



HAL
open science

Actualités sur les auto-anticorps détectés dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes des animaux de compagnie

Delphine Obringer

► **To cite this version:**

Delphine Obringer. Actualités sur les auto-anticorps détectés dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes des animaux de compagnie. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04659932

HAL Id: dumas-04659932

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04659932v1>

Submitted on 23 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2024

**ACTUALITÉS SUR LES AUTOANTICORPS DÉTECTÉS
DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES SPÉCIFIQUES
D'ORGANES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 6 juin 2024

par

Delphine OBRINGER

sous la direction de
Delphine LE ROUX

JURY

Présidente du jury :	Mme Christelle MAUREY-GUÉNEC	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Delphine LE ROUX	Maître de Conférences HDR à l'EnvA
Examineur :	M. Maxime KURTZ	Ingénieur de recherche à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version Janvier 2024

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À la Présidente du Jury de cette thèse, Professeur Christelle MAUREY-GUÉNEC à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Sincères remerciements

À Madame Delphine LE ROUX, Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour son investissement, son soutien, sa patience et sa bienveillance tout au long de ce travail.

Sincères remerciements

À Monsieur Maxime KURTZ, Ingénieur de recherche à l'EnvA,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Sincères remerciements

À Madame Morgane CANONNE-GUIBERT, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté de participer à la relecture de ma thèse.

Sincères remerciements

Table des matières	
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction	13
Première partie : Maladies auto-immunes : système immunitaire et perte de tolérance	15
1) L'auto-immunité.....	15
A) « <i>Horror autotoxicus</i> » ou la découverte de l'auto-immunité	15
B) Définition de l'auto-immunité	15
C) Classification des maladies auto-immunes.....	16
2) Définition de la tolérance immunitaire et implication dans l'auto-immunité	16
A) Rappel sur les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité	17
a) Le CMH de classe I	17
b) Le CMH de classe II	18
c) Le CMH de classe III	19
B) La tolérance centrale	19
a) La tolérance centrale des lymphocytes T	19
b) La tolérance centrale des lymphocytes B	23
C) La tolérance périphérique.....	26
a) La tolérance périphérique des lymphocytes T	26
b) La tolérance périphérique des lymphocytes B	27
D) Le rôle des cellules régulatrices	27
a) Les lymphocytes T régulateurs.....	27
b) Les autres cellules régulatrices	29
3) La rupture de la tolérance : étiologie de l'auto-immunité	31
A) La base génétique de l'auto-immunité	31
a) Maladies auto-immunes et mutations	31
b) Les gènes du CMH jouent un rôle important dans la sensibilité aux maladies auto-immunes	33
B) L'influence de l'environnement dans l'auto-immunité.....	34

a) Les agents infectieux.....	34
b) Certains médicaments et toxines.....	35
c) La vitamine D	35
d) La libération d'auto-antigènes des sites immuno-privilegiés	36
4) Les mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes	36
A) Les autoanticorps	37
B) Les lymphocytes T auto-réactifs	38
Deuxième partie : Description de certaines maladies auto-immunes	
spécifiques d'organe dont les autoanticorps jouent un rôle	
diagnostique et/ou pathogénique chez les animaux domestiques .	39
1) La myasthénie grave	39
A) Rappels : la jonction neuromusculaire	39
a)Le neurone pré-synaptique.....	40
b)Synthèse de l'acétylcholine	40
c)Libération de l'acétylcholine.....	40
d)Récepteur à l'acétylcholine.....	40
e)Dans l'espace synaptique	41
f)Au niveau de la fibre musculaire	41
g)Action de l'acétylcholinestérase	41
B)Description de la myasthénie grave.....	41
a) Pathogenèse	42
b) Signes cliniques chez l'animal.....	43
C)Les différentes formes de myasthénie grave	43
a) La forme focale	43
b) La forme généralisée.....	43
c) La forme aiguë fulminante	43
d) Myasthénie grave non associée à un thymome.....	44
e) Myasthénie grave associée à un thymome.....	44
f) Myasthénie grave associée à l'administration de certains médicaments anti-thyroïdiens chez le chat.....	44
g) Myasthénie grave séronégative.....	44
D)Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de la myasthénie grave.....	45
a)Mise en évidence des autoanticorps par radio-immunoprécipitation.....	45
b) Mise en évidence des autoanticorps par méthode ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay	46

c) Dosage cellulaire des autoanticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine (<i>cell-based assay CBA</i>)	48
E) Pronostic	50
2) La thyroïdite auto-immune chez le chien	50
A) Description de la thyroïdite auto-immune	50
a) La thyroïdite auto-immune : une des causes d'hypothyroïdie	50
b) Pathogénèse	51
c) Les différents stades de la thyroïdite lymphocytaire	55
d) Les signes cliniques	56
B) Intérêts du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de la thyroïdite auto-immune	57
a) Méthodes de dosage	58
b) Intérêts du dosage des autoanticorps anti-thyroglobuline	60
c) Intérêts du dosage des autoanticorps anti-T3 et anti-T4	60
d) Intérêts du dosage des autoanticorps anti-peroxydase	61
C) Pronostic	61
3) Le pemphigus chez le chien, le chat et le cheval	62
A) Le pemphigus foliacé	63
a) Pathogénèse	63
b) Prévalence	65
c) Signes cliniques	65
d) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic du pemphigus foliacé	67
B) Le pemphigus vulgaire	70
a) Pathogénèse	70
b) Signes cliniques	71
c) Prévalence	72
d) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic du pemphigus vulgaire	73
4) Le diabète sucré d'origine auto-immune	74
A) Pathogénèse	74
B) Prévalence	75
a) Chez le chien	75
b) Chez le chat	76
C) Signes cliniques	77
D) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic du diabète sucré d'origine auto-immune	77
5) L'hypocorticisme primaire auto-immun chez le chien	78
A) Définition	78

B)Pathogénèse	79
C)Prévalence	80
a) Chez le chien	80
b) Chez le chat	81
D)Signes cliniques	81
E)Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de l'hypocorticisme primaire....	82
6) La myosite des muscles masticateurs chez le chien	83
A)Définition	83
B)Pathogénèse	83
C)Prévalence	84
D)Signes cliniques	85
E)Hypothèse sur l'origine des autoanticorps impliqués	85
F)Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de la myosite des muscles masticateurs	85
CONCLUSION	87
Liste des références bibliographiques	91

Liste des figures

Figure 1 : Structure du CMH de classe I, d'après Murphy and Weaver, 2017

Figure 2 : Structure du CMH de classe II, d'après Murphy and Weaver, 2017

Figure 3 : Structure du récepteur des lymphocytes T (TCR), d'après Murphy and Weaver, 2017

Figure 4 : Schéma de la recombinaison V(D)J du TCR par RAG1 et RAG2, d'après Mostoslavsky *et al.*, 2003

Figure 5 : La sélection thymique, d'après I. R. Tizard, 2023

Figure 6 : La tolérance centrale des lymphocytes B, d'après Murphy et Weaver, 2017

Figure 7 : Mise en évidence de l'importance des lymphocytes Treg dans l'auto-immunité, d'après Sakaguchi *et al.*, 2008

Figure 8 : Un exemple de mimétisme moléculaire : les anticorps contre les antigènes streptococciques réagissent de manière croisée avec les antigènes du tissu cardiaque, d'après Murphy et Weaver, 2017

Figure 9 : Schéma d'une immunoglobuline G, d'après Carnoy, 2023

Figure 10 : Représentation schématique de la jonction neuromusculaire, d'après Ouédraogo *et al.* 2011

Figure 11 : Schéma du récepteur nicotinique à l'acétylcholine, d'après Ouédraogo *et al.* 2011

Figure 12 : Mécanismes d'action des autoanticorps anti-RAC, d'après Eymard, 2009

Figure 13 : Technique de dosage radio-immunologique permettant la mise en évidence d'anticorps, d'après Doggui, 2018

Figure 14 : Dosage des anticorps par la méthode ELISA indirecte en puits, d'après Tizard 2017

Figure 15 : Détection des autoanticorps anti-récepteur à l'acétylcholine avec la méthode de dosage cellulaire, d'après Gastaldi *et al.* 2021

Figure 16 : Coupe histologique de thyroïde chez un patient atteint de thyroïdite auto-immune, d'après Shahid, 2009

Figure 17 : Coupe histologique de thyroïde chez un chien atteint de thyroïdite auto-immune, d'après I. R. Tizard, 2023

Figure 18 : Dosage des autoanticorps par immunofluorescence indirecte, d'après Tizard, 2017

Figure 19 : Représentation schématique d'un desmosome, d'après Ishida-Yamamoto *et al.*, 2018

Figure 20 : Photographies de lésions cutanées de chiens atteints de pemphigus foliacé, d'après Olivry, 2006

Figure 21 : Photographies de lésions cutanées de chats atteints de pemphigus foliacé, d'après Bizikova et Burrows, 2019

Figure 22 : Photographie de lésions cutanées chez un cheval atteint de pemphigus foliacé, d'après Olivry, 2006

Figure 23 : Mise en évidence par immunofluorescence directe de la présence d'autoanticorps épidermiques intercellulaires dans la couche granuleuse et épineuse chez un chien atteint de pemphigus foliacé, d'après Olivry, 2006

Figure 24 : Mise en évidence par immunohistochimie de la présence d'autoanticorps au niveau des jonctions intercellulaires des kératinocytes chez un patient humain atteint de pemphigus foliacé, d'après Zhang *et al.*, 2012

Figure 25 : Mise en évidence par immunofluorescence indirecte d'IgG sériques au niveau des kératinocytes superficiels et dans le cytoplasme des kératinocytes basaux et folliculaires avec comme substrat de la peau de souriceau nouveau-né, d'après Hogan *et al.*, 2002

Figure 26 : Photographies de lésions cutanées chez des chiens atteints de pemphigus vulgaire, d'après Tham *et al.*, 2020

Figure 27 : Photographies de lésions cutanées chez un chat atteint de pemphigus vulgaire, d'après Tham *et al.*, 2020

Figure 28 : Photographies de lésions cutanées chez un cheval atteint de pemphigus vulgaire, d'après Tham *et al.*, 2020

Figure 29 : Détection d'autoanticorps chez un chien atteint de pemphigus vulgaire par immunofluorescence indirecte, d'après Tham *et al.*, 2020

Figure 30 : Coupe histologique d'une glande surrénalienne d'un chien atteint d'hypoadrenocorticisme primaire, d'après Frank *et al.*, 2013

Figure 31 : Coupes histologiques de muscles masticateurs d'un chien atteint de myosite des muscles masticateurs, d'après Shelton, 2007

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de la myasthénie grave chez les chats et chiens, d'après Mignan *et al.* 2020

Tableau 2 : Prévalence des autoanticorps chez les chiens atteints d'hypothyroïdie, de thyroïdite lymphocytaire et chez les chiens euthyroïdiens, d'après Vigneux, 2009

Tableau 3 : Signes cliniques et leurs prévalences dans les cas d'hypothyroïdie chez le chien, d'après Mooney, 2011

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des différents tests utilisés dans le diagnostic de l'hypothyroïdie chez le chien, d'après Mooney, 2011

Tableau 5 : Races présentant un risque significativement réduit ou accru de développer un diabète sucré, d'après Nelson and Reusch, 2014

Tableau 6 : Signes cliniques et leurs prévalences respectives lors d'hypoadrénorticisme chez le chien, d'après Guzmán Ramos *et al.*, 2022

Liste des abréviations

AAI : anticorps anti-insuline

AATg : autoanticorps anti-thyroglobuline

Ac : anticorps

ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNc : acide désoxyribonucléique complémentaire

Ag : antigène

AIRE : auto-immune regulator

ALPS : auto-immune lymphoproliferative syndrome

APS1 : syndrome de polyendocrinopathie auto-immun de type 1

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

BAFF : B-cell activating factor

BCR : B-cell receptor

Breg : lymphocyte B régulateur

CASP10 : caspase 10

CBA : cell-based assay

CD : cellule dendritique

CLIP : Class II-associated invariant chain peptide

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CTLA-4 : protéine cytotoxique des lymphocytes T

DAMP : damage-associated molecular pattern

DLA : dog leukocyte antigen

DN : double négative

DSG 1 : desmogléine 1

DSG 3 : desmogléine 3

DP : double positive

EGFP : emerald green fluorescent protein

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay

FasL : ligand de Fas

FASLG : gènes codant pour le ligand de Fas

FLA : feline leukocyte antigene

FoxP3 : facteur de transcription Forkhead box P3

GAD65 : décarboxylase 65 de l'acide glutamique

HLA : human leukocyte antigen

HEK : human embryonic kidney

IA2 : antigène 2 associé à l'insulinome

Ig : immunoglobuline

IL-2 : interleukine 2

LADA : diabète auto-immun latent

LRP4 : low-density lipoprotein receptor-related protein 4

Lymphocyte Th : lymphocyte T helper

MG : myasthénie grave

MMM : myosite des muscles masticateurs

MUSK : muscle specific kinase

NK : cellules natural killer

P450c21 : enzyme P450 21-hydroxylase

P450c17 : enzyme P450 17-hydroxylase

P450scc : enzyme P450 de désagrégation de la chaîne latérale du cholestérol

PAMP : pathogen-associated molecular patterns

PD-1 : programmed cell-death 1

PF : pemphigus foliacé

pTreg : lymphocytes T régulateur périphérique

RACH : récepteur à l'acétylcholine

RE : réticulum endoplasmique

RIA : radioimmunoassay

SP : simple positive

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

T4t : thyroxine totale

T4l : thyroxine libre

TAP : transporteur associé au traitement de l'antigène

TCR : T-cell receptor

Teff : lymphocyte T effecteur

TGF β : facteur de croissance transformant β

TNF : tumor necrosis factor

Treg : lymphocyte T régulateur

TSH : thyroid stimulating hormon

tTreg : lymphocyte Treg thymique

ZnT8 : isoforme 8 du transporteur du zinc

Introduction

Le système immunitaire, grâce à de multiples mécanismes, permet la protection de l'organisme en éliminant de nombreux agents pathogènes. Or, dès la découverte de ces mécanismes, les scientifiques ont mis en évidence leur potentiel délétère s'ils étaient dirigés contre « le soi » (Silverstein, 2001).

Ainsi, le système immunitaire doit être capable de différencier les antigènes du « soi » des antigènes du « non-soi » afin de permettre une tolérance immunitaire, c'est-à-dire la capacité de l'organisme d'empêcher le système immunitaire de cibler les tissus normaux tout en mettant en place une réponse immunitaire efficace face à des agents pathogènes (Pan et al., 2008).

Pour cela, de nombreux mécanismes sont mis en place afin d'éliminer les potentiels lymphocytes et/ou autoanticorps auto-réactifs, c'est-à-dire dirigés contre le « soi ». Lorsque ces derniers sont altérés, des lymphocytes auto-réactifs et/ou des autoanticorps peuvent être produits et provoquer de nombreuses lésions tissulaires : c'est l'auto-immunité (Murphy et Weaver, 2017).

Il existe deux grands mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes : la production d'autoanticorps et la production de lymphocytes T auto-réactifs. Ces deux mécanismes peuvent être associés (Wang *et al.*, 2015).

Une des classifications des maladies auto-immunes consiste à distinguer les maladies auto-immunes spécifiques d'organe des maladies auto-immunes systémiques. La première catégorie regroupe l'ensemble des maladies auto-immunes dont les autoanticorps et/ou les lymphocytes sont dirigés contre des auto-antigènes spécifiques d'un tissu, tandis que la deuxième catégorie rassemble les maladies auto-immunes dont les auto-antigènes sont retrouvés dans plusieurs tissus de l'organisme (Wang *et al.*, 2015).

Plus d'une centaine de maladies auto-immunes sont actuellement décrites chez les animaux (Wang et al., 2015). Certaines maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, comme l'anémie hémolytique à médiation immune par exemple, sont maintenant bien décrites. Ce manuscrit présentera ainsi quelques maladies auto-immunes spécifiques d'organe du chien, du chat et du cheval pour lesquelles l'étude des autoanticorps présente un intérêt notable, qu'il soit diagnostique, pathogénique ou encore au stade de recherche.

Pour cela, la première partie rappellera la définition de la tolérance immunitaire ainsi que les différents mécanismes qui y contribuent. Ensuite, toujours dans cette première partie, les différentes étiologies de l'auto-immunité à l'origine d'une rupture de la tolérance immunitaire seront décrites ainsi que les différents mécanismes lésionnels.

La deuxième partie présentera plusieurs maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Tout d'abord, la myasthénie grave, maladie auto-immune dont les autoanticorps ont été bien identifiés, tant chez l'homme que chez les carnivores domestiques, et dont le dosage est indispensable au diagnostic (Mignan *et al.*, 2020). La thyroïdite auto-immune, étant la maladie auto-immune endocrinienne la plus fréquente chez le chien et dont le dosage des autoanticorps peut être réalisé en laboratoire à des fins diagnostiques sera également présentée (Gershwin, 2018). Le pemphigus foliacé et le pemphigus vulgaires sont deux maladies auto-immunes décrites chez les animaux depuis une trentaine d'années et assez

similaires aux formes retrouvées chez l'homme, chez qui les autoanticorps sont bien identifiés. Ainsi, ces deux maladies auto-immunes cutanées seront abordées (Olivry, 2006). Le diabète sucré, chez l'homme comme chez l'animal peut avoir une origine auto-immune. Chez l'homme, cette forme est appelée diabète sucré de type 1 et des autoanticorps ont été identifiés. La prévalence du diabète sucré chez le chien étant comprise entre 1/100 et 1/500 et la majorité des cas étant d'origine auto-immune, une partie sera consacrée à la description du diabète sucré auto-immun dans cette espèce (Nelson et Reusch, 2014). Les autoanticorps anti-antigènes surrénaliens sont utilisés chez l'homme afin de diagnostiquer un hypocorticisme auto-immun. Cette maladie étant également rapportée chez le chien, une partie permettra de réaliser une synthèse des connaissances actuelles sur les autoanticorps dans cette maladie (Betterle *et al.*, 2019). Enfin, la myosite des muscles masticateurs est une maladie auto-immune rapportée chez le chien et dont les autoanticorps sont bien identifiés et utilisés à des fins diagnostiques, c'est pourquoi cette maladie fera l'objet d'une présentation dans ce manuscrit (Melmed *et al.*, 2004). Ces maladies seront décrites chez les espèces domestiques chez qui les autoanticorps ont été étudiés. Dans chacune de ces maladies, les autoanticorps retrouvés, leur pathogenèse, leur méthode de dosage et leur intérêt diagnostique sera discuté.

Première partie : Maladies auto-immunes : système immunitaire et perte de tolérance

1) L'auto-immunité

A) « *Horror autotoxicus* » ou la découverte de l'auto-immunité

Le système immunitaire possède des mécanismes très puissants capables d'éliminer une grande diversité d'agents pathogènes. Dès le début de l'étude de l'immunité, il a été établi que ces mécanismes pouvaient, s'ils étaient retournés contre l'hôte, provoquer de graves lésions tissulaires. C'est à la fin des années 1800 que Paul Ehrlich évoque pour la première fois « *Horror Autotoxicus* ». Il décrit ainsi que la réponse auto-immune ressemble à une réaction immunitaire normale dirigée contre un pathogène à la différence que celle-ci est dirigée contre ses propres antigènes, des auto-antigènes. Cette réponse génère des anticorps, appelés autoanticorps, dirigés contre un antigène du soi (Silverstein, 2001).

Cette découverte de la présence d'autoanticorps est approfondie par les scientifiques de l'époque. En 1957, Frank Burnet et David Talmage proposent la théorie de la sélection clonale. Selon eux, des cellules particulières, les lymphocytes, créent une molécule d'anticorps unique qui est déterminée avant que ce dernier ne rencontre un antigène (Ag). Cette théorie sera confirmée par la suite. En effet, c'est la reconnaissance de l'antigène (Ag) qui permet d'activer le lymphocyte correspondant, provoquant ainsi la prolifération de clones capables de produire des anticorps adaptés (Ahsan, 2023).

Les nombreuses recherches réalisées par la suite ont permis de définir l'auto-immunité telle qu'elle est connue aujourd'hui.

B) Définition de l'auto-immunité

Au cours du développement des lymphocytes dans les organes lymphoïdes primaires, les réarrangements géniques sont réalisés de façon aléatoire, d'où le risque de générer des lymphocytes ayant une affinité pour les antigènes du soi. De tels lymphocytes sont normalement éliminés ou contrôlés par différents mécanismes qui seront détaillés plus loin dans ce manuscrit. Ces mécanismes permettent d'empêcher le système immunitaire de s'attaquer aux tissus normaux de l'organisme : c'est la tolérance immunitaire. L'auto-immunité correspond à un arrêt ou à des erreurs dans ces mécanismes de tolérance immunitaire et ainsi à la production par le système immunitaire adaptatif de l'hôte d'effecteurs cellulaires, les lymphocytes T, et/ou d'anticorps dirigés spécifiquement contre ses propres antigènes. Pour comprendre la perte de tolérance immune, il est utile de rappeler les mécanismes physiologiques à l'origine de la tolérance immunitaire et comment ils peuvent échouer, pouvant ainsi provoquer des maladies auto-immunes. Toutes ces étapes seront détaillées plus tard dans ce manuscrit (Murphy et Weaver, 2017).

C) Classification des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont généralement classées en deux catégories : les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, pour lesquelles les autoanticorps et/ou les lymphocytes reconnaissent des auto-antigènes localisés dans un tissu spécifique, et les maladies auto-immunes systémiques dont les auto-antigènes sont retrouvés dans divers tissus.

Dans les deux types de maladies auto-immunes, la maladie a tendance à devenir chronique car, la plupart du temps, les auto-antigènes persistent dans l'organisme. Certaines maladies auto-immunes sont dominées par une pathogénie particulière, la présence d'autoanticorps ou de lymphocytes T auto-réactifs, mais, souvent, les deux mécanismes sont associés (Wang *et al.*, 2015).

Avant de détailler certaines de ces maladies auto-immunes, la définition de la tolérance immunitaire ainsi que les mécanismes de perte de cette tolérance sont détaillés ci-dessous.

2) Définition de la tolérance immunitaire et implication dans l'auto-immunité

Le système immunitaire fait face à un enjeu capital : il doit pouvoir faire la distinction entre les antigènes du « soi » et ceux du « non-soi », afin de pouvoir maintenir une tolérance aux antigènes du « soi » tout en étant capable d'organiser des réponses immunitaires efficaces contre les agents pathogènes et les cellules malignes. Face à cet enjeu, de nombreux mécanismes sont mis en place (Pan *et al.*, 2008).

Ces mécanismes de protection contre l'auto-immunité sont constitués de multiples étapes qui, additionnées, assurent une protection de l'organisme contre celle-ci, tout en permettant une réponse immune efficace en présence de pathogènes : c'est la tolérance immunitaire. Elle est possible car la plupart des lymphocytes T et B immatures qui expriment des récepteurs pour les auto-antigènes sont éliminés respectivement dans le thymus et la moelle osseuse, avant qu'ils ne puissent se développer en lymphocytes fonctionnels. Cette élimination est à l'origine de la tolérance centrale. Malgré une sélection rigoureuse dans les organes lymphoïdes primaires, certains lymphocytes auto-réactifs quittent ces organes lymphoïdes primaires car certains d'entre eux présentent un certain intérêt pour la réponse immunitaire. Afin d'éviter toute activation non désirée de ces lymphocytes auto-réactifs, d'autres mécanismes de régulation sont présents dans les tissus : c'est la tolérance périphérique (I. Tizard, 2023).

En 1958, Jean Dausset découvre les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et leur importance dans les mécanismes de rejet de greffe. Plus tard, d'autres études ont démontré leur importance dans le processus de sélection des lymphocytes dans le thymus afin de limiter la sortie de potentiels lymphocytes auto-réactifs (I. Tizard, 2023).

Avant de définir et de décrire la tolérance immunitaire, il est utile de rappeler les notions de complexe majeur d'histocompatibilité.

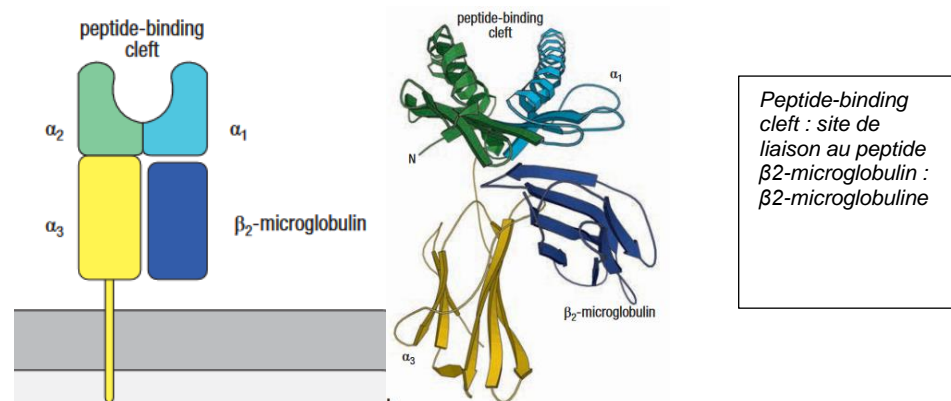
A) Rappel sur les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité

Les molécules du CMH de classe I et II présentent respectivement des fragments de protéines aux lymphocytes T CD8+ et CD4+. Ces molécules jouent un rôle clé dans l'immunité à médiation cellulaire et sont apparues en même temps que le système immunitaire adaptatif, soit il y a environ 500 millions d'années. Leurs structures ainsi que leurs fonctions sont détaillées ci-dessous (Rock *et al.*, 2016).

a) Le CMH de classe I

Comme présentées dans la figure 1 ci-dessous, les molécules du CMH de classe I sont constituées de deux chaînes polypeptidiques liées de manière non covalente, la chaîne alpha constituée de trois sous-unités, α_1 , α_2 et α_3 , et la chaîne β . Seule la chaîne α est transmembranaire. Les domaines α_1 et α_2 sont repliés et forment le site de liaison aux peptides du CMH de classe I (Rock *et al.*, 2016).

Figure 1 : Structure du CMH de classe I, d'après Murphy and Weaver, 2017

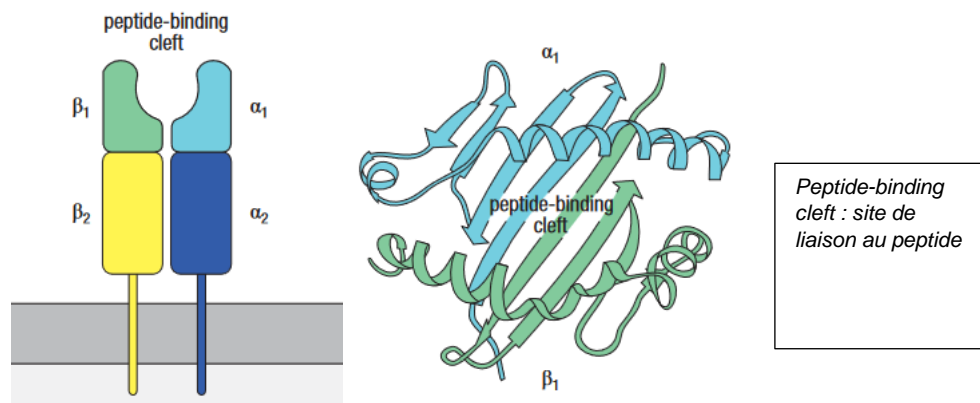


Les molécules du CMH I présentent des peptides endogènes, c'est-à-dire issus des protéines synthétisées par les cellules. Dans les cellules saines, tous ces peptides sont des protéines autologues auxquelles les lymphocytes T CD8+ sont tolérants. Cependant, lorsque les cellules expriment des séquences mutantes (par exemple lors de cancer), des gènes microbiens (par exemple lors d'infections virales) ou des gènes polymorphes étrangers (par exemple lors de greffes), ces peptides antigéniques du "non-soi" sont inclus dans le peptidome présenté, ce qui permet aux lymphocytes T CD8+ de détecter et de détruire ces cellules anormales (Rock *et al.*, 2016)

b) Le CMH de classe II

Les molécules du CMH II diffèrent des molécules du CMH I, tant dans leur structure que dans leur fonction. Ainsi, la structure du CMH de classe II diffère de celle du CMH de classe I. Comme présenté dans la figure 2, le CMH II est constitué de deux chaînes transmembranaires α et β , chacune composées de deux domaines, α_1 et α_2 , β_1 et β_2 , formant *in fine* le site de liaison au peptide (Rock *et al.*, 2016).

Figure 2 : Structure du CMH de classe II, d'après Murphy and Weaver, 2017



A l'inverse du CMH I qui est exprimé de façon ubiquitaire, les molécules du CMH II sont exprimées sur les cellules immunitaires particulières appelées « cellules présentatrices d'antigène » (CPA), telles que les lymphocytes B, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Parfois, dans des conditions particulières inflammatoires, suite à des signaux particuliers, les cellules épithéliales peuvent aussi se mettre à exprimer le CMH II. Les molécules du CMH II présentes sur les CPA présentent des antigènes aux lymphocytes T CD4+ naïfs pour les activer. Il s'agit d'une fonction critique, comme en témoignent les patients humains présentant des déficits d'expression du CMH de classe II (Rock *et al.*, 2016). En effet, ces patients atteints du « syndrome des lymphocytes nus » sont extrêmement sensibles aux infections par divers micro-organismes (Shrestha *et al.*, 2012).

La nature des peptides présentés ainsi que le mécanisme de présentation des antigènes du CMH II diffèrent du CMH I. Le CMH de classe II présente des fragments de peptides généralement plus grands que ceux présentés par le CMH de classe I, car le site de liaison des peptides du CMH de classe II est ouvert, ce qui permet aux peptides de s'étendre hors de ce site. Les peptides associés au CMH de classe II proviennent de protéines extracellulaires et d'autoprotéines dégradées par la voie endosomale. Pendant leur assemblage dans le réticulum endoplasmique, les molécules de CMH II s'associent avec la chaîne invariante Ii, qui agit comme un pseudo-peptide en remplissant le sillon de liaison des peptides du CMH de classe II et qui oriente en plus les molécules de CMH II dans la voie endosomale grâce à son motif dileucine cytosolique. Les molécules du CMH II rencontrent alors des fragments antigéniques générés par les protéases résidentes. Pour que ces peptides puissent se lier aux molécules du CMH II, la chaîne invariante Ii doit être dégradée par des

protéases, en particulier les cathepsines L et S. Cela laisse un fragment de chaîne invariante (appelé CLIP) inaccessible aux protéases et restant dans le site de liaison des peptides des molécules du CMH II. Ce fragment CLIP doit être échangé contre des peptides de plus grande affinité à l'aide d'une protéine chaperon appelée DM. La structure de DM en association avec le CMH-II révèle que DM ouvre localement le site pour libérer des peptides de faible affinité tels que CLIP. Les fragments peptidiques appropriés sont alors fixés dans le site de liaison aux peptides du CMH de classe II. Les molécules de CMH II migrent ensuite vers la membrane plasmique, soit par transport vésiculaire, soit via des tubules (Rock *et al.*, 2016).

c) Le CMH de classe III

Les gènes de la région du CMH de classe III codent pour des protéines aux fonctions diverses. Certains sont importants pour l'immunité innée, comme les gènes des composants C4 et C2 du complément. Ils comprennent également des gènes codant pour le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), plusieurs lymphotoxines et certains récepteurs des cellules tueuses naturelles (NK). Ils ne semblent pas être directement associés à la susceptibilité à l'auto-immunité (I. R. Tizard, 2023).

B) La tolérance centrale

a) La tolérance centrale des lymphocytes T

Avant d'évoquer la mise en place de la tolérance centrale des lymphocytes T, il est utile de rappeler les grandes étapes de leur synthèse.

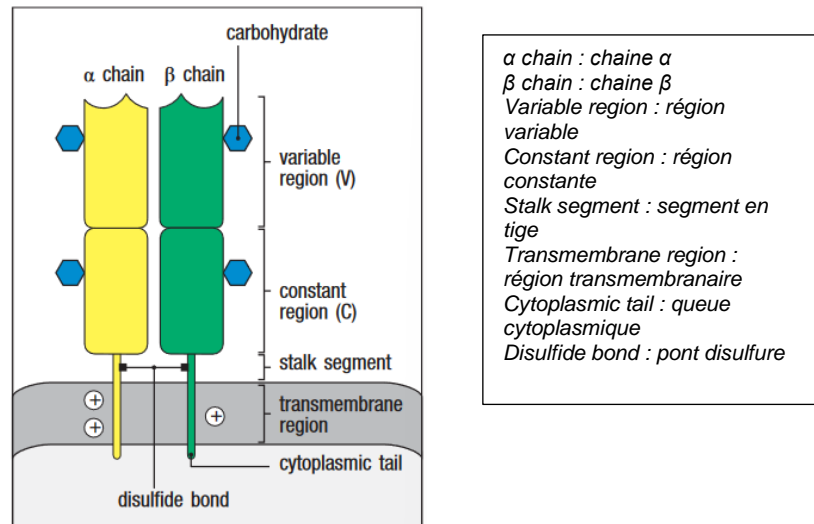
a.1) La synthèse des lymphocytes T

Les lymphocytes T se développent à partir d'une cellule progénitrice lymphoïde de la moelle osseuse qui donne également naissance aux lymphocytes B. Certains de ces progéniteurs quittent la moelle osseuse et migrent vers le thymus. Dans le thymus, la cellule progénitrice reçoit un signal des cellules épithéliales thymiques qui est transduit par un récepteur appelé Notch1 pour activer des gènes spécifiques et permettre ainsi au précurseur de s'engager dans la lignée des lymphocytes T plutôt que dans celle des lymphocytes B. Les précurseurs des lymphocytes T qui arrivent dans le thymus en provenance de la moelle osseuse, appelés thymocytes, y passent jusqu'à une semaine à se différencier avant d'entrer dans une phase de prolifération intense (Murphy et Weaver, 2017).

Les molécules du CMH, comme décrites précédemment, présentent des peptides aux lymphocytes T. Cette reconnaissance des peptides est possible car les lymphocytes T portent des récepteurs à antigènes à leur surface, les T-cell receptor (TCR) (Figure 3). Chaque TCR est composé d'une chaîne transmembranaire α (TCR α) et d'une chaîne transmembranaire β (TCR β) (Murphy et Weaver, 2017). Il existe également des lymphocytes possédant un TCR avec deux chaînes γ et δ mais ils sont minoritaires. Ainsi, chez la souris, les lymphocytes

retrouvés sans la circulation périphérique exprimant un TCR α/β représentent plus de 90% des lymphocytes contre moins de 10% pour les lymphocytes exprimant un TCR γ/δ (Kaufmann, 1996). Chaque chaîne de l'hétérodimère α/β est composée de deux domaines d'immunoglobuline, un domaine variable (V) et un domaine constant (C). Chaque domaine est lié à un glucide. Les deux chaînes sont reliées par un pont disulfure (Murphy et Weaver, 2017).

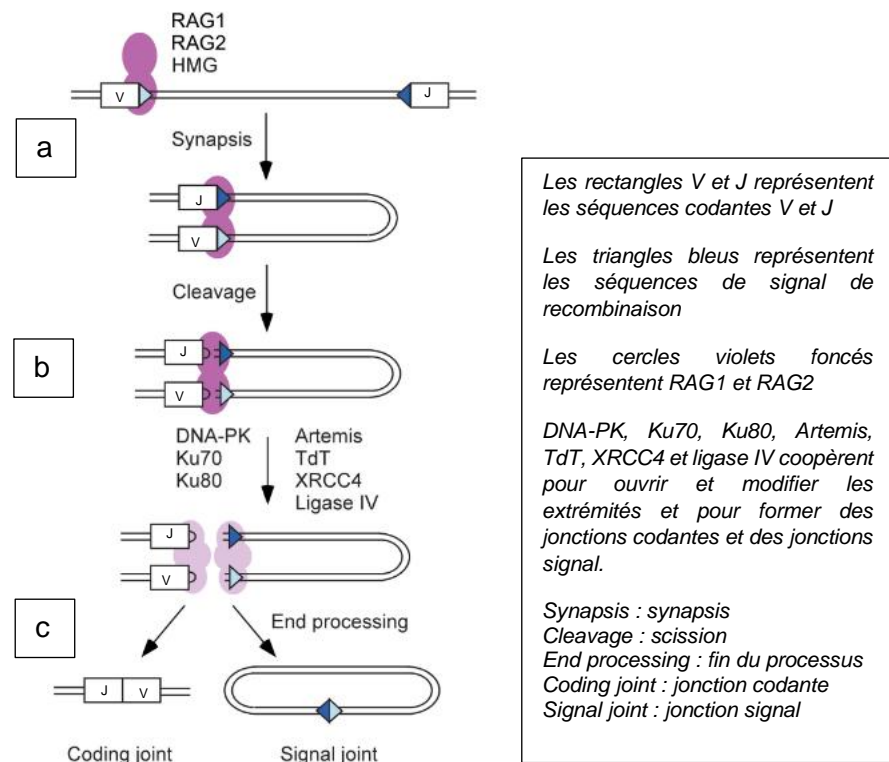
Figure 3 : Structure du récepteur des lymphocytes T (TCR), d'après Murphy and Weaver, 2017



Afin de produire un large répertoire de TCR permettant aux lymphocytes T de reconnaître un grand nombre d'antigènes différents, les gènes codant pour les chaînes du TCR subissent un réarrangement dans le thymus (Kraegel, 2009).

Le locus du TCR α est composé de segments V (variable) et J (jonction). Le locus du TCR β est composé de segments V, D (diversité) et J. Les gènes du TCR sont assemblés de manière aléatoire par recombinaison V(D)J, un processus de recombinaison spécifique dirigé par la recombinaison spécifique aux cellules lymphoïdes (RAG, composée de deux isoformes RAG1 et RAG2) et par des protéines de réparation de l'ADN exprimées de manière ubiquitaire, le tout schématisé dans la figure 4. Les protéines RAG se lient à l'ADN (Figure 4, a) et créent des ruptures double brin au niveau de séquences spécifiques, les séquences de signal de recombinaison, qui encadrent les segments V, D, J (Figure 4, b). Les segments des gènes V, D et J sont réarrangés aléatoirement puis unis par des protéines de réparation de l'ADN, formant ainsi une jonction codante. Le fragment non codant formé est appelé jonction signal (Figure 4, c). Cette recombinaison V(D)J donne naissance à un répertoire large et diversifié de TCR différents (Kraegel, 2009).

Figure 4 : Schéma de la recombinaison V(D)J du TCR par RAG1 et RAG2, d'après Mostoslavsky *et al.*, 2003



Après leur synthèse, les lymphocytes T subissent une double sélection thymique permettant la mise en place de la tolérance centrale.

a.2) La double sélection thymique ou la mise en place de la tolérance centrale

La tolérance centrale des lymphocytes T est obtenue par une sélection positive dans le cortex du thymus puis par une sélection négative des thymocytes dans la médulla. En effet, le développement des thymocytes dans le thymus est finement régulé pour éviter la production de lymphocytes T non fonctionnels ou auto-réactifs (I. R. Tizard, 2023).

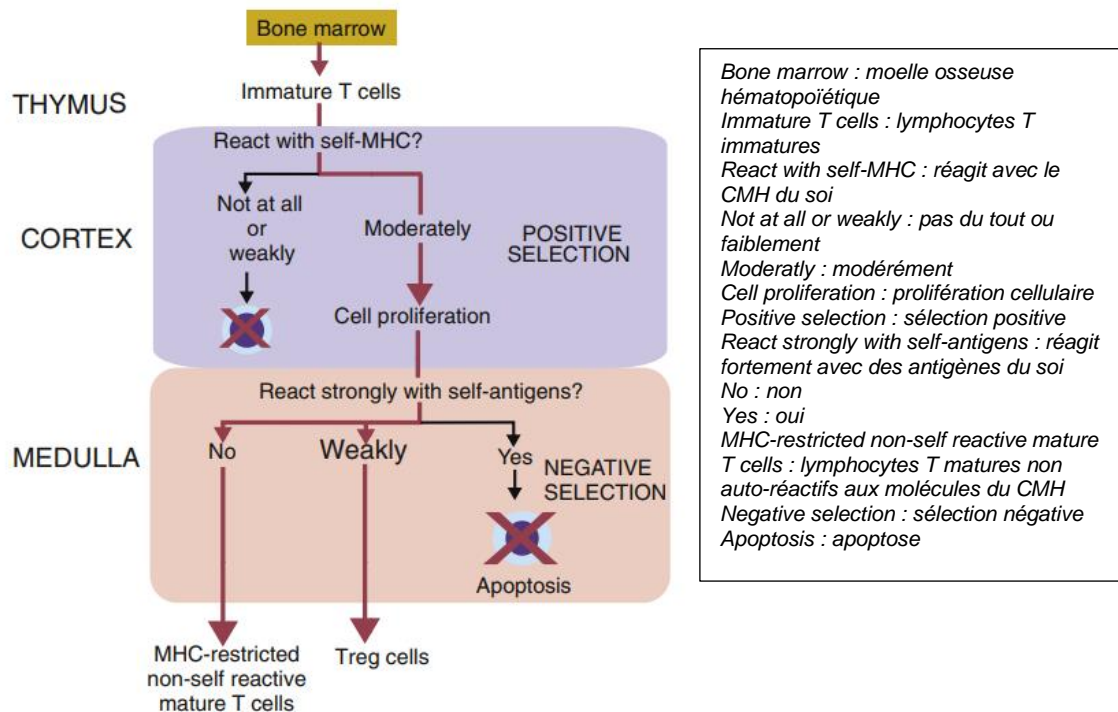
Les cellules progénitrices de la moelle osseuse arrivant dans le thymus n'expriment pas les molécules CD4 et CD8. Elles sont dites « doubles négatives » (DN) CD4-/CD8-. Elles subissent ensuite un processus appelé β -sélection permettant la survie des lymphocytes T possédant un TCR fonctionnel. En effet, les lymphocytes T ne possédant pas de TCR fonctionnel et ne pouvant donc se lier à aucun antigène, meurent par apoptose. Les cellules DN qui ont passé cette sélection β deviennent ensuite CD4+ et CD8+, appelées doubles positives (DP). Elles peuvent maintenant subir la sélection positive (I. R. Tizard, 2023).

La sélection thymique positive consiste à sélectionner les lymphocytes T capables de se lier aux peptides du soi portés par le CMH, au niveau des cellules épithéliales du thymus. Les lymphocytes T incapables de s'y lier, ou de façon faible, ne peuvent donc pas reconnaître le soi et meurent par apoptose. Les lymphocytes T capables de reconnaître le soi entrent en prolifération (Figure 5, encadré violet) (I. R. Tizard, 2023).

Ensuite, ces lymphocytes DP CD4+/CD8+ se transforment en lymphocytes T simple positif (SP) : CD4+/CD8- ou CD4-/CD8+ (I. R. Tizard, 2023).

La sélection négative, aussi appelée délétion clonale, a lieu aux étapes DP et SP. Les cellules épithéliales thymiques médullaires, les fibroblastes et les cellules dendritiques présentent aux thymocytes une gamme vaste et variée d'auto-antigènes liés au CMH. Les thymocytes qui se lient avec une forte affinité aux peptides du soi portés par le CMH meurent par apoptose. En effet, le TCR déclenche la production de BIM, une protéine pro-apoptotique qui va neutraliser les anti-apoptotiques telles que Bcl-2, et entraîner la mort du lymphocyte (Kim *et al.*, 2021). Les thymocytes capables de se lier aux auto-antigènes avec une affinité faible deviendront des lymphocytes T régulateurs (Figure 5, encadré orange). Ainsi, les lymphocytes T libérés dans la circulation sont ceux capables de reconnaître les antigènes présentés par le CMH et ne sont pas auto-réactifs (I. R. Tizard, 2023).

Figure 5 : La sélection thymique, d'après I. R. Tizard, 2023



Les données de bibliographie historiques admettaient que beaucoup d'autoantigènes n'étaient pas exprimés dans le thymus ou dans la moelle osseuse hématopoïétique et, qu'ainsi, les mécanismes de tolérance périphériques étaient les seuls à pouvoir générer une tolérance vis-à-vis de ces antigènes. Bien que tous les mécanismes ne soient pas encore clairement compris, il est maintenant établi que beaucoup d'antigènes spécifiques de tissus sont présents dans le thymus, soit portés par des cellules épithéliales dans la médulla du thymus, soit par un sous-ensemble de cellules dendritiques CD8α+. Une tolérance contre ces antigènes est donc générée au niveau central (Murphy et Weaver, 2017).

En effet, le thymus exprime de nombreux gènes, et donc des protéines du soi, communs à toutes les cellules mais il n'est pas évident de déterminer comment des antigènes

spécifiques de tissus spécialisés, comme par exemple des antigènes exprimés au niveau de la rétine ou de l'ovaire, peuvent être exprimés au niveau du thymus (Murphy et Weaver, 2017).

Les mécanismes à l'origine de cette présentation ectopique de gènes périphériques ne sont pas encore tous compris, mais la découverte du facteur AIRE (**r**égulateur **a**uto-**i**mmun) a permis une avancée majeure dans la compréhension de ces derniers. En effet, ce facteur de transcription est responsable de l'expression de la plupart des gènes dans le thymus, permettant l'expression d'antigènes spécifiques de tissus et donc une sélection négative des lymphocytes immatures reconnaissant ces derniers (Murphy et Weaver, 2017). AIRE n'est pas un facteur de transcription classique puisqu'il ne se lie pas directement à l'ADN. Il se lie aux histones de la chromatine à proximité des gènes cibles et, en activant l'ARN polymérase, il favorise la transcription des gènes. Ainsi, AIRE agit comme un « super intensificateur » et favorise l'expression de milliers de protéines différentes, qui sont normalement limitées à d'autres tissus corporels et types de cellules, dans le thymus (Perniola, 2018).

Les mécanismes décrits ci-dessus permettent ainsi la mise en place de la tolérance centrale des lymphocytes T. Les lymphocytes B sont également soumis à des mécanismes de mise en place d'une tolérance centrale.

b) La tolérance centrale des lymphocytes B

Avant d'évoquer la mise en place de la tolérance centrale des lymphocytes B, il est utile de rappeler les grandes étapes de leur synthèse

b.1) La synthèse des lymphocytes B

Les cellules de la lignée lymphoïde, lymphocytes B, lymphocytes T et cellules lymphoïdes innées, dérivent toutes de cellules progénitrices lymphoïdes communes, qui dérivent elles-mêmes des cellules souches hématopoïétiques multipotentes qui donnent naissance à toutes les cellules sanguines. Le développement de la cellule souche précurseur en cellules destinées à devenir des lymphocytes B ou T suit les principes de base de la différenciation cellulaire. Les propriétés essentielles à la fonction de la cellule mature sont progressivement acquises, parallèlement à la perte des propriétés plus caractéristiques de la cellule immature. Dans le cas du développement des lymphocytes, les cellules s'engagent d'abord dans la lignée lymphoïde, par opposition à la lignée myéloïde, puis dans la lignée des lymphocytes B ou des lymphocytes T (Murphy et Weaver, 2017).

Le développement des lymphocytes B se déroule de manière ordonnée et est régulé par des programmes génétiques intrinsèques et par des signaux externes tels que les cytokines présentes dans les micro-environnements spécialisés du foie fœtal et de la moelle osseuse (Wang *et al.*, 2020).

Comme les lymphocytes T, les lymphocytes B possèdent un récepteur à l'antigène à leur surface, appelé BCR pour « B-cell receptor ». Le BCR est formé des mêmes gènes qui codent pour les anticorps, une classe de protéines aussi appelées immunoglobulines. Pour rappel, lorsqu'un antigène se lie au BCR, le lymphocyte B se multiplie et se différencie en

plasmocyte, correspondant à la forme active des lymphocytes B. Les plasmocytes sécrètent des anticorps dirigés contre l'antigène reconnu par le BCR. Le large répertoire de BCR généré permet de cibler un maximum de pathogènes différents (Murphy et Weaver, 2017).

Le développement des lymphocytes B dans la moelle osseuse s'accompagne de réarrangements du gène de l'immunoglobuline (Ig) et génère un ensemble diversifié de lymphocytes B immatures et donc un répertoire diversifié d'anticorps (Wang *et al.*, 2020).

b.2) Réarrangements du gène de l'immunoglobuline (Ig)

Une immunoglobuline est composée de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques (κ ou λ), constituées de régions variables (V) et constantes (C) liées par des ponts disulfures. Le locus de l'immunoglobuline est ainsi composé de segments V (variable) D (diversité) et J (jonction) (Wang *et al.*, 2020).

Comme pour le TCR, le gène de l'immunoglobuline subit des réarrangements appelés recombinaison V(D)J. Ainsi, les exons V des chaînes lourdes d'Ig sont générés par des réarrangements de segments de gènes variables (V), de diversité (D) et de jonction (J), tandis que les exons V des chaînes légères d'Ig sont générés par réarrangement des segments de gènes V et J mais pas de segments D. Le mécanisme est similaire à celui de la recombinaison V(D)J des TCR et met en jeu les recombinases spécifiques aux lymphoïdes RAG1 et RAG2. La recombinaison V(D)J, assure ainsi une juxtaposition physique et permanente des segments du gène de l'Ig au niveau de l'ADN, ce qui aboutit un répertoire large et diversifié de protéines d'Ig (Wang *et al.*, 2020).

Les régions constantes (C) des chaînes lourdes et légères des anticorps ne sont pas formées par le réarrangement de segments de gènes plus petits (Wang *et al.*, 2020).

En raison de cette structure et de cette recombinaison V(D)J, les lymphocytes B peuvent générer environ 10^{11} récepteurs de lymphocytes B ou anticorps différents (Nussenzweig et Alt, 2004).

b.3) Mise en place de la tolérance centrale des lymphocytes B

Il existe plusieurs mécanismes de tolérance centrale des lymphocytes B : la délétion clonale, l'édition des récepteurs et l'anergie. Ainsi, dans la moelle osseuse, plusieurs scénarios sont possibles (Murphy et Weaver, 2017).

Le premier correspond à un lymphocyte B immature qui ne rencontre pas d'antigène. Ce dernier peut entamer sa migration périphérique et devenir un lymphocyte B mature (Figure 6, encadré 1) (Murphy et Weaver, 2017).

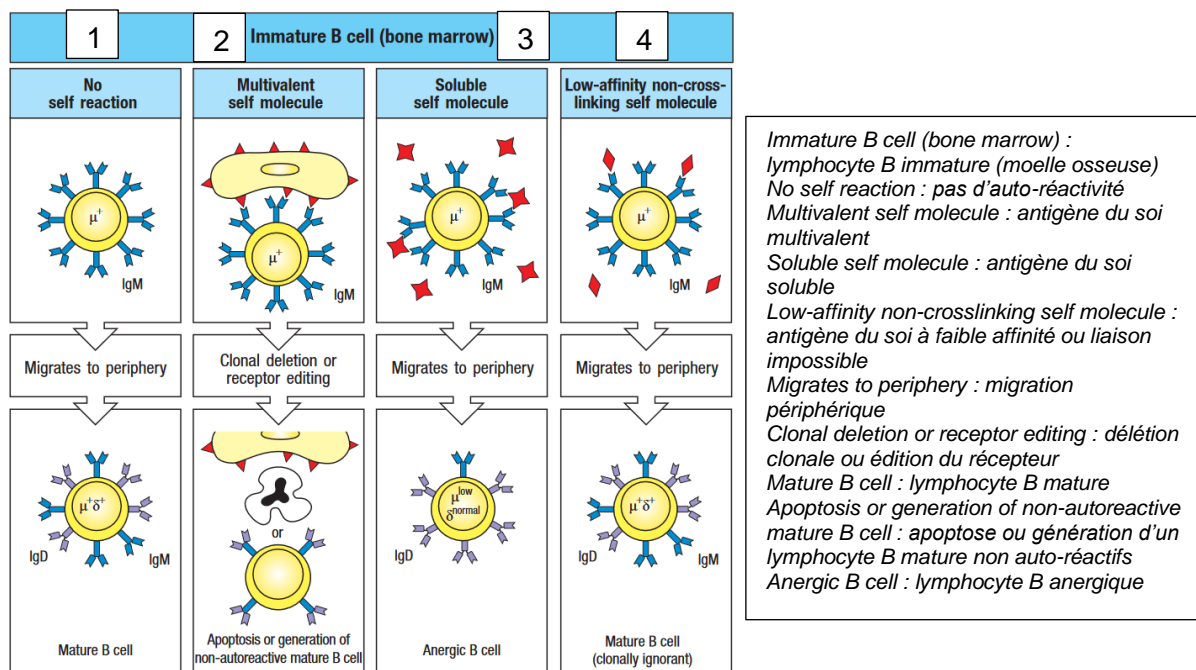
Un deuxième scénario possible est qu'un lymphocyte B immature exprime un récepteur qui reconnaît un antigène du soi multivalent, comme par exemple des protéines de surface des cellules de la moelle osseuse hématopoïétique (Figure 6, encadré 2). Soit le lymphocyte B subit une apoptose, c'est la délétion clonale, soit il subit une édition de son récepteur grâce à une réactivation de RAG1 et RAG2. En effet, RAG1 et RAG2, les deux protéines qui initient la recombinaison V(D)J, permettent de supprimer l'expression du récepteur auto-réactif et de

le remplacer par une nouvelle chaîne légère non auto-réactive dans ce cas (Akamatsu et Oettinger, 1998).

Un troisième scénario est qu'un lymphocyte B immature se lie à un auto-antigène soluble. Ce dernier devient anergique, c'est-à-dire qu'il ne répond plus à l'antigène et porte peu d'IgM à sa surface. Il migre en périphérie où il exprime des IgD mais reste en anergie. S'il entre en compétition avec d'autres lymphocytes B en périphérie, il ne percevra pas les signaux de survie et entrera en apoptose (Figure 6, encadré 3).

Enfin, un lymphocyte B immature capable de se lier à un antigène inaccessible pour le moment ou qui se lie à un autoantigène soluble ou monovalent avec une affinité faible, ne reçoit pas de signal et continue sa maturation normale. De tels lymphocytes sont potentiellement auto-réactifs (Figure 6, encadré 4) (Murphy et Weaver, 2017).

Figure 6 : La tolérance centrale des lymphocytes B, d'après Murphy et Weaver, 2017



b.4) La maturation des lymphocytes B

Lorsque les lymphocytes B quittent la moelle osseuse pour la périphérie, ils sont encore immatures sur le plan fonctionnel. Leur maturation finale dans la périphérie permet aux lymphocytes B immatures de rencontrer des antigènes du soi périphérique et de subir une tolérance périphérique ainsi que des changements dans l'expression des IgM et des IgD. En effet, les lymphocytes B immatures expriment des niveaux élevés d'IgM mais peu d'IgD, alors que les lymphocytes B matures expriment de faibles niveaux d'IgM et des niveaux élevés d'IgD. Ces étapes finales de leur maturation se déroulent dans les follicules B de la rate (Murphy et Weaver, 2017).

La tolérance centrale des lymphocytes T se déroule dans le thymus et a lieu au cours de la double sélection thymique. Tout d'abord, la sélection positive permet l'élimination des lymphocytes T incapables de reconnaître le soi. Ensuite, la sélection négative assure l'apoptose des lymphocytes T avec une forte affinité pour le soi et la production de lymphocytes Treg issus des lymphocytes T avec une faible affinité pour le soi. Ces derniers jouent un rôle important dans la tolérance périphérique (I. Tizard, 2023)

La tolérance centrale des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse. Un lymphocyte B capable de se lier à un antigène du soi peut soit mourir par apoptose, entrer en anergie ou subir une modification de son BCR (Murphy et Weaver, 2017).

Cependant, des lymphocytes potentiellement auto-réactifs peuvent échapper à cette sélection centrale et migrer vers les tissus périphériques. Des mécanismes de tolérance périphérique existent et sont essentiels au contrôle de ces lymphocytes auto-réactifs, qui peuvent tout de même être utiles dans certains cas dans la défense de l'organismes contre des agressions extérieures.

C) La tolérance périphérique

a) La tolérance périphérique des lymphocytes T

La plupart des lymphocytes T auto-réactifs sont éliminés dans le thymus mais certains antigènes spécifiques de tissus ne sont pas exprimés dans cet organe. Ainsi, des lymphocytes T auto-réactifs peuvent se retrouver en périphérie (Murphy et Weaver, 2017). Une fois libérés du thymus, les lymphocytes T naïfs circulent vers les organes lymphoïdes secondaires où ils attendent la stimulation antigénique via les cellules présentatrices d'antigènes. Cette étape permet également d'éliminer d'éventuels lymphocytes T auto-réactifs qui ne seraient pas stimulés (I. Tizard, 2023).

En effet, les lymphocytes T sont activés par la liaison du TCR au peptide antigénique associé au CMH, et de signaux de costimulation médiés par la liaison au CD28, ce qui permet la sécrétion de cytokines comme l'interleukine-2 (IL-2). Cependant, en l'absence d'un second signal, le lymphocyte T ne poursuit pas son activation car la liaison du TCR en absence de costimulation active les tyrosines kinases et les phospholipases du TCR, ce qui augmente la concentration intracellulaire en calcium. Cela stimule la production de la protéine IκB qui inhibe le facteur de transcription NF-κB. Si, en raison d'un manque de costimulation, la quantité de NF-κB produite est insuffisante pour activer le lymphocyte T, ses fonctions seront supprimées : ce dernier entre en anergie ou meurt par apoptose. Ce mécanisme est un des mécanismes de la tolérance périphérique car il permet l'inactivation ou l'élimination des lymphocytes T auto-réactifs (Xing et Hogquist, 2012).

Les mécanismes de tolérance périphérique permettent ainsi d'éliminer les lymphocytes T auto-réactifs qui auraient pu échapper aux mécanismes de tolérance centrale. De la même façon, certains lymphocytes B qui quittent la moelle osseuse hématopoïétique sont auto-réactifs. La tolérance périphérique permet de les inactiver.

b) La tolérance périphérique des lymphocytes B

Un grand nombre de lymphocytes B auto-réactifs sont éliminés dans la moelle osseuse mais seuls les lymphocytes spécifiques des auto-antigènes qui sont exprimés dans la moelle osseuse ou qui peuvent l'atteindre sont éliminés. Par exemple, certains antigènes, comme la thyroglobuline, sont très spécifiques des tissus ou sont compartimentés de telle sorte qu'il n'y en a que peu ou pas du tout dans la circulation. Par conséquent, les lymphocytes B auto-réactifs nouvellement émigrés qui rencontrent leur auto-antigène spécifique pour la première fois dans la périphérie doivent également être éliminés ou inactivés. Ce mécanisme de tolérance, qui agit sur les lymphocytes B immatures nouvellement émigrés, est connu aussi sous le nom de tolérance périphérique. Comme les lymphocytes auto-réactifs des organes lymphoïdes centraux, les lymphocytes qui rencontrent *de novo* des antigènes du soi en périphérie peuvent avoir plusieurs destins : la délétion, l'anergie ou la survie (Murphy et Weaver, 2017).

Si un lymphocyte B auto-réactif est stimulé de manière répétée par des auto-antigènes, il devient anergique à toute nouvelle activation. En effet, les lymphocytes B ont besoin de niveaux élevés du facteur de croissance BAFF (B-cell activating factor), c'est-à-dire le facteur activateur de cellules B, pour survivre (Möckel *et al.*, 2021). Les lymphocytes B auto-réactifs ont besoin de niveaux encore plus élevés en BAFF que les lymphocytes B naïfs pour survivre dans les follicules lymphoïdes. Ces lymphocytes B qui ont rencontré des auto-antigènes ont ainsi une durée de vie courte et sont rapidement éliminés. Les lymphocytes B qui se lient avec une grande affinité aux auto-antigènes peuvent également subir une mort par apoptose par la voie mitochondriale, indépendamment de la dépendance aux facteurs de croissance BAFF (Wang *et al.*, 2020).

Certains lymphocytes auto-réactifs échappent à la sélection au niveau central et sont capables de rejoindre les tissus périphériques. Les mécanismes de tolérance périphérique des lymphocytes B et T décrits ci-dessus permettent in fine l'apoptose ou l'anergie des lymphocytes auto-réactifs. D'autres cellules spécifiques jouent un rôle dans la mise en place et le maintien de la tolérance immunitaire.

D) Le rôle des cellules régulatrices

a) Les lymphocytes T régulateurs

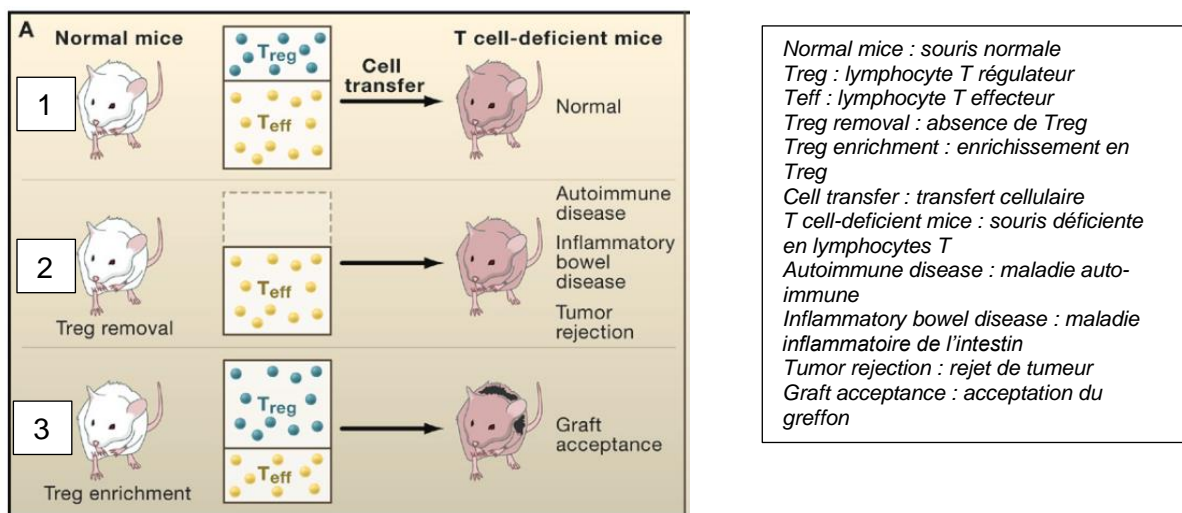
a.1) Importance des lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs jouent un rôle important dans la tolérance périphérique. Cette importance peut être mise en évidence grâce à l'expérience présentée dans la figure 7.

L'administration de lymphocytes T régulateurs (Treg) et de lymphocytes T effecteurs (Teff) syngéniques à une souris sans thymus déficiente en lymphocytes T (*T cell-deficient mice*) permet d'obtenir une souris ne développant pas de trouble immun (Figure 7, 1). Lorsque qu'une administration uniquement de Teff syngéniques est réalisée, la souris sans thymus

déficiente en lymphocytes T, ne possède donc pas de lymphocyte Treg. Celle-ci développe une maladie auto-immune dans plusieurs organes en quelques mois, ainsi qu'une maladie inflammatoire de l'intestin résultant probablement d'une réponse immune excessive aux bactéries commensales de l'intestin. L'absence de lymphocytes Treg provoque également une immunité contre les tumeurs, absente chez les souris saines, et augmente l'immunité anti-microbienne dans les infections chroniques (Figure 7, 2). Enfin, l'administration d'un mélange de lymphocytes Teff et de lymphocytes Treg mais enrichi en lymphocytes Treg, permet de supprimer les allergies, d'établir une tolérance aux greffes d'organe, promeut la tolérance foëto-maternelle et prévient la réaction greffe-versus-hôte après une greffe de moelle osseuse (Figure 7, 3) (Sakaguchi *et al.*, 2008).

Figure 7 : Mise en évidence de l'importance des lymphocytes Treg dans l'auto-immunité, d'après Sakaguchi *et al.*, 2008



Cette expérience illustre l'importance des lymphocytes Treg dans la tolérance immunitaire. Plusieurs processus permettent d'expliquer leur rôle majeur.

a.2) Mode d'action des lymphocytes T régulateurs

Il existe plusieurs mécanismes d'action des lymphocytes Treg. Certains éliminent directement les lymphocytes T effecteurs, tandis que d'autres sécrètent des cytokines suppressives (Pan *et al.*, 2008).

Certains lymphocytes Treg se développent naturellement au cours du développement de l'animal, tandis que d'autres sont induits par l'inflammation, les produits microbiens ou l'exposition aux cytokines (Pan *et al.*, 2008).

Tout d'abord, les lymphocytes Treg thymiques (tTreg) proviennent du thymus, tandis que les lymphocytes Treg périphériques (pTreg) sont produits à la suite d'une stimulation antigénique dans les organes lymphoïdes secondaires, en particulier dans l'intestin. Comme décrit dans la partie sur la sélection thymique, les lymphocytes Treg produits dans le thymus

sont mis en place lors de la sélection thymique. Ce sont les lymphocytes T possédant une affinité intermédiaire pour le soi. Ils rejoignent ensuite les tissus périphériques. Des lymphocytes Treg sont également générés dans les tissus périphériques, surtout s'ils rencontrent des antigènes en présence d'IL10 et de facteur de croissance transformant bêta (TGF β) (I. Tizard, 2023) (Pan *et al.*, 2008).

Les lymphocytes Treg thymiques (tTreg) expriment le facteur de transcription FoxP3 (Forkhead box P3) en réponse aux antigènes du soi dans le thymus (Sakaguchi *et al.*, 2008). Lorsque les tTreg sont activés par les mêmes antigènes dans les tissus périphériques, ils inhibent les autres lymphocytes T auto-réactifs qui reconnaissent ces antigènes dans le même tissu afin d'empêcher leur différenciation en lymphocytes T effecteurs et d'empêcher leurs fonctions effectrices. Les lymphocytes Treg périphériques (pTreg) expriment également FoxP3 mais deviennent des lymphocytes T régulateurs après la reconnaissance d'antigènes en présence de TGF- β et en l'absence de cytokines pro-inflammatoires (Murphy et Weaver, 2017).

Les lymphocytes Treg ont un rôle clé dans les mécanismes de tolérance périphérique mais ce ne sont pas les seuls.

b) Les autres cellules régulatrices

b.1) Les cellules dendritiques régulatrices

La fonction première des cellules dendritiques (CD) est de capturer et de présenter les antigènes aux lymphocytes T. Cependant, elles jouent également un rôle important dans le maintien de la tolérance périphérique en régulant les lymphocytes T. On peut distinguer les cellules dendritiques immatures, à rôle tolérogène, des cellules dendritiques matures, dont le rôle est d'activer la réponse immunitaire (I. Tizard, 2023).

Les cellules dendritiques immatures qui capturent un antigène en absence d'inflammation et donc en absence de signal de danger, que sont les DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*) et les PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*), génèrent une tolérance vis-à-vis de cette protéine. Elles induisent l'anergie, l'apoptose via la voie FAS ou une différenciation en lymphocytes Treg, grâce à la production de TGF β ou d'IL10. Ces cellules dendritiques sont appelées cellules dendritiques tolérogènes (I. Tizard, 2023).

b.2) Les lymphocytes B régulateurs

Les cellules dendritiques tolérogènes peuvent également interagir avec les lymphocytes B pour générer des lymphocytes B régulateurs (Breg). Ces lymphocytes Breg sécrètent des niveaux élevés d'IL10, d'IL35 et de TGF β . Ils peuvent ainsi supprimer les fonctions des lymphocytes Th17, Th1 et des lymphocytes T effecteurs, déclencher une anergie clonale et promouvoir la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Treg. Elles peuvent

également induire des cellules dendritiques tolérogènes grâce une boucle de rétroaction tolérogène (I. Tizard, 2023).

b.3) Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (« *Innate Lymphoid Cells* » ou ILCs) sont un groupe de cellules récemment identifiées et encore peu décrites dont toutes les fonctions ne sont pas encore établies. Certaines de ces ILCs produisent des cytokines ayant une activité inductrice de lymphocytes Treg (Wang *et al.*, 2017). Elles suppriment la prolifération des lymphocytes B et T ainsi que la production d'immunoglobulines. Ces cellules suppressives naturelles se trouvent normalement dans la moelle osseuse et dans la rate néonatale (I. Tizard, 2023).

b.4) Les cellules suppressives dérivées des cellules myéloïdes

Les cellules suppressives dérivées des cellules myéloïdes (« *Myeloid Derived Suppressor Cells* » ou MDSCs) constituent un groupe hétérogène de cellules myéloïdes immatures qui peuvent se transformer en macrophages, granulocytes ou en cellules dendritiques. Cependant, lorsqu'elles sont activées, ces cellules immatures peuvent supprimer les fonctions des lymphocytes T. Elles sont notamment capables de supprimer les réponses cytotoxiques des lymphocytes T par contact cellulaire via PD-1, la protéine 1 de la mort cellulaire programmée (« *programmed cell-death 1* ») ou en sécrétant des médiateurs immunosuppresseurs solubles tels que l'arginase, l'IL10, le TGF β , les espèces réactives de l'oxygène, l'oxyde nitrique et le peroxyde d'azote. Le peroxyde d'azote provoque ainsi l'addition de nitrate au niveau du TCR et inactive ainsi les lymphocytes T. Les MDSCs produisent également de l'arginase qui altère la fonction des lymphocytes T en réduisant l'expression de CD3 ζ , un composant clé du TCR. Certaines cellules favorisent aussi la production de lymphocytes Treg. Ces cellules participent donc à la tolérance périphérique (I. Tizard, 2023).

*Cependant, des lymphocytes auto-réactifs peuvent échapper aux mécanismes d'élimination et persister. L'existence de ces lymphocytes B et T potentiellement auto-réactifs ne conduit pas forcément à une maladie auto-immune. L'auto-immunité peut ainsi être classée en physiologique ou pathologique. L'auto-immunité physiologique est en général transitoire sans expression clinique. Elle sert par exemple à éliminer les auto-antigènes dégradés ainsi que les antigènes étrangers afin de maintenir l'homéostasie. De plus, chez l'homme, deux des autoanticorps les plus communs, les anticorps anti-nucléaires et les facteurs rhumatoïdes, sont fréquemment retrouvés chez des individus sains et leur prévalence augmente avec l'âge (Wang *et al.*, 2015).*

*Cependant, lorsqu'il y a rupture de la tolérance immunitaire, la production d'autoanticorps et/ou de lymphocytes auto-réactifs conduit au développement d'une maladie auto-immune (Wang *et al.*, 2015)*

3) La rupture de la tolérance : étiologie de l'auto-immunité

A) La base génétique de l'auto-immunité

Dans la plupart des maladies auto-immunes, de multiples facteurs génétiques jouent un rôle dans la pathogénicité. Les maladies auto-immunes monogéniques permettent cependant d'illustrer la base génétique dans l'auto-immunité.

a) Maladies auto-immunes et mutations

a.1) Des anomalies dans les mécanismes de tolérance centrale

Le syndrome de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS1) est une maladie auto-immune spécifique de plusieurs organes chez l'homme, permettant d'illustrer la base génétique de l'auto-immunité. La maladie débute souvent dans l'enfance ou l'adolescence. Les symptômes caractéristiques sont une infection chronique à *Candida spp* suivie d'une hypoparathyroïdie auto-immune et d'une maladie d'Addison. Une mutation du gène régulateur auto-immun AIRE a été identifiée pour la première fois par clonage positionnel dans des familles finlandaises atteintes de cette maladie auto-immune (Wang *et al.*, 2015). Cette mutation est une mutation perte de fonction (Sogkas *et al.*, 2021). Or, comme vu précédemment, AIRE est un régulateur de la transcription permettant l'expression d'antigènes spécifiques des tissus par les cellules épithéliales du thymus. Cette mutation affecte la sélection négative dans le thymus et donc la présentation de l'auto-antigène, et ne permet pas la mise en place d'une tolérance immunitaire adaptée, conduisant à cette maladie auto-immune (Wang *et al.*, 2015).

a.2) Anomalies de l'apoptose

Un autre cas de maladie auto-immune monogénique est le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (Matson et Yang, 2020). Lors de la réponse immunitaire adaptative, l'expansion clonale est contrôlée par l'apoptose. Les anomalies de l'apoptose chez l'homme conduisent à la maladie lymphoproliférative auto-immune (ALPS), ce qui souligne le rôle homéostatique de la contraction clonale médiée par l'apoptose. L'ALPS se manifeste généralement par une lymphoprolifération chronique bénigne (lymphadénomégalie, splénomégalie et hépatomégalie), qui peut s'accompagner de cytopénies auto-immunes. La dysrégulation immunitaire dans l'ALPS peut également se manifester par une uvéite, une thyroïdite, une hépatite ou une maladie de type lupus érythémateux systémique (Sogkas *et al.*, 2021).

La dérégulation auto-immune dans l'ALPS est causée par un défaut de l'apoptose des lymphocytes, plus précisément, un défaut dans la voie de l'apoptose extrinsèque médiée par Fas, un récepteur transmembranaire. Chez les patients sains, l'activation des lymphocytes T induit la production de FasL, le ligand du récepteur Fas. FasL, en se liant au récepteur Fas, induit son activation et la formation d'un complexe de signalisation entraînant la mort. Ce

dernier permet le recrutement des caspases 8 et 10, les caspases initiatrices de la voie de l'apoptose (Sogkas *et al.*, 2021).

La majorité des patients atteints d'ALPS présentent une mutation germinale hétérozygote du gène Fas. Des mutations germinales des gènes codant pour FasL (FASLG) ou la caspase 10 (CASP10) ont également été identifiées dans un petit sous-groupe de patients atteints d'ALPS. Ces mutations sont à l'origine d'une perte de fonction de la voie apoptotique médiée par Fas et conduisent à une rupture de la tolérance immunitaire (Sogkas *et al.*, 2021).

D'autres mutations du gène codant pour Fas illustrent son importance dans la tolérance immunitaire. Ainsi, la lignée de souris *lpr* possède une mutation qui altère la structure du domaine intracellulaire de Fas et bloque sa fonction. La lignée de souris *gld* possède une autre mutation du gène Fas mais conduisant également à bloquer la fonction de Fas. Ces deux lignées de souris sont atteintes de lésions auto-immunes accompagnées d'une lymphoprolifération (I. R. Tizard, 2023).

a.3) Des anomalies des lymphocytes T régulateurs

Comme vu précédemment, les lymphocytes T régulateurs jouent un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance immunitaire. Des anomalies de ces derniers peuvent ainsi rompre la tolérance immunitaire.

C'est le cas par exemple, de certaines mutations de CTLA-4, la protéine cytotoxique des lymphocytes T. CTLA-4 est une protéine membranaire exprimée par la plupart des lymphocytes T. Elle a une fonction de « *check-point* immunitaire » et est capable de réprimer la réponse immunitaire en interagissant avec CD80 et CD86 portés à la surface des CPA. Afin d'activer une réponse immunitaire, CD80 et CD86 doivent interagir avec CD28, une molécule de stimulation. Or, CTLA-4 possède une affinité supérieure pour CD80 et CD86 que CD28. CTLA-4 fonctionne comme une molécule co-inhibitrice. Et contrebalance l'effet activateur de CD28 (Sogkas *et al.*, 2021).

Les lymphocytes T régulateurs expriment CTLA-4 de manière constitutive ce qui permet une réponse immunitaire tolérogène plutôt qu'une réponse immunitaire adaptative. Les souris déficientes en CTLA-4 meurent précocement d'une réaction auto-immune multi-organes, ce qui montre le rôle indispensable de CTLA-4 dans la tolérance immunitaire. Ainsi, plus de 50 mutations germinales hétérozygotes ont été mises en évidence dans l'insuffisance en CTLA-4 chez l'homme. Les manifestations auto-immunes d'une insuffisance en CTLA-4 ressemblent au syndrome d'immunodérégulation, de polyendocrinopathie et d'entéropathie lié au chromosome X, appelé syndrome IPEX. Cela illustre l'importance des lymphocytes T régulateurs dans le maintien de la tolérance immunitaire (Sogkas *et al.*, 2021).

Ces trois exemples illustrent l'origine génétique qui peut être retrouvée dans de nombreuses maladies auto-immunes.

b) Les gènes du CMH jouent un rôle important dans la sensibilité aux maladies auto-immunes

Des études génomiques ont montré que les maladies auto-immunes dépendent généralement de l'hérédité de plusieurs loci codant pour des allèles de susceptibilité à faible risque. Des études de liaison ont mis en évidence des associations entre des maladies auto-immunes et des gènes spécifiques. L'association la plus forte est celle des gènes contenus dans le CMH (I. R. Tizard, 2023).

Chez l'homme, le CMH est situé sur le bras court du chromosome 6 et regroupe des gènes codant pour des molécules impliquées dans la présentation d'antigènes et est donc essentiel pour distinguer le soi du non-soi. Chez l'homme, les produits génétiques du CMH sont appelés antigènes leucocytaires humains (HLA). Chez le chien, ce sont les DLA (« *dog leucocyte antigen* »), chez le chat les FLA (« *feline leucocyte antigen* »). Un certain nombre d'études de liaison a permis d'identifier des variantes génétiques associées à des maladies auto-immunes (Wang *et al.*, 2015).

L'association entre le CMH et les maladies auto-immunes fait partie des premières associations génétiques décrites et reste un des facteurs de risque les plus importants dans le développement de maladies auto-immunes chez l'homme (Matzaraki *et al.*, 2017).

En 2012, une étude pionnière a réalisé la cartographie du CMH chez des familles européennes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, une maladie auto-immune. Elle a confirmé une association forte avec le gène HLA-DRB1 du CMH de classe II. Les données ont révélé que les associations les plus significatives concernaient deux acides aminés en position 11, situés dans un site de liaison peptidique de l'hétérodimère HLA-DR. Cela suggère un rôle fonctionnel de cet acide aminé dans la liaison à l'antigène déclencheur de polyarthrite rhumatoïde. Des études de cartographie fine similaires ont suivi pour d'autres maladies auto-immunes et ont permis pour la plupart de confirmer une association forte entre la maladie et certains loci du CMH (Matzaraki *et al.*, 2017).

Un lien entre le CMH et certaines maladies auto-immunes a également été établi chez les animaux. Ainsi, le Retriever de Nouvelle Ecosse est une race prédisposée à un complexe de maladies à médiation immunitaire comprenant la polyarthrite à médiation immunitaire et la méningite-artérite répondant aux corticoïdes. Les chiens atteints de polyarthrite à médiation immunitaire présentent une inflammation articulaire non érosive souvent associée à la présence d'autoanticorps anti-nucléaires. Une étude a montré que le CMH de classe II est un facteur de risque du développement de maladies de ce complexe de maladies à médiation immunitaire (Wilbe et Andersson, 2012).

Un autre exemple d'implication du CMH dans les maladies auto-immunes chez le chien a été mis en évidence chez le Colley Barbu. L'hypocorticisme primaire, appelée maladie d'Addison, et l'onchodystrophie lupoïde symétrique sont deux affections cliniques d'étiologie auto-immune qui se manifestent dans de nombreuses races de chiens. Les colleys barbus présentent une prévalence élevée de ces deux maladies auto-immunes. Grâce à une méthode de séquençage, un haplotype du CMH de classe II à trois loci a pu être associé à un risque accru du développement de la maladie d'Addison dans cette race. Deux autres haplotypes du CMH de classe II ont été identifiés comme facteurs de risque du développement de l'onchodystrophie lupoïde symétrique chez cette race, mettant en évidence l'implication du CMH dans les maladies auto-immunes du chien (Gershony *et al.*, 2019).

Ainsi, les facteurs génétiques sont des facteurs favorisant de l'auto-immunité mais ce ne sont pas les seuls. Des facteurs environnementaux sont également mis en jeu.

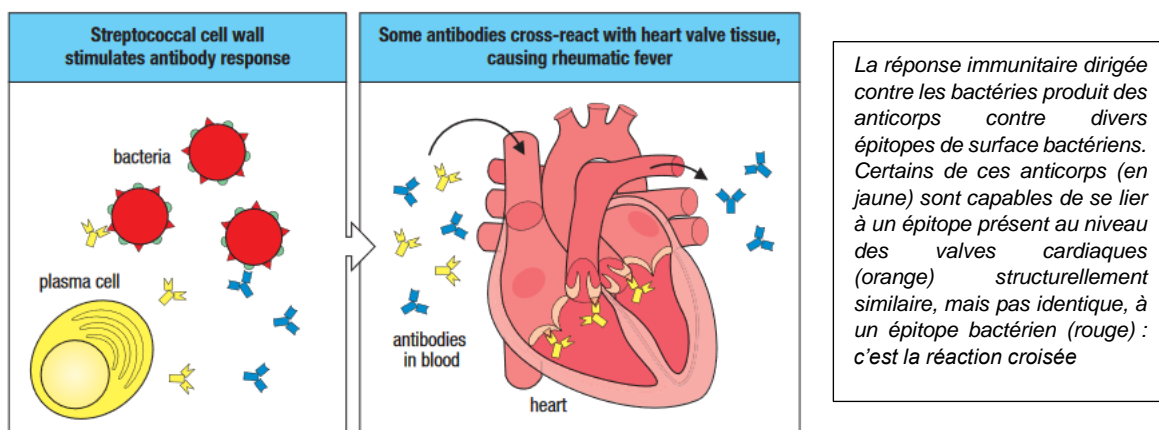
B) L'influence de l'environnement dans l'auto-immunité

L'identification de facteurs environnementaux spécifiquement impliqués dans l'auto-immunité représente un enjeu pour comprendre la susceptibilité individuelle aux maladies auto-immunes. Cependant, très peu d'agents ont un rôle clairement établi et l'identification de facteurs de risque reste difficile (Wang *et al.*, 2015).

a) Les agents infectieux

Les agents infectieux sont les facteurs environnementaux les plus étudiés. Un bon exemple de la relation entre immunité et infection est le rhumatisme articulaire aigu qui survient après l'exposition à un streptocoque chez certains individus humains génétiquement sensibles. Le mécanisme auto-immun dans le rhumatisme articulaire aigu est un mimétisme moléculaire entre la protéine bactérienne M et le lysoganglioside humain, ce qui résulterait en une perte de la tolérance immunitaire et au développement de lymphocytes T auto-réactifs dirigés contre l'endocarde valvulaire cardiaque (Figure 8) (Guilherme *et al.*, 2001). Le terme "mimétisme moléculaire" a été énoncé pour la première fois par Damian en 1964, qui a suggéré que certains déterminants antigéniques de micro-organismes pouvaient potentiellement ressembler aux épitopes de l'hôte et étaient donc capables de déclencher une réponse auto-immune grâce à une réaction croisée. De nombreux exemples de mimétisme moléculaire impliquant les agents infectieux ont été identifiés, mais il n'est pas toujours évident de savoir si ce mimétisme est cliniquement significatif ou non. D'autres agents infectieux ont été suggérés, mais leur rôle n'a pas été prouvé, notamment des bactéries (Gram négatif et positif), d'autres virus (virus de l'herpès simplex, virus de la tumeur mammaire de la souris et cytomégalovirus), des parasites (trypanosomes et *Ascaridia galli*) et des champignons (*Saccharomyces cerevisiae*) (Wang *et al.*, 2015).

Figure 8 : Un exemple de mimétisme moléculaire : les anticorps contre les antigènes streptococciques réagissent de manière croisée avec les antigènes du tissu cardiaque, d'après Murphy et Weaver, 2017



b) Certains médicaments et toxines

D'autres facteurs externes peuvent être à l'origine de réactions auto-immunes. Ainsi, le lupus érythémateux induit par des médicaments est une maladie auto-immune survenant la plupart du temps après une exposition chronique, de quelques mois à plusieurs années, à certains médicaments chez l'homme. En général, la maladie se résout après arrêt du traitement mis en cause. Chez l'homme, plus de 100 médicaments sont impliqués mais la procainamide et l'hydralazine sont les deux molécules qui représentent le plus gros facteur de risque de développement d'un lupus érythémateux disséminé. Plusieurs mécanismes associés sont mis en cause, notamment la prédisposition génétique, la biotransformation des médicaments et la dysrégulation épigénétique dans différentes cellules immunitaires (He et Sawalha, 2018).

Chez l'homme, d'autres médicaments sont associés à diverses autres maladies auto-immunes. En effet, l'administration de pénicillamine a notamment été associée aux pemphigus vulgaire foliacé (Zone *et al.*, 1982). Toujours chez l'homme, de nombreuses données suggèrent que des modifications chimiques peuvent conduire à une perte de tolérance dans deux autres maladies. Premièrement, dans la prostatite bactérienne chronique, la modification des antigènes mitochondriaux par des additifs alimentaires, en particulier l'acide 2-octynoïque, peut conduire au développement d'anticorps anti-mitochondriaux. Deuxièmement, une consommation élevée d'iode alimentaire augmente l'incidence et la gravité de la thyroïdite auto-immune. L'incorporation d'iode dans la thyroglobuline accroît l'antigénicité de cette molécule en augmentant l'affinité de ses peptides pour le récepteur des lymphocytes T ou la molécule présentatrice du CMH (Wang *et al.*, 2015).

Chez le chien, des cas de thrombopénie ont été observés après administration de sulfamides. Le mécanisme présumé est une destruction à médiation immunitaire (Trepanier, 2004).

Chez le chat, des cas de myasthénie grave, une maladie auto-immune présentée plus loin dans ce manuscrit, ont été décrits après administration de thiourylène, un médicament anti-thyroïdien dérivé du thiouracil (Mignan *et al.*, 2020) et suite à l'administration de méthimazole, un autre anti-thyroïdien (Bell *et al.*, 2012).

c) La vitamine D

Chez l'homme, des études épidémiologiques ont montré une association statistique entre des concentrations faibles en vitamine D et une perte de la tolérance immunitaire. En effet, des niveaux réduits de vitamine D ont été mis en évidence dans plusieurs maladies auto-immunes humaines. Une supplémentation orale en vitamine D serait bénéfique pour la prévention de certaines maladies auto-immunes, comme le diabète sucré et la sclérose en plaques. En effet, la vitamine D a un rôle dans la modulation de la réponse immune mais des études restent à être réalisées afin de mieux comprendre son rôle dans les mécanismes auto-immuns (Agmon-Levin *et al.*, 2013).

Ainsi, les facteurs environnementaux comme des agents infectieux, la vitamine D ou encore certains médicaments peuvent être impliqués dans l'auto-immunité en entraînant une rupture de la tolérance immunitaire, essentielle dans la prévention de l'auto-immunité.

d) La libération d'auto-antigènes des sites immuno-privilégiés

Les sites de privilège immun sont des sites dans lesquels la réponse immunitaire est très fortement contrôlée avec des mécanismes de tolérance immunitaire beaucoup plus forts. Les sites connus sont le cerveau, les yeux, l'utérus lors de la gestation et les testicules. Plusieurs mécanismes assurent ce privilège immun. Tout d'abord, dans les sites de privilège immun, les fluides extracellulaires ne circulent pas par les voies lymphatiques classiques. Ils sont protégés par des barrières tissulaires particulières qui empêchent l'arrivée de lymphocytes naïfs. Le cerveau, par exemple, est protégé par la barrière hémato-encéphalique. De plus, des facteurs solubles modulant la réponse immunitaire sont produits dans ces sites, notamment le facteur de croissance transformant (TGF β). Le TGF β produit en quantité importante dans ces sites, tend à induire les lymphocytes T en lymphocytes Treg plutôt qu'en lymphocyte Teff. Enfin, la production du ligand de Fas dans ces sites permet d'induire l'apoptose, via la voie Fas, des lymphocytes qui pénétreraient ces sites (Murphy et Weaver, 2017).

De plus, les protéines de ces sites immuno-privilégiés n'induisent pas de tolérance, ni centrale ni périphérique, car elles sont « cachées » derrière des barrières imperméables et qu'elles ne rencontrent pas de lymphocytes T. Comme vu précédemment, le régulateur auto-immun AIRE et d'autres régulateurs de transcription thymiques peuvent provoquer l'expression de nombreux antigènes spécifiques de tissus mais pas tous. Les lymphocytes T peuvent donc ignorer certains antigènes tissulaires, notamment s'ils sont cachés derrière des barrières cellulaires imperméables. Ces barrières peuvent toutefois être perturbées par des infections ou des traumatismes physiques (I. R. Tizard, 2023).

C'est le cas notamment, lors d'ophtalmie sympathique, une uvéite auto-immune qui survient dans l'œil après un traumatisme de l'œil controlatéral. La réponse immunitaire y est restreinte grâce à l'absence de vaisseaux lymphatiques et à la présence de jonctions serrées dans l'épithélium rétinien, à l'origine de la barrière hémato-oculaire. Une lésion de cette barrière hémato-oculaire entraîne l'exposition d'auto-antigènes oculaires, inconnus de l'organisme. Ces auto-antigènes ne sont pas considérés comme appartenant au « soi » et provoquent l'activation d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire (Yan et Hobbs, 2023).

Ainsi, des anomalies dans les mécanismes de tolérance centrale et périphérique, des anomalies de l'apoptose ou de l'expression du CMH, la libération d'Ag de sites de privilèges immuns, le mimétisme moléculaire ou encore une modification des auto-antigènes par des molécules exogènes peuvent être à l'origine d'une rupture de la tolérance immunitaire.

Il existe deux grands mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes.

4) Les mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes

Les mécanismes lésionnels auto-immuns précis seront décrits maladie par maladie dans les parties correspondantes. Les mécanismes généraux sont rappelés ci-dessous.

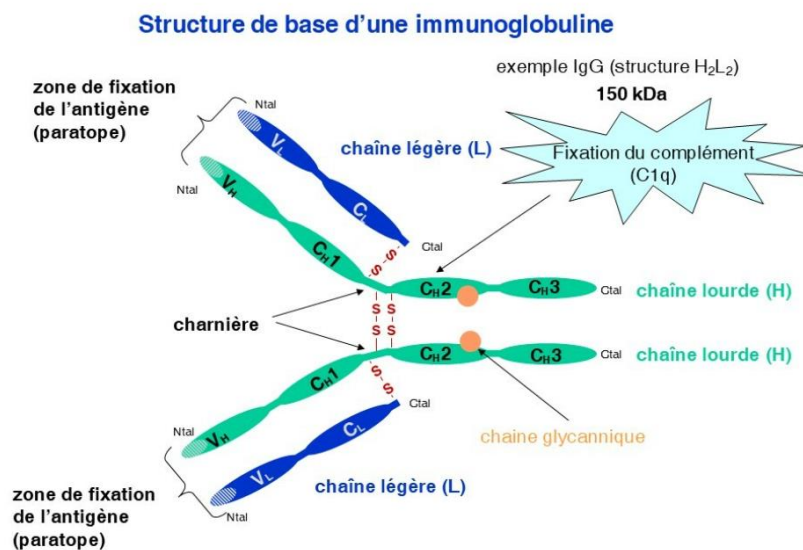
A) Les autoanticorps

Les autoanticorps sont des anticorps dirigés contre des antigènes du soi. Ils sont fréquemment présents dans les maladies auto-immunes. Un grand nombre d'autoanticorps sériques sont directement dirigés contre des structures fonctionnelles des cellules : acides nucléiques, molécules nucléaires, récepteurs cellulaires, ... (Wang *et al.*, 2015)

Les autoanticorps ne jouent pas seulement un rôle dans le diagnostic et la classification des maladies auto-immunes. Ils peuvent également être à l'origine de dommages tissulaires grâce à différents mécanismes (Wang *et al.*, 2015).

L'un des effets pathogènes des autoanticorps les mieux décrits, est la lyse cellulaire après liaison de l'anticorps (Ac), aussi appelé immunoglobuline, à la surface de la cellule. La liaison de l'Ac à la cellule entraîne l'activation du complément et/ou l'activation de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC). Cette dernière est classiquement réalisée par les cellules Natural Killer (NK) qui portent un récepteur pour la partie Fc des immunoglobulines G (Figure 9 ci-dessous). Sa liaison stimule la libération de peroxyde d'hydrogène et de radicaux hydroxylés. D'autres cellules, comme les monocytes et les éosinophiles, peuvent également assurer cette ADCC (Wang *et al.*, 2015).

Figure 9 : Schéma d'une immunoglobuline G, d'après Carnoy, 2023



La pathogénicité des autoanticorps peut également être causée par le dépôt de complexes immuns à l'origine de dégâts tissulaires. Les autoanticorps peuvent aussi interagir avec des récepteurs cellulaires présents à la surface des cellules en les activant, ou, au contraire, en les bloquant ou se lier des molécules extracellulaires (Wang *et al.*, 2015).

B) Les lymphocytes T auto-réactifs

Contrairement aux autoanticorps, les lymphocytes T auto-réactifs sont peu retrouvés dans la circulation périphérique. Ils sont principalement présents au niveau des tissus cibles. Les lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs reconnaissent une cellule cible par la liaison de leur TCR avec un peptide dérivé d'un autoantigène porté par le CMH de classe I. Ensuite, ces lymphocytes T tuent la cellule grâce à différents mécanismes possibles. Tout d'abord, ils peuvent sécréter des granules cytotoxiques, de la perforine et des granzymes B, qui désintègrent la membrane cellulaire et induire l'apoptose cellulaire. Ils peuvent également activer l'expression du récepteur Fas, qui, en se liant au ligand de Fas (FasL) à la surface de la cellule cible, induit son apoptose. Enfin, ils sont capables de libérer des cytokines, comme le TNF- α et l'interféron- γ , qui causent des dégâts tissulaires (Wang *et al.*, 2015).

Il existe de nombreuses maladies auto-immunes décrites chez l'homme dont beaucoup ont des équivalents décrits chez les animaux de compagnie. Actuellement, plus d'une centaine de maladies auto-immunes sont décrites chez les animaux. Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, telles que le lupus érythémateux disséminés, l'anémie hémolytique à médiation immune idiopathique et la thrombopénie à médiation immune idiopathique, ne seront pas évoquées dans ce manuscrit. Seront présentées dans ce manuscrit, certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organe parmi les plus retrouvées chez les animaux domestiques et dont les autoanticorps ont un rôle notable, pathogénique et/ou diagnostique, qu'il soit avéré ou encore à prouver.

Deuxième partie : Description de certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organe dont les autoanticorps jouent un rôle diagnostique et/ou pathogénique chez les animaux domestiques

1) La myasthénie grave

La myasthénie grave (MG) est une maladie auto-immune qui altère la transmission neuromusculaire. Les syndromes myasthéniques congénitaux sont une entité à part entière qui ne sera pas traitée ici. Le terme « myasthénie grave » est aujourd'hui réservé à la forme auto-immune (Mignan *et al.*, 2020).

A) Rappels : la jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire définit l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone moteur et une cellule musculaire striée. Elle est constituée des terminaisons nerveuses pré-synaptiques, de la fente synaptique et de la fibre musculaire, l'élément post-synaptique (Figure 10) (Molgó *et al.*, 2009).

Figure 10 : représentation schématique de la jonction neuromusculaire, d'après Ouédraogo *et al.* 2011

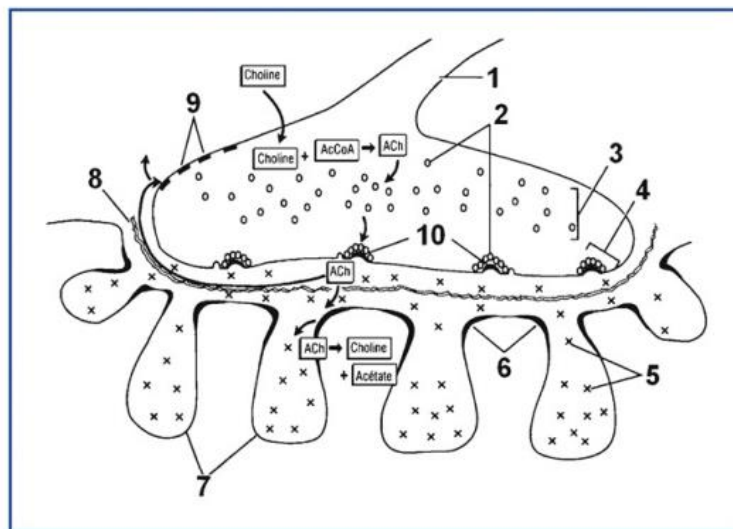


Figure 3. Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire: 1: terminaison nerveuse; 2: vésicules d'acétylcholine; 3: vésicules en réserve; 4: vésicules libérables immédiatement; 5: acétylcholinestérases; 6: récepteurs post-synaptiques; 7: replis; 8: membrane basale; 9: récepteurs présynaptiques; 10: zones actives; Ach: acétylcholine; AcCoA: acétyl coenzyme A.

a) Le neurone pré-synaptique

A proximité de la fibre musculaire squelettique, les axones des nerfs moteurs se ramifient en fines branches en contact avec la fibre musculaire. A cet endroit, les nerfs moteurs ne sont plus myélinisés. La terminaison nerveuse pré-synaptique est constituée de vésicules synaptiques claires qui contiennent de l'acétylcholine, le neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire, ainsi que de l'adénosine triphosphate (ATP), un co-transmetteur. Il y a également de nombreuses mitochondries, permettant la synthèse d'énergie nécessaire à l'ensemble des processus intracellulaires (Figure 10). La terminaison nerveuse pré-synaptique comprend également des neurofilaments et des neurotubes, constituants essentiels au transfert des vésicules synaptiques vers la fente synaptique. Au niveau de la membrane pré-synaptique se trouvent des canaux calciques dépendants ainsi que des vésicules synaptiques claires, permettant une libération rapide d'acétylcholine lors de l'arrivée d'un potentiel d'action (Molgó *et al.*, 2009).

b) Synthèse de l'acétylcholine

L'acétylcholine est produite dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse. C'est la choline acétyl-tranférése qui catalyse la réaction entre la choline et l'acétylcoenzyme A (Figure 10). La choline provient, d'une part, du milieu extracellulaire et, d'autre part, de l'hydrolyse de l'acétylcholine. L'acétylcoenzyme A est produit dans les mitochondries à partir de pyruvate lors de la voie de la glycolyse. L'acétylcholine cytoplasmique est ensuite transportée dans les vésicules (Molgó *et al.*, 2009).

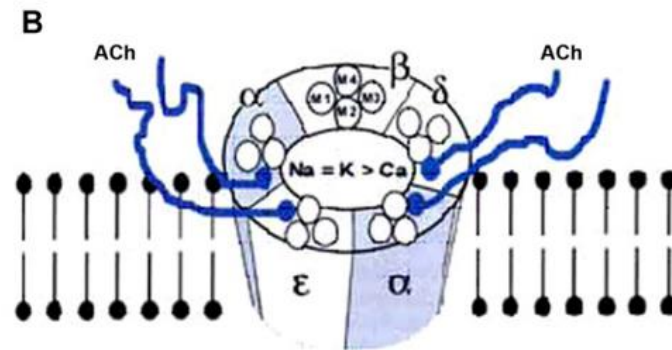
c) Libération de l'acétylcholine

De l'acétylcholine est libérée en continu dans la fente synaptique, mais en quantité insuffisante pour dépolariser la membrane post-synaptique de la plaque motrice (Molgó *et al.*, 2009). Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action pré-synaptique, l'influx nerveux entraîne une dépolarisation de la membrane de la terminaison nerveuse, provoquant l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants présents sur la membrane pré-synaptique. Cet influx de calcium dans le cytoplasme du neurone pré-synaptique entraîne la fusion des vésicules, l'exocytose et la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique (Figure 10) (Ouédraogo *et al.*, 2011).

d) Récepteur à l'acétylcholine

Les récepteurs à l'acétylcholine de la plaque motrice sont des récepteurs nicotiques localisés sur la membrane post-synaptique. Ce sont des glycoprotéines constituées de 5 sous unités : deux sous-unités alpha et trois sous-unités bêta, delta et epsilon (Figure 11). Les molécules d'acétylcholine se fixent aux extrémités N-terminales des unités alpha-delta et alpha-epsilon. Le récepteur à l'acétylcholine, le RACH, est un canal à cations. Son ouverture provoque un courant entrant rapide de cations. Au repos, le récepteur est perméable au potassium mais imperméable au sodium, à l'origine de potentiel de repos post-synaptique de -90mV (Ouédraogo *et al.*, 2011).

Figure 11 : Schéma du récepteur nicotinique à l'acétylcholine, d'après Ouédraogo et al. 2011



e) Dans l'espace synaptique

L'acétylcholine libérée dans la fente synaptique se lie aux récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine entraînant leur ouverture. Les ions sodium entrent dans la cellule, faisant chuter le potentiel de membrane (Ouédraogo *et al.*, 2011).

f) Au niveau de la fibre musculaire

L'entrée massive de sodium dans la fibre musculaire provoque une dépolarisation locale membranaire. Lorsque cette dépolarisation atteint une valeur seuil, elle provoque l'ouverture de canaux sodiques voltages dépendants. C'est leur ouverture et donc, l'entrée massive de sodium dans le cytoplasme musculaire, qui est à l'origine du potentiel d'action musculaire, entraînant la contraction musculaire (Ouédraogo *et al.*, 2011).

g) Action de l'acétylcholinestérase

Dans la fente synaptique, l'acétylcholinestérase hydrolyse l'acétylcholine en choline et acide acétique et inhibe son action sur les récepteurs à l'acétylcholine en moins de 5 millisecondes. La choline est recaptée par la membrane synaptique et utilisée pour la synthèse de nouvelles molécules d'acétylcholine (Ouédraogo *et al.*, 2011).

B) Description de la myasthénie grave

La MG est une maladie auto-immune qui altère la transmission neuromusculaire par la production d'autoanticorps dirigés contre la jonction neuromusculaire. Chez le chien, dans la plupart des cas, ces autoanticorps ciblent le récepteur de l'acétylcholine (RnACh) mais la présence d'autoanticorps ciblant la protéine « *muscle specific kinase* » (MUSK) est décrite dans certains cas. Chez le chat, les autoanticorps sont toujours dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (Mignan *et al.*, 2020).

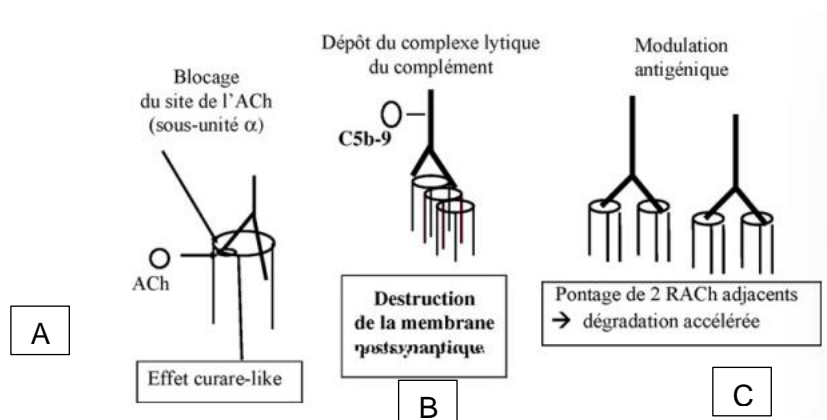
Chez l'homme, les anticorps anti-RnACh sont retrouvés chez la majorité des patients souffrant de MG. Entre 1 à 10% des patients possèdent des autoanticorps anti-MUSK. Des

autoanticorps anti-« *low-density lipoprotein-4* » (autoanticorps anti-LRP4), un récepteur à l'agrine propageant le signal à la protéine MUSK, ont été mis en évidence chez 2 à 50% des patients. Ces autoanticorps peuvent être présents avec des autoanticorps anti-RACH et anti-MUSK. Ces autoanticorps anti-LRP4 sont retrouvés chez 7 à 30% des patients ne possédant pas d'autoanticorps anti-RACH ou anti-MUSK. Certains patients possèdent des autoanticorps dirigés contre des protéines intracellulaires comme la titine et le récepteur à la ryanodine. En médecine humaine, ces autoanticorps ne sont pas utilisés à des fins diagnostiques. Des autoanticorps dirigés contre l'agrine, une protéine sécrétée par les neurones et impliquée dans le fonctionnement de la jonction neuro-musculaire, sont retrouvés dans 2 à 15% des cas de myasthénie grave. Ces anticorps ont montré un potentiel pathogène dans des modèles *in vitro* et *in vivo*, suggérant un rôle potentiel dans la maladie. Cependant, dans la plupart des cas, ils sont retrouvés chez des patients séropositifs pour les autoanticorps anti-RACH, anti-MUSK ou anti-LRP4, ce qui limite leur utilité (Gastaldi *et al.*, 2021). Enfin, une minorité de patients atteints de thymome dans un contexte de MG ou de neuromyotonie, possèdent des autoanticorps dirigés contre le récepteur de la nétrine-1. Ces anticorps pourraient être utiles pour prédire l'existence d'une tumeur mais ne sont pas utilisés dans le diagnostic de la MG (Torres-Vega *et al.*, 2017).

a) Pathogénèse

Les animaux atteints de MG possèdent des autoanticorps dirigés contre les RACH. Ces autoanticorps causent une perte de RACH de trois manières différentes. Tout d'abord, les autoanticorps bloquent le site de fixation à l'acétylcholine, exerçant ainsi un effet curare bloquant la transmission neuromusculaire (Figure 12, A). Les autoanticorps fixés sur les RACH activent également le complément C5b-9 entraînant une destruction de la membrane post-synaptique (Figure 12, B). Enfin, les autoanticorps accélèrent également la dégradation des RACH par un mécanisme de pontage de deux RACH adjacents (Figure 12, C). La diminution du nombre de RACH perturbe ainsi la transmission neuromusculaire, à l'origine des signes cliniques observés dans la MG (Eymard, 2009).

Figure 12 : Mécanismes d'action des autoanticorps anti-RACH, d'après Eymard, 2009



b) Signes cliniques chez l'animal

Les signes cliniques peuvent être variés selon la forme de MG. Les animaux peuvent présenter une faiblesse musculaire. Dans les formes les plus graves, cette dernière peut toucher les muscles respiratoires et provoquer une détresse respiratoire. Les animaux peuvent également présenter des régurgitations, conséquence d'une dysmotilité œsophagienne, de la dysphagie, consécutive à un dysfonctionnement du pharynx, ou un changement de voix, difficilement observable mais témoignant d'une dysmotilité laryngée. Des anomalies des nerfs crâniens, comme la difficulté à fermer les yeux, sont également possibles (Shelton, 2002).

C) Les différentes formes de myasthénie grave

La MG est actuellement classée en 3 catégories : la forme focale, la forme généralisée et la forme aigue fulminante (Mignan *et al.*, 2020) .

a) La forme focale

La forme focale est définie comme une faiblesse localisée à au moins un groupe musculaire, excluant les muscles du squelette appendiculaire. Elle comprend ainsi les atteintes des muscles faciaux, œsophagiens, pharyngés et laryngés (Mignan *et al.*, 2020). Elle représente 40% des cas de MG canine (I. R. Tizard, 2023).

b) La forme généralisée

La forme généralisée correspond à une faiblesse, discrète à grave, des muscles du squelette appendiculaire associée ou non à une faiblesse des muscles faciaux, œsophagiens, pharyngés et laryngés (Mignan *et al.*, 2020). Elle représente environ 60% des cas de MG canine (I. R. Tizard, 2023).

c) La forme aigue fulminante

La forme aigue fulminante est définie comme l'apparition rapide et sévère d'une forme généralisée de MG causant fréquemment, mais pas obligatoirement, une insuffisance respiratoire puis la mort. La différence entre la forme généralisée et la forme aigue fulminante peut être difficile à faire car il n'y a pas de critères objectifs de différenciation (Mignan *et al.*, 2020). Elle représente moins de 5% des cas de MG canine (I. R. Tizard, 2023).

Au sein même de cette classification, des sous-catégories sont établies.

d) Myasthénie grave non associée à un thymome

Cette catégorie rassemble l'ensemble des animaux ne présentant pas de thymome, quelle que soit la forme de MG (localisée, généralisée, aigüe fulminante).

Les autoanticorps retrouvés chez ces animaux ciblent le récepteur à l'acétyl-choline. Certains chiens possèdent en plus des autoanticorps dirigés contre la titine et contre le récepteur à la ryanodine mais leur pathogénicité n'est pas établie (Mignan *et al.*, 2020).

e) Myasthénie grave associée à un thymome

Cette catégorie rassemble l'ensemble des animaux présentant un thymome, quelle que soit la forme de MG (localisée, généralisée, aigüe fulminante).

Dans ces cas, la MG est un syndrome paranéoplasique du thymome. Ces animaux présentent des autoanticorps ciblant le récepteur à l'acétylcholine. Certains chiens possèdent également des autoanticorps dirigés contre la titine et contre le récepteur à la ryanodine (Mignan *et al.*, 2020).

f) Myasthénie grave associée à l'administration de certains médicaments anti-thyroïdiens chez le chat

Ce sous-groupe rassemble les chats ayant développé une MG suite à l'administration de thiourylène, un médicament anti-thyroïdien dérivé du thiouracil, molécule pouvant entraîner une rupture de la tolérance envers les récepteurs à l'acétylcholine. La MG causée par cette molécule est toujours généralisée. La MG est dans ce cas, réversible et les signes cliniques se résolvent la plupart du temps après arrêt du traitement (Mignan *et al.*, 2020).

La MG est également un effet indésirable peu fréquent mais possible de l'administration de méthimazole chez le chat (Bell *et al.*, 2012).

g) Myasthénie grave séronégative

Le groupe séronégatif correspond aux chiens ne possédant pas d'autoanticorps anti-récepteur à l'acétylcholine détectables. Cela concernerait 2% des chiens avec une forme généralisée de MG.

Les animaux classés dans cette catégorie doivent répondre aux critères suivants :

- présenter un examen général, neurologique et électrophysiologique compatible avec une MG
- présenter une normalisation des signes cliniques après un traitement avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase
- présenter une recherche d'autoanticorps sériques dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine négative au moins deux fois. Les deux tests doivent être réalisés à au moins 1 ou 2 mois d'écart pour laisser le temps à une possible séroconversion (Mignan *et al.*, 2020).

Plusieurs hypothèses sont mises en avant pour expliquer l'absence de détection d'autoanticorps du RACH. La première serait une altération de l'épitope de surface lors du processus de solubilisation au cours du diagnostic. Cela empêcherait la reconnaissance de l'autoanticorps du RACH. Une autre possibilité est que la majorité des autoanticorps du RACH est liée au muscle squelettique. La concentration d'autoanticorps circulant pourrait donc être faible. Enfin, la dernière hypothèse est que les autoanticorps seraient dirigés contre un autre composant post-synaptique de la jonction neuromusculaire. En effet, des autoanticorps dirigés contre MUSK ont été identifiés sur un chien séronégatif. Chez les chiens et les chats, le dosage des autoanticorps dirigés contre MUSK n'est pas réalisable en routine et les valeurs de référence ne sont pas connues (Mignan *et al.*, 2020). Chez l'homme, la MG à anticorps anti-MUSK représente 40 à 60% des cas de MG séronégatives (Abida *et al.*, 2015).

Le tableau 1 de (Mignan *et al.*, 2020) résume la classification de la MG chez les chats et chiens.

Tableau 1 : Classification de la myasthénie grave chez les chats et chiens, d'après Mignan *et al.* 2020

Myasthénie grave focale	-Forme non associée à la présence d'un thymome -Forme associée à la présence d'un thymome
Myasthénie grave généralisée	-Forme non associée à la présence d'un thymome -Forme associée à la présence d'un thymome -Forme associée à l'administration d'un anti-thyroïdien (chats uniquement) -Forme séronégative (chiens uniquement)
Myasthénie grave aiguë fulminante	-Forme non associée à la présence d'un thymome -Forme associée à la présence d'un thymome

D) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de la myasthénie grave

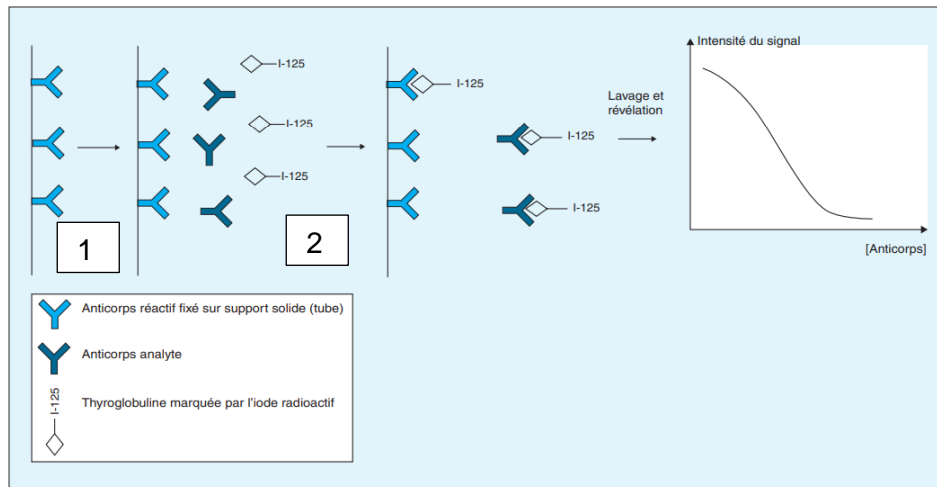
Le diagnostic de MG chez le chien et le chat est réalisé par mesure de la concentration en autoanticorps de RACH. Il existe différentes techniques. La recherche d'autres autoanticorps n'est pas réalisée en routine en médecine vétérinaire (Mignan *et al.*, 2020).

a) Mise en évidence des autoanticorps par radio-immunoprécipitation

a.1) Principe du dosage des anticorps par radio-immunoprécipitation

Le dosage radio-immunologique compétitif permet la mise en évidence d'anticorps. Pour cela, des anticorps de concentration connue sont immobilisés en phase solide au fond d'un tube (Figure 13, 1). L'échantillon dont on veut déterminer la concentration en anticorps, est ensuite ajouté. Puis, une solution d'antigènes radiomarqués, avec de l'iode 125 par exemple, est ajoutée (Figure 13, 2). La solution est mise à incuber. Les anticorps fixés au fond du tube et les anticorps dont on veut déterminer la concentration entrent en compétition pour la fixation de l'antigène radiomarqué. Le tube est rincé. Par conséquent, l'intensité du signal mesurée est inversement proportionnelle à la quantité d'anticorps présente dans l'échantillon à tester (Doggui, 2018).

Figure 13 : Technique de dosage radio-immunologique permettant la mise en évidence d'anticorps, d'après Doggui, 2018



a.2) Application au diagnostic de la myasthénie grave

La radio-immunoprécipitation est la méthode de référence de mesure des autoanticorps anti-RACH. Cette technique a été décrite par Lindstrom et son équipe dans les années 70. Les récepteurs à l'acétylcholine sont extraits des muscles ou, plus fréquemment, extraits de lignées cellulaires modifiées de rhabdomyosarcome humain. Ils sont ensuite solubilisés avec l' α -bungarotoxine, une toxine de serpent possédant une grande affinité pour le RACH, marquée à l'iode radioactif. Selon le principe décrit ci-dessus, cette technique permet le dosage des autoanticorps anti-RACH, grâce à l'utilisation d'une courbe standard (Shelton, 2002).

Chez le chien, un titre en anticorps supérieur ou égal à 0,6 nmol/L permet d'établir le diagnostic de MG. Chez le chat, c'est un titre supérieur ou égal à 0,3 nmo/L qui le permet (Shelton, 2002).

L'inconvénient de cette méthode est l'utilisation d'isotopes radioactifs qui présentent un risque pour le manipulateur et dont les déchets doivent être correctement gérés. De plus, cette méthode n'est utilisée que pour la détection autoanticorps anti-RACH (Gastaldi *et al.*, 2021).

Chez l'homme, la radio-immunoprécipitation présente une sensibilité de 85% dans les formes généralisées de MG et une spécificité proche de 100% quelle que soit la forme de MG (Gastaldi *et al.*, 2021).

b) Mise en évidence des autoanticorps par méthode ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay

b.1) Principes du dosage des autoanticorps par méthode ELISA

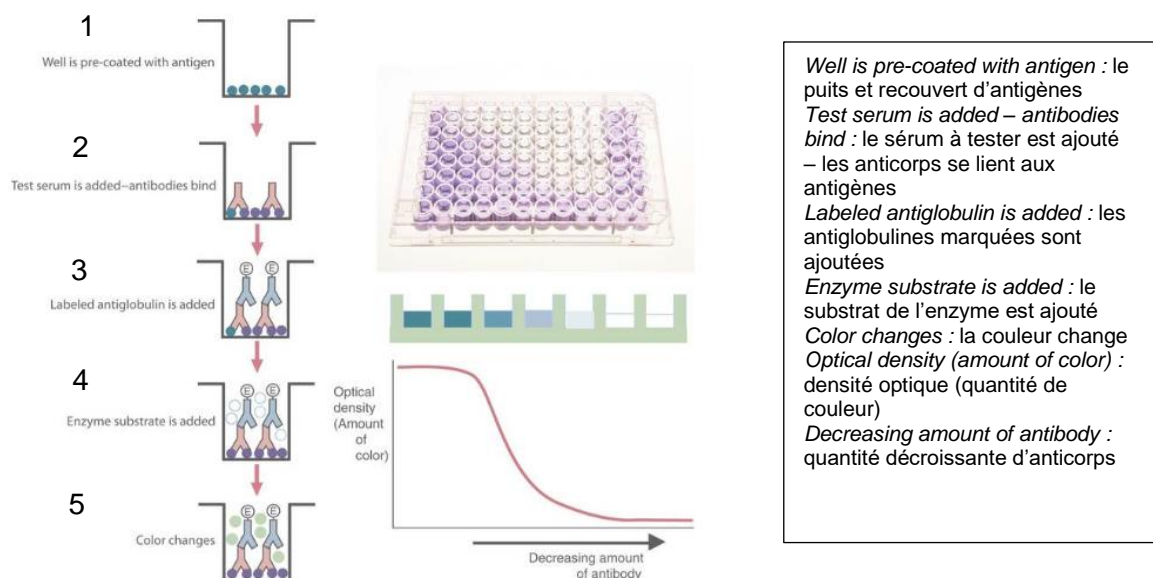
La méthode ELISA indirecte, schématisée dans la figure 14, consiste à remplir des micro-puits avec une solution d'antigènes. La surface des puits est constituée de polystyrène, ce qui permet de fixer fermement les antigènes. L'excès d'antigènes est éliminé en rinçant le puits, qui est maintenant tapissé d'antigènes au fond (Figure 14, étape 1). Le sérum du patient à tester est ajouté dans les puits. S'il y a présence d'autoanticorps, ces derniers se lient aux antigènes présents au fond du puits. Les puits sont ensuite rincés pour éliminer les anticorps

qui ne se sont pas fixés aux antigènes (Figure 14, étape 2). Une solution d'anticorps anti-immunoglobulines liés à une enzyme est ajoutée dans les puits avant d'être une nouvelle fois rincée (Figure 14, étape 3). Les enzymes les plus utilisées sont la phosphatase alcaline, la peroxydase de raifort et la bêta-galactosidase. Le substrat de l'enzyme utilisée est ajouté dans les puits (Figure 14, étape 4). La réaction enzyme-substrat produit une couleur dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en autoanticorps présente dans le sérum testé (Figure 14, étape 5) (Alhajj et Farhana, 2023).

L'intensité produite peut être évaluée visuellement ou par spectrophotométrie. La concentration en anticorps peut être évaluée grâce à la réalisation d'une courbe étalon réalisée à partir de solutions contenant des concentrations connues en anticorps. Une série de dilution de concentrations connues est généralement placée dans les puits de la plaque. Une fois les résultats mesurés, une courbe standard est tracée avec la concentration sur l'axe des abscisses en utilisant une échelle logarithmique et l'absorbance sur l'axe des ordonnées en utilisant une échelle linéaire (Figure 14, courbe schématique représentée) (Alhajj et Farhana, 2023).

La sensibilité de cette technique dépend de l'affinité des anticorps pour l'antigène ainsi que du système de détection (Tizard, 2017).

Figure 14 : Dosage des anticorps par la méthode ELISA indirecte en puits, d'après Tizard 2017



Well is pre-coated with antigen : le puits et recouvert d'antigènes
Test serum is added - antibodies bind : le sérum à tester est ajouté - les anticorps se lient aux antigènes
Labeled antiglobulin is added : les antiglobulines marquées sont ajoutées
Enzyme substrate is added : le substrat de l'enzyme est ajouté
Color changes : la couleur change
Optical density (amount of color) : densité optique (quantité de couleur)
Decreasing amount of antibody : quantité décroissante d'anticorps

b.2) Application au diagnostic de la myasthénie grave

Une technique ELISA a été développée par Hewers et son équipe et a montré une sensibilité élevée, une bonne spécificité et des résultats en accord avec la radio-immunoprécipitation, la méthode diagnostique de certitude pour la recherche d'autoanticorps anti-RACH et pour le diagnostic de MG (Gastaldi *et al.*, 2021).

Lors de cette technique ELISA, la liaison du RACH à la plaque pourrait altérer le RACH. Pour éviter cela, un film d'albumine sérique bovine et de tréhalose est utilisé pour pré-enrober des plaques de polystyrène. Le but est de préserver la forme de la protéine et d'améliorer l'immunoréactivité (Gastaldi *et al.*, 2021).

Ce test ELISA a montré une bonne concordance avec la radio-immunoprécipitation mais avec quelques divergences. Ainsi, 2 patients humains sur 20 étaient négatifs en radio-immunoprécipitation mais positifs en ELISA. De plus, la méthode ELISA ne permet de détecter que des titres en anticorps > 3 nmol/L (Gastaldi *et al.*, 2021).

La performance du diagnostic avec la méthode ELISA serait légèrement inférieure à celle de la radio-immunoprécipitation mais il manque des études comparatives pour conclure. Cette technique est aujourd'hui utilisée dans de nombreux laboratoires en médecine humaine, en raison de sa reproductibilité technique, de la non-utilisation de réactifs radioactifs, de son automatisation, de son efficacité et de sa facilité d'utilisation. Aucun test ELISA n'est utilisé actuellement en médecine vétérinaire (Gastaldi *et al.*, 2021).

c) Dosage cellulaire des autoanticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine (*cell-based assay CBA*)

c.1) La méthode de dosage cellulaire des autoanticorps (CBA)

Le dosage cellulaire des autoanticorps est une nouvelle méthode qui a permis la découverte et le diagnostic des encéphalites auto-immunes chez l'homme (Gastaldi *et al.*, 2021). Cette nouvelle technique a montré des performances équivalentes à l'immunoprécipitation dans le diagnostic de la sclérose systémique chez l'homme (Keppeke *et al.*, 2022) et est également utilisée dans le diagnostic de la MG chez l'homme (Gastaldi *et al.*, 2021).

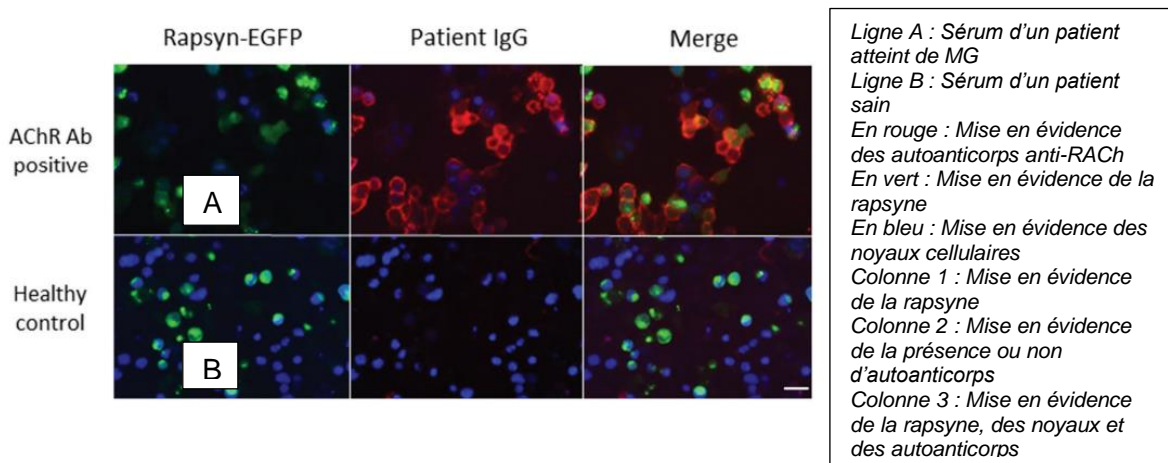
La technique consiste à utiliser des cellules rénales embryonnaires humaines (Human embryonic kidney, HEK) transfectées avec des plasmides contenant de l'ADNc codant pour la séquence humaine de l'antigène d'intérêt. La protéine résultante est alors hyperexprimée à la surface de la cellule, glycosylée et présente la même conformation que la protéine exprimée naturellement dans l'organisme. Des cellules non transfectées sont utilisées comme témoin. Ces dernières ne présentent donc pas l'antigène d'intérêt à leur surface. Le sérum du patient est ensuite mis en contact avec les cellules transfectées et témoins. Elles sont ensuite rincées. Les constituants dont on veut connaître la présence et la concentration, ou l'absence, sont marqués par des fluorochromes. La liaison entre les anticorps des patients et les antigènes cibles est évaluée en mesurant la fluorescence ou par cytofluorimétrie. Cette technique est illustrée dans la partie ci-dessous, appliquée au diagnostic de la myasthénie grave (Gastaldi *et al.*, 2021).

Cette technique récente permet de détecter les anticorps qui se lient uniquement aux déterminants extracellulaires de l'antigène, des caractéristiques particulièrement adaptées à la détection des autoanticorps anti-RACH et anti-MUSK dans le diagnostic de la myasthénie grave par exemple (Leite *et al.*, 2010). Cette technique présente l'avantage de pouvoir conserver la conformation tridimensionnelle des antigènes contre lesquels sont dirigés les autoanticorps. De plus, elle permet de se passer de l'usage de produits radioactifs. Cette technique est pour le moment utilisée uniquement en médecine humaine (Gastaldi *et al.*, 2021).

c.2) Application au diagnostic de la myasthénie grave

Cette nouvelle méthode de dosage cellulaire décrite ci-dessus permet la détection des autoanticorps anti-RACH. Pour rechercher la présence des autoanticorps, des cellules rénales embryonnaires humaines sont transfectées avec les sous-unités alpha, bêta, delta, epsilon et gamma du RACH, ainsi qu'avec la rapsyne, une protéine nécessaire au maintien du récepteur à l'acétylcholine. Les résultats d'un dosage cellulaire sont présentés dans la figure 15.

Figure 15 : Détection des autoanticorps anti-RACH avec la méthode de dosage cellulaire, d'après Gastaldi et al. 2021



La rapsyne est marquée en vert par l'EGFP (*emerald green fluorescent protein*), une protéine fluorescente. Les anticorps anti-RACH sont marqués en rouge. Les noyaux cellulaires sont colorés en bleu par du diamidino-phenylindole.

L'échantillon A correspond au test du sérum d'un patient atteint de MG dont le dosage par radio-immunologie a mis en évidence une concentration en autoanticorps de 82,8nmol/L (Figure 15). L'échantillon B correspond au test du sérum d'un patient sain, l'échantillon contrôle. Chez le patient contrôle (Figure 15, échantillon B), une fluorescence bleue et verte est présente, mettant en évidence respectivement la présence des noyaux cellulaires et de la rapsyne, ce qui illustre la réussite de la transfection des cellules embryonnaires rénales. Il n'y a pas de fluorescence rouge, indiquant l'absence d'autoanticorps anti-RACH. Par ailleurs, chez le patient atteint de MG (Figure 15, échantillon A), la fluorescence rouge est bien présente, illustrant la présence d'autoanticorps anti-RACH (Gastaldi *et al.*, 2021).

Enfin, la présence d'une faiblesse musculaire et de fatigabilité renforce le diagnostic. Le diagnostic thérapeutique, c'est-à-dire administrer un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et suivre l'amélioration ou non des signes cliniques, ou encore le diagnostic électrophysiologique sont possibles mais ne sont pas assez sensibles et spécifiques pour établir un diagnostic définitif de MG. En effet, le test pharmacologique peut se révéler négatif chez certains chiens atteints de MG localisée. De plus, une amélioration peut être observée sous inhibiteur de l'acétylcholinestérase lors d'autres myopathies ou neuropathies, l'évaluation de l'amélioration étant subjective. La présence d'un thymome devrait toujours être recherchée chez les chiens et chats atteints de MG. La recherche d'un thymome repose alors sur la réalisation de radiographies thoraciques ou d'un examen tomodensitométrique du thorax. Parmi les chiens et les chats atteints de MG, ce sont respectivement 3,4% et 52% des animaux qui présentent une masse médiastinale crâniale (Shelton, 2002).

Cependant, ces méthodes ne ciblant pas la recherche des autoanticorps, elles ne sont pas développées ici.

E) Pronostic

La rémission clinique est définie comme la résolution des signes cliniques de MG.

La rémission immune est définie comme la résolution des signes cliniques associée à un arrêt du traitement et à une normalisation de la concentration sérique en autoanticorps anti-RACH, c'est-à-dire inférieur à 0,6nmol/L et à 0,3 nmol/L respectivement chez le chien et le chat (Mignan *et al.*, 2020).

Chez les chats atteints de MG sans thymome, des cas de rémission immune sans mise sous traitement ont été décrits, suggérant que le traitement n'est pas toujours nécessaire. La rémission immune est également fréquente chez les chiens atteints de forme localisée ou généralisée de MG non associée à un thymome. Dans les cas de MG associée à un thymome chez le chien, les études suggèrent qu'une thymectomie est nécessaire pour espérer une rémission immune mais il n'existe pas de données claires. Le pronostic à long terme des chats et chiens atteints de MG associée à un thymome n'est pas aussi favorable que dans les cas de MG seule. Enfin, en cas de MG causée par l'administration de thiourylène ou de méthimazole chez le chat, l'arrêt du traitement permet en général la résolution de la MG et le pronostic est excellent (Mignan *et al.*, 2020).

2) La thyroïdite auto-immune chez le chien

A) Description de la thyroïdite auto-immune

a) La thyroïdite auto-immune : une des causes d'hypothyroïdie

La thyroïdite auto-immune, aussi appelée thyroïdite lymphocytaire, est la maladie auto-immune endocrinienne la plus fréquente chez le chien et est à l'origine d'une hypothyroïdie (Graham *et al.*, 2001).

L'hypothyroïdie chez le chien peut être due à la destruction de la glande thyroïde, à une diminution de la stimulation par la TSH produite par l'hypophyse ou à une défaillance au cours d'une des étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie est le trouble thyroïdien le plus fréquent chez le chien et peut être acquise ou congénitale. L'hypothyroïdie est qualifiée de primaire si elle est due à une anomalie située au niveau de la glande thyroïde. Elle est secondaire si elle est due à une diminution de la sécrétion de TSH, et tertiaire si elle est due à un déficit de sécrétion en TRH. L'hypothyroïdie primaire est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie chez le chien. L'hypothyroïdie secondaire est rare dans cette espèce et l'hypothyroïdie tertiaire est présumée extrêmement rare (Scott-Moncrieff, 2007).

L'hypothyroïdie primaire acquise est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie chez le chien adulte, représentant plus de 95 % des cas. Deux formes histologiques d'hypothyroïdie primaire acquise sont connues chez le chien : la thyroïdite lymphocytaire et l'atrophie idiopathique (Scott-Moncrieff, 2007). Parmi les chiens atteints d'hypothyroïdie, 50% souffrent de thyroïdite lymphocytaire (Schlipf *et al.*, 2023). Il est probable que certains cas d'atrophie idiopathique soient le résultat final d'une thyroïdite lymphocytaire sévère. Les autres causes beaucoup plus rares d'hypothyroïdie primaire sont une carence en iode, l'ingestion d'aliments goitrogènes, une hypothyroïdie congénitale, une destruction de la glande thyroïde par une

néoplasie, un traitement médicamenteux, une thyroïdectomie chirurgicale et un traitement à l'iode radioactif (Scott-Moncrieff, 2007).

L'hypothyroïdie primaire est rare chez le chat et la cause d'une concentration faible en hormone thyroïdienne est la plupart du temps d'origine non thyroïdienne. L'hypothyroïdie iatrogène survenant après traitement d'une hyperthyroïdie est la forme la plus fréquente dans cette espèce (Scott-Moncrieff, 2007). Un cas de thyroïdite lymphocytaire a été décrit chez un chat de 5 ans et chez de jeunes chatons dans les années 1990 (Rand *et al.*, 1993). La thyroïdite auto-immune chez le chat étant très peu décrite, la maladie sera décrite chez le chien.

Chez l'homme, la thyroïdite auto-immune, appelée thyroïdite d'Hashimoto, est la maladie auto-immune la plus fréquente et présente des similarités avec la thyroïdite auto-immune canine (Schlipf *et al.*, 2023).

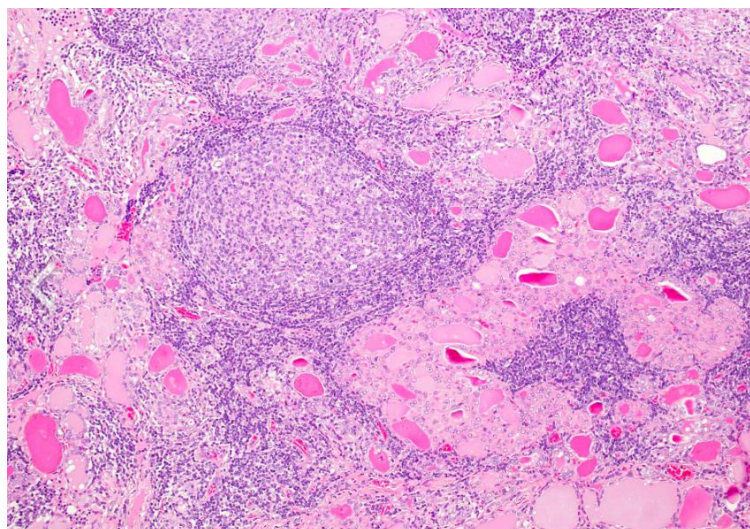
b) Pathogenèse

b.1) Destruction des cellules folliculaires thyroïdiennes

- Chez l'homme

Chez l'homme, la thyroïdite d'Hashimoto est une inflammation auto-immune chronique de la glande thyroïde et représente la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie. Cliniquement, la glande thyroïde augmente de volume, que l'hypothyroïdie soit déjà déclarée ou non. A l'examen histologique, la thyroïde présente une infiltration lymphocytaire, composée de lymphocytes B et d'une majorité de lymphocytes T CD4+ et de lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes sont en contact étroit avec les thyrocytes et sont à l'origine de la destruction des thyrocytes (Schlipf *et al.*, 2023). Cette infiltration lymphoplasmocytaire massive est observée ainsi que la formation de centres germinatifs (Figure 16).

Figure 16 : Coupe histologique de thyroïde chez un patient humain atteint de thyroïdite auto-immune, d'après Shahid, 2009



Les centres germinatifs sont des structures anatomiques qui se forment de façon transitoire lors d'infections dans les organes lymphoïdes secondaires. A l'intérieur de ces derniers, les lymphocytes B subissent des hypermutations somatiques et une maturation d'affinité permettant d'augmenter l'affinité des anticorps produits. Les centres germinatifs nouvellement formés dans la thyroïde chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune sont constitués de populations de lymphocytes oligoclonales dérivés d'un à trois clones de lymphocytes B. Ils joueraient un rôle dans la pathogenèse de la maladie, non seulement pour la production d'autoanticorps mais aussi pour le développement et le maintien de la réponse auto-immune. En effet, les lymphocytes B des centres germinatifs intra-thyroïdiens occupent une position privilégiée pour capturer de grandes quantités d'auto-antigènes et les présenter aux lymphocytes T. Il a été suggéré que, comme ces centres germinatifs ne se trouvent pas dans un organe lymphoïde, les lymphocytes peuvent contourner plus facilement les mécanismes de tolérance périphérique (Armengol *et al.*, 2001).

Plusieurs mécanismes immuno-pathologiques permettent d'expliquer la pathogenèse de la thyroïdite auto-immune.

Tout d'abord, les cytokines produites par l'infiltrat lymphocytaire sont à l'origine des lésions des cellules thyroïdiennes, d'autant plus qu'elles sont capables de stimuler les cellules thyroïdiennes afin qu'elles libèrent elles-mêmes des médiateurs pro-inflammatoires, amplifiant et perpétuant la réponse auto-immune. Ainsi, les lymphocytes Th17 sanguins et thyroïdiens qui sécrètent la cytokine IL-17, sont plus nombreux chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune, comme dans de nombreux autres troubles auto-immuns, mais il a été montré qu'une source supplémentaire d'IL-17 est présente dans les cellules folliculaires thyroïdiennes elles-mêmes. En plus de l'IL-17, les lymphocytes Th17 sécrètent l'IL-22, une cytokine qui cible les cellules épithéliales et qui est également sécrétée par les lymphocytes Th22. Des taux élevés de lymphocytes Th22 ont été mis en évidence dans le sang et la thyroïde de patients atteints de thyroïdite auto-immune mais l'effet de l'IL-22 sur les cellules thyroïdiennes n'a pas encore été démontré. Ces cytokines activent des cascades pro-inflammatoires à l'origine des lésions tissulaires. Une autre cascade pro-inflammatoire a été identifiée dans la thyroïdite auto-immune avec la découverte d'une expression accrue de plusieurs composants de l'inflammasome (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC et caspase-1) et de leurs cytokines associées (IL-18 et IL-1 β) dans la thyroïde des patients qui peuvent à leur tour contribuer à la libération d'autres cytokines et à la mort cellulaire par pyroptose, une forme d'apoptose inflammatoire (Weetman, 2021).

Une anomalie de l'activation de la voie apoptotique Fas/ligand de Fas est souvent retrouvée dans les troubles auto-immuns. Ce processus, qui repose sur la liaison entre le récepteur membranaire Fas, situé à la surface de la cellule cible, et son ligand situé sur la cellule cytotoxique, est également impliqué dans la pathologie de la thyroïdite d'Hashimoto. En effet, cette voie apoptotique est essentielle pour le contrôle du volume thyroïdien (Ludgate et Jasani, 1997). Chez un individu sain, il existe un équilibre entre l'apoptose des thyrocytes, exprimant Fas mais peu le ligand de Fas, et l'action trophique de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH). Chez les patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto, la destruction des thyrocytes serait la conséquence d'un déséquilibre entre une apoptose augmentée et une régénération cellulaire normale (Giordano *et al.*, 1997). Ainsi, les lymphocytes Th1 qui infiltrent la thyroïde synthétisent des cytokines qui entraînent une expression augmentée du ligand de Fas par les thyrocytes, induisant une apoptose fratricide, c'est-à-dire induite par les thyrocytes adjacents. Le ligand de Fas pourrait induire l'apoptose des lymphocytes infiltrants mais ces derniers y sont résistants car ils surexpriment Bcl2, la protéine anti-apoptotique. En

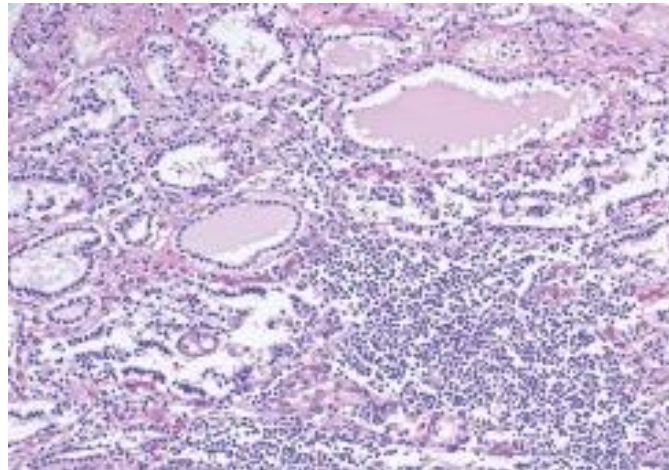
plus de protéger les lymphocytes infiltrants, Bcl2 peut augmenter indirectement l'apoptose des thyrocytes grâce à la production de cytokines pro-apoptotiques comme IFN- γ , TNF- α , IL2 et IL8. Il existe probablement d'autres voies apoptotiques impliquées dans la destruction des thyrocytes mais cette anomalie de l'activation de la voie apoptotique Fas/FasL semble jouer un rôle prédominant (Eguchi, 2001).

- Chez le chien

La pathogénie de la thyroïdite lymphocytaire canine serait comparable à celle de la thyroïdite d'Hashimoto. La thyroïdite lymphocytaire résulte d'une perte de tolérance vis-à-vis de certains antigènes thyroïdiens. Bien que la destruction du tissu thyroïdien puisse être entièrement expliquée par la toxicité directe des lymphocytes T, comme chez l'homme, des autoanticorps sont également présents (Schlipf *et al.*, 2023).

La thyroïdite lymphocytaire chez le chien se caractérise ainsi également par l'infiltration de la glande thyroïde par des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages, ce qui entraîne la destruction des follicules thyroïdiens et leur remplacement par du tissu conjonctif fibreux (Figure 17). Cependant, la présence de goitre n'est pas décrite chez le chien, contrairement à l'homme (Schlipf *et al.*, 2023).

Figure 17 : Coupe histologique de thyroïde chez un chien atteint de thyroïdite auto-immune, d'après I. R. Tizard, 2023



b.2) Autoanticorps anti-antigènes thyroïdiens

Chez l'homme, des autoanticorps dirigés contre les antigènes thyroïdiens, des autoanticorps anti-péroxydase thyroïdienne, des autoanticorps anti-thyroglobuline (AATg), des autoanticorps anti-hormones thyroïdiennes thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3), sont généralement présents. Ces autoanticorps fixent peu le complément et ne sont pas cytotoxiques. Ils forment des complexes immuns avec la thyroglobuline mais leur rôle dans la pathogénie de la maladie n'est pas clair. La corrélation entre les titres d'anticorps anti-thyroïdiens et la gravité de la

maladie est faible, ce qui reflète l'importance des processus à médiation cellulaire dans cette maladie. Néanmoins, ces anticorps circulants sont considérés comme le meilleur marqueur sérique pour le diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto. Les anticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne sont les plus répandus, mais les AATg précèdent leur apparition et sont les premiers marqueurs d'une réponse immunitaire. Les autoanticorps peuvent apparaître des années avant l'apparition de l'hypothyroïdie. La thyroïdite d'Hashimoto résulterait d'une combinaison de susceptibilité génétique, d'effets épigénétiques et de divers déclencheurs environnementaux, comme par exemple, la teneur en iode de l'alimentation, les infections et la grossesse (Schlipf *et al.*, 2023).

Chez les chiens hypothyroïdiens, les autoanticorps anti-thyroglobulines, AATg, sont les plus fréquents, suivis par les anticorps dirigés contre les hormones thyroïdiennes thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). Ces autoanticorps anti-T3 et anti-T4 sont dirigés contre des épitopes de la thyroglobuline et sont, en fait, des sous-ensembles de AATg. Les anticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne semblent jouer un rôle mineur chez les chiens. Les prévalences de ces autoanticorps sont présentés dans le tableau 2 (Schlipf *et al.*, 2023).

Tableau 2 : Prévalence des autoanticorps chez les chiens atteints d'hypothyroïdie, de thyroïdite lymphocytaire et chez les chiens euthyroïdiens, d'après Vigreux, 2009

Autoanticorps	Chiens hypothyroïdiens	Thyroïdite lymphocytaire	Chiens euthyroïdiens
Autoanticorps anti-thyroglobuline	47%-59%	91-100%	0-25%
Autoanticorps anti-peroxydase	0%-29%	*	0%
Autoanticorps anti-T3 et anti-T4	6,3%-39,5%	35% et 14% (Ferguson, 2007)	<1%

*Valeur non déterminée

- Autoanticorps anti-thyroglobuline

La thyroglobuline possède une grande diversité antigénique. En effet, plus de quarante épitopes sont retrouvés chez l'homme. Les AATg sont majoritairement des immunoglobulines G (Champion *et al.*, 1991).

Chez l'homme comme chez le chien, les autoanticorps anti-thyroglobuline peuvent être retrouvés chez des patients atteints de thyroïdite auto-immune comme chez des patients sains. Cependant, les épitopes reconnus par les autoanticorps ne sont pas les mêmes dans ces deux populations (Tomer, 1997).

Chez le chien, les AATg sont retrouvés chez 91% à 100% des animaux avec des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire (Iversen *et al.*, 1998), chez 47% à 59% des chiens hypothyroïdiens (Beale *et al.*, 1990) et chez 0% à 25% de chiens euthyroïdiens (Dixon et Mooney, 1999).

Le rôle pathogène des AATg n'est pas encore compris. En effet, ils peuvent former des complexes immuns avec la thyroglobuline mais ne fixent pas le complément et n'ont pas de rôle cytotoxique (Tomer, 1997).

- Autoanticorps anti-T3 et anti-T4

Les autoanticorps anti-T3 et anti-T4 sont un sous-ensemble des AATg car ils sont dirigés contre des épitopes de la thyroglobuline. Chez le chien, ils sont retrouvés chez 6,3% des chiens atteints d'hypothyroïdie (Nachreiner *et al.*, 2002) à 39,5% (Thacker *et al.*, 1992). Parmi les chiens atteints de thyroïdite lymphocytaire, 35% possèdent des autoanticorps anti-T3 et 14% des autoanticorps anti-T4. Tous ces chiens possèdent également des AATg (Ferguson, 2007).

- Autoanticorps anti-peroxydase

Chez l'homme, les autoanticorps anti-peroxydase sont présents chez 90% des patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto (Rebuffat *et al.*, 2005). Ces autoanticorps seraient capables d'inhiber la peroxydase thyroïdienne et de causer la lyse des thyrocytes en activant le complément par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Cependant, des autoanticorps anti-peroxydase sont également trouvés chez des patients sains, questionnant donc leur réelle cytotoxicité. Les anticorps anti-peroxydase des individus sains ne reconnaîtraient pas les mêmes épitopes que ceux des patients atteints de thyroïdite auto-immune (Kohno *et al.*, 2008).

Chez le chien, très peu d'études ont permis de déterminer la proportion de ces autoanticorps chez des individus atteints de thyroïdite auto-immune. Ils sembleraient en effet jouer un rôle mineur (Schlipf *et al.*, 2023). Chez les chiens hypothyroïdiens, des autoanticorps anti-peroxydase ont été mis en évidence chez 4% des chiens par hémagglutination passive (Lucke *et al.*, 1983), 29% avec une méthode ELISA (Haines *et al.*, 1984) et 17% par Western Blot (Skopek *et al.*, 2006).

c) Les différents stades de la thyroïdite lymphocytaire

Les différentes étapes, de l'apparition des AATg à la manifestation clinique de l'hypothyroïdie chez le chien, sont similaires à celles observées chez l'homme (Schlipf *et al.*, 2023).

Au premier stade, appelé thyroïdite silencieuse, les AATg sont présents dans le sérum, mais les paramètres de la fonction thyroïdienne tels que la thyroxine totale (T4t), la thyroxine libre (T4l) et thyroïdostimuline (TSH) restent normaux. A cours de cette première étape, il y a une infiltration lymphocytaire de la thyroïde (Schlipf *et al.*, 2023).

Le deuxième stade est appelé hypothyroïdie subclinique. Pour compenser le début du dysfonctionnement de la thyroïde, la sécrétion de TSH par l'hypophyse augmente. La

concentration de TSH est élevée et des AATg sont présents dans le sérum mais les concentrations en T4t et en T4l sont normales (Schlipf *et al.*, 2023).

Le troisième stade est appelé hypothyroïdie à anticorps positifs (hypothyroïdie AATg positive). L'architecture des lobes thyroïdiens est progressivement perdue (Schlipf *et al.*, 2023). Les cellules folliculaires initialement cubiques deviennent colonnaires sous l'effet de la TSH et la membrane basale s'épaissit. Le tissu thyroïdien sain est progressivement remplacé par un tissu conjonctif fibreux. Les chiens atteints présentent de faibles concentrations de T4t et de T4l, tandis que les concentrations de TSH restent généralement élevées. Différents titres d'AATg sont observés et des signes cliniques d'hypothyroïdie sont fréquemment présents (Mooney, 2011).

Le quatrième et dernier stade est appelé hypothyroïdie atrophique non inflammatoire ou hypothyroïdie à anticorps négatifs, AATg-négative, et est probablement lié à la disparition des AATg et à l'atrophie de la glande thyroïde. À ce stade, les concentrations de T4l et de T4t sont basses et la concentration de TSH reste élevée ou commence à diminuer (Schlipf *et al.*, 2023). L'absence d'AATg peut s'expliquer par la destruction complète des tissus thyroïdiens et donc la réduction de la stimulation immunitaire (Mooney, 2011).

Le délai d'évolution entre la thyroïdite et l'hypothyroïdie à anticorps négatifs serait compris entre un et deux ans, mais il est variable. La progression à travers tous les stades ne se produit pas nécessairement et l'hypothyroïdie clinique peut ne pas être atteinte dans tous les cas. Par conséquent, les AATg apportent la preuve de la présence d'une thyroïdite lymphocytaire, mais ne fournissent pas d'informations sur la fonction thyroïdienne en tant que telle (Schlipf *et al.*, 2023).

d) Les signes cliniques

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont non spécifiques et parfois difficiles à identifier. Ils sont détaillés avec leur prévalence dans le tableau 3 (Mooney, 2011).

Les signes cliniques les plus fréquents sont des troubles métaboliques, retrouvés dans 84% des cas : léthargie, obésité ou gain de poids, intolérance à l'exercice et intolérance au froid (Mooney, 2011).

Les troubles dermatologiques concernent 60 à 80% des cas d'hypothyroïdie et peuvent se manifester par une alopécie ou un amincissement des poils, un pelage sec et de mauvaise qualité, une hyperpigmentation de la peau, la présence de pyodermite et/ou la sécrétion excessive de sébum (Mooney, 2011).

D'autres signes sont retrouvés dans moins de 10% des cas. Ces signes cliniques peu fréquents sont : diarrhée, intervalles d'interoestrus irréguliers, une paralysie du nerf facial, un mégaoesophage, un syndrome vestibulaire, une paralysie laryngée, une kérato-conjonctivite sèche, une dystrophie lipidique cornéale, une bradycardie ou un amincissement de la peau (Mooney, 2011).

Tableau 3 : Signes cliniques et leurs prévalences dans les cas d'hypothyroïdie chez le chien, d'après Mooney, 2011

Signes cliniques	Pourcentage de cas (%)
Signes métaboliques <ul style="list-style-type: none"> • Léthargie • Obésité ou gain de poids • Intolérance à l'exercice • Intolérance au froid 	84 <ul style="list-style-type: none"> • 20-76 • 44-47 • 24 • 10
Troubles dermatologiques <ul style="list-style-type: none"> • Amincissement des poils ou alopecie • Pelage sec/ de moindre qualité • Hyperpigmentation de la peau • Pyodermite • Séborrhée 	60-80 <ul style="list-style-type: none"> • 26-56 • 30 • 20 • 11-16 • 10-40
Autres Diarrhée, intervalle inoestrus irrégulier, diminution de la libido, paralysie du nerf facial, mégaoesophage, maladie vestibulaire, paralysie laryngée, kératoconjonctivite sèche, dystrophie cornéenne lipidique, bradycardie, amincissement de la peau	<10

B) Intérêts du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de la thyroïdite auto-immune

Il existe différents examens biologiques d'exploration de l'hypothyroïdie chez l'homme et l'animal. Ces tests sont le dosage de la T4 totale, de la T4 libre, de la T3 totale, de la T3 libre, le dosage de la TSH et le dosage des autoanticorps anti-thyroglobuline (AATg), anti-T3 et anti-T4. La sensibilité et la spécificité de ces différents tests est résumée dans le tableau 4. Le test de stimulation à la TSH est un examen diagnostique de choix. La scintigraphie thyroïdienne est également un test diagnostique de choix mais est plus rarement réalisée car c'est un examen onéreux, moins disponible et plus invasif (Mooney, 2011).

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des différents tests utilisés dans le diagnostic de l'hypothyroïdie chez le chien, d'après Mooney, 2011

	Low total T ₃	Low total T ₄	Increased cTSH	Low free T ₄	Positive TgAA
Sensitivity	0.10	0.89–1.00	0.60–0.87	0.80–0.98	0.36–0.51
Specificity	0.79	0.75–0.82	0.82–1.00	0.93	0.94

T₃ = triiodothyronine; T₄ = thyroxine; cTSH = canine thyroid stimulating hormone (thyrotropin); TgAA = thyroglobulin autoantibody

Le dosage de la T4 totale, de la T4 libre, de la T3 totale et de la TSH sont des méthodes très utiles pour évaluer la fonction thyroïdienne. Dans cette thèse, seuls seront discutés les méthodes de dosages des autoanticorps et leurs intérêts dans le diagnostic de l'hypothyroïdie.

a) Méthodes de dosage

Les techniques de dosage des autoanticorps dans la thyroïdite auto-immune sont l'hémagglutination indirecte, le western blot, le dosage radio-immunologique (RIA), ELISA compétitif, l'immunofluorescence directe et indirecte et la chimie-luminescence indirecte. Le test utilisé actuellement est le test ELISA. Les valeurs seuil utilisées varient d'un laboratoire à l'autre (Biomnis - Biologie médicale spécialisée, 2012).

Les techniques de dosage radio-immunologique et ELISA ont été décrites précédemment. Les techniques d'hémagglutination indirecte et de chimie-luminescence sont rappelées ci-dessous.

a.1) Dosage des anticorps par hémagglutination indirecte : une technique semi-quantitative

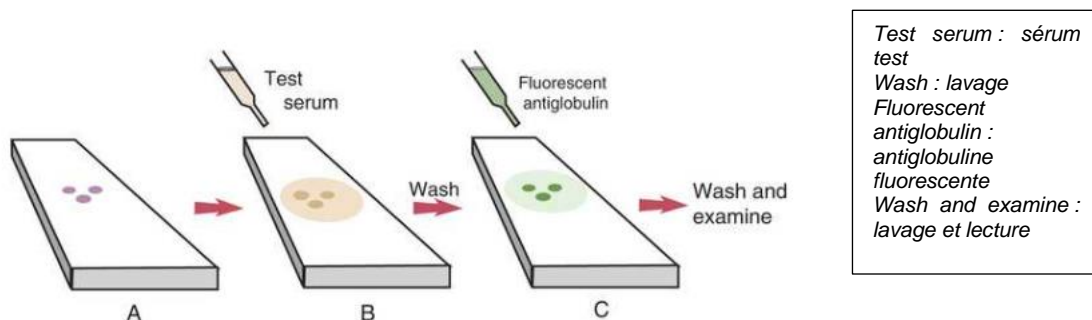
L'hémagglutination indirecte permet la mise en évidence des autoanticorps anti-thyroglobuline dans la thyroïdite auto-immune. La méthode consiste à recouvrir les hématies de thyroglobuline. Pour cela, les hématies sont exposées à une solution d'acide tannique puis couplées à la thyroglobuline. L'acide tannique peut être remplacé par du chlorure de chrome. Ensuite, ces hématies recouvertes de thyroglobuline sont mises en contact avec le sérum à tester. Si ce dernier contient des autoanticorps anti-thyroglobuline, il y a hémagglutination. Les hématies peuvent être remplacées par des particules artificielles (gélatine, latex) sensibilisées avec de la thyroglobuline. Chez l'homme, une hémagglutination à partir d'une dilution de 1/20 ou plus, permet de conclure à la présence d'autoanticorps anti-thyroglobuline (Doggui, 2018).

a.2) Méthode d'immunofluorescence indirecte

L'immunofluorescence indirecte peut être utilisée afin de mesurer une concentration en anticorps. Cette méthode est schématisée dans la figure 18. Pour cela l'antigène contre lequel sont dirigés les autoanticorps, est étalé sur une lame ou une lamelle (Figure 18, A). Ensuite, le sérum du patient dont on veut déterminer s'il contient ou non des autoanticorps, ainsi que leur concentration s'ils sont présents, est mis en contact avec la lame (Figure 18, B). Les autoanticorps, s'ils sont présents, se lient aux antigènes. La lame est ensuite rincée. Les anticorps non liés aux antigènes sont ainsi éliminés, ne laissant que les anticorps liés aux antigènes fixés sur la lame. La lame est ensuite recouverte d'anticorps anti-globuline marqués avec de la fluorescéine isothiocyanate, un fluorochrome (Figure 18, C). La lame est une nouvelle fois lavée puis examinée. La présence de fluorescence indique que des anticorps étaient présents dans le sérum testé (Tizard, 2017).

La fluorescence peut être mesurée à l'aide d'un microscope à fluorescence. La concentration en anticorps dans le sérum testé peut être estimée à partir de courbes standards. Des dilutions croissantes de sérum, avec des concentrations en anticorps connues, sont réalisées. La fluorescence de ces échantillons est mesurée, permettant d'établir une courbe standard représentant le niveau de fluorescence en fonction de la concentration (Tizard, 2017).

Figure 18 : Dosage des autoanticorps par immunofluorescence indirecte, d'après Tizard, 2017



a.3) La chimiluminescence indirecte.

Une méthode dérivée de l'immunofluorescence indirecte est la chimiluminescence indirecte, utilisée notamment dans la technique du WesternBlot. Elle permet de détecter la présence d'anticorps selon le même principe, à la différence que le fluorochrome est remplacé par une molécule capable d'émettre de la lumière. Pour cela, l'anti-globuline, est marqué avec un produit chimique qui peut émettre de la lumière. Les esters d'acridinium ou de ruthénium en sont des exemples : lorsqu'ils sont exposés à de l'hydroxyde de sodium, ils émettent un éclair de lumière. Les esters d'acridinium sulfonamide peuvent être déclenchés par le peroxyde d'hydrogène alcalin (I. R. Tizard, 2023).

a.3) Application dans le diagnostic des autoanticorps dans la thyroïdite auto-immune

La technique la plus utilisée aujourd'hui est la technique ELISA, dont le principe est décrit plus haut. Cependant, les études réalisées pour en mesurer la sensibilité et la spécificité sont anciennes et ont été réalisées sur de petits effectifs. Des études supplémentaires seraient utiles. Un test ELISA a été validé en 1998 pour le dosage des AATg, en comparant les résultats du test à des coupes histologiques de biopsies thyroïdiennes de chien sains et hypothyroïdiens. La sensibilité du test, c'est-à-dire la proportion de chiens présentant un résultat positif en AATg parmi ceux ayant des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire, était de 91%. La spécificité, c'est-à-dire proportion de chiens présentant un résultat négatif en AATg parmi ceux n'ayant pas de lésions histologiques était de 97% (Iversen *et al.*, 1998).

b) Intérêts du dosage des autoanticorps anti-thyroglobuline

Chez le chien, la présence d'AATg est presque toujours associée à la présence d'une thyroïdite lymphocytaire, mais ces derniers peuvent être présents bien avant que l'animal ne présente de signes cliniques. En tant que tel, le dosage des AATg ne fournit pas d'informations sur la fonction sécrétoire thyroïdienne, mais suggère plutôt une maladie thyroïdienne sous-jacente. Ainsi, le dosage des AATg n'est pas un indicateur sensible de dysfonctionnement thyroïdien, mais sa bonne spécificité en fait un test diagnostique de seconde ligne très intéressant, en particulier si les concentrations de TSH et de T4 totale canines ne permettent pas de conclure à une hypothyroïdie. Dans ces cas, il est généralement utilisé en combinaison avec le dosage de la T4 libre et permet de déterminer l'origine auto-immune de l'hypothyroïdie. La technique utilisée actuellement est la technique ELISA (Mooney, 2011).

Cependant, le stade 4 de la thyroïdite auto-immune est appelé « hypothyroïdie à anticorps négatifs ». Un dosage négatif des AATg ne permet donc pas d'éliminer une hypothèse de thyroïdite auto-immune (Ferguson, 2007).

Chez l'homme, le dosage des AATg présente un intérêt diagnostique uniquement si le dosage des autoanticorps anti-péroxydase est négatif car les AATg peuvent précéder l'apparition des autoanticorps anti-péroxydase (Biomnis - Biologie médicale spécialisée, 2012).

Chez le chien, les AATg, bien que présent dans 91% à 100% des cas de thyroïdite auto-immune, sont rarement recherchés, étant donné qu'ils peuvent également être retrouvés chez 25% de chiens euthyroïdiens (Iversen *et al.*, 1998).

c) Intérêts du dosage des autoanticorps anti-T3 et anti-T4

La méthode de dosage utilisée actuellement est la méthode ELISA. Les autoanticorps anti-T3 et T4 sont dirigés contre des épitopes de la thyroglobuline et sont des sous-ensembles de AATg. Lorsque des titres élevés d'autoanticorps anti-T3 ou T4 sont atteints, les anticorps peuvent interférer avec les dosages des hormones correspondantes. Lorsque des valeurs élevées de T3 ou de T4 sont retrouvées en présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, il convient d'envisager cette possibilité (Ferguson, 2007). Ainsi, la concentration en T3 peut être

faussement augmentée chez environ 57 chiens sur 1 000 souffrant d'hypothyroïdie et la concentration de T4 est faussement augmentée chez environ 17 chiens sur 1 000 souffrant d'hypothyroïdie (Nachreiner *et al.*, 2002).

Ces autoanticorps causent en général des élévations apparentes des hormones thyroïdiennes sériques mais dans certains tests, les anticorps peuvent entraîner un résultat "indélectable" ou extrêmement faible de T3 ou de T4. Un animal peut présenter une concentration sérique de T3 indélectable malgré une concentration de T4 normale. En effet, des autoanticorps anti-T3 peuvent entraîner un résultat bas alors que la concentration sérique réelle de T3 peut en fait être normale. C'est pour cela que le dosage de la T3 est rarement réalisé (Ferguson, 2007).

Bien que ces autoanticorps puissent fausser les dosages des hormones thyroïdiennes, ils ne semblent pas avoir d'effet sur leur activité biologique. Leur dosage peut donc être utile afin de confirmer les valeurs obtenues dans le dosage de T3 et T4 (Ferguson, 2007).

d) Intérêts du dosage des autoanticorps anti-peroxydase

Bien que des autoanticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne aient été mis en évidence chez le chien, leur importance dans la thyroïdite auto-immune canine est considérée comme faible et aucun test de dosage de ces derniers n'est encore disponible (Ferguson, 2007).

Chez l'homme, le dosage des autoanticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne n'est pas recommandé pour le diagnostic d'hypothyroïdie. Il est utile pour démontrer l'origine auto-immune éventuelle de la maladie. Un résultat positif au dosage de ces autoanticorps est associé à un risque plus élevé d'évolution d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée. En cas de résultat positif, il est inutile de renouveler le dosage, car ce dernier n'a pas d'intérêt dans le suivi, et le dosage d'autres anticorps antithyroïdiens n'est pas préconisé (Haute Autorité de Santé, 2019).

C) Pronostic

Bien que l'association entre la thyroïdite lymphocytaire et la présence d'AATg ait été établie chez le chien, les chiens présentant un dosage des AATg positif mais avec des valeurs normales de T4, T4I et de TSH, c'est-à-dire une fonction thyroïdienne normale, ne doivent pas être mis sous immunosuppresseurs. En effet, la présence d'AATg est le premier indicateur d'une thyroïdite auto-immune mais ne permet pas de prévoir l'évolution de la maladie (Ferguson, 2007).

Chez le chien, la présence AATg permet de conclure sur la présence d'une thyroïdite auto-immune mais ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie. De plus, la présence d'autoanticorps anti-antigènes thyroïdiens ne modifie par le traitement de l'hypothyroïdie, à savoir la prise d'une hormone thyroïdienne de synthèse. Ainsi, même si les tests existent et sont disponibles pour cette espèce, le dosage des autoanticorps est rarement réalisé (Mooney, 2011).

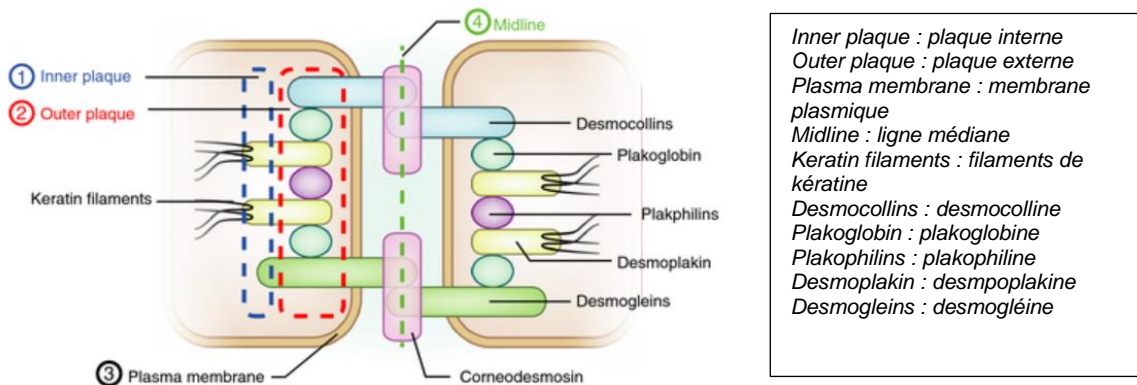
Enfin, l'absence d'autoanticorps ne permet pas d'éliminer une hypothèse de thyroïdite auto-immune étant donné que ces derniers sont absents dans les stades avancés de la maladie (Mooney, 2011).

3) Le pemphigus chez le chien, le chat et le cheval

Chez l'homme, la dénomination pemphigus définit un groupe de maladies cutanées auto-immunes pustuleuses avec séparation intra-épidermique résultant du détachement des cellules par acantholyse. Les différentes maladies sont classées en fonction de la localisation de formation des pustules dans l'épiderme. Les pustules peuvent ainsi être superficielles : c'est le pemphigus foliacé (PF). Elles peuvent également être profondes et trois entités sont alors décrites : le pemphigus vulgaire, le pemphigus végétant et le pemphigus paranéoplasique. Chez les animaux domestiques, des sous-ensembles de pemphigus sont reconnus depuis le milieu des années 1970, et la classification de la maladie ressemble à celle utilisée chez l'homme (Olivry, 2006).

Pour comprendre la pathogénie de la maladie, il est utile de rappeler la structure de la peau. Les desmosomes (Figure 19) sont des structures d'adhésion intercellulaire développées dans les tissus soumis à des contraintes mécaniques fortes, comme l'épiderme, les muqueuses et le myocarde (Ishida-Yamamoto *et al.*, 2018).

Figure 19 : Représentation schématique d'un desmosome, d'après Ishida-Yamamoto *et al.*, 2018



Les desmosomes maintiennent l'intégrité structurelle intercellulaire en permettant l'ancrage des filaments intermédiaires du cytosquelette et participent à de nombreuses fonctions, telles que la signalisation, la différenciation, l'inflammation et la carcinogenèse. Au sein des desmosomes, plusieurs sous-structures peuvent être identifiées : les plaques d'attachement, avec la plaque externe et la plaque interne qui est liée aux filaments externes, la membrane plasmique et la desmoglée, la partie extracellulaire. Les principaux composants des desmosomes sont les cadhérines, les protéines armadillo et les plakines. Les desmogléines et les desmocollines sont des protéines de la famille des cadhérines. Ce sont des protéines transmembranaires qui se lient dans l'espace extracellulaire, la desmoglée, entre les cellules adjacentes. Dans la plaque externe, la plakoglobine, protéine de la famille des armadillo, relie la queue cytoplasmique des cadhérines à la desmoplakine, membre de la famille des plakines. La plakophiline, également une protéine de la famille des armadillo, facilite les interactions latérales entre les complexes de cadhérines desmosomales et renforce

encore la plaque. Dans la plaque interne, la desmoplakine se lie aux filaments intermédiaires. Cette disposition permet la liaison entre les cadhérines desmosomales et les filaments intermédiaires du cytosquelette, à l'origine de l'intégrité des tissus (Ishida-Yamamoto *et al.*, 2018).

Les maladies qui perturbent ou modifient les desmosomes peuvent entraîner une perte d'adhésion entre les cellules, un processus appelé acantholyse. Chez les animaux, de nombreuses maladies peuvent entraîner une acantholyse, allant des dermatoses acantholytiques génétiques (épidermolyse bulleuse suprabasale simplex chez les bovins) aux dermatoses acantholytiques protéolytiques infectieuses (pyodermite superficielle exfoliative chez les chiens), et enfin aux dermatoses acantholytiques auto-immunes (différentes formes de pemphigus) (Ishida-Yamamoto *et al.*, 2018). Ces dernières seront détaillées.

Dans ces dermatoses acantholytiques auto-immunes, les autoanticorps ciblent le plus souvent des protéines d'adhésion desmosomales spécifiques de l'épiderme et/ou des muqueuses, nécessaires au maintien de l'adhésion intercellulaire des kératinocytes, ce qui entraîne une perte d'adhésion cellulaire, la formation de pustules et d'autres lésions. Le profil d'expression de la desmogléine 1 (DSG1) et de la desmogléine 3 (DSG3) est différent entre la peau et les muqueuses. Dans la peau, la DSG1 est exprimée dans tout l'épiderme, mais plus intensément dans les couches superficielles, tandis que la DSG3 est exprimée dans les couches plus profondes (c'est-à-dire la couche basale). En revanche, si la DSG1 et la DSG3 sont exprimées dans l'ensemble des muqueuses, la DSG3 est exprimée à une intensité beaucoup plus élevée que la DSG1. C'est cette expression différentielle des différentes protéines d'adhésion qui permet d'expliquer la pathogénie des différentes formes de pemphigus (Tham *et al.*, 2020).

Le type et la gravité de la maladie dépendent du type d'autoanticorps anti-desmosomes (c'est-à-dire anti-DSG3 ± anti-DSG1), ainsi que de la localisation et de la quantité relative de desmosomes ciblés par les autoanticorps. Par exemple, lorsque les autoanticorps ciblent les protéines des desmosomes exprimés superficiellement (c'est-à-dire la DSG1 et/ou la desmocolline 1) limitées aux couches granuleuses et/ou épineuses supérieures de l'épiderme, une forme de pemphigus superficiel, connue sous le nom de pemphigus foliacé, se développe et affecte la peau mais pas les muqueuses. En revanche, lorsque les autoanticorps ciblent les desmosomes dans les couches profondes des muqueuses (c'est-à-dire DSG3), une variante érosive et vésiculaire profonde du pemphigus à prédominance muqueuse apparaît. C'est le pemphigus vulgaire. La forme cutanéomuqueuse du pemphigus vulgaire est associée à des autoanticorps dirigés à la fois contre DSG3 et DSG1 (Tham *et al.*, 2020).

A) Le pemphigus foliacé

a) Pathogénèse

Le pemphigus foliacé est une forme de pemphigus superficiel. Chez l'homme, il se caractérise par la présence d'autoanticorps anti-desmogléine 1. La DSG1 est exprimée principalement dans les couches superficielles de l'épiderme, ce qui explique la localisation superficielle des lésions (Malik *et al.*, 2021). Cependant, chez les animaux, la DSG1 est un auto-antigène mineur dans le pemphigus foliacé. La desmocolline 1, une cadhérine desmosomale présente dans la couche superficielle de l'épiderme, entre également en jeu. Finalement, les auto-

antigènes majeurs dans le pemphigus foliacé ne sont pas encore bien identifiés chez l'animal mais la présence d'autoanticorps, principalement des IgG2 et IgG4 a été démontrée (Olivry, 2006).

La maladie survient généralement chez les patients humains présentant certains génotypes HLA qui génèrent des lymphocytes B produisant ces autoanticorps. L'activation de ces lymphocytes B nécessite une interaction avec les lymphocytes T helper 2 (Th2) CD4+. C'est la suractivation des lymphocytes Th2 qui conduit à la production des autoanticorps retrouvés. Les lymphocytes Th2 sécrètent de multiples interleukines (IL), parmi lesquelles l'IL-4 qui joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire humorale. L'IL-4 stimule la production d'anticorps par les lymphocytes B et une commutation isotypique des anticorps IgG1 en IgG4, dont il a été démontré l'importance dans le pemphigus foliacé comme dans le pemphigus vulgaire. L'IL-4 entretient également la maladie en induisant la différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes Th2. La production d'autoanticorps et leur liaison à l'épitope suffisent à provoquer la perte des adhérences entre les desmosomes, ce qui entraîne la séparation des kératinocytes : c'est l'acantholyse. Ce mécanisme est à lui seul à l'origine de la maladie. Il n'y a pas d'autres composants du système immunitaire, tels que le complément ou les lymphocytes T cytotoxiques, qui entrent en jeu dans l'acantholyse. D'autres cytokines comme le TNF α et l'IL-1 jouent un rôle moins important dans la pathogénie du pemphigus (DiMarco, 2016).

Les caractéristiques ultra-structurales de l'épiderme des patients atteints de pemphigus sont des desmosomes scindés, la réduction du nombre et de la taille des desmosomes et la rétraction de la kératine. La réduction de la taille et du nombre des desmosomes ne peut s'expliquer par l'interférence directe des autoanticorps du pemphigus avec la liaison de la DSG, mais est plutôt une conséquence de l'altération du renouvellement des protéines desmosomales. Deux mécanismes entrent en jeu : une interférence avec l'assemblage des desmosomes et un désassemblage accru de ces derniers, faisant pencher la balance vers une réduction globale des composants des desmosomes (Spindler et Waschke, 2018).

Les autoanticorps présents lors de pemphigus interfèrent avec le renouvellement des desmosomes en favorisant l'internalisation des composants des desmosomes. Les autoanticorps n'altèrent pas spécifiquement la voie d'assemblage ou de désassemblage. Les deux mécanismes sont liés. Ainsi, les autoanticorps atteignent plus facilement les desmogléines situées dans les pools de membranes extra-desmosomales que celles densément imbriquées dans un desmosome mature. C'est pourquoi le pool de DSG non desmosomales est le premier à être épuisé. Par conséquent, la disponibilité réduite des molécules d'approvisionnement conduit à la déstabilisation des desmosomes et, à plus long terme, peut favoriser l'épuisement des molécules localisées dans les desmosomes, désormais plus facilement accessibles. Ainsi, la réduction de la voie d'assemblage des desmosomes dans le pemphigus est à l'origine de l'épuisement des molécules localisées dans ces derniers (Spindler et Waschke, 2018).

Ces mécanismes aboutissent finalement à un dysfonctionnement des desmosomes, ce qui altère la cohésion des kératinocytes (Spindler et Waschke, 2018).

b) Prévalence

Il existe peu d'informations concernant la prévalence du PF chez les carnivores domestiques et chez les chevaux. Ainsi, à l'université vétérinaire de Cornell, le pemphigus foliacé a été diagnostiqué chez 26 chiens sur 9750 entre 1975 et 1984. Dans l'université vétérinaire du Michigan, le pemphigus foliacé a été diagnostiqué dans 1% des biopsies cutanées chirurgicales. Enfin, dans une étude rétrospective portant sur 84 chiens atteints de maladies cutanées auto-immunes, le diagnostic de PF a été établi chez 26 individus, soit près d'un tiers des chiens atteints de maladies cutanées auto-immunes. La maladie est retrouvée le plus fréquemment chez deux races : l'Akita et le Chow-Chow (Olivry, 2006).

L'incidence du pemphigus foliacé félin et équin seraient respectivement de 5 et 10 pour 1000. Aucune prédisposition raciale n'a pu être prouvée chez le chat. Les chats à poils courts sont plus souvent atteints dans deux séries de cas. Dans une première étude sur le PF équin, les Appaloosas représentaient un tiers des patients, soit une proportion cinq fois plus élevée que celle de la population générale des hôpitaux équins. Cependant, cette prédisposition raciale n'a pas été confirmée dans les deux autres séries de cas publiées (Olivry, 2006).

c) Signes cliniques

Les signes cliniques du PF sont assez similaires dans toutes les espèces domestiques (Olivry, 2006).

c.1) Chez le chien

Chez la plupart des chiens, les lésions apparaissent d'abord sur la face, principalement sur la face dorsale du museau, le *planum nasal*, la peau périoculaire et les oreilles (Figure 20 A). Dans ces zones, les lésions sont généralement bilatérales et symétriques (Ihrke *et al.*, 1985). Les lésions peuvent rester localisées au niveau de la tête ou être généralisées (Figure 20 B). Les coussinets sont souvent atteints (Figure 20 C).

Figure 20 : Photographies de lésions cutanées de chiens atteints de pemphigus foliacé, d'après Olivry, 2006



A : Un chien croisé Chow-chow de 2 ans atteint de PF, présentant des croûtes et des érosions bilatérales symétriques sur la face dorsale du museau, le planum nasal et les zones périoculaires

B : Un Bulldog anglais de 3 ans atteint de PF généralisé, présentant des lésions qui ont progressé rapidement de la face vers la majeure partie du corps. Encadré : détails de pustules et de croûtes sur la cuisse latérale.

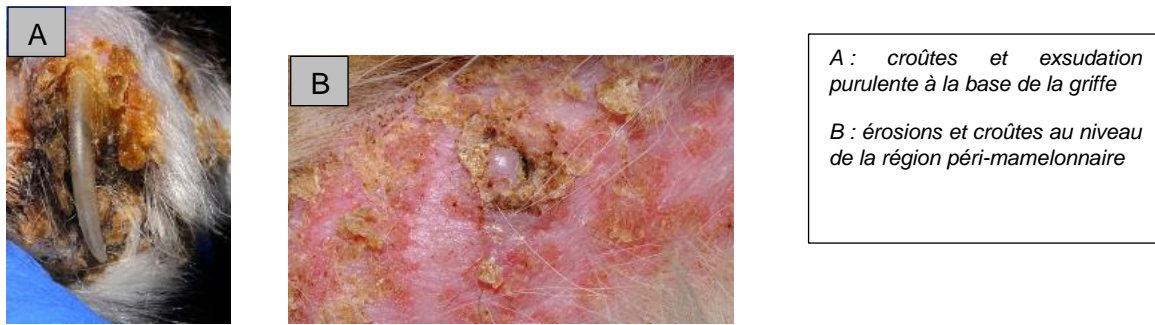
C : Pustules au niveau du coussinet chez un chien atteint de PF

La nature des lésions cutanées est comparable chez la plupart des chiens atteints de PF : des pustules transitoires qui évoluent rapidement vers des érosions. Ces dernières sont donc les lésions les plus souvent observées. Les pustules sont généralement grandes et confluentes. De nombreuses tiges capillaires peuvent dépasser de ces pustules, contrairement aux lésions des folliculites bactériennes où seul un poil peut sortir de chaque pustule. Dans de rares cas, les pustules, les érosions et les croûtes sont regroupées en un motif annulaire ou polycyclique unique. Une alopecie et une érythrodermie exfoliative généralisées sont observées occasionnellement. Le prurit est présent chez un quart à la moitié des chiens atteints. Des signes cliniques systémiques comme de l'anorexie, de l'abattement, de la fièvre et une perte de poids peuvent être présentes chez les chiens présentant des lésions érosives étendues (Olivry, 2006).

c.2) Chez le chat

Les signes cliniques du PF chez le chat rappellent ceux observés chez les chiens. Les pustules sont extrêmement transitoires et les lésions le plus souvent observées sont des érosions et des croûtes jaunâtres sur la face, les oreilles et les pattes. Les lésions podales, peuvent être présentes sur ou autour des coussinets ou au niveau du bourrelet unguéal (Figure 21, A). Des lésions peuvent aussi toucher la zone péri-mamelonnaire (Figure 21, B). La distribution des lésions est en général bilatérale, symétrique et localisée mais des lésions généralisées sont possibles. Ces lésions sont, en général, prurigineuses. Des signes cliniques systémiques comme de l'abattement et de la fièvre sont possibles (Bizikova et Burrows, 2019).

Figure 21 : Photographies de lésions cutanées de chats atteints de pemphigus foliacé, d'après Bizikova et Burrows, 2019



c.3) Chez le cheval

Les lésions chez les chevaux atteints de PF sont des croûtes, des squames et une alopecie multifocale à généralisée, sur la face, l'encolure, le tronc et les extrémités (Figure 22). Les pustules sont rarement observées car elles sont très transitoires. Un œdème ventral est décrit chez de nombreux chevaux atteints (Vandenabeele *et al.*, 2004). Des signes cliniques systémiques, tels que de l'abattement et une léthargie peuvent être observés. Les lésions sont parfois douloureuses et/ou prurigineuses (Olivry, 2006).

Figure 22 : Photographie de lésions cutanées chez un cheval atteint de pemphigus foliacé, d'après Olivry, 2006



d) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic du pemphigus foliacé

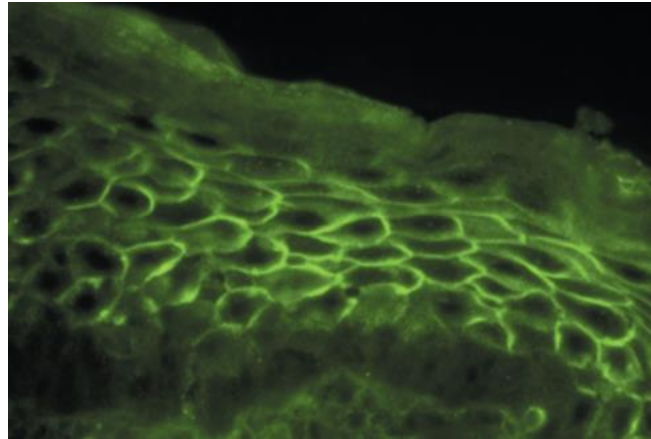
Le diagnostic de PF peut être réalisé par examen cytologique, mettant en évidence les kératinocytes acantholytiques, ou par examen histologique qui est la méthode diagnostique de choix. Les méthodes de mise en évidence des autoanticorps sont peu utilisées en routine. Seules ces dernières seront décrites dans ce manuscrit.

e.1) Immunofluorescence directe

Une des méthodes permettant le diagnostic de PF est l'immunofluorescence directe pratiquée sur une biopsie de peau. Elle permet la mise en évidence des autoanticorps anti-kératinocytes présents au niveau de la peau. Pour cela, une biopsie de peau est réalisée puis congelée. Les

anticorps utilisés pour mettre en évidence la présence d'autoanticorps sont des anti-immunoglobulines G canines couplées à un fluorochrome (Figure 23). Chez le chat et le cheval, les autoanticorps retrouvés sont des IgG. Chez le chien, des IgG sont détectées dans 66 à 80% des cas. Dans de rares cas, des dépôts intercellulaires d'IgA ou d'IgM et de complément activé (fraction C3) ont été observés.

Figure 23 : Mise en évidence par immunofluorescence directe de la présence d'autoanticorps épidermiques intercellulaires dans la couche granuleuse et épineuse chez un chien atteint de pemphigus foliacé, d'après Olivry, 2006



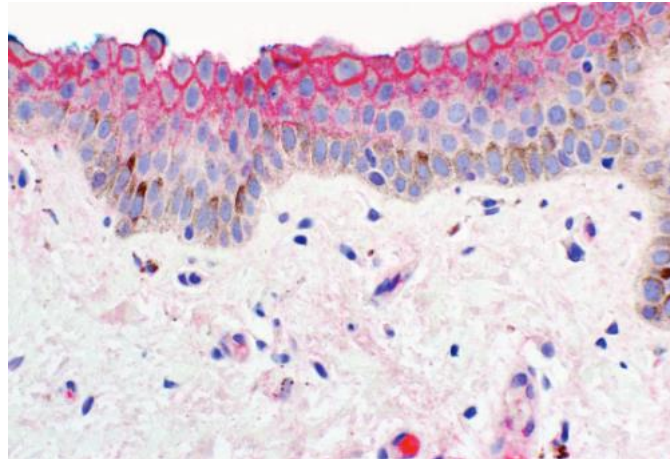
Chez certains chiens atteints de PF, l'immunofluorescence directe des échantillons de biopsies cutanées est restée négative. Ces résultats ont été attribués à un traitement avec des glucocorticoïdes préalablement aux biopsies (Olivry, 2006).

Des IgG épidermiques intercellulaires peuvent également être trouvées dans des biopsies réalisées sur des chiens souffrant de dermatoses autres que le pemphigus foliacé. Ces résultats réduisent considérablement la spécificité du test d'immunofluorescence directe pour le diagnostic du PF canin. De plus, dans certaines maladies cutanées comme la leishmaniose, les pyodermites ou le mycosis fongoïde, des dépôts non spécifiques d'immunoglobulines peuvent être observés et donner ainsi une réponse positive au test (Olivry, 2006).

e.2) Immunohistochimie

L'immunohistochimie est une technique qui est similaire à celle de l'immunofluorescence directe, à la différence que l'élément de marquage n'est pas un composé fluorescent mais une enzyme, la peroxydase, dont l'ajout du substrat coloré permet de localiser en microscopie optique les dépôts d'IgG par une coloration marron (Figure 24) (Duchemin, 2003).

Figure 24 : Mise en évidence par immunohistochimie de la présence d'autoanticorps (coloration brune) au niveau des jonctions intercellulaires des kératinocytes chez un patient humain atteint de pemphigus foliacé, d'après Zhang *et al.*, 2012



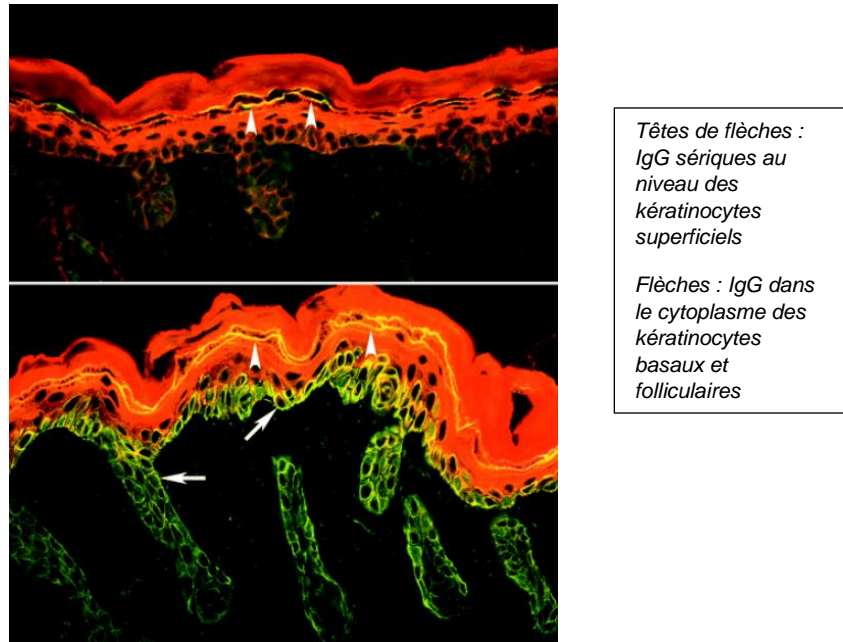
Comme dans la méthode d'immunofluorescence directe, l'immunohistochimie permet la mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines dans les espaces intercellulaires dans la partie supérieure de l'épiderme (Duchemin, 2003).

L'immunohistochimie serait plus sensible que l'immunofluorescence directe mais cette technique est difficile à standardiser et peu réalisée par les laboratoires (Duchemin, 2003).

e.3) Immunofluorescence indirecte

Historiquement, l'identification des autoanticorps circulants du pemphigus était réalisée par immunofluorescence indirecte en utilisant le sérum de l'animal. Cependant, cette technique est peu fiable pour le diagnostic car les autoanticorps IgG circulants sont rarement détectés dans les sérums canins, félins ou équins. En effet, les résultats de l'immunofluorescence indirecte varient en fonction du substrat utilisé pour la détection des autoanticorps anti-kératinocytes. De plus, la peau du *planum nasal* exprime physiologiquement des IgG intercellulaires, ce qui rend le test d'immunofluorescence indirecte positif lorsque ce substrat est utilisé même en l'absence de PF (Olivry, 2006). En utilisant la peau de souriceaux nouveau-nés comme substrat, des autoanticorps sériques du PF canin ont été détectés chez 36 des 44 chiens atteints de PF (82%) (Figure 25), et il s'est avéré qu'ils étaient d'isotypes IgG1 (30/44 ; 68%) ou IgG4 (35/44 ; 80%). Cependant, des autoanticorps IgG anti-kératinocytes ont été détectés chez 16 des 20 chiens sains (80 %), et ces autoanticorps étaient d'isotypes IgG1 (16/20, 80 %) mais rarement IgG4 (2/20 ; 10 %) (Hogan *et al.*, 2002). *In fine*, ce test n'est pas recommandé dans le diagnostic du pemphigus foliacé en médecine vétérinaire (Olivry, 2006).

Figure 25 : Mise en évidence par immunofluorescence indirecte d'IgG sériques au niveau des kératinocytes superficiels et dans le cytoplasme des kératinocytes basaux et folliculaires avec comme substrat de la peau de souriceau nouveau-né, d'après Hogan *et al.*, 2002



B) Le pemphigus vulgaire

a) Pathogenèse

Chez l'homme atteint de pemphigus vulgaire, les autoanticorps retrouvés sont des IgG dirigés contre la DSG1, exprimée principalement dans les couches superficielles de l'épiderme, et contre la DSG3, exprimée principalement dans les couches profondes de l'épiderme. Les patients atteints de pemphigus vulgaire à prédominance muqueuse ne présentent que des autoanticorps anti-DSG3, tandis que ceux qui présentent une forme muco-cutanée possèdent des autoanticorps anti-DSG3 et DSG1 (Tham *et al.*, 2020).

Chez le chien, les autoanticorps retrouvés sont des autoanticorps anti-DSG3 (Tham *et al.*, 2020).

Il existe très peu d'informations sur l'immuno-pathogénie du pemphigus vulgaire félin. Un dépôt épidermique intercellulaire d'immunoglobulines a été démontré chez certains chats ainsi qu'un dépôt de fraction 3 activée du complément (C3). Dans cette étude, aucun de ces chats ne présentait d'autoanticorps circulants détectables (Tham *et al.*, 2020).

Chez le cheval, l'immunofluorescence directe a révélé la présence d'IgG fixées sur la peau entre les kératinocytes. L'immunofluorescence indirecte a révélé la présence d'IgG circulantes anti-kératinocytes en utilisant une biopsie de lèvre équine comme substrat (Winfield *et al.*, 2013).

La pathogénie des autoanticorps dans le pemphigus vulgaire est similaire à celle décrite dans la partie sur le pemphigus foliacé (Tham *et al.*, 2020).

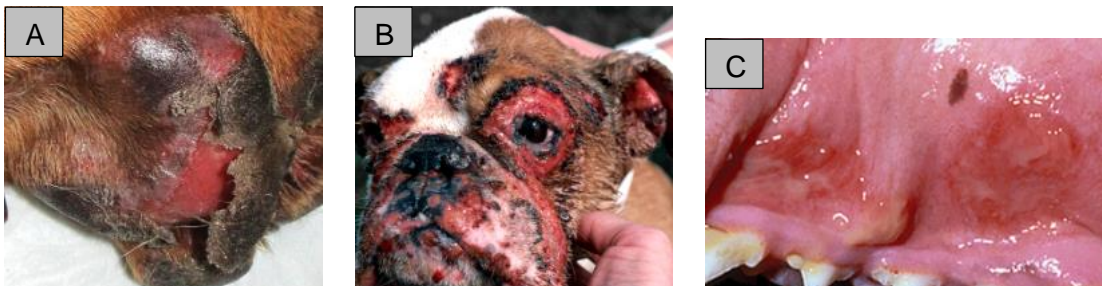
b) Signes cliniques

b.1) Chez le chien

Les lésions retrouvées chez les chiens atteints de pemphigus vulgaire sont des érosions profondes et des ulcères peu profonds, suivis par des croûtes, des pustules, de l'érythème, de la dépigmentation et de l'alopecie. Ces lésions sont très similaires à celles du pemphigus vulgaire humain. Comme chez l'homme, le pemphigus vulgaire canin est principalement une dermatose non prurigineuse, symétrique et bilatérale. Les lésions peuvent être localisées au niveau des muqueuses ou être muco-cutanées. Les localisations les plus touchées sont les lèvres, la cavité orale, les pattes et les coussinets (Figure 26, A). La face, la cavité nasale et la truffe, les zones péri-nasales et péri-oculaires sont également touchées (Figure 26, B). Les lésions peuvent également être retrouvées sur la langue, le palais, les gencives ou autour de l'anus (Figure 26, C) (Tham *et al.*, 2020).

Des signes systémiques sont rapportés chez 35 % des chiens atteints de pemphigus vulgaire, à savoir une lymphadénomégalie, une léthargie, de l'anorexie, une perte de poids, une diarrhée et/ou une hyperthermie (Tham *et al.*, 2020).

Figure 26 : Photographies de lésions cutanées chez des chiens atteints de pemphigus vulgaire, d'après Tham *et al.*, 2020



A : Lésions au niveau du coussinet ; B : Lésions au niveau de la face ; C : Lésions gingivales

b.2) Chez le chat

Lors de pemphigus vulgaire chez le chat, les lésions sont localisées sur la tête/face, notamment au niveau de la cavité buccale, des lèvres et du *planum nasal*. Elles peuvent également être généralisées (Figure 27). Les lésions sont des érosions et des ulcères à distribution symétrique et bilatérale.

Des signes cliniques tels qu'une halitose, une lymphadénomégalie et une hypersalivation sont décrits (Tham *et al.*, 2020).

Figure 27 : Photographies de lésions cutanées chez un chat atteint de pemphigus vulgaire, d'après Tham *et al.*, 2020



b.3) Chez le cheval

Les lésions décrites chez le seul cheval atteint de pemphigus vulgaire rapporté dans la littérature sont des croûtes et des squames à la base de la queue, au niveau du périnée le long des muscles semi-membraneux, sur le fourreau, le museau, la crinière et la cavité buccale (Figure 28). Les lésions les plus retrouvées sont des ulcères, ainsi que des érosions, des croûtes, une alopécie au niveau de la crinière et des pustules sur le museau. Aucun signe clinique systémique n'est rapporté (Tham *et al.*, 2020).

Figure 28 : Photographies de lésions cutanées chez un cheval atteint de pemphigus vulgaire, d'après Tham *et al.*, 2020



c) Prévalence

Chez l'homme, le pemphigus vulgaire est la forme la plus fréquente de pemphigus. Elle représente 70 % des cas de pemphigus observés en France (Tham *et al.*, 2020).

Les prévalences du pemphigus vulgaire chez le chien, le chat et le cheval ne sont pas connues. Une étude réalisée sur 9750 chiens et 2050 chats présentés pour des problèmes cutanés au New York State College of Veterinary Medicine entre 1975 et 1984, a montré que le pemphigus vulgaire représentait respectivement 0,1 et 0,2 % des dermatoses canines et félines. Plus récemment, dans une étude rétrospective réalisée sur 85 biopsies cutanées de chiens diagnostiqués avec une maladie auto-immune entre 2004 et 2016, le pemphigus vulgaire a été trouvé chez deux chiens, soit 2% des cas (Tham *et al.*, 2020).

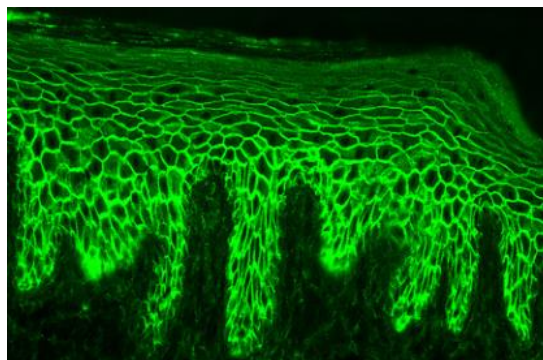
d) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic du pemphigus vulgaire

Le diagnostic définitif de pemphigus vulgaire nécessite la réalisation d'une biopsie suivie d'une analyse histopathologique mettant en évidence de l'acantholyse supra basale (Tham *et al.*, 2020).

En médecine vétérinaire, l'histopathologie est ainsi la seule méthode fiable pour diagnostiquer le pemphigus vulgaire. Malheureusement, les animaux présentant des lésions localisées uniquement au niveau de la langue et/ou du palais peuvent être difficiles à biopsier, ce qui nécessite une anesthésie générale. Il serait donc utile de disposer d'un test diagnostique moins invasif, en particulier chez les patients pour lesquels l'anesthésie générale présente un risque élevé (par exemple, en cas d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie rénale chronique, etc.). Un test ELISA pour la détection des autoanticorps (IgG) circulants contre la DSG3 chez les chiens atteints de pemphigus a été testé. Dans cette étude, le titre d'autoanticorps anti-DSG3 canine était significativement plus élevé chez les chiens atteints de pemphigus vulgaire que chez les chiens normaux, ce qui soulignerait qu'un test ELISA permettant la détection de ces anticorps anti- DSG3 canine pourrait être un outil de dépistage précieux pour le diagnostic du pemphigus vulgaire (Tham *et al.*, 2020). Cependant, cette étude n'a porté que sur le sérum de six chiens atteints de pemphigus vulgaire et, par conséquent, des études portant sur un plus grand nombre d'échantillons seraient nécessaires pour déterminer la sensibilité et la spécificité de cet outil de diagnostic. Cela pourrait alors conduire à l'étude de la corrélation entre les autoanticorps anti-DSG3 circulants et la gravité de la maladie (Nishifuji *et al.*, 2009).

Les techniques de mise en évidence des autoanticorps dans le PF peuvent également être utilisées pour le diagnostic du pemphigus vulgaire. Ainsi, l'immunofluorescence directe, l'immunofluorescence indirecte (Figure 29), et l'immunohistochimie sont possibles. Cependant, ils ne sont pas utilisés en routine dans le diagnostic du pemphigus vulgaire (Tham *et al.*, 2020).

Figure 29 : Détection d'autoanticorps chez un chien atteint de pemphigus vulgaire par immunofluorescence indirecte, d'après Tham *et al.*, 2020



L'immunofluorescence indirecte réalisée sur un substrat de muqueuse buccale canine révèle un "motif en résille" suggérant la présence d'autoanticorps IgG anti-kératinocytes dans le sérum d'un chien atteint de pemphigus vulgaire.

4) Le diabète sucré d'origine auto-immune

Le diabète sucré est une maladie courante chez les chiens et les chats. La forme la plus fréquente de diabète sucré chez le chien présente des similarités avec le diabète sucré de type 1 chez l'homme. La forme la plus courante de diabète sucré chez les chats ressemble au diabète sucré de type 2 chez l'homme (Nelson et Reusch, 2014).

Pour rappel, chez l'homme, le diabète sucré est classé en fonction de sa pathogénie. Une distinction importante est faite entre le diabète sucré de type 1 et le diabète sucré de type 2. Le diabète sucré de type 1 est une maladie causée par une insuffisance absolue et permanente en insuline résultant de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Le diabète sucré de type 2, quant à lui, se développe généralement chez les adultes plus âgés et est causé par une réduction progressive de la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans, accompagnée d'une réduction de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles. Le diabète sucré de type 2 n'est pas considéré comme étant d'origine immunitaire et ne sera donc pas détaillé dans ce manuscrit. Chez les animaux la classification la plus utilisée correspond à la forme « insulino-dépendante » et à la forme « insulino-résistante » (Nelson et Reusch, 2014).

A) Pathogénèse

La forme la plus courante de diabète sucré cliniquement reconnue chez le chien ressemble au diabète sucré de type 1 chez l'homme et se caractérise par une hypoinsulinémie permanente, une absence totale d'augmentation des concentrations d'insuline sérique endogène ou de peptide C après l'administration d'un sécrétagogue de l'insuline (par exemple, le glucose, le glucagon et les acides aminés), et une nécessité absolue d'insuline exogène pour maintenir le contrôle de la glycémie, éviter l'acidocétose et survivre (Nelson et Reusch, 2014).

Tout d'abord, les îlots de Langerhans de l'homme et du chien sont différents. Chez l'homme, 54 % de ces cellules correspondent à des cellules β , les cellules sécrétrices d'insuline, 35 % à des cellules α , les cellules sécrétrices de glucagon, et 11 % à d'autres cellules, alors que chez le chien, 80 % des îlots correspondent à des cellules β , 10 % à des cellules α et 10 % à des cellules productrices du polypeptide pancréatique et de la somatostatine (González-Villar and Pérez-Bravo, 2021).

Les anomalies histologiques courantes chez le chien diabétique comprennent une réduction du nombre et de la taille des îlots pancréatiques, une diminution du nombre de cellules sécrétrices d'insuline, les cellules β , dans les îlots, ainsi qu'une vacuolisation et une dégénérescence de ces cellules β . Une forme extrême de la maladie peut survenir chez les jeunes chiens, en particulier chez le Labrador Retriever, représentée par une absence totale en cellules β et une hypoplasie ou une aplasie des îlots pancréatiques (Nelson et Reusch, 2014).

Le diabète sucré chez le chien connaît dans la majorité des cas une origine auto-immune. Il y a une infiltration lymphocytaire des îlots de Langerhans plus ou moins associée à la présence d'autoanticorps dirigés contre les cellules des îlots, l'insuline, la proinsuline, la décarboxylase 65 de l'acide glutamique intracellulaire (GAD65) et l'autoanticorps antigène 2 associé à l'insulinome (IA2). Cependant, toutes les études ne concordent pas, tous ces

autoanticorps n'étant pas retrouvés dans tous les études, ce qui pourrait être dû aux méthodes de dosage qui diffèrent (Nelson et Reusch, 2014).

Le rôle de GAD65 est de convertir le glutamate en acide gamma-aminobutyrique, qui agit comme neurotransmetteur dans la cellule β du pancréas. IA-2 est une protéine transmembranaire exprimée dans les granules sécrétoires des cellules β et dans les cellules neuroendocrines afin de générer des signaux pour la formation et l'excrétion d'insuline. Le troisième groupe d'autoanticorps liés à la composante auto-immune du diabète sucré de type 1 chez l'homme est celui des anticorps anti-insuline (AAI) (González-Villar and Pérez-Bravo, 2021).

La présence d'autoanticorps circulants contre l'insuline, la proinsuline, le GAD65 et l'IA2 précède généralement l'apparition d'une hyperglycémie ou de signes cliniques chez les humains atteints de diabète sucré de type 1. Une séquence d'événements similaire pourrait également se produire chez les chiens, mais n'a pas encore été mise en évidence (González-Villar and Pérez-Bravo, 2021).

Le résultat final est une perte de la fonction des cellules β , une hypoinsulinémie, une altération du transport du glucose circulant dans la plupart des cellules, une accélération de la néoglucogenèse et de la glycolyse hépatiques, et le développement ultérieur d'une hyperglycémie et d'une glycosurie. La perte de la fonction des cellules β est irréversible (Nelson et Reusch, 2014).

B) Prévalence

a) Chez le chien

La prévalence du diabète sucré chez le chien est comprise entre 1/100 et 1/500. La majorité des cas sont d'origine auto-immune (Nelson et Reusch, 2014).

Les races présentant un risque élevé de développement du diabète sucré insulino-dépendant sont le Samoyède, le Schnauzer géant, le Fox-Terrier et le Caniche miniature. Le tableau 5 présente les différentes races de chien présentant un risque accru ou diminué de développer un diabète sucré (Nelson et Reusch, 2014).

Tableau 5 : Races présentant un risque significativement réduit ou accru de développer un diabète sucré, d'après Nelson and Reusch, 2014

Breed	Cases	Control	Odds ratio
Australian terrier	37	1	32.10
Standard schnauzer	105	19	4.78
Samoyed	175	45	3.36
Miniature schnauzer	624	172	3.13
Fox terrier	91	26	3.02
Keeshond	57	20	2.45
Bichon frise	50	18	2.40
Finnish spitz	35	13	2.32
Cairn terrier	67	28	2.07
Miniature poodle	737	356	1.79
Siberian husky	80	45	1.53
Toy poodle	208	139	1.29
<i>Mixed breed</i>	<i>1860</i>	<i>1609</i>	<i>1.00</i>
			<i>(Reference)</i>
Beagle	73	94	0.67
English setter	30	42	0.61
Labrador retriever	246	364	0.58
Basset hound	33	50	0.57
Dalmatian	28	45	0.53
Doberman pinscher	109	182	0.51
Irish setter	68	121	0.48
Boston terrier	31	68	0.39
Shih tzu	31	69	0.38
Brittany	28	64	0.37
Old english sheepdog	14	35	0.35
Norwegian elkhound	10	26	0.33
Golden retriever	108	294	0.31
English pointer	11	36	0.26
Cocker spaniel	90	307	0.25
Great dane	15	54	0.24
Bulldog	7	26	0.23
Shetland sheepdog	29	107	0.23
Collie	25	109	0.19
Pekingese	14	66	0.18
German shepherd	70	365	0.16
Airedale terrier	8	45	0.15
German shorthaired pointer	6	37	0.14
Boxer	7	82	0.07

Ainsi, des études analysant des patients canins atteints de diabète sucré ont révélé la présence de polymorphismes dans le CMH de type 2. Il existe une corrélation entre la présence du diabète sucré chez les chiens et les haplotypes DLA-DRB1, DLA-DQA1 et DLA-DQB1 avec une fréquence significativement plus élevée de ces haplotypes chez les chiens atteints de diabète sucré (González-Villar et Pérez-Bravo, 2021).

b) Chez le chat

La prévalence du diabète sucré chez le chat est comprise entre 1/50 et 1/300 (Nelson et Reusch, 2014).

Contrairement au chien, le diabète sucré de type 1 est considéré comme rare chez les chats. L'infiltration lymphocytaire dans les îlots de Langerhans immunitaire n'a été décrite que dans quelques cas. Dans une étude récente de 2012, seul un des 27 chats diabétiques présentait une infiltration lymphocytaire grave du pancréas. Les anticorps anti-cellules bêta et anti-insuline n'ont, jusqu'à présent, pas été mis en évidence chez les chats diabétiques (Nelson et Reusch, 2014).

Environ 80 % des chats diabétiques souffrent d'un diabète sucré ressemblant au type 2 humain qui n'est pas d'origine auto-immune. La maladie conduit à une altération de l'action

de l'insuline dans le foie, les muscles et le tissu adipeux et donc à un état d'insulino-résistance (Nelson et Reusch, 2014).

C) Signes cliniques

Les signes cliniques du diabète sucré sont une polyurie-polydipsie associée à une polyphagie et un amaigrissement. Une dysorexie peut également être présente, notamment chez le chat. Une léthargie, un pelage terne et piqué, du squamosis et une stéatose hépatique sont également observables (Behrend *et al.*, 2018).

D) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic du diabète sucré d'origine auto-immune

Chez le chien, l'étude des autoanticorps dans le diabète sucré est controversée et n'a pas permis de classer le diabète sucré comme diabète sucré auto-immun canin de type 1, de façon similaire au type 1 humain (González-Villar et Pérez-Bravo, 2021).

Chez l'homme, les autoanticorps présents chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 sont bien identifiés. Lorsque l'hyperglycémie est associée à la triade classique, à savoir, un amaigrissement, une cétose et un âge inférieur à 35 ans, le dosage des autoanticorps n'est pas nécessaire. En revanche, si l'un des critères cité ci-dessus est manquant, les autoanticorps anti-GAD65 et anti-IA2 sont recherchés en routine afin d'aboutir au diagnostic d'un diabète sucré de type 1 (Chevalier, 2022).

Le diabète sucré auto-immun latent de l'adulte (LADA), est une forme de diabète sucré de type 1 qui représente environ 10% des cas chez l'adulte. La maladie est caractérisée par une survenue tardive de la maladie, c'est-à-dire après l'âge de 30 ans, la présence d'anticorps anti-GAD65, anti-IA2 et dirigés contre l'isoforme 8 du transporteur de zinc (ZnT8) et l'absence de besoin d'insulinothérapie au début de la maladie, la fonction endocrine étant préservée plus longtemps que dans le diabète sucré de type 1. Ces autoanticorps sont détectables avant l'apparition des symptômes et permettent de définir le sous-groupe de patients atteints de diabète sucré auto-immun latent chez l'adulte. En raison de leur apparition précoce, la détection de ces autoanticorps permet d'identifier, avec une grande sensibilité, les personnes non atteintes qui présentent un risque très élevé de diabète sucré de type 1. Cette information est utile en recherche mais, actuellement, aucune intervention ne prévient ou ne retarde le diabète sucré. La détection précoce de ces autoanticorps présente donc un intérêt limité (Bingley, 2010).

De nombreuses études ont déjà été réalisées afin de déterminer quels sont les autoanticorps présents chez le chien atteint de diabète sucré, en recherchant les autoanticorps retrouvés chez l'homme atteint de diabète sucré de type 1 (González-Villar and Pérez-Bravo, 2021).

Les autoanticorps étudiés sont ceux dirigés contre GAD65 et ceux dirigés contre la tyrosine phosphatase 2 (IA-2). Le troisième groupe d'autoanticorps liés à la composante auto-immune du diabète sucré de type 1 chez l'homme est celui des anticorps anti-insuline (AAI) (González-Villar and Pérez-Bravo, 2021).

Dans une étude, les autoanticorps anti-insuline ont été mis en évidence chez 5 des 15 chiens atteints de diabète sucré mais les autoanticorps anti-GAD65 et anti-IA-2 n'ont pas été retrouvés. Des autoanticorps anti-GAD65 ont par ailleurs été mis en évidence chez 3 des 15 chiens non-diabétiques (Kim *et al.*, 2016).

Une étude avait montré la présence d'une positivité de 100 % pour l'autoanticorps anti-GAD65 dans un groupe de 8 chiens atteints de diabète sucré et de 37,5% pour les autoanticorps anti-insuline mais est contestable du fait de la faible taille de l'échantillon testé (Gopinath *et al.*, 2016).

Une autre étude portant sur un échantillon plus large de 121 chiens atteints de diabète sucré et 133 chiens sains, a montré l'absence d'anticorps anti-GAD65 chez les chiens atteints de diabète sucré (un seul échantillon faiblement positif), ce qui contraste avec les résultats précédents (Ahlgren *et al.*, 2014).

Les autoanticorps dirigés contre l'isoforme 8 du transporteur de zinc (ZnT8) font partie des derniers anticorps étudiés dans le diabète sucré en médecine humaine. L'isoforme 8 du transporteur de zinc est une molécule qui transporte le zinc du cytoplasme vers le granule de sécrétion de l'insuline, permettant ainsi la conformation hexamérique de l'insuline et son excrétion. Chez l'homme, la prédiction du diabète sucré a été améliorée, passant de 90% avec la mesure des autoanticorps anti-GAD65, anti-IA-2 et anti-insuline, à 96% avec l'ajout de l'anticorps anti-ZnT8. Cette protéine de transport a été trouvée dans le pancréas des chiens et présente la même organisation génomique que celle des humains. En effet, ils partagent 98 % des acides aminés conservés et 70 % des résidus. À ce jour, une seule étude a été menée sur cette protéine, sur 15 chiens atteints de diabète sucré mais aucun titre positif pour l'anti-ZnT8 n'a été détecté (González-Villar et Pérez-Bravo, 2021).

Actuellement, les recommandations relatives au diagnostic et au traitement du diabète sucré chez le chat et le chien ne préconisent pas le dosage des autoanticorps (Behrend *et al.*, 2018).

5) L'hypocorticisme primaire auto-immun chez le chien

A) Définition

L'hypocorticisme est une maladie peu courante chez le chien et rare chez l'homme, connue sous le nom de maladie d'Addison. Cette maladie se caractérise par un déficit de la production corticosurrénalienne de corticostéroïdes et de minéralocorticoïdes, ce qui nécessite un traitement hormonal substitutif à vie (Boag et Catchpole, 2014).

L'hypocorticisme primaire résulte dans la majorité des cas d'une destruction d'origine immunitaire du cortex surrénalien (Boag et Catchpole, 2014). Les causes moins fréquentes sont les maladies infiltratives fongiques ou granulomateuses de la glande surrénale, une néoplasie, une amyloïdose, un infarctus et une hémorragie étendue du à un traumatisme ou à une coagulopathie (Van Lanen et Sande, 2014).

Ainsi, chez le chat, une des causes rapportées d'hypocorticisme primaire est une infiltration bilatérale des surrénales par des lymphocytes dans des cas de lymphome (Greco, 2007).

L'hypocorticisme secondaire résulte d'une maladie non surrénalienne et est rare. Elle représente environ 2 à 4 % des cas d'hypocorticisme. Elle peut être causée par une absence de sécrétion d'ACTH par l'hypophyse ou une absence de sécrétion de CRH par l'hypothalamus en raison d'une maladie telle qu'une néoplasie ou un traumatisme intracrânien. N'étant pas d'origine auto-immune, l'hypocorticisme secondaire ne sera pas décrit dans ce manuscrit (Boag et Catchpole, 2014). Seul l'hypocorticisme primaire d'origine immunitaire sera détaillé.

B) Pathogenèse

La glande surrénale est composée de deux parties : la médulla, située en partie interne, appelée médullo-surrénale, et le cortex, situé en partie externe et appelé corticosurrénale. Le cortex est composé de trois couches : la zone glomérulée (25 % du cortex), la zone fasciculée (60 % du cortex) et la zone réticulée (15 % du cortex). L'hypocorticisme primaire d'origine auto-immune est causé par la destruction à médiation immunitaire des trois couches des deux corticosurrénales. La destruction de la zone fasciculée et de la zone réticulée entraîne une carence en cortisol (glucocorticoïde), tandis que celle de la zone glomérulée entraîne une carence en aldostérone (minéralocorticoïde). Les signes cliniques d'hypocorticisme se développent lorsque 85 à 90 % du cortex surrénalien est détruit (Van Lanen et Sande, 2014).

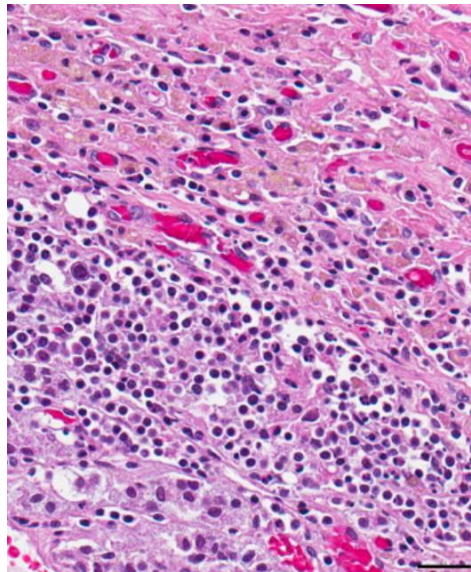
Chez l'homme, les autoanticorps surrénaux les plus courants chez les patients atteints de la maladie d'Addison sont dirigés contre les enzymes P450 impliquées dans la synthèse des stéroïdes : la 21-hydroxylase (P450c21), la 17-hydroxylase (P450c17) et l'enzyme de désagrégation de la chaîne latérale du cholestérol (P450scc). La prévalence de chacun de ces anticorps dépend généralement du type de maladie d'Addison : isolée ou associée à un syndrome poly-glandulaire. Dans la forme isolée de la maladie d'Addison, l'antigène le plus souvent impliqué est le P450c21. La prévalence de ces autoanticorps chez les patients atteints de cette forme de la maladie varie de 20 à 100%. Cette variabilité de la prévalence pourrait être due aux différentes méthodes de détection utilisées, certaines utilisant des techniques de Western blot, d'immunofluorescence ou encore de dosage radio-immunologique. Ces deux dernières méthodes sont celles qui ont montré les prévalences les plus élevées (Martín Martorell *et al.*, 2002).

Le tableau histopathologique de l'hypocorticisme d'origine immunitaire chez l'homme est caractérisé par une infiltration lymphocytaire du cortex surrénalien et suivi d'une atrophie du parenchyme, tandis que la médullosurrénale reste intacte. Au cours de la maladie, l'intégrité du cortex est progressivement perdue, les trois zones étant progressivement détruites et remplacées par du tissu fibreux. Les autoanticorps décrits précédemment ne semblent pas jouer de rôle dans la destruction des tissus. La 21-hydroxylase serait un auto-antigène reconnu par les lymphocytes T. En effet, des lymphocytes T spécifiques de la 21-hydroxylase ont été mis en évidence chez les patients. La présence de ces lymphocytes T auto-réactifs spécifiques de cette enzyme serait à l'origine de la maladie chez l'homme (Hellesen *et al.*, 2018).

Chez le chien, seule la présence d'autoanticorps dirigés contre l'enzyme de désagrégation de la chaîne latérale du cholestérol (P450scc) a été mise en évidence par dosage radio-immunologique dans 24% des cas (Boag *et al.*, 2015).

La physiopathologie de la maladie chez le chien serait assez similaire à celle décrite chez l'homme et caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la corticosurrénale (Figure 30). Il n'existe pas de preuve d'effet des autoanticorps retrouvés chez le chien (Frank *et al.*, 2013).

Figure 30 : Coupe histologique d'une glande surrénalienne d'un chien atteint d'hypocorticisme primaire, d'après Frank *et al.*, 2013



Le cortex se trouve en haut à droite et la médulla en bas à gauche. Le cortex est dépourvu de cellules corticales et constitué de macrophages et de nombreux lymphocytes dans du stroma.

Chez le chat, la pathogenèse est peu décrite. En 2022, une analyse histologique a été réalisée pour la première fois chez deux chats atteints d'hypocorticisme primaire non associée à un lymphome. Une surrénalite avec un infiltrat lymphocytaire riche en lymphocytes T a été mise en évidence en l'absence d'une atrophie corticosurrénalienne. Ces résultats fournissent des informations supplémentaires concernant la population lymphocytaire et apportent des preuves en faveur d'un hypocorticisme non néoplasique due à une maladie auto-immune chez le chat, confirmant les similitudes avec la maladie canine. La présence d'autoanticorps n'a pas encore été étudiée chez le chat (Roberts *et Dobromylskyj*, 2022).

C) Prévalence

a) Chez le chien

L'hypocorticisme est une affection peu fréquente chez les chiens et encore plus rare chez les chats. La prévalence estimée de l'hypocorticisme chez le chien est comprise entre 0,3 % et 1,1 % (Boag *et Catchpole*, 2014).

L'âge d'apparition se situe généralement entre 2 et 6 ans ; cependant, le diagnostic peut être tardif, allant de 3 mois à 14 ans (Boag *et Catchpole*, 2014).

La maladie est retrouvée le plus souvent chez de jeunes femelles dans toutes les races (Greco, 2007). Certaines races présentent une prévalence plus élevée d'hypocorticisme. C'est le cas du Caniche Royal, du Chien d'eau portugais, du Colley Barbu, du Leonberg, du Retriever de Nouvelle Ecosse, du Soft Coated Wheaten Terrier et du Pomeranian (Boag et Catchpole, 2014).

Les Caniches Royaux et les Colleys Barbus peuvent présenter une prévalence de la maladie allant jusqu'à 9 %. Chez le Caniche Royal, la maladie semble être causée par une unique mutation autosomique récessive (Famula *et al.*, 2003).

Chez le Retriever de Nouvelle Ecosse, la maladie est associée à la possession d'un haplotype, DLA-DRB1*01502/DQA*00601/DQB1*02301. Dans cette race, les chiens homozygotes développent la maladie plus tôt que les chiens hétérozygotes (Boag et Catchpole, 2014).

b) Chez le chat

L'hypocorticisme primaire causé par une destruction d'origine immunitaire du cortex existe également chez le chat, bien qu'il soit plus rare que chez le chien. Sa prévalence n'est pas connue (Greco, 2007).

D) Signes cliniques

Les signes cliniques de la maladie sont peu spécifiques et retrouvés dans de nombreuses autres affections. Ils sont détaillés avec leur prévalence dans le tableau 6 ci-dessous. Les signes cliniques les plus fréquents sont de la léthargie et divers signes gastro-intestinaux, notamment de l'anorexie, des régurgitations, des vomissements, des épisodes de diarrhée et une perte de poids. L'hématémèse et le méléna peuvent survenir mais sont plus rares. De la polyurie-polydipsie, de l'incontinence et des tremblements sont également possibles. En fonction de l'avancée de la maladie, un pouls faible, une déshydratation, une hypovolémie, une hypotension, une faiblesse musculaire, un mauvais état corporel, une douleur abdominale et, dans les cas graves, un choc hypovolémique, peuvent être observés. Dans les cas d'hypovolémie sévère, la tachycardie attendue peut être absente en raison de l'hyperkaliémie, et une bradycardie peut également être observée, bien que plus rarement présente. L'absence de tachycardie compensatoire chez un chien hypovolémique doit faire suspecter un hypocorticisme (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

Tableau 6 : Signes cliniques et leurs prévalences respectives lors d'hypocorticisme chez le chien, d'après Guzmán Ramos et al., 2022

Signes cliniques	Hypoadrénorticisme	
	Nombre de cas (Nombre évalué)	%
Léthargie	495 (585)	84,6
Anorexie	424 (532)	79,7
Vomissements	420 (585)	71,8
Faiblesse	226 (450)	50,2
Diarrhée	222 (532)	41,7
Hypothermie	94 (267)	35,2
Déshydratation	174 (468)	37,2
Perte de poids	164 (485)	33,8
Douleur abdominale	44 (223)	19,7
Polyurie	86 (460)	18,7
Polydipsie	85 (460)	18,5
Méléna	50 (355)	14,1
Hématémèse	12 (278)	4,3
Etat de choc, chute	119 (349)	11,3
Incontinence	3 (35)	8,5
Tremblements	108 (475)	22,7

E) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de l'hypocorticisme primaire

Chez l'homme, la présence d'autoanticorps anti 21-hydroxylase est un excellent marqueur de l'auto-immunité surrénalienne bien qu'ils ne semblent pas impliqués dans la pathogenèse de la maladie. En effet, bien que ces autoanticorps inhibent l'activité de l'enzyme *in vitro*, ils n'ont pas d'effet *in vivo* (Martín Martorell *et al.*, 2002).

Ainsi, chez l'homme, après suspicion clinique d'un hypocorticisme, un diagnostic étiologique consistant en un dosage des autoanticorps anti-antigènes surrénaliens est réalisé. Si les résultats sont positifs, l'hypocorticisme est d'origine auto-immune (Betterle *et al.*, 2019).

Chez le chien, le dosage des autoanticorps anti-P450 n'est jamais réalisé dans le diagnostic de la maladie (Guzmán Ramos *et al.*, 2022).

Chez le chat, la présence d'autoanticorps n'a jamais été étudiée et n'est donc pas utilisée dans le diagnostic (Roberts et Dobromylskyj, 2022).

6) La myosite des muscles masticateurs chez le chien

A) Définition

Les myopathies inflammatoires sont un groupe hétérogène d'affections caractérisées par l'infiltration de cellules inflammatoires dans les muscles. Ce groupe est constitué de myopathies idiopathiques, causées par des agents infectieux ou encore à médiation immunitaire. La myosite des muscles masticateurs est d'origine auto-immune et est la myopathie inflammatoire la plus courante chez le chien, c'est pourquoi ce manuscrit décrira uniquement cette dernière (Shelton, 2007).

La myosite des muscles masticateurs (MMM) est une myopathie inflammatoire focale à médiation immunitaire qui n'affecte que les muscles masticateurs : les muscles temporaux, masséters, ptérygoïdiens médiaux et latéraux ainsi que les parties rostrales des muscles digastriques. La MMM n'atteint pas les muscles extra oculaires, œsophagiens et les muscles des membres (Shelton, 2007).

B) Pathogenèse

Les muscles masticateurs sont constitués de fibres musculaires de type 2M, un type de fibre retrouvé exclusivement dans ces muscles. Elles contiennent une isoforme de myosine spécifique avec des chaînes lourdes et des chaînes légères. Des autoanticorps spécifiques de ces fibres de type 2M, dirigés contre la chaîne lourde et les chaînes légères de myosine sont retrouvés chez les chiens atteints de MMM. Ces autoanticorps ne réagissent pas au contact des chaînes lourdes et légères des muscles des membres. D'autres autoanticorps ont été découverts dans la MMM. L'auto-antigène contre lequel sont dirigés ces autoanticorps appartient à la famille des protéines C de liaison à la myosine. En plus de sa localisation intracellulaire attendue, cet antigène se co-localise partiellement avec la dystrophine, ce qui suggère que cette protéine est également située à la surface de la cellule ou à proximité. Une localisation sarcolemmale pourrait l'exposer au système immunitaire et pourrait déclencher une réaction auto-immune. Le gène codant pour cette protéine est également présent dans le génome humain, mais la protéine n'a pas encore été étudiée, et son expression et sa distribution ne sont pas précisément connues (Shelton, 2007).

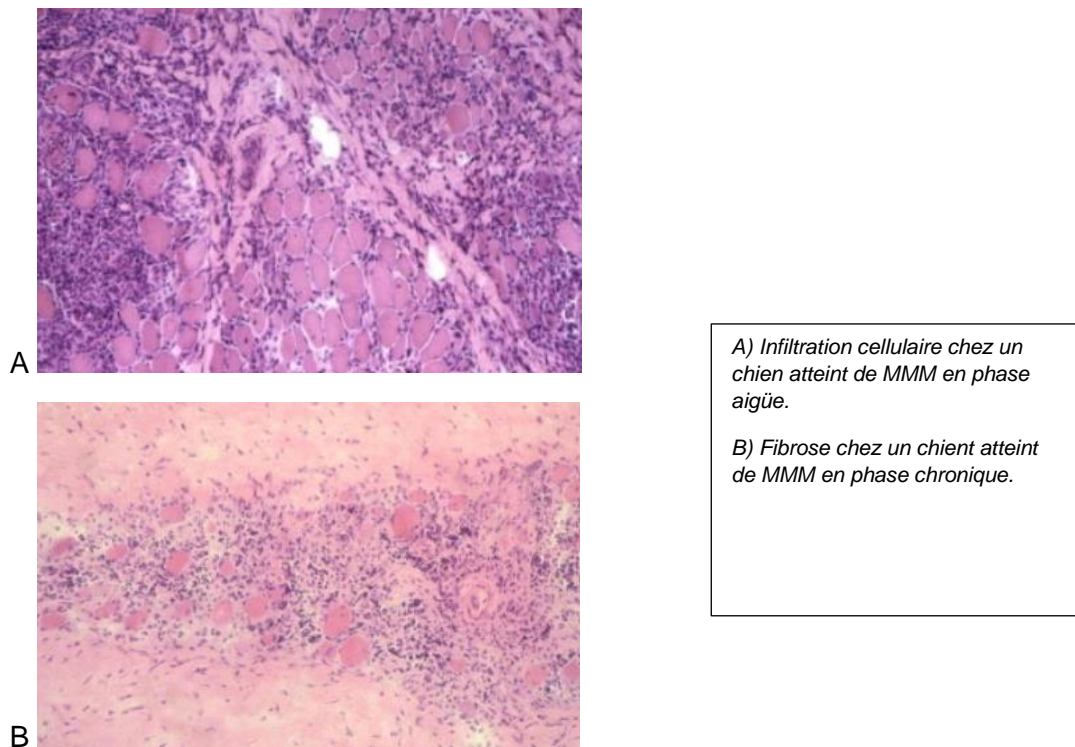
La MMM se caractérise par une infiltration cellulaire marquée des fibres musculaires avec une infiltration majeure de lymphocytes B, de cellules dendritiques, de macrophages et de lymphocytes T (Shelton, 2007).

Chez l'homme, des études sur les myopathies inflammatoires à médiation immunitaire, ont mis en évidence l'expression d'antigènes du CMH de classe I et de classe II sur les membranes des fibres musculaires en présence ou en l'absence d'infiltration cellulaire. Une étude sur la distribution de ces antigènes dans la myosite du muscle masticateur canin a été réalisée. Douze échantillons de muscles temporaux et masséters de chiens présentant un diagnostic clinique de MMM ont été examinés par immunohistochimie et immunofluorescence. Les antigènes de classe I et de classe II du CMH ont été retrouvés dans les fibres musculaires indépendamment de l'infiltration de cellules inflammatoires. Les antigènes du CMH de classe I et de classe II étaient exprimés sur le sarcolemme et colocalisés avec la dystrophine, ce qui

suggère que l'expression des antigènes de classe I et de classe II du CMH dans la MMM, jouerait un rôle dans l'initiation et le maintien de l'état pathologique et ne serait pas une simple conséquence d'une inflammation locale antérieure (Paciello *et al.*, 2007).

Des degrés variables d'infiltration cellulaire sont présents dans la phase aiguë (Figure 31, A) mais la fibrose n'est généralement pas observée. Dans la phase chronique, la perte de myofibrilles et la fibrose peuvent être importantes (Figure 31, B) (Shelton, 2007).

Figure 31 : Coupes histologiques de muscles masticateurs d'un chien atteint de myosite des muscles masticateurs, d'après Shelton, 2007



C) Prévalence

L'âge moyen d'apparition de la myosite des muscles masticateurs est de 3 ans, bien que des cas aient été signalés dès l'âge de 4 mois (Melmed *et al.*, 2004).

La maladie peut survenir dans n'importe quelle race, mais elle est plus fréquente chez les chiens de grande race, notamment les bergers allemands, les labradors, les dobermans et les golden retrievers. Les Cavalier King Charles semblent aussi avoir une prédisposition génétique à la myosite des muscles masticateurs (Melmed *et al.*, 2004).

La myosite des muscles masticateurs était une maladie considérée comme uniquement présente chez le chien mais deux descriptions ont mis en évidence la maladie chez deux chats présentant des signes cliniques évocateurs de la maladie. Un test ELISA de dosage des autoanticorps anti-fibres de type 2M canin a été utilisé et s'est avéré positif. La prévalence actuelle de la maladie chez le chat n'est pas connue (Armellini *et al.*, 2021).

D) Signes cliniques

Dans la phase aiguë de la maladie, les signes cliniques sont un gonflement des muscles masticateurs avec une limitation des mouvements de la mâchoire, appelée trismus. Une caractéristique clinique de cette phase est l'incapacité d'ouvrir la mâchoire, même sous anesthésie générale (Shelton, 2007).

Dans la phase chronique, il y a une atrophie progressive du groupe de muscles masticateurs et le trismus peut ou non être présent (Shelton, 2007).

E) Hypothèse sur l'origine des autoanticorps impliqués

Des chercheurs utilisant des techniques d'immunocytochimie ont démontré la présence d'autoanticorps dirigés contre les fibres de type 2M chez des chiens atteints de myosite des muscles masticateurs. Ces anticorps ne réagissent pas avec d'autres groupes musculaires et ne sont pas retrouvés dans d'autres maladies musculaires, telles que la polymyosite ou les autres polymyopathies. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle la MMM représente un processus auto-immun ciblé. Des colorations immunocytochimiques ont confirmé la présence d'autoanticorps circulants chez environ 85 % des chiens atteints de MMM. L'origine exacte qui déclenche la formation de ces autoanticorps dirigés spécifiquement contre les fibres de type 2M, n'est pas connue mais certaines théories suggèrent que le mimétisme moléculaire pourrait jouer un rôle. En effet, des antigènes bactériens auraient une séquence peptidique ou une structure conformationnelle similaire à certains composants des fibres musculaire de type 2M. Les anticorps dirigés contre ces antigènes bactériens pourraient potentiellement avoir une réaction croisée avec ces fibres type 2M de façon similaire à ce qui a été décrit en médecine humaine (Melmed *et al.*, 2004).

F) Intérêt du dosage des autoanticorps dans le diagnostic de la myosite des muscles masticateurs

Le dosage des autoanticorps anti-fibre 2M peut être réalisé et permet la confirmation du diagnostic de MMM lorsque des signes cliniques sont associés. Le dosage immunocytochimique présente une spécificité de 100% et une sensibilité comprise entre 85 et 90%. Un test ELISA présentant les mêmes spécificité et sensibilité est également disponible chez le chien. Des faux-négatifs sont possibles lorsque des corticoïdes ont été administrés dans les 7 à 10 jours avant le dosage ou lors de forme très avancée de la maladie lorsque la perte des fibres musculaires et la fibrose sont très avancées (Melmed *et al.*, 2004).

CONCLUSION

Le système immunitaire doit être capable de différencier les antigènes du « soi » des antigènes du « non-soi » afin de permettre une tolérance immunitaire, c'est-à-dire la capacité de l'organisme d'empêcher le système immunitaire de cibler les tissus normaux, tout en mettant en place une réponse immunitaire efficace face à des agents pathogènes (Pan et al., 2008).

Pour cela, de nombreux mécanismes sont mis en place, au niveau central et périphérique : c'est la tolérance immunitaire. La tolérance centrale des lymphocytes T est ainsi mise en place au sein du thymus. Après leur synthèse, ils subissent une double sélection thymique. La sélection positive permet de sélectionner les lymphocytes T capables de se lier aux peptides du soi. La sélection négative permet, elle, d'éliminer les lymphocytes T ayant une affinité forte pour les antigènes du soi (I. Tizard, 2023). La tolérance centrale des lymphocytes B est, elle, mise en place dans la moelle osseuse. Un lymphocyte B capable de se lier à un antigène du soi peut mourir par apoptose, entrer en anergie ou subir une modification de son B-cell-receptor (Murphy et Weaver, 2017). Néanmoins, certains lymphocytes T et B potentiellement auto-réactifs, peuvent échapper à ces mécanismes de sélection et rejoindre les tissus périphériques. Des mécanismes de tolérance périphérique existent pour éliminer ces lymphocytes auto-réactifs. Ainsi, les lymphocytes T sont activés en présence d'un signal du TCR et de signaux de costimulation médiés par la liaison au CD28 et vont libérer des cytokines comme l'interleukine-2. En l'absence d'un second signal, le lymphocyte T ne poursuit pas son activation et entre en anergie ou meurt par apoptose (Xing et Hogquist, 2012). Les lymphocytes B qui rencontrent *de novo* des antigènes du soi en périphérie peuvent être éliminés, entrer en anergie ou survivre (Wang et al., 2020). Enfin, d'autres cellules régulatrices sont indispensables à la mise en place de la tolérance immunitaire périphérique : les lymphocytes T régulateurs, les cellules dendritiques régulatrices, les lymphocytes B régulateurs, les cellules lymphoïdes innées et les cellules suppressives dérivées des cellules myéloïdes (I. R. Tizard, 2023).

Lorsqu'une anomalie d'un ou de plusieurs de ces mécanismes survient, il y a rupture de la tolérance et développement de maladies auto-immunes. Ainsi, une mutation perte de fonction du gène AIRE, nécessaire à la mise en place de la tolérance centrale des lymphocytes T (Sogkas et al., 2021), une mutation à l'origine d'une perte de fonction de la voie apoptotique médiée par Fas (Sogkas et al., 2021) ou encore une mutation causant une anomalie des lymphocytes T régulateurs (Sogkas et al., 2021) peuvent être à l'origine d'une maladie auto-immune. Une origine génétique peut ainsi être retrouvée dans de nombreuses maladies auto-immunes. L'association entre le CMH et les maladies auto-immunes fait partie des premières associations génétiques décrites et reste un des facteurs de risque les plus importants dans le développement de maladies auto-immunes (Matzaraki et al., 2017). Certains agents infectieux et médicaments peuvent également être impliqués dans l'auto-immunité (Wang et al., 2015).

Deux grands mécanismes lésionnels sont retrouvés dans les maladies auto-immunes : la production de lymphocytes T auto-réactifs et la production d'autoanticorps. Ces deux derniers peuvent être associés (Wang et al., 2015).

Ce manuscrit propose une synthèse bibliographique sur les autoanticorps identifiés dans plusieurs maladies auto-immunes spécifiques d'organe chez le chien, le chat et le cheval.

Les autoanticorps retrouvés dans les maladies qui sont décrites jouent un rôle pathogénique connu ou peuvent présenter un intérêt diagnostique. La liste n'est pas exhaustive et les autoanticorps interviennent dans d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

La MG est une maladie auto-immune qui altère la transmission neuromusculaire par la production d'autoanticorps dirigés contre la jonction neuromusculaire. Chez le chien et le chat, ces autoanticorps ciblent le récepteur de l'acétylcholine (RACH). Chez le chien, des autoanticorps dirigés contre la protéine muscle specific kinase (MUSK) ont également été retrouvés (Mignan et al., 2020). Les autoanticorps anti-RACH exercent un effet curare et causent une perte de RACH (Eymard, 2009). Le diagnostic de MG chez le chien et le chat repose sur la mesure de la concentration en autoanticorps anti-RACH (Mignan et al., 2020). La radio-immunoprécipitation est la méthode de choix. Un titre en anticorps supérieur ou égal à 0,6nmol/L permet d'établir le diagnostic de MG chez le chien. Chez le chat, le titre en autoanticorps doit être supérieur ou égal à 0,3nmol/L (Shelton, 2002).

La thyroïdite auto-immune, aussi appelée thyroïdite lymphocytaire, représente 50% des cas d'hypothyroïdie chez le chien (Schlipf et al., 2023). Chez le chien, la thyroïdite auto-immune se caractérise par l'infiltration de la glande thyroïde par des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages, ce qui entraîne la destruction des follicules thyroïdiens et leur remplacement par du tissu conjonctif fibreux ainsi que par la présence d'autoanticorps (Schlipf et al., 2023). Des autoanticorps anti-thyroglobuline (Iversen *et al.*, 1998), anti-triiodothyronine anti-thyroxine (Ferguson, 2007) et anti-péroxydase sont retrouvés chez les chiens atteints de thyroïdite lymphocytaire (Ferguson, 2007). Différentes techniques de dosage de ces autoanticorps existent. Chez le chien, la présence d'AATg permet de conclure à la présence d'une thyroïdite auto-immune mais ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie. Cependant, l'absence d'autoanticorps ne permet pas d'éliminer une hypothèse de thyroïdite auto-immune car ces derniers sont absents dans les stades avancés de la maladie. Ainsi, le dosage des autoanticorps est rarement réalisé en pratique (Mooney, 2011).

Le pemphigus foliacé est une forme de pemphigus superficiel, caractérisé chez l'homme par la présence d'autoanticorps anti-desmogléine 1 (Malik et al., 2021). Chez les animaux, des autoanticorps anti-desmocolline 1 entreraient en jeu (Olivry, 2006). Le pemphigus vulgaire est une forme de pemphigus profond. Chez le chien, les autoanticorps retrouvés sont des autoanticorps anti-desmogléine 3. Il existe très peu d'informations sur l'immuno-pathogénie du pemphigus vulgaire félin. Dans une étude réalisée en 2020, aucun des chats ne présentait d'autoanticorps circulants détectables (Tham *et al.*, 2020). Chez le cheval, l'immunofluorescence directe a révélé la présence d'IgG anti-kératinocytes (Winfield *et al.*, 2013). L'examen histologique est la méthode diagnostique de choix. Les méthodes de mise en évidence des autoanticorps sont peu utilisées en routine. (Olivry, 2006). Cependant, dans certains cas de pemphigus vulgaire localisé au niveau de la langue et/ou du palais, un test de diagnostic par mise en évidence des autoanticorps pourrait se révéler très utile car moins invasif (Tham et al., 2020).

La forme la plus courante de diabète sucré cliniquement retrouvée chez le chien ressemble au diabète sucré de type 1 chez l'homme et est d'origine auto-immune. Il y a une infiltration lymphocytaire des îlots de Langerhans plus ou moins associée à la présence d'autoanticorps dirigés contre les cellules des îlots, l'insuline, la proinsuline, la décarboxylase 65 de l'acide glutamique intracellulaire (GAD65) et l'autoanticorps antigène 2 associé à l'insulinome (IA2) (Nelson et Reusch, 2014). Les recommandations relatives au diagnostic et au traitement du diabète sucré chez le chat et le chien ne préconisent pas le dosage des autoanticorps (Behrend *et al.*, 2018).

L'hypocorticisme primaire résulte dans la majorité des cas d'une destruction d'origine immunitaire du cortex surrénalien (Boag et Catchpole, 2014). Chez l'homme, les autoanticorps surrénaliens les plus courants chez les patients atteints de la maladie d'Addison sont dirigés contre les enzymes P450 impliquées dans la synthèse des stéroïdes (Martín Martorell *et al.*, 2002). Chez le chien, seule la présence d'autoanticorps dirigés contre l'enzyme de désagrégation de la chaîne latérale du cholestérol (P450scc) ont été mis en évidence (Boag *et al.*, 2015). Chez l'homme, lors de suspicion clinique d'un hypocorticisme, le diagnostic étiologique consiste à doser les autoanticorps 21-hydroxylase (Betterle *et al.*, 2019). Chez le chien, le dosage des autoanticorps anti-P450 n'est jamais réalisé dans le diagnostic de la maladie (Guzmán Ramos *et al.*, 2022). Chez le chat, la présence d'autoanticorps n'a jamais été étudiée et n'est donc pas utilisée dans le diagnostic (Roberts et Dobromylskyj, 2022).

Enfin, la myosite des muscles masticateurs (MMM) est une myopathie inflammatoire focale à médiation immunitaire qui n'affecte que les muscles masticateurs (Shelton, 2007). Des autoanticorps sont dirigés contre les fibres musculaires de type 2M, un type de fibre localisé uniquement au niveau des muscles masticateurs. Le dosage de ces derniers permet de confirmer le diagnostic de MMM lorsque des signes cliniques sont associés. Le dosage immunocytochimique et un test ELISA sont possibles pour le chien (Melmed *et al.*, 2004).

Ainsi, le dosage des autoanticorps en médecine vétérinaire présente un intérêt diagnostique dans le cas de MG, de thyroïdite auto-immune et de MMM. Bien qu'identifiés dans d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe telles que le pemphigus foliacé et vulgaire, le diabète sucré auto-immun et l'hypoadrénocorticisme auto-immun, les autoanticorps ne sont pas recherchés en pratique. La réalisation d'études avec des échantillons de plus grande taille pourrait permettre de développer des tests diagnostiques mais ces études sont difficilement réalisables étant donné la faible prévalence de certaines de ces maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Elles pourraient néanmoins présenter un intérêt diagnostique dans le futur.

Liste des références bibliographiques

- ABIDA, R., LARBI, T., EL OUNI, A., *et al.* (2015) La myasthénie à anti-MuSK : une nouvelle observation. *La Revue de Médecine Interne*, 72e congrès de la société nationale française de médecine interne, Tours, 10-12 décembre 2015 vol. 36, p. A170. [<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.151>]
- AGMON-LEVIN, N., THEODOR, E., SEGAL, R.M., *et al.* (2013) Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* vol. 45, n° 2, p. 256-266. [<https://doi.org/10.1007/s12016-012-8342-y>]
- AHLGREN, K.M., FALL, T., LANDEGREN, N., *et al.* (2014) Lack of Evidence for a Role of Islet Autoimmunity in the Aetiology of Canine Diabetes Mellitus. *Plos One* vol. 9, n° 8, p. e105473. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105473>]
- AHSAN, H. (2023) Origins and history of autoimmunity—A brief review. *Rheumatology & Autoimmunity* vol. 3, n° 1, p. 9-14. [<https://doi.org/10.1002/rai2.12049>]
- AKAMATSU, Y., OETTINGER, M.A. (1998) Distinct Roles of RAG1 and RAG2 in Binding the V(D)J Recombination Signal Sequences. *Molecular and Cellular Biology* vol. 18, n° 8, p. 4670-4678.
- ALHAJJ, M., FARHANA, A. (2023) Enzyme Linked Immunosorbent Assay. *In StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- ARMELLINI, M., SÁNCHEZ, L., LOREK, A., *et al.* (2021) Clinical presentation, MRI, histopathology and outcome in a cat with immune-mediated masticatory myositis. *JFMS Open Reports* vol. 7, n° 2, p. 20551169211050037. [<https://doi.org/10.1177/20551169211050037>]
- ARMENGOL, M.P., JUAN, M., LUCAS-MARTÍN, A., *et al.* (2001) Thyroid Autoimmune Disease. *The American Journal of Pathology* vol. 159, n° 3, p. 861-873.
- BEALE, K.M., HALLIWELL, R.E., CHEN, C.L. (1990) Prevalence of antithyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 196, n° 5, p. 745-748.
- BEHREND, E., HOLFORD, A., LATHAN, P., *et al.* (2018) Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 54, n° 1, p. 1-21. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>]
- BELL, E.T., MANSFIELD, C.S., JAMES, F.E. (2012) Immune-mediated myasthenia gravis in a methimazole-treated cat. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 53, n° 11, p. 661-663. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01273.x>]
- BETTERLE, C., PRESOTTO, F., FURMANIAK, J. (2019) Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of Endocrinological Investigation* vol. 42, n° 12, p. 1407-1433. [<https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6>]
- BINGLEY, P.J. (2010) Clinical applications of diabetes antibody testing. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 95, n° 1, p. 25-33. [<https://doi.org/10.1210/jc.2009-1365>]
- BIOMNIS - BIOLOGIE MÉDICALE SPÉCIALISÉE (2012) Ac anti-thyroperoxydase. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.
- BIZIKOVA, P., BURROWS, A. (2019) Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. *BMC Veterinary Research* vol. 15, p. 22. [<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1739-y>]
- BOAG, A.M., CATCHPOLE, B. (2014) A Review of the Genetics of Hypoadrenocorticism. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 29, n° 4, p. 96-101. [<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2015.01.001>]
- BOAG, A.M., CHRISTIE, M.R., MCLAUGHLIN, K.A., *et al.* (2015) Autoantibodies against Cytochrome P450 Side-Chain Cleavage Enzyme in Dogs (*Canis lupus familiaris*)

- Affected with Hypoadrenocorticism (Addison's Disease). *Plos One* vol. 10, n° 11, p. e0143458. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143458>]
- CARNOY, C. (2023) Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique. *Service d'immunologie - Université de Lille*. [<https://acthera.univ-lille.fr/co/Contributeurs.html>] (consulté le 24/01/2024).
- CHAMPION, B.R., PAGE, K.R., PARISH, N., *et al.* (1991) Identification of a thyroxine-containing self-epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cells. *Journal of Experimental Medicine* vol. 174, n° 2, p. 363-370. [<https://doi.org/10.1084/jem.174.2.363>]
- CHEVALIER, N. (2022) Diabète de type 1. *Société Française d'Endocrinologie*. [<https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-1/>] (consulté le 26/09/2023).
- DIMARCO, C. (2016) Pemphigus: Pathogenesis to Treatment. *Rhode Island Medical Journal* vol. 99, n° 12, p. 28-31.
- DIXON, R.M., MOONEY, C.T. (1999) Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Research in Veterinary Science* vol. 66, n° 3, p. 243-246. [<https://doi.org/10.1053/rvsc.1998.0268>]
- DOGGUI, R. (2018) Immunoanalytical profile of thyroglobulin antibodies. *Annales de biologie clinique* vol. 76, n° 6, p. 695-704. [<https://doi.org/10.1684/abc.2018.1383>]
- DUCHEMIN, C. (2003) Le pemphigus foliacee chez le chien : synthese des donnees actuelles et etude retrospective de 10 cas. Thèse de médecine vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- EGUCHI, K. (2001) Apoptosis in Autoimmune Diseases. *Internal Medicine* vol. 40, n° 4, p. 275-284. [<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.275>]
- EYMAR, B. (2009) Anticorps dans la myasthénie. *Revue Neurologique* vol. 165, n° 2, p. 137-143. [<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.11.020>]
- FAMULA, T.R., BELANGER, J.M., OBERBAUER, A.M. (2003) Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *Journal of Small Animal Practice* vol. 44, n° 1, p. 8-12. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00096.x>]
- FERGUSON, D.C. (2007) Testing for Hypothyroidism in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 37, n° 4, p. 647-669. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.015>]
- FRANK, C.B., VALENTIN, S.Y., SCOTT-MONCRIEFF, J.C.R., *et al.* (2013) Correlation of Inflammation with Adrenocortical Atrophy in Canine Adrenalitis. *Journal of Comparative Pathology* vol. 149, n° 2, p. 268-279. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.11.242>]
- GASTALDI, M., SCARANZIN, S., BUSINARO, P., *et al.* (2021) Improving laboratory diagnostics in myasthenia gravis. *Expert Review of Molecular Diagnostics* vol. 21, n° 6, p. 579-590. [<https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1927715>]
- GERSHONY, L.C., BELANGER, J.M., SHORT, A.D., *et al.* (2019) DLA class II risk haplotypes for autoimmune diseases in the bearded collie offer insight to autoimmunity signatures across dog breeds. *Canine Genetics and Epidemiology* vol. 6, p. 2. [<https://doi.org/10.1186/s40575-019-0070-7>]
- GERSHWIN, L.J. (2018) Current and Newly Emerging Autoimmune Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 48, n° 2, p. 323-338. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.10.010>]
- GIORDANO, C., STASSI, G., DE MARIA, R., *et al.* (1997) Potential Involvement of Fas and Its Ligand in the Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis. *Science* vol. 275, n° 5302, p. 960-963. [<https://doi.org/10.1126/science.275.5302.960>]
- GONZÁLEZ-VILLAR, F., PÉREZ-BRAVO, F. (2021) Determination of autoantibodies in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary World* vol. 14, n° 10, p. 2694-2698. [<https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2694-2698>]

- GOPINATH, D., PM, D., DIMRI, *et al.* (2016) Assessment of autoantibodies to glutamate decarboxylase and anti-insulin in spontaneous diabetic dogs and experimental diabetic rat model. *International Journal Of Applied And Pure Science And Agriculture* vol. 2, n° 3, p. 1-4.
- GRAHAM, P.A., NACHREINER, R.F., REFSAL, K.R., *et al.* (2001) Lymphocytic Thyroiditis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 31, n° 5, p. 915-933. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50005-4]
- GRECO, D.S. (2007) Hypoadrenocorticism in Small Animals. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* vol. 22, n° 1, p. 32-35. [https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.02.005]
- GUILHERME, L., OSHIRO, S.E., FAÉ, K.C., *et al.* (2001) T-Cell Reactivity against Streptococcal Antigens in the Periphery Mirrors Reactivity of Heart-Infiltrating T Lymphocytes in Rheumatic Heart Disease Patients. *Infection and Immunity* vol. 69, n° 9, p. 5345-5351. [https://doi.org/10.1128/IAI.69.9.5345-5351.2001]
- GUZMÁN RAMOS, P.J., BENNAIM, M., SHIEL, R.E., *et al.* (2022) Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Canine Medicine and Genetics* vol. 9, p. 6. [https://doi.org/10.1186/s40575-022-00119-4]
- HAINES, D.M., LORDING, P.M., PENHALE, W.J. (1984) The detection of canine autoantibodies to thyroid antigens by enzyme-linked immunosorbent assay, hemagglutination and indirect immunofluorescence. *Canadian Journal of Comparative Medicine* vol. 48, n° 3, p. 262-267.
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2019) Hypothyroïdie : pertinence des soins. In *HAS-Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf]
- HE, Y., SAWALHA, A.H. (2018) Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Current Opinion in Rheumatology* vol. 30, n° 5, p. 490-497. [https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522]
- HELLESEN, A., BRATLAND, E., HUSEBYE, E.S. (2018) Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Annales d'Endocrinologie* vol. 79, n° 3, p. 157-163. [https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.008]
- HOGAN, R.M., DUNSTON, S.M., ALHAIDARI, Z., *et al.* (2002) Immunofluorescent determination of the isotype of serum antikeratinocyte autoantibodies in dogs with Pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology* vol. 13, n° 4, p. 211-229. [https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00298_32.x]
- IHRKE, P.J., STANNARD, A.A., ARDANS, A.A., *et al.* (1985) Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 186, n° 1, p. 59-66.
- ISHIDA-YAMAMOTO, A., IGAWA, S., KISHIBE, M., *et al.* (2018) Clinical and molecular implications of structural changes to desmosomes and corneodesmosomes. *The Journal of Dermatology* vol. 45, n° 4, p. 385-389. [https://doi.org/10.1111/1346-8138.14202]
- IVERSEN, L., JENSEN, A.L., HØIER, R., *et al.* (1998) Development and validation of an improved enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of thyroglobulin autoantibodies in canine serum samples. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 15, n° 6, p. 525-536. [https://doi.org/10.1016/s0739-7240(98)00040-x]
- KAUFMANN, S.H. (1996) Gamma/delta and other unconventional T lymphocytes: what do they see and what do they do? *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 93, n° 6, p. 2272-2279. [https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2272]
- KEPPEKE, G.D., SATOH, M., KAYSER, C., *et al.* (2022) A cell-based assay for detection of anti-fibrillarin autoantibodies with performance equivalent to immunoprecipitation. *Frontiers in Immunology* vol. 13, p. 1011110. [https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1011110]

- KIM, J.-H., FURROW, E., RITT, M.G., *et al.* (2016) Anti-Insulin Immune Responses Are Detectable in Dogs with Spontaneous Diabetes. *Plos one* vol. 11, n° 3, p. e0152397. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152397]
- KIM, S., PARK, G.-Y., PARK, J.S., *et al.* (2021) Regulation of positive and negative selection and TCR signaling during thymic T cell development by capicua. *eLife* vol. 10, p. e71769. [https://doi.org/10.7554/eLife.71769]
- KOHNO, Y., YAMAGUCHI, F., SAITO, K., *et al.* (2008) Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clinical and Experimental Immunology* vol. 85, n° 3, p. 459-463. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1991.tb05749.x]
- KRANGEL, M.S. (2009) Mechanics of T cell receptor gene rearrangement. *Current Opinion in Immunology, Lymphocyte Development / Tumour Immunology* vol. 21, n° 2, p. 133-139. [https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.03.009]
- LEITE, M.I., WATERS, P., VINCENT, A. (2010) Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* vol. 43, n° 5-6, p. 371-379. [https://doi.org/10.3109/08916930903541208]
- LUCKE, V.M., GASKELL, C.J., WOTTON, P.R. (1983) Thyroid pathology in canine hypothyroidism. *Journal of Comparative Pathology* vol. 93, n° 3, p. 415-421. [https://doi.org/10.1016/0021-9975(83)90028-2]
- LUDGATE, M., JASANI, B. (1997) Apoptosis in autoimmune and non-autoimmune thyroid disease. *The Journal of Pathology* vol. 182, n° 2, p. 123-124. [https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199706)182:2<123::AID-PATH832>3.0.CO;2-F]
- MALIK, A.M., TUPCHONG, S., HUANG, S., *et al.* (2021) An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina* vol. 57, n° 10, p. 1080. [https://doi.org/10.3390/medicina57101080]
- MARTÍN MARTORELL, P., ROEP, B.O., SMIT, J.W.A. (2002) Autoimmunity in Addison's disease. *The Netherlands Journal of Medicine* vol. 60, n° 7, p. 269-275.
- MATSON, D.R., YANG, D.T. (2020) Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* vol. 144, n° 2, p. 245-251. [https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0190-RS]
- MATZARAKI, V., KUMAR, V., WIJMENGA, C., *et al.* (2017) The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biology* vol. 18, p. 76. [https://doi.org/10.1186/s13059-017-1207-1]
- MELMED, C., SHELTON, G.D., BERGMAN, R., *et al.* (2004) Masticatory Muscle Myositis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Compendium on continuing education for the practising veterinarian-north american edition* vol. 26, n° 8, p. 590-604.
- MIGNAN, T., TARGETT, M., LOWRIE, M. (2020) Classification of myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 5, p. 1707-1717. [https://doi.org/10.1111/jvim.15855]
- MÖCKEL, T., BASTA, F., WEINMANN-MENKE, J., *et al.* (2021) B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmunity Reviews* vol. 20, n° 2, p. 102736. [https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102736]
- MOLGÓ, J., COLASANTE, C., BENOIT, E., *et al.* (2009) Rappels structuraux et fonctionnels de la jonction neuromusculaire squelettique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* vol. 136, p. S55-S60. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)74528-4]
- MOONEY, C. (2011) Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. *New Zealand Veterinary Journal* vol. 59, n° 3, p. 105-114. [https://doi.org/10.1080/00480169.2011.563729]
- MOSTOSLAVSKY, R., ALT, F., BASSING, C. (2003) Chromatin dynamics and locus accessibility in the immune system. *Nature immunology* vol. 4, p. 603-6. [https://doi.org/10.1038/ni0703-603]

- MURPHY, K., WEAVER, C. (2017) Janeway Immunology, 9th edition. New York, Garland Science.
- NACHREINER, R.F., REFSAL, K.R., GRAHAM, P.A., *et al.* (2002) Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 220, n° 4, p. 466-471. [https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.466]
- NELSON, R.W., REUSCH, C.E. (2014) Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *The Journal of Endocrinology* vol. 222, n° 3, p. T1-9. [https://doi.org/10.1530/JOE-14-0202]
- NISHIFUJI, K., TAMURA, K., KONNO, H., *et al.* (2009) Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of circulating IgG autoantibodies against canine desmoglein 3 in dogs with pemphigus. *Veterinary Dermatology* vol. 20, n° 5-6, p. 331-337. [https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00806.x]
- NUSSENZWEIG, M.C., ALT, F.W. (2004) Antibody diversity: one enzyme to rule them all. *Nature Medicine* vol. 10, n° 12, p. 1304-1305. [https://doi.org/10.1038/nm1204-1304]
- OLIVRY, T. (2006) A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: Superficial pemphigus. *Veterinary Dermatology* vol. 17, n° 5, p. 291-305. [https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00540.x]
- OUÉDRAOGO, N., KABORÉ, F.A., MION, G. (2011) Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* vol. 15, n° 6, p. 329-338. [https://doi.org/10.1016/j.pratan.2011.10.013]
- PACIELLO, O., SHELTON, G.D., PAPPARELLA, S. (2007) Expression of major histocompatibility complex class I and class II antigens in canine masticatory muscle myositis. *Neuromuscular Disorders* vol. 17, p. 313-20. [https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.01.012]
- PAN, P.-Y., OZAO, J., ZHOU, Z., *et al.* (2008) Advancements in Immune Tolerance. *Advanced Drug Delivery Reviews* vol. 60, n° 2, p. 91-105. [https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.025]
- PERNIOLA, R. (2018) Twenty Years of AIRE. *Frontiers in Immunology* vol. 9, p. 98. [https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00098]
- RAND, J.S., LEVINE, J., BEST, S.J., *et al.* (1993) Spontaneous Adult-Onset Hypothyroidism in a Cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 7, n° 5, p. 272-276. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01019.x]
- REBUFFAT, S.-A., BRESSON, D., PERALDI-ROUX, S. (2005) Les autoanticorps antithyroperoxydase : de la construction de banques combinatoires de fragments d'anticorps à la localisation de la région immunodominante de la thyroperoxydase. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* vol. 20, n° 4, p. 197-204. [https://doi.org/10.1016/j.immbio.2005.05.002]
- ROBERTS, E., DOBROMYLSKYJ, M.J. (2022) Histopathological evaluation of the adrenal glands in a cat with primary hypoadrenocorticism and multiple endocrine disease. *JFMS Open Reports* vol. 8, n° 2, p. 20551169221125207. [https://doi.org/10.1177/20551169221125207]
- ROCK, K.L., REITS, E., NEEFJES, J. (2016) Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends in Immunology* vol. 37, n° 11, p. 724-737. [https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.010]
- SAKAGUCHI, S., YAMAGUCHI, T., NOMURA, T., *et al.* (2008) Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell* vol. 133, n° 5, p. 775-787. [https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009]
- SCHLIPF, M., FISCHER, A., PATZL, M., *et al.* (2023) Laboratory indicators of hypothyroidism and TgAA-positivity in the Eurasian dog breed. *Plos One* vol. 18, n° 1, p. e0280906. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906]

- SCOTT-MONCRIEFF, J.C. (2007) Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 37, n° 4, p. 709-722. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.03.003>]
- SHAHID, I. (2009) Hashimoto thyroiditis. [<https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidhashimotosthyroiditis.html>] (consulté le 28/06/2023).
- SHELTON, G.D. (2007) From dog to man: The broad spectrum of inflammatory myopathies. *Neuromuscular Disorders* vol. 17, n° 9, p. 663-670. [<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.06.466>]
- SHELTON, G.D. (2002) Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Neuromuscular Diseases* vol. 32, n° 1, p. 189-206. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00085-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00085-8)]
- SHRESTHA, D., SZÖLLÖSI, J., JENEI, A. (2012) Bare lymphocyte syndrome: An opportunity to discover our immune system. *Immunology Letters* vol. 141, n° 2, p. 147-157. [<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.10.007>]
- SILVERSTEIN, A.M. (2001) Autoimmunity versus horror autotoxicus: The struggle for recognition. *Nature Immunology* vol. 2, n° 4, p. 279-281. [<https://doi.org/10.1038/86280>]
- SKOPEK, E., PATZL, M., NACHREINER, R.F. (2006) Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 67, n° 5, p. 809-814. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.67.5.809>]
- SOGKAS, G., ATSCHEKZEI, F., ADRIAWAN, I.R., *et al.* (2021) Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity. *Cellular and Molecular Immunology* vol. 18, n° 5, p. 1122-1140. [<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00626-z>]
- SPINDLER, V., WASCHKE, J. (2018) Pemphigus—A Disease of Desmosome Dysfunction Caused by Multiple Mechanisms. *Frontiers in Immunology* vol. 9, p. 136. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00136>]
- THACKER, E.L., REFSAL, K.R., BULL, R.W. (1992) Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 53, n° 4, p. 449-453.
- THAM, H.L., LINDER, K.E., OLIVRY, T. (2020) Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research* vol. 16, p. 457. [<https://doi.org/10.1186/s12917-020-02677-w>]
- TIZARD, I. (Éd.) (2023) Chapter 2 - Immunologic Tolerance. In Tizard I., *Autoimmune Diseases in Domestic Animals*. New Delhi, Elsevier, p. 11-28. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-84813-8.00002-7>]
- TIZARD, I.R. (2023) Autoimmune diseases in domestic animal. St. Louis, Elsevier.
- TIZARD, I.R. (2017) Veterinary immunology | 10th edition. St Louis, Saunders Elsevier.
- TOMER, Y. (1997) Anti-thyroglobulin Autoantibodies in Autoimmune Thyroid Diseases: Cross-Reactive or Pathogenic? *Clinical Immunology and Immunopathology* vol. 82, n° 1, p. 3-11. [<https://doi.org/10.1006/clin.1996.4243>]
- TORRES-VEGA, E., MANCHEÑO, N., CEBRIÁN-SILLA, A., *et al.* (2017) Netrin-1 receptor antibodies in thymoma-associated neuromyotonia with myasthenia gravis. *Neurology* vol. 88, n° 13, p. 1235-1242. [<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003778>]
- TREPANIER, L.A. (2004) Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 27, n° 3, p. 129-138. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00576.x>]
- VAN LANEN, K., SANDE, A. (2014) Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 29, n° 4, p. 88-95. [<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2014.10.001>]

- VANDENABEELE, S.I.J., WHITE, S.D., AFFOLTER, V.K., *et al.* (2004) Pemphigus foliaceus in the horse: a retrospective study of 20 cases. *Veterinary Dermatology* vol. 15, n° 6, p. 381-388. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00423.x>]
- VIGREUX, C. (2009) Dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto-immunes du chien et du chat : Intérêts en pathologie comparée – Mise au point bibliographique. Thèse de médecine vétérinaire. École Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- WANG, L., WANG, F.-S., GERSHWIN, M.E. (2015) Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine* vol. 278, n° 4, p. 369-395. [<https://doi.org/10.1111/joim.12395>]
- WANG, S., XIA, P., CHEN, Y., *et al.* (2017) Regulatory Innate Lymphoid Cells Control Innate Intestinal Inflammation. *Cell* vol. 171, n° 1, p. 201- 216.e18. [<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.027>]
- WANG, Y., LIU, J., BURROWS, P.D., *et al.* (2020) B Cell Development and Maturation. In Wang, J.-Y. (Éd.), *B Cells in Immunity and Tolerance, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore, Springer Singapore, p. 1-22. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_1]
- WEETMAN, A.P. (2021) An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation* vol. 44, n° 5, p. 883-890. [<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>]
- WILBE, M., ANDERSSON, G. (2012) MHC Class II is an Important Genetic Risk Factor for Canine Systemic Lupus Erythematosus (SLE)-Related Disease: Implications for Reproductive Success. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 47, n° s1, p. 27-30. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01962.x>]
- WINFIELD, L.D., WHITE, S.D., AFFOLTER, V.K., *et al.* (2013) Pemphigus vulgaris in a Welsh pony stallion: case report and demonstration of antidesmoglein autoantibodies. *Veterinary Dermatology* vol. 24, n° 2, p. 269-e60. [<https://doi.org/10.1111/vde.12002>]
- XING, Y., HOGQUIST, K.A. (2012) T-Cell Tolerance: Central and Peripheral. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* vol. 4, n° 6, p. a006957. [<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006957>]
- YAN, J., HOBBS, S.D. (2023) Sympathetic Ophthalmia. In *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- ZHANG, X., HYJEK, E., SOLTANI, K., *et al.* (2012) Immunohistochemistry for Immunoglobulin G4 on Paraffin Sections for the Diagnosis of Pemphigus. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* vol. 136, n° 11, p. 1402-1407. [<https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0425-OA>]
- ZONE, J., WARD, J., BOYCE, E., *et al.* (1982) Penicillamine-induced pemphigus. *JAMA* vol. 247, n° 19, p. 2705-2707.

ACTUALITÉS SUR LES AUTOANTICORPS DÉTECTÉS DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES SPÉCIFIQUES D'ORGANES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE

AUTEUR : Delphine OBRINGER

RÉSUMÉ :

Le système immunitaire permet la protection de l'organisme en éliminant de multiples agents pathogènes. Or, ces mécanismes protecteurs, s'ils sont retournés contre l'hôte, peuvent être délétères. La tolérance immunitaire définit ainsi la capacité du système immunitaire à mettre en place une réponse immunitaire efficace contre les agents pathogènes, tout en empêchant le système immunitaire de s'attaquer « au soi ». Dans les maladies auto-immunes, il y a rupture de cette tolérance immunitaire avec production de lymphocytes auto-réactifs et/ou d'autoanticorps. Plus d'une centaine de maladies auto-immunes sont décrites chez les animaux. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe sont localisées au niveau d'un seul tissu. Afin d'étudier le rôle et l'intérêt du dosage des autoanticorps dans ces maladies, six maladies, dont les autoanticorps ont été bien identifiés et dont le dosage peut être réalisé, sont décrites dans ce manuscrit. Ainsi, le diagnostic de certitude de myasthénie grave repose sur la mise en évidence d'autoanticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. Dans le cas de la thyroïdite auto-immune, les autoanticorps mis en évidence sont les autoanticorps anti-thyroglobulines, les anticorps dirigés contre les hormones thyroïdiennes thyroxine et triiodothyronine et ceux dirigés contre la peroxydase thyroïdienne. Bien décrits, ils ne modifient pas la prise en charge de la maladie et sont ainsi peu recherchés en médecine vétérinaire. Le diagnostic de pemphigus foliacé et de pemphigus vulgaire est lui réalisé par histopathologie et le dosage des autoanticorps, bien identifiés dans la maladie, est peu réalisé en pratique. Cependant, il pourrait présenter un avantage car ce dosage serait une méthode moins invasive que la biopsie cutanée. Les autoanticorps retrouvés dans les cas de diabète sucré auto-immun chez le chien sont identifiés et identiques à ceux retrouvés chez l'homme : autoanticorps dirigés contre les cellules des îlots, l'insuline, la proinsuline, la décarboxylase 65 de l'acide glutamique intracellulaire (GAD65) et l'autoanticorps antigène 2 associé à l'insulinome (IA2). En médecine humaine, leur dosage peut être utilisé dans certains cas complexes mais les recommandations actuelles ne préconisent pas leur dosage chez le chien. Les autoanticorps présents dans les cas d'hypocorticisme primaire auto-immun n'auraient pas de rôle pathogénique. Bien que leur dosage soit utilisé dans le diagnostic étiologique de la maladie chez l'homme, il n'est pas réalisé en pratique chez l'animal. Enfin, le dosage des autoanticorps anti-fibre 2M peut être réalisé et permet la confirmation du diagnostic de myosite des muscles masticateurs chez le chien lorsque des signes cliniques sont associés. Ainsi, même si le dosage des autoanticorps est encore peu réalisé en pratique courante en médecine vétérinaire, le développement de ces dosages pourrait présenter un intérêt diagnostique dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organe mais des études portant sur de plus grands échantillons restent à réaliser.

MOTS CLÉS :

MALADIE AUTO-IMMUNE, AUTOANTICORPS, MYASTHENIE GRAVE, THYROÏDITE, PEMPHIGUS, DIABETE SUCRE, HYPOADRENOCORTICISME PRIMAIRE, MYOSITE DES MUSCLES MASTICATEURS

JURY :

Présidente : Pr Christelle MAUREY-GUÉNEC

Directrice de thèse : Dr Delphine LE ROUX

Examinateur : Dr Maxime KURTZ

UPDATE ON AUTOANTIBODIES DETECTED IN ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES OF DOMESTIC ANIMALS

AUTHOR: Delphine OBRINGER

SUMMARY:

The immune system protects the body by eliminating multiple pathogens. However, if these protective mechanisms are turned against the host, they can be harmful. Thus, immune tolerance defines the immune system's ability to mount an effective immune response against pathogens, while preventing the immune system from attacking 'the self'. In autoimmune diseases, there is a loss of tolerance. As a result, autoreactive lymphocytes and/or autoantibodies are produced. There are over a hundred autoimmune diseases described in animals. Organ-specific autoimmune diseases are localised to a specific tissue. In order to study the role and interest of autoantibody assays in these diseases, six diseases whose autoantibodies have been well identified and whose assays can be performed are described in this manuscript. Thus, the "gold standard" for the diagnosis of immune-mediated myasthenia gravis is the demonstration of autoantibodies against acetylcholine receptor. In the case of autoimmune thyroiditis, the autoantibodies identified are antithyroglobulin autoantibodies, antithyroxine and antitriiodothyronine antibodies, and antibodies against thyroid peroxidase. Although they are well described, they do not affect the treatment of the disease, that's why they are rarely investigated in veterinary medicine. Histopathology is used to diagnose superficial pemphigus and pemphigus vulgaris. Autoantibodies, which are well identified in the disease, are rarely measured in practice. However, this could be a benefit, as it would be a less invasive method than a skin biopsy. The autoantibodies found in cases of autoimmune diabetes mellitus in dogs have been identified and are identical to those found in humans : autoantibodies directed against islet cells, insulin, proinsulin, intracellular glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) and insulinoma-associated antigen 2 autoantibody (IA2). In human medicine, their assay can be used in certain complex cases, but current recommendations do not advise their assay in dogs. Autoantibodies present in cases of primary autoimmune hypoadrenocorticism are not thought to play a pathogenic role. Although their assay is used in the aetiological diagnosis of the disease in humans, it is not performed in practice in animals. Last, autoantibodies against type 2M fibers can be assayed to confirm the diagnosis of masticatory muscle myositis in dogs with associated clinical signs. Although autoantibody assays are still not widely used in veterinary medicine, the development of these assays could be of diagnostic interest in organ-specific autoimmune diseases, but studies involving larger samples have yet to be carried out.

KEYWORDS:

AUTOIMMUNE DISEASE, AUTOANTIBODIES, MYASTHENIA GRAVIS, THYROIDITIS, PEMPHIGUS, DIABETES MELLITUS, PRIMARY HYPOADRENOCORTICISM, MASTICATORY MUSCLE MYOSITIS

JURY:

Chairperson: Pr Christelle MAUREY- GUÉNEC

Thesis Director: Dr Delphine LE ROUX

Reviewer: Dr Maxime KURTZ