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (digeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome) ; DOI: 10.1002/art.1780400307 ; March 1997).
35. Linsley PS, Greene JL, Brady W et al. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity* 1994; 1: 793-801.
36. Lindsten T, Lee KP, Harris ES et al. Characterization of CTLA-4 structure and expression on human T cells. *J Immunol* 1993; 151: 3489-3499.
37. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 233-258.
38. Bluestone JA. Costimulation and its role in organ transplantation. *Clin Transplant* 1996; 10: 104-109.
39. Bluestone JA. Costimulation and its role in organ transplantation. *Clin Transplant* 1996; 10: 104-109.
40. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1: 405-413
41. Wang K, Zhu Q, Lu Y, Lu H, Zhang F, Wang X, Fan Y ; CTLA-4 +49 G/A Polymorphism Confers Autoimmune Disease Risk: An Updated Meta-Analysis ; *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Apr;21(4):222-227. doi: 10.1089/gtmb.2016.0335.
42. Pullmann R Jr 1 , Lukác J , Skerenová M , Rovensky J , Hybenová J , Melus V , Celec S , Pullmann R , Hyrdel R *Clinical and Experimental Rheumatology* [01 Nov 1999, 17(6):725-729] Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) dimorphism in patients with systemic lupus erythematosus. (PMID:10609073).
43. Rami Elshazli, Ahmad Settin, Afrah Salama ; Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4) + 49 A>G gene polymorphism in Egyptian cases with rheumatoid arthritis disponible en ligne le 24 décembre 2014.
44. HassenHadj Kacem MohamedBellassoued NouraBougacha-Elleuch MohamedAbid HammadiAyadi CTLA-4 Gene Polymorphisms in Tunisian Patients with Graves' Disease ; disponible en ligne le 6 mai 2002.
45. Zahra Mojtahedi ; Gholambossein R. Omrani, Mehrnoosh Doroudchi, Abbas Ghader ; CTLA-4 +49 A/G polymorphism is associated with predisposition to type 1 diabetes in Iranians ; Volume 68, Issue 2, May 2005, Pages 111-116 ; doi.org/10.1016/j.diabres.2004.08.008.
46. Barbara Mora, Margherita Bonamico, Paola Indovina, Francesca Megiorni, Mirella Ferri, Maria C. Carbone, Elsa Cipolletta, and Maria C. Mazzilli ; CTLA-4 49 A/G Dimorphism in Italian Patients With Celiac Disease ; *Human Immunology* 64, 297-301 (2003). © American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 2003.
47. S. Ahmed K. Ihara S. Kanemitsu H. Nakashima T. Otsuka K. Tsuzaka T. Takeuchi T. Hara ; Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population, *Rheumatology*, Volume 40, Issue 6, 1 June 2001, Pages.
48. Daniel Scott-Algara av*, Guillaume Dighieroa, Moncef Guenounou b Rôle des cytokines dans les pathologies auto-immunes : Apport des modèles murins transgéniques *Revue Française des Laboratoires* Volume 2000, Issue 328, December 2000, Pages 57-60

IX. LES REFERENCES

49. Itay Raphael et al ; T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory disease .Cytokine Journal Elsevier 2014
50. KATHLEEN E. and al .a promoter polymorphism of tumor necrosis factor a associated with Systemic Lupus Erythematosus in African-Americans Arthritis Vol 40, No 12, December 1997, pp 2207-2211
51. N.Braun and al .Gene polymorphism at position -308 of the tumor-necrosis -factor- α (TNF- α) in Multiple Sclerosis and it's influence on the regulation of TNF- α production Neuroscience Letters Volume 215, Issue 2, 6 September 1996, Pages 75-78
52. Gamze Alayli a , and al . b Polymorphisme du gène du TGF-1 et polyarthrite rhumatoïde dans une population turque Revue du Rhumatisme 76 (2009) 22-26
53. Abdoreza Davoodi-Semiromi, James J. Yang and Jin-Xiong She IL-12p40 Is Associated With Type 1 Diabetes in Caucasian-American Families Diabetes 2002 Jul; 51(7): 2334-2336.
54. Adrian Vella and al .Localization of a Type 1 Diabetes Locus in the IL2RA/CD25 Region by Use of Tag Single-Nucleotide Polymorphisms Am. J. Hum. Genet. 76:773-779, 2005.
55. Adam Kretowski1, Katarzyna Mironczuk1, Anna Karpinska1, Urszula Bojaryn1, Maciej Kinalski1, Zbigniew Puchalski2 and Ida Kinalska1 Interleukin-18 Promoter Polymorphisms in Type 1 Diabetes Diabetes 2002 Nov; 51(11): 3347-3349.
56. Daniel Scott-Algara av*, Guillaume Dighieroa, Moncef Guenounou b ROLE DES cytokines dans les pathologies auto-immunes: apport des modeles murins transgeniques Revue Française des Laboratoires, decembre 2000, N° 328 p 58
57. Jovenne P , Chaudhary A , Buchs N , Giovine FS , Duff GW , Miossec P Possible genetic association between interleukin-1alpha gene polymorphism and the severity of chronic polyarthritis. European Cytokine Network [01 Mar 1999, 10(1):33-36] Non-U.S. Gov't, Journal Article
58. Yousri Husseina, Shereen El-Tarhounya, Randa Mohameda,*, Heba Pashaa, Amany Abul-Saoudb Association entre les polymorphismes du gène pour le récepteur à l'interleukine-4 et la polyarthrite rhumatoïde chez les patientes égyptiennes Revue du rhumatisme 78 (2011) 537-541
59. Toru Atsumi and al .A Point Mutation of Tyr-759 in Interleukin 6 Family Cytokine Receptor Subunit gp130 Causes Autoimmune Arthritis the Journal of Experimental Medecine DOI: 10.1084/jem.20020619 | Published September 30, 2002.
60. A.M. Beebe et al ./The role of interleukin-10 in autoimmune disease: systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS) Cytokine & Growth Factor Reviews 13 (2002) 403-412 .
61. Khusru Asadullah, Joyce Eskdale,* Anja Wiese, Grant Gallagher,* Markus Friedrich, and Wolfram Sterry Interleukin-10 Promoter Polymorphism in Psoriasis Journal of Investigative Dermatology Volume 116, Issue 6, June 2001, Pages 975-978
62. B. Granela,b,c,* , C. Chevillarda,b, A. Deseina,b Implication de l'interleukine 13 et de son récepteur dans la sclérodemie systémique La Revue de médecine interne 28 (2007) 613-622 .
63. wikipedia encyclopedie libre derniere modification de l'article le 15 decembre 2016 à 10:18.
64. Annals of Human Genetics (2006) 71,308-311
65. F. Y. K. Demirci1, and al .Association of a Common Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5) Variant with Increased Risk of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Annals of Human Genetics (2006) 71,308-311.

IX. LES REFERENCES

66. Am. J. Hum. Genet. 76:528–537, 2005 Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus Snaevar Sigurdsson,1 Gunnel Nordmark,2 Harald H. H. Goering,4 Katarina Lindroos,1 Ann-Christin Wiman,1 Gunnar Sturfelt,5 Andreas Joensen,5 Solbritt Rantapaala-Dahlqvist,6 Bozena Moeller,6 Juha Kere,7 Sari Koskenmies,7 Elisabeth Widein,7 Maija-Leena Eloranta,3 Heikki Julkunen,8 Helga Kristjansdottir,9 Kristjan Steinsson,9 Gunnar Alm,3 Lars Ronnblom,2 and Ann-Christine Syvanen
67. Aya Kawasaki,1 and al . Association of IRF5 Polymorphisms With Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population Support for a Crucial Role of Intron 1 Polymorphisms ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 3, March 2008, pp 826–834
68. P. Dieude,1 and al . Association Between the IRF5 rs2004640 Functional Polymorphism and Systemic Sclerosis A New Perspective for Pulmonary Fibrosis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 60, No. 1, January 2009, pp 225–233
69. K Shimane,1,2 and al . single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population Ann Rheum Dis 2009;68:377–383.
70. Snaevar Sigurdsson, and al . Association of a Haplotype in the Promoter Region of the Interferon Regulatory Factor 5 Gene With Rheumatoid Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 56, No. 7, July 2007, pp 2202–2210
71. A Maalej1*, and al . Association of IRF5 gene polymorphisms with rheumatoid arthritis in a Tunisian population Scand J Rheumatol 2008;37:414–418
72. Corinne Miceli-Richard, and al . Association of an IRF5 Gene Functional Polymorphism With Sjogren's Syndrome ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 56, No. 12, December 2007, pp 3989–3994
73. Corinne Miceli-Richard and al . The CGGGG Insertion/Deletion Polymorphism of the IRF5 Promoter Is a Strong Risk Factor for Primary Sjogren's Syndrome ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 60, No. 7, July 2009, pp 1991–1997
74. Maria I. Zervoua , Dimitrios Mamoulakisb , Charalampos Panierakisb , Dimitrios T. Boumpasc,d, George N. Goulielmosc,* A risk factor for type 1 diabetes? Human Immunology (2008) 69, 647-650 STAT4:
75. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 9, September 2008, pp 2598–2602 Association of the STAT4 Gene With Increased Susceptibility for Some Immune-Mediated Diseases A.
76. Martınez,1 and al . A risk factor for type 1 diabetes? Human Immunology (2008) 69, 647-650 STAT4:
77. Hye-Soon Lee and al . IMMUNOLOGY OF DIABETES V STAT4 Polymorphism Is Associated with Early-Onset Type 1 Diabetes, but Not with Late-Onset Type 1 Diabetes Annals of the New York Academy of Sciences Immunology of Diabetes V: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1150: 93–98 (2008). doi: 10.1196/annals.1447.013 C 2008 New York Academy of Sciences.
78. Human Immunology (2008) 69, 647-650 © 2008 American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. Published by Elsevier Inc. All rights reserved. STAT4: A risk factor for type 1 diabetes? Maria I. Zervoua , Dimitrios Mamoulakisb , Charalampos Panierakisb , Dimitrios T. Boumpasc,d, George N. Goulielmos
79. Kimberly E. and al . Specificity of STAT4 for Severe SLE Manifestations Specificity of the STAT4 Genetic Association for Severe Disease Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus PLoS Genetics | www.plosgenetics.org May 2008 | Volume 4 | Issue 5

IX. LES REFERENCES

80. Shu Kobayashi, I and al. Association of STAT4 With Susceptibility to Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus in the Japanese Population *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 58, No. 7, July 2008, pp 1940–1946 DOI 10.1002/art.23494 © 2008, American College of Rheumatology
81. Ke Hu a,b,c, and al . STAT4 polymorphism in a Chinese Han population with Vogt–Koyanagi–Harada syndrome and BehĖet’s disease *Human Immunology* 71 (2010) 723–726
82. Anne Hinks, and al. susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS),³ UKRAG Consortium,⁴ BSPAR Study Group,⁵ Jane Worthington,¹ Wendy Thomson Published by group.bmj.com Overlap of disease Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on June 3, 2015
83. fourati et al Genetic factors contributing to systemic lupus erythematosus in tunisian patients *Journal of clinical & cellular immunology* 2012
84. Sigurdsson S, nordmark , goring hh et al polymorphism in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematus .2005, *Am J Hun Genet* Vol 76 , pp: 528-37
85. Graham PR, kozyrev SV, et al :a common haplotype of interferon regulator factor 5 regulate splicing and expression and is associated with increased a risk of SLE 2006 *Nat Genet* vol .38 pp 550-5
86. Hyoung Doo Shin et al replication of the genetic effects of interferon regulatory factor 5 (IRF5) On Systemic Lupus Erythematosus in a Korean Population *Arthritis Research & Therapy* 2007 Vol 9 (2) PP 1-5
87. J A Kelly J k and al l’IRF5 is genetically associated with SLE in African American : gene and immunity vol 9 pp 187-194
88. Karazaky A et al association of IRF5 in UK SLE families identifies a variant involved in polyadenylation 2007 *Hum Mol Genet* vol 16 pp 579 -9
89. [185]
90. Hu W ,R.H A met analysis of the association of IRF5 polymorphism with SLE 2011 vol 38 (5)pp 411-7
91. Remmers E et al STAT4 and the risk of polyarthritis and SLE .*The new England journal of medecine* 2007 ;375 (10) .977-86
92. Zervou MI et al association of a TRAF1 and a STAT4 gene polymorphism with increased risk of RA .*Archive de l’institu pasteur Tunis* 2009;86 (1-4):51-62 .Epub 2009/01/01
93. Barton A et al Reevaluation of putative RA susceptibility genes in the postgenome wide association study era and hypothesis of a key pathway underlying susceptibility .*Human molecular genetics* .2008;17(15):2274-9 Epub 2008
94. Orozco G et al .Association of STAT4 with RA :a replication study in three European population .*Arthritis and rheumatism* 2008
95. kawsaki and al: role of STAT4 polymorphisms in SLE in a japnese population; a case-control association study of the STAT1-STAT4: *arthritis res Ther*; 2008, vol,10(5)p.113
96. zervou MI1 and al TRAF/C5 eNOS, C1q, but not STAT4 and PTPN22 gene polymorphisms ara associated with genetic susceptibility to SLE in Turkey; *Hum immunol*, Dec, 2011,vol.72(12),pp.1210-3
97. Mirkazemi S1 and al: associatio of STAT4 rs 7574865 with susceptibility of SLE in Iranien population. *inflammation*, Dec2013,vol. pp/1548_52
98. Dang J1 and al: Gene-gene interaction of IRF5, STAT4, IKZF1 and ETS1 in SLE: *Tissue Antigen*, jun 2014 vol 83(6) p 401_8.

IX. LES REFERENCES

99. Zheng JI et al Meta-analysis reveals an association of STAT4 polymorphisms with SLE autoimmune disorder and anti-ds DNA antibody (Hum immunol, Aug; 2013, vol 74(8): pp986_92
100. H.Iguerguezdaoune .Etude des gènes :IRF5 ,PTPN22 et STAT4 dans le lupus érythémateux systemique et la poly arthrite rhumatoïde; mémoire de 4eme annee residanat immunologie 2013/2014
101. Mostefa FODIL Etude d'association génétique et analyse de gènes candidats différentiellement exprimés au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde thèse de doctorat Thème soutenue en 15/05/2015
102. Sylvie Fanfano ; La famille des TLR chez les mammifères Institut français de l'éducation .
103. Naoya Inoue, and al .(2016): Polymorphisms and expression of toll-like receptors in autoimmune thyroid diseases, Autoimmunity, DOI: 10.1080/08916934.2016.1261835 #Autoimmunity, Early Online: 1–10 Polymorphisms and expression of toll-like receptors in autoimmune thyroid diseases Naoya Inoue1,2y and al. 27 December 2016
104. Cristophe Richez et al, Role for toll like receptors in autoimmune disease: The example of systemic lupus erythematosus. Joint Bone Spine p 124-130 volume 78 March 2011
105. C. A. Broen, and al. A Rare Polymorphism in the Gene for Toll-like Receptor 2 Is Associated With Systemic Sclerosis Phenotype and Increases the Production of Inflammatory Mediators ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 64, No. 1, January 2012, pp 264–271 DOI 10.1002/art.33325 © 2012, American College of Rheumatology J.
106. T England et al, A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma .Genes and immunity; Hamilton Mar2009:181-7.
107. F.J. Pirie R. Pegoraro A.A. Motala S. Rauff L. Rom T. Govender T.M. Esterhuizen Toll-like receptor 3 gene polymorphisms in South African Blacks with type 1 diabetes Tissue Antigens 2005: 66: 125–130.
108. D Franchimont, and al .Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis INFLAMMATORY BOWEL DISEASEwww.gutjnl.com 1 January 2004
109. Christophe Richez a,b,c,* and al . Role for toll-like receptors in autoimmune disease: The example of systemic lupus erythematosus Joint Bone Spine 78 (2011) 124–130
110. Christophe Richez a,b,c,* , Patrick Blancoa,b,d, Ian Rifkine, Jean-Francois Moreaua,b,d, Thierry Schaeverbekec Role for toll-like receptors in autoimmune disease: The example of systemic lupus erythematosus Joint Bone Spine 78 (2011) 124–130
111. Naoya Inoue1, 2y and al 1 Polymorphisms and expression of toll-like receptors in autoimmune thyroid diseases Autoimmunity, Early Online: 1–10! 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group. DOI: 10.1080/08916934.2016.1261835
112. Naoya Inoue1, 2y and al 1 Polymorphisms and expression of toll-like receptors in autoimmune thyroid diseases Autoimmunity, Early Online: 1–10! 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group. DOI: 10.1080/08916934.2016.1261835
113. Richard M. Siegel, Francis Ka-Ming Chan, Hyung J. Chun ET Michael J. The multifaceted role of Fas signaling in immune cell homeostasis and autoimmunity; . Nature Immunology, New York1.6 (Dec 2000): 469-74.
114. Suda T, Nagata S ; Why do defects in the Fas-Fas ligand system cause autoimmunity?; J Allergy Clin Immunol .; Department of Molecular Biology, Osaka Bioscience Institute, Japan ; 1997 Dec;100(6 Pt 2):S97-101

IX. LES REFERENCES

115. Christine E. Jackson,¹ Roxanne E. Fischer,¹ Amy P. Hsu,¹ Stacie M. Anderson,¹ Youngnim Choi,¹ Jin Wang,³ Janet K. Dale,⁴ Thomas A. Fleisher,⁶ Lindsay A. Middleton,² Michael C. Sneller,⁵ Michael J. Lenardo,³ Stephen E. Straus,⁴ and Jennifer M. Puck ; Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome with Defective Fas: Genotype Influences Penetrance ; *Am. J. Hum. Genet.* 64:1002–1014, 1999
116. T Horiuchi,^H Nishizaka,^S Yasunaga,^M Higuchi,^H Tsukamoto,^K Hayashi,^K Nagasawa Association of Fas/APO-1 gene polymorphism with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jun,³⁸(6):516-20.
- Bolstad AL, Wargelius A, Nakken B, Haga HJ, Jonsson R ; Fas and Fas ligand gene polymorphisms in primary Sjögren's syndrome ; *The Journal of Rheumatology* [01 Oct 2000, 27(10):2397-2405]
117. Lahita roberts et al ; The role of sex hormones in SLE .*Current opinion in rheumatology* September 1999
118. S.Ansar Ahmad et al ; The effect of gonadectomy on the Sex -related expression of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats .*AJRI* Decembre 1981
119. E Kassi¹ , PG Vlachoyiannopoulos² , A Kominakis³ , H Kiaris¹ , HM Moutsopoulos² and P Moutsatsoul Estrogen receptor alpha gene polymorphism and systemic lupus erythematosus: a possible risk? University of Athens, Athens, Greece *Lupus* (2005) 14, 391–398 www.lupus-journal.com
120. Szekanez Z, Rass P, Pákozdi A, et al THU0010 Vitamin d and oestrogen receptor polymorphism in rheumatoid arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001,⁶⁰:A48-A49. Published online 1 June 2001.
121. Bartłomiej Kisiel* and al. Polymorphism of the oestrogen receptor beta gene (ESR2) is associated with susceptibility to Graves' disease *Clinical Endocrinology* (2008) 68, 429–434
122. Holmdahl R. Female Preponderance for Development of Arthritis in Rats is Influenced by both Sex Chromosomes and Sex Steroids. *Scand J Immunol* 1995;⁴²:104-109
123. Ronald L .Wilde ; Hormones, pregnancy , and autoimmune diseases .*Annals of the N.Y academy of sciences* p 45-50 May 1998
124. S.Ansar Ahmad et al ; The effect of gonadectomy on the Sex -related expression of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats .*AJRI* Decembre 1981
125. KB Elbourne¹ , D Keisler² , and RW McMurray³ Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus *Lupus* (1998) 7, 420±427 First Published July 1, 1998
126. S,T.Ngo and al ;Gender differences in autoimmune disease .*Frontier in neurology* volume 35 p 347-369 August 2014
127. ROBERT M. CUDDIHY, CHARYL M. DUTTON, and REBECCA S. BAHN Program A Polymorphism in the Extracellular Domain of the Thyrotropin Receptor Is Highly Associated with Autoimmune Thyroid Disease in Females *Thyroid Journal* February 2009, 5(2): 89-95 Published in Volume: 5 Issue 2: February 4, 2009
128. Young Moo Lee¹), Junko Fujiwara²), Yasuhiko Munakata³), Tomonori Ishii³), Akira Sugawara⁴), Mitsuo Kaku²), Shoichi Kokubun¹), Takeshi Sasaki³), Tadao Funato² A Mutation of the Glucocorticoid Receptor Gene in Patients with Systemic Lupus Erythematosus
129. GC DeLuca, AD Sadovnick, P Lepage and A Montpetit G Ebers, SV Ramagopalan, DA Dyment, ZM Cader, G Disanto, A Handel Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 83: A35

IX. LES REFERENCES

130. Chantal Mathieu¹ and Klaus Badenhoop² Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* Vol.16 No.6 August 2005
131. Yousry Mostafa Hussien • Amal Shehata • Rehab A. Karam • Saad S. Alzahrani • Hanem Magdy • Abeer M. El-Shafey Polymorphism in vitamin D receptor and osteoprotegerin genes in Egyptian rheumatoid arthritis patients with and without osteoporosis *Springer Science+Business Media Dordrecht* 2012 28 December 2012
132. Bala'zs Györfy and al. Gender-specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus *European Journal of Endocrinology* (2002) 147 803–808 : 2nd september 2002
133. Jason D. Cooper, and al . Inherited Variation in Vitamin D Genes Is Associated With Predisposition to Autoimmune Disease Type 1 Diabetes *DIABETES, VOL. 60, MAY 2011*
134. Rebecca Bailey, Jason D. Cooper and al . Association of the Vitamin D Metabolism Gene CYP27B1 With Type 1 Diabetes *DIABETES, VOL. 56, OCTOBER 2007*
135. Emna Fakhfakh Karraya, b,*, and al. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behç, et's disease in Tunisians *Joint Bone Spine* 79 (2012) 144–148
136. Birlea, Stanca, Birlea, and al Autoimmune Diseases and Vitamin D Receptor Apa-IPolymorphism are Associated with Vitiligo in a Small Inbred Romanian Community *Acta Dermato-Venereologica, Volume 86, Number 3, May 2006, pp. 209-214(6)*
137. G. Chabchoub , A. Maalej , M. Feki ,H. Ayedi, M. Abid Polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR) et maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT) *Annales d'Endocrinologie* Vol 66, N° 3 - juin 2005 pp. 309-310
138. Yoshiyuki Ban Matsuo Taniyama Yoshio Ban Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Is Associated with Graves' Disease in the Japanese Population1 *J Clin Endocrinol Metab* (2000) 85 (12): 4639-4643. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7038> Published: 01 December 2000
139. Leyla Bahri, Loubna Sanhaji, Zakaria Tayeb, Ouafaa El Maataoui, Brahim Farouqi, Brahim Takourt, Jalila El Bakkouri Vitamine D et immunité. Vitamin D and immunity *Revue Marocaine de Rhumatologie Rev Mar Rhum* 2013; 23: 30-6.
140. J-P Neaua and al . Vitamine D et sclérose en plaques Étude prospective d'une cohorte de patients de la région Poitou-Charentes *Revue Neurologique* Volume 167, Issue 4, April 2011, Pages 317-323
141. Hiroto Katoh,1 Pan Zheng,2 and Yang Liu3,* FOXP3: Genetic and Epigenetic Implications for Autoimmunity *J Autoimmun.* 2013 Mar; 41: 72–78. Published online 2013 Jan 11. doi: 10.1016/j.jaut.2012.12.004 PMID: PMC3622774 NIHMSID: NIHMS435927
142. Robert S. Wildin*, Antonio Freitas IPEX and FOXP3: Clinical and research perspectives *Journal of Autoimmunity* 25 (2005) 56e62
143. Wafaa M. Bassuny • Kenji Ihara • Yuka Sasaki • Ryuichi Kuromaru • Hitoshi Kohno • Nobuo Matsuura • Toshiro Hara functional polymorphism in the promoter/enhancer region of the FOXP3/Scurfin gene associated with type 1 diabetes *Immunogenetics* (2003) 55:149-156 DOI 10.1007/s00251-003-0559-8 A
144. OSCAR RUBIO-CABEZAS, MD1,2 and .al. Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes *DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 1, JANUARY 2009* 111-116
145. Wikipedia l'encyclopedie libre derniere modification de l'article le 7 août 2016 à 12:28

IX. LES REFERENCES

146. Y. H. Lee, Y. H. Rho, S. J. Choi, J. D. Ji, G. G. Song, S. K. Nath, J. B. Harley The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases—a meta-analysis *Rheumatology (Oxford)* (2007) 46 (1): 49-56. Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology Published: 07 June 2006
147. *Clinical Endocrinology* (2005) 62, 679–682 Lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22/LYP) variant and Graves' disease in a Polish population: association and gene dose-dependent correlation with age of onset Agata Skórka*, Tomasz Bednarczuk†, Ewa Bar-Andziak‡, Janusz Nauman† and Rafal Ploski
148. <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/6540/1/IJEB%2044%287%29%20526-539.pdf>
149. Gisela Orozco, I and al. ARTHRITIS & RHEUMATISM American College of Rheumatology Association of a Functional Single-Nucleotide Polymorphism of PTPN22, Encoding Lymphoid Protein Phosphatase, With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Vol. 52, No. 1, January 2005, pp 219–224 DOI 10.1002/art.20771 © 2005,
150. Valeria Orru´ I, and al. A loss-of-function variant of PTPN22 is associated with reduced risk of systemic lupus erythematosus *Human Molecular Genetics*, 2009, Vol. 18, No. 3 569–579
151. Eiji Kawasaki, I * and al. Systematic Search for Single Nucleotide Polymorphisms in a Lymphoid Tyrosine Phosphatase Gene (PTPN22): Association Between a Promoter Polymorphism and Type 1 Diabetes in Asian Populations *American Journal of Medical Genetics* 140A:586–593 (2006)
152. Mika Sarumaru et al ; Association between functional SIRT1 polymorphisms and the clinical characteristics of patients with autoimmune thyroid disease ; Pages 329-337 | Received 20 Mar 2015, Accepted 16 Dec 2015, Published online: 31 May 2016
153. Mostefa FODIL Etude d'association génétique et analyse de gènes candidats différentiellement exprimés au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde thèse de doctorat Thème soutenue en 15/05/2015
154. H.Iguerguezdaoune Etudes des genes IRF5,PTPN22 ,et STAT4 dans le Lupus Erythémateux systémique et la Polyarthrite rhumatoïde ; mémoire de 4eme année résidanat en Immunologie 2013/2014
155. wikipedia encyclopidie libre derniere modification de l'article 4 mars 2017
156. Adriana Almeida de Jesus,† Scott W. Canina† Yin Liu,† and Raphaela Goldbach-Mansky Molecular Mechanisms in Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. Disorders of Amplified Danger Signaling IY33CH26-Goldbach-Mansky ARI 11 February 2015
157. Isabelle Touitou*, Sylvie Grandemange Les avanc es génétiques dans les maladies auto-inflammatoires *Revue du rhumatisme monographies* 77 (2010) 300–306
158. G. Grateau Syndromes auto-inflammatoires : maladie de l'immunité innée réalités Thérapeutiques en *Dermato-Vénérologie* # 210_Novembre 2011
159. <http://umai-montpellier.fr/mai.html>
160. classeur l'immunopathologie pour le praticien Chapitre 9 LES FACTEURS GÉNÉTIQUES NON-HLA : DES DONNÉES FONDAMENTALES   LA PRATIQUE 4 eme partie:Bases génétiques des maladies dites « auto-inflammatoires » Editions M decinePlus
161. classeur l'immunopathologie pour le praticien Chapitre 9 LES FACTEURS GÉNÉTIQUES NON-HLA : DES DONNÉES FONDAMENTALES   LA PRATIQUE 4 eme partie:Bases génétiques des maladies dites « auto-inflammatoires » Editions M decinePlus
162. Isabelle Touitou*, Sylvie Grandemange Les avanc es génétiques dans les maladies auto-inflammatoires *Revue du rhumatisme monographies* 77 (2010) 300–306

IX. LES REFERENCES

163. classeur l'immunopathologie pour le praticien Chapitre 9 LES FACTEURS GÉNÉTIQUES NON-HLA : DES DONNÉES FONDAMENTALES À LA PRATIQUE 4 eme partie: Bases génétiques des maladies dites « auto-inflammatoires » Editions MédecinePlus .
164. Latifa Belmahi a , Abdelaziz Seffiani a , Corinne Fouveau b , Josué Feingold b , Marc Delpech b , Gilles Grateau c , Catherine Dodé Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from familial Mediterranean fever C. R. Biologies 329 (2006) 71–74 .
165. Ying Jin^{1,4}, Stanca A. Birlea^{1,2,4}, Pamela R. Fain^{1,3} and Richard A. Spritz¹ Genetic Variations in NALP1 Are Associated with Generalized Vitiligo in a Romanian Population Journal of Investigative Dermatology (2007), Volume 127, Pages 2558-2562
166. Ying Jin¹ , Sheri L. Riccardi¹ , Katherine Gowan¹ , Pamela R. Fain^{1,2} and Richard A. Spritz¹ Ying Jin^{1,4}, Stanca A. Birlea^{1,2,4}, Pamela R. Fain^{1,3} and Richard A. Spritz¹ Genetic Variations in NALP1 Are Associated with Generalized Vitiligo in a Romanian Population Journal of Investigative Dermatology (2007), Volume 127, Pages 2558-2562
167. Bernard Conte-Devolx Brigitte Granel Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement 2010-2011 UMVF
168. Mostefa FODIL Etude d'association génétique et analyse de gènes candidats différenciellement exprimés au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde thèse de doctorat Thème soutenue en 15/05/2015 p 53-57.
169. Béatrice Pellegrini - L'Hebdo, numéro du 16 avril 1998.
170. Joerg Ermann & C. Garrison Fathman ; Autoimmune diseases: genes, bugs and failed regulation ; Nature Immunology 2, 759 - 761 (2001) doi:10.1038/ni0901-759)
171. D'après Figure 9.9, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).
172. Matthieu SIMON ; De l'immunité innée à l'immunité adaptative & Complexe majeur d'histocompatibilité ; Publié le 07/09/2009
173. Berrin Ergun-Longmire, M.D. and Noel Keith Maclaren, M.D. Autoimmune Polyglandular Syndromes ; Last Update: April 4, 2014
174. Teresa Longoria ; Ramez N Eskander ; Inhibition du point de contrôle immunitaire: implications thérapeutiques dans le cancer de l'ovaire épithélial ; - Mai 2015 ; DOI: 10.2174 / 1574892810666150504121000 - Source: PubMed)
175. wikipedia l'encyclopédie libre (structure des TLR) www.wikipedia.com
176. Nadir Askenasy and al; induction of tolerance using fas ligand: a double-edged immunomodulator, blood 2005 105: 1396-1404.
177. Moon, Anthony, et Richard C Strang 2005
178. Collège Français des Pathologistes (CoPath) ; La réaction inflammatoire. Les inflammations ; 01/07/2012 - Mentions légales - ©2011-2012 UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone)
179. Noam Jakob, William Stohl; autoantibody-dependent and autoantibody independent roles for B cells in SLE: past, present and futur; autoimmunity 2010feb: 43(1): 84-97

X. ANNEXES

Annexe 1 : Ratio femme/homme et la prévalence dans les MAI

Ratios Femme/Homme et prévalence dans les maladies auto-immunes (à titre indicatif avec un gradient Nord-Sud)		
Maladies	Nombre de femmes (F) atteintes par rapport aux hommes (H)	Nombre de personnes atteintes pour 100 000 habitants
Thyroïdite de Hashimoto	10 F/1 H	1 000
Lupus érythémateux disséminé	9 F/1 H	100
Syndrome de Gougerot-Sjögren	9 F/1 H	100 à 200
Cirrhose biliaire primitive	9 F/1 H	100
Hépatite auto-immune	8 F/1 H	1
Maladie de Basedow	7 F/1 H	200-1000
Sclérodémie	3 F/1 H	20
Polyarthrite rhumatoïde	2,5 F/1 H	800 à 1 300
Purpura thrombopénique auto-immune idiopathique	2 F/1 H	
Sclérose en plaques	2 F/1 H	10
Myasthénie	2 F/1 H	15

Annexe 2 : les maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Systeme Nerveux :

- Sclérose en plaques
- Myasthénie
- Neuropathies auto-immunes de Guillain-Barré

Sang :

- Anémie hémolytique auto-immune
- Anémie pernicieuse
- Thrombopénie auto-immune

Peau :

- Psoriasis
- Dermate herpétiforme
- Pemphigus vulgaris
- Vitiligo

Vaisseaux Sanguins :

- Artérite Temporaie
- Syndrome des anti-phospholipides
- Granulomatose de Wegener
- Maladie de Behçet

Systeme Digestif :

- Maladie de Crohn
 - Colite ulcéreuse
 - Cirrhose biliaire primitive
 - Hépatite auto-immune
- Maladie Cardiaque**

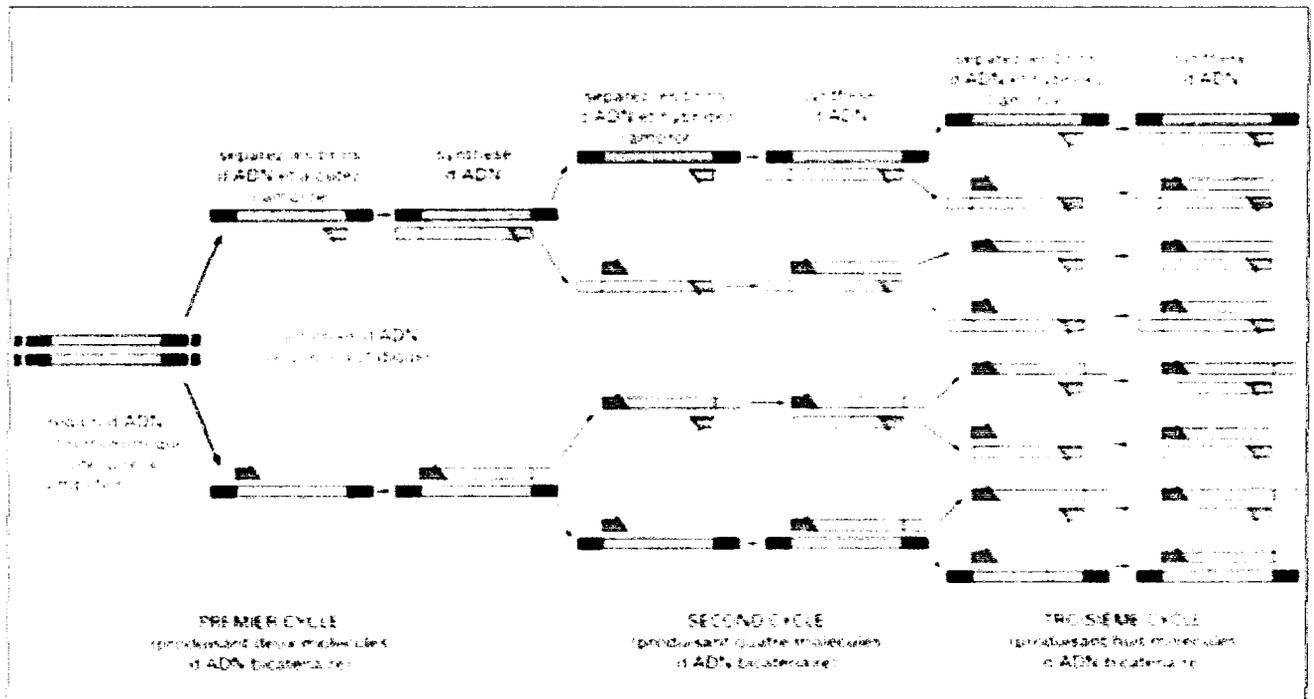
Glandes endocrines :

- Diabète de Type 1
- Maladie de Basedow
- Thyroïdite de Hashimoto
- Ovaite auto-immune
- Orchite
- Maladie auto-immune de la glande surrénale

Systeme musculo-squelettique :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Lupus érythémateux disséminé
- Sclérodémie
- Polymyosite dermatomyosite
- Spondylarthrite ankylosante
- Syndrome de Sjögren

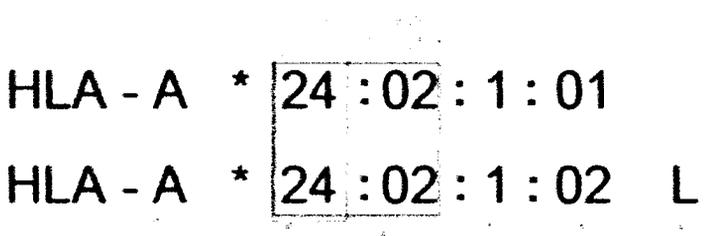
Annexe 3 : Schéma représentant une réaction de PCR



Annexe 4 : les principales associations dans les régions HLA de classe II et de classe I avec des maladies auto-immunes communes

Ière HLA de classe II		MALADIE AUTO-IMMUNE	Ière HLA de classe I	
Predomines	Protecteur		Predomines	Protecteur
		Spécificité de la réponse auto-immune		
DRB1*0301	DRB1*0701	Maladie de Crohn	B*0701	B*0702
DRB1*0401	DRB1*0201	La thyroïdite de Hashimoto	B*0701	B*0702
DRB1*0301	DRB1*0201	Myasthénie Gravis		
DRB1*0301	DRB1*0201	La maladie d'Addison		
DRB1*0301	DRB1*0201			
DRB1*0301	DRB1*0201			
DRB1*0301	DRB1*0201			
DRB1*0301	DRB1*0201	La polyarthrite rhumatoïde		
DRB1*0301	DRB1*0201			
DRB1*0301	DRB1*0201	Maladie cœliaque		
DRB1*0301	DRB1*0201			
DRB1*0301	DRB1*0201	Sclérose en plaques	B*0701	B*0702
DRB1*0301	DRB1*0201	Diabète de type 1	B*0701	B*0702
DRB1*0301	DRB1*0201		B*0701	B*0702
DRB1*0301	DRB1*0201		B*0701	B*0702
DRB1*0301	DRB1*0201	Le lupus systémique chronique		

Annexe 5 : nomenclature HLA 2010

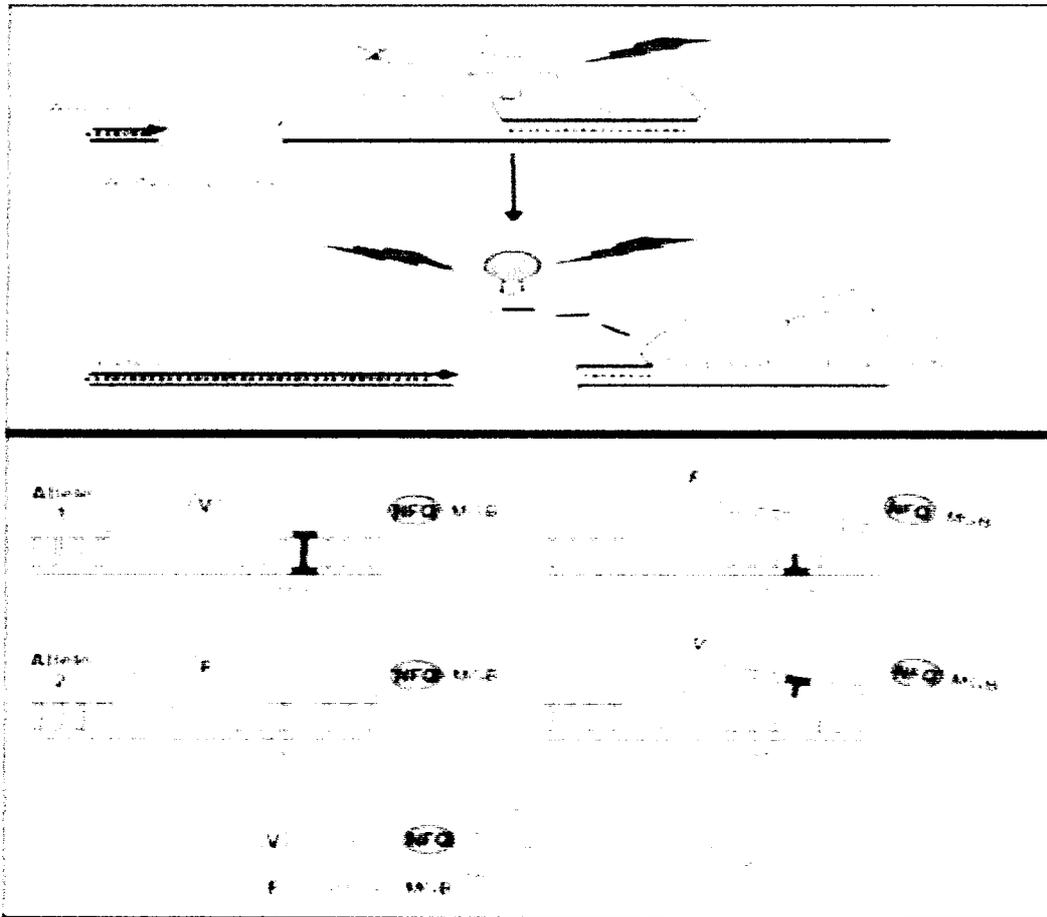


HLA - A * 24 : 02 : 1 : 01

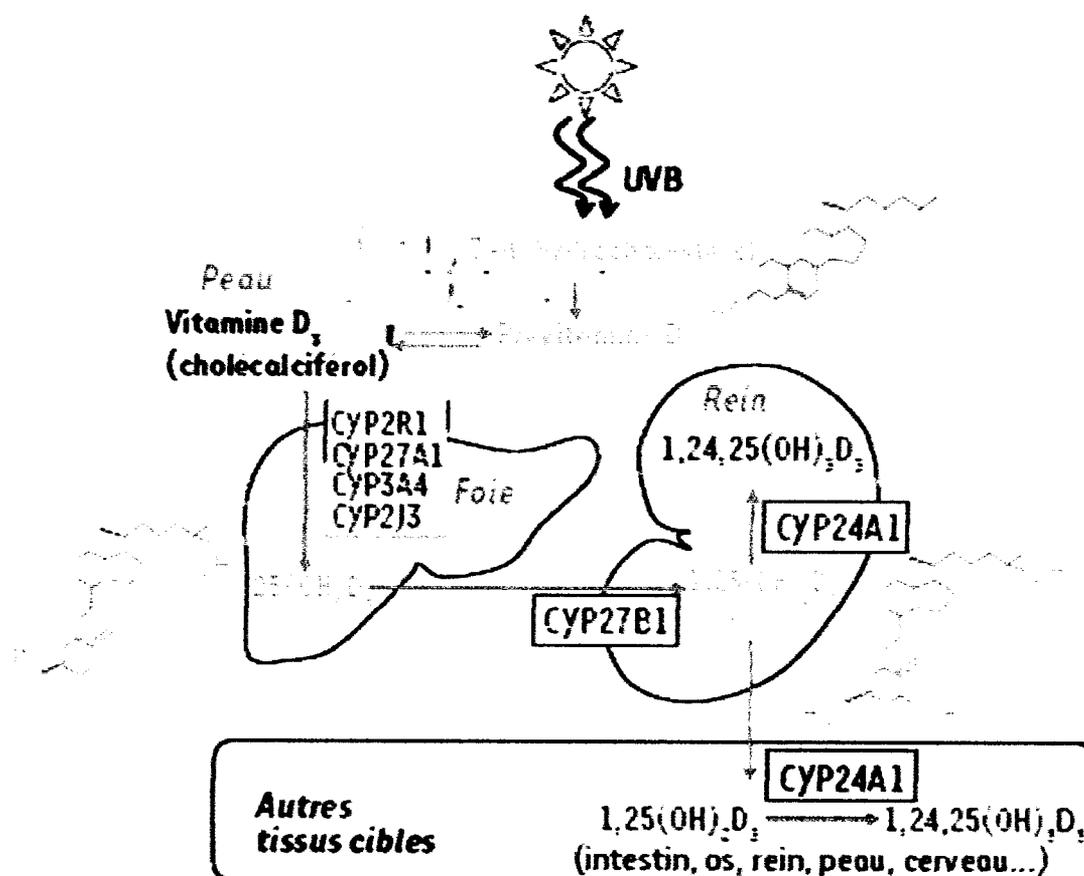
HLA - A * 24 : 02 : 1 : 02 L

Locus Groupe allélique correspondant à un gène A24 Allèle qui diffère des autres allèles par une mutation silencieuse Allèle qui diffère par une mutation silencieuse Polymorphisme allélique

Annexe 7 : Schéma explicatif du principe de la technologie TaqMan® (d'après le protocole TaqMan® SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems).



Annexe 8: Schéma du métabolisme de la vitamine D3



Dans la peau, le précurseur de la vitamine D3, le 7-déhydrocholestérol, est transformé en pré-vitamine D3 qui est secondairement isomérisée en vitamine D3 (ou cholécalférol). Dans le foie, la 25-hydroxyvitamine D3 ou 25(OH) D3 est synthétisée à partir de la vitamine D3 après action de CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4. Dans les tissus cibles, la 1 α -hydroxylase CYP27B1 synthétise la forme biologiquement active 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou 1,25(OH) 2D3. Son catabolisme (essentiellement dans le rein) est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1.

Tableau des AUTO-ANTICORPS ET MALADIES CORESPONDANTES (Dr Dayer
 (027) 603 48 40 ; Laboratoire d'immunologie (027) 603 48 42 ; 2007 = ICHV)

X. LES ANNEXES

MALADIES SYSTEMIQUES

Auto-anticorps

CONNECTIVITES

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE	Anti-Nucléosomes anti-dsDNA anti-Sm (rare)
LUPUS CUTANE SUBAIGU	Anti-SSA (Ro)
LUPUS INDUIT MEDICAMENTEUX	Anti-Histones
MALADIE DE SJOGREN	Anti-SSA / SSB (Ro/La)
SCLERODERMIE SYSTEMIQUE/CREST	Anti-Topoisomerase 1 (Scl70) / anti-centromère
DERMATOMYOSITE	Anti-Mi 2
POLYMYOSITE	Anti-tRNA synthetase (Jo1 PL7 PL12)SRP
POLYMYOSITE + SCLERODERMIE	Anti-PMScl Ku
SYNDROME DE SHARP (MCTD)	Anti-U1 RNP
SYNDROME ANTI-PHOSPHOLIPIDE	Anti- β 2 Glycoprotéine I Anti-cardiolipine IgG Lupus anticoagulant

VASCULARITES

MALADIE DE WEGENER	Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles cANCA Protéase 3 (PR3)
PERI-ARTERITE NOUEUSE MICROSCOPIQUE GLOMERULONEPHRITE	pANCA Myéloperoxidase (MPO)
SYNDROME DE CHURG-STRAUSS	cANCA Myéloperoxidase (MPO)

MALADIES DU TUBE DIGESTIF

Auto-anticorps

ESTOMAC

GASTRITE CHRONIQUE ATROPHIQUE	Anti-cellules pariétales (H ⁺ /K ⁺ ATPase)
ANEMIE DE BIERMER	Anti-facteur intrinsèque

FOIE

HEPATITE AUTOIMMUNE TYPE 1	Anti-muscle lisse (Actine), SLA (rare)
HEPATITE AUTOIMMUNE TYPE 2	Anti-LKM / anti-cytosol LC1 (Cytochrome P450, 2D6)
CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE	Anti-mitochondrie M2 (Pyruvate-Deshydrogénase)
CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE	pANCA - NANA

INTESTIN

MALADIE DE CROHN	ASCA Anti-pancréas exocrine
RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	NANA xANCA
MALADIE COELIAQUE	Anti-tissu Transglutaminase (TTG) IgA IgG

X. LES ANNEXES

MALADIES RENALES

Auto-anticorps

SYNDROME DE GOODPASTURE	Anti-membrane basale glomérulaire (Collagène IV)
GLOMERULONEPHRITE MICROANGIOPATHIQUE	pANCA, Myeloperoxydase (MPO)
MALADIE DE BERGER	Complexes IgA, Fibronectine

MALADIES ENDOCRINIENNES

Auto-anticorps

THYROIDITE DE HASHIMOTO	Anti-Thyreoperoxydase (TPO), Thyroglobuline (TG)
THYROTOXICOSE DE BASEDOW	Anti-recepteurs de la TSH (TRAB)
DIABETE INSULINO-DEPENDANT	Anti-Pancreas (îlots Langerhans, ICA) Glutamate-Decarboxylase 65 (GAD 2), Insuline IA-2
MALADIE D'ADDISON	Anti-cortico-surrénale (21-Hydroxylase)
MALADIE DE CUSHING	Anti-cellules ACTH
AMENORRHEE PRIMITIVE	Anti-cellules à prolactine
MENOPAUSE PRECOCE	Anti-cellules stéroïdes (20-22 Desmolase)
STERILITE	Anti-cellules germinales (Ovule, Zona pellucida)
NANISME HYPOPHYSAIRE	Anti-hormone de croissance

MALADIES DE LA PEAU

Auto-anticorps

PEMPHIGUS VULGAIRE	Anti-desmosome (Desmoglène 3)
PEMPHIGUS FOLIACE	Anti-desmosome (peau + muqueuse: Desmoglène 1)
PEMPHIGUS PARANEOPLASIQUE	Anti-desmosome (Desmoplakine)
DERMATOSE VESICULO-BULLEUSE A IgA	Anti-desmosome (Desmocollines 1 & 2)
PEMPHIGOIDE BULLEUSE	Membrane basale (Hémidesmosome: BP230, 180)
HERPES GESTATIONIS	Membrane basale (Hémidesmosome: BP 180)
PEMPHIGOIDE CICATRICIELLE	Membrane basale épidermique (BP230, 180)
EPIDERMOLYSE BULLEUSE, LUPUS BULLEUX	Membrane basale dermique (Collagène VII)