

GÉNÉTIQUE, ENVIRONNEMENT ET DÉTERMINISME DES MALADIES AUTO-IMMUNITAIRES

M. MOUTSCHEN (1)

RESUME : Nous débutons cet article de revue par la description brève de quelques maladies auto-immunitaires monogéniques, comme l'APECED et le syndrome IPEX, car elles permettent d'approcher les mécanismes fondamentaux de la tolérance au soi. Nous abordons ensuite, plus largement, les maladies autoimmunitaires complexes, en passant en revue les données récentes concernant les facteurs génétiques et environnementaux qui leur sont associés ainsi que leurs modes d'interaction, quand ils sont connus. La conclusion porte sur les implications pratiques de l'inhérente complexité du système pour le chercheur et pour le clinicien.

MOTS-CLÉS : Autoimmunité - Maladies autoimmunitaires - Génétique - Environnement - HLA - Tolérance

GENTICS, ENVIRONMENT AND DETERMINANTS OF AUTOIMMUNE DISEASES

SUMMARY : We initiate this review article by a brief description of a few monogenic autoimmune diseases such as the APECED and the IPEX syndrome because they allow understanding the fundamental mechanisms of self tolerance. Next we describe with more details the complex autoimmune diseases and discuss the recent data regarding the associated genetic and environmental factors and their modes of interaction. The conclusion of the article deals with the practical implications of this inherent complexity for the researcher and the clinician.

KEYWORDS : Autoimmunity - Autoimmune disease - Genetics - Environment - HLA - Tolerance

INTRODUCTION

On peut définir une maladie auto-immunitaire comme un processus dans lequel la reconnaissance d'antigènes du soi par des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T ou lymphocytes B, ou anticorps) joue un rôle central dans l'initiation ou la perpétuation des phénomènes pathologiques. On distinguera donc, *a priori*, les maladies auto-immunitaires des maladies autoinflammatoires, dans lesquelles c'est avant tout l'immunité naturelle qui est activée de façon inappropriée, sans la contribution nécessaire de l'auto-immunité au sens strict du terme. Une telle distinction est pourtant souvent artificielle. En effet, l'activation des cellules de l'immunité adaptative lors des maladies auto-immunitaires recrute, souvent massivement, les cellules et médiateurs plus primitifs de l'inflammation. Par ailleurs, le seuil de réactivité de l'immunité adaptative vis-à-vis du soi est modulé par le niveau d'activation de cellules de l'immunité naturelle, telles les cellules dendritiques, par exemple. On peut donc concevoir qu'un état initialement autoinflammatoire favorise la survenue d'une rupture de tolérance et l'émergence d'une vraie maladie auto-immunitaire. Par souci de concision, nous focaliserons néanmoins notre propos sur les maladies auto-immunitaires au sens strict. Nous passerons en revue les données récentes de la littérature concernant les princi-

aux facteurs génétiques et environnementaux associés aux maladies auto-immunitaires et les modes possibles de leurs interactions. Compte tenu de leur grand nombre, il sera impossible de discuter de tous les gènes ou familles de gènes concernés. De même, malgré leur immense importance, l'influence des hormones sexuelles et les facteurs psychologiques n'ont pas été abordés car ils sortent du cadre des facteurs environnementaux *sensu stricto*.

MALADIES AUTO-IMMUNITAIRES MONOGÉNIQUES

Les maladies auto-immunitaires monogéniques sont rares et graves. Les mutations impliquées invalident, en effet, des nœuds de régulation immunitaire cruciaux et indispensables au fonctionnement du système. On citera notamment l'APECED (*auto-immune polyendocrine candidiasis ectodermal dystrophy syndrome*) lié à des mutations du gène *AIRE* (*auto-immune regulator*) (1, 2). La protéine AIRE est essentielle à l'expression ectopique de multiples antigènes tissulaires périphériques au niveau de l'épithélium thymique (3, 4). Un déficit de la fonction de AIRE est donc associé à une absence de sélection négative des clones T autoréactifs et à une tolérance centrale déficiente. De même, le syndrome IPEX (*immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked*) est dû à des mutations touchant le gène *FoxP3* (5). Les individus atteints développent de multiples manifestations auto-immunitaires et allergiques parce que l'anomalie quantitative ou qualitative du facteur transcriptionnel

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service des Maladies infectieuses et de Médecine interne générale, CHU de Liège. Directeur Recherche GIGA, Unité de Recherche Immunologie et Maladies infectieuses.

FoxP3 empêche la différenciation des lymphocytes T régulateurs dans le thymus (6). On peut aussi citer le déficit en C1q qui s'accompagne d'un lupus érythémateux systémique dans 90% des cas quand la mutation est présente à l'état homozygote (7, 8). Les mécanismes impliqués dans cette susceptibilité restent mal compris; ils impliquent vraisemblablement un déficit de la fonction de C1q dans l'élimination des cellules apoptotiques, sources potentielles de rupture de la tolérance vis-à-vis des acides nucléiques. Le lecteur intéressé par l'auto-immunité monogénique se reportera à un excellent article de revue qui lui est consacré (9). Comme on l'a dit plus haut, les maladies auto-immunitaires monogéniques sont rarissimes, et donc *a priori* sont de peu d'intérêt pour le clinicien. Elles nous indiquent, néanmoins, où sont certains nœuds de régulation du système : l'établissement de la tolérance centrale dans le thymus pour l'APECED et le maintien de la tolérance périphérique par les lymphocytes T régulateurs pour l'IPEX. Dans les maladies auto-immunitaires multigéniques, voire multifactorielles, dont on parlera ci-dessous, la fonction de ces nœuds n'est pas totalement abolie mais est altérée de façon plus subtile. Cette altération est due à la présence conjointe de plusieurs variants alléliques et à la confrontation à des facteurs environnementaux dont la responsabilité pathogénique individuelle est faible mais qui, pris dans leur ensemble, contribuent au péché originel : la rupture, souvent irréversible, de la tolérance immunitaire.

MALADIES AUTO-IMMUNITAIRES À HÉRÉDITÉ COMPLEXE

Les maladies auto-immunitaires sont très prévalentes puisqu'on estime que cinq pour cent de la population européenne en sont affectés. L'incidence de ces maladies est, par ailleurs, en accroissement constant, comme on le verra plus loin. Au vu de l'histoire familiale des patients, on perçoit aisément l'impact de la génétique sur le risque de développer ces maladies. On est, toutefois, loin de l'hérédité mendélienne des maladies monogéniques décrites plus haut.

GÈNES DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Parmi les multiples gènes dont des mutations ou des polymorphismes sont fréquemment présents chez les individus sains mais qui sont, néanmoins, associés à un risque accru de développer une maladie auto-immunitaire, on retrouve, avant tout, ceux qui codent pour les produits de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. A eux seuls, ces

allèles représentent 30 à 50% du risque génétique de développer des maladies telles que le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde et leur implication a été démontrée dans plus de cent maladies auto-immunitaires différentes. Les mécanismes responsables de cette association sont complexes. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, les autoantigènes impliqués sont des peptides du soi modifiés de façon postrtranslationnelle : les arginines y sont transformées en citrullines grâce à l'action d'une enzyme, la peptidyl diméthylase. Ces peptides, ainsi modifiés, ont une mauvaise affinité pour la plupart des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité et ne peuvent donc être présentés aux lymphocytes T CD4. Seules certaines molécules HLA de classe II, comme HLA-DR4, possèdent un agrétope capable de les fixer et, donc, de favoriser la rupture de tolérance et le développement de l'inflammation articulaire (10).

Le risque conféré par certaines molécules HLA peut aussi s'expliquer par les phénomènes de mimétisme moléculaire entre des protéines du soi et des substances microbiennes. Il existe, en effet, dans de nombreuses protéines microbiennes des séquences peptidiques proches de peptides du soi et qui donc susceptibles de favoriser une rupture de tolérance. Comme on le sait, au sein d'une protéine donnée, tous les peptides ne sont pas nécessairement présentés aux lymphocytes T. Ce sont les molécules HLA de l'individu considéré qui détermineront la sélection des peptides susceptibles d'être reconnus par les lymphocytes T. Dans un article récent, Ben Dror et al. ont analysé le peptidome (c'est-à-dire l'ensemble des peptides présentés) de la molécule HLA-B*2705 (11). On sait, en effet, que la présence de l'allèle codant pour cette molécule HLA est associé à un risque fortement accru de développer une spondylarthrite ankylosante (12). On constate ainsi que, parmi les 569 peptides parfaitement caractérisés dans cette étude, treize sont le siège d'un mimétisme important entre des protéines du cartilage humain et des protéines bactériennes. C'est notamment le cas du peptide RRGLAWISR qui appartient à une enzyme humaine exprimée dans le cartilage (la chondroïtine sulfate N-acétylgalactosaminyl-transférase (1) et qui partage huit de ses neuf acides aminés avec la protéine FhuB de *Yersinia enterocolitica* et de *Yersinia pseudotuberculosis*. Ce peptide partage aussi sept acides aminés avec la protéine IgaA de *Salmonella typhimurium* et de *Salmonella paratyphi*. L'infection par les bactéries en question est donc susceptible d'initier une réponse immunitaire T contre les antigène-

nes du soi, mais uniquement chez les individus possédant la molécule HLA en question.

Le rôle des molécules HLA dans l'auto-immunité est souvent plus complexe que la sélection préférentielle de peptides citrullinés ou mimétiques : plusieurs travaux montrent, en effet, que certaines molécules HLA présentent des peptides du soi selon des modes anormaux; ceci aboutit, notamment, à une faible affinité d'interaction avec le TCR au niveau du thymus et permet, ainsi, aux clones de lymphocytes T autoréactifs d'échapper à la sélection négative. En périphérie, le niveau d'interaction en question serait toutefois suffisant pour permettre le développement des phénomènes auto-immunitaires. Yin et al. ont notamment étudié la structure du complexe trimoléculaire formé par un TCR autoréactif, un peptide dérivé de la MBP (*Myelin Binding Protein*) et la molécule HLA-DR4 dont la présence accroît le risque de développer une sclérose en plaques (13). Les auteurs constatent que l'affinité du TCR pour le complexe DR4-MBP est très élevée, mais que le complexe DR4-MBP est très instable. Ils postulent que cette instabilité compromet la sélection négative dans le thymus, mais que ce déficit est compensé en périphérie (par exemple, par une expression plus élevée du peptide en question dans le tissu), ce qui permet l'activation des clones autoréactifs. D'autres mécanismes ont été proposés (14, 15), dont la complexité sort du cadre de notre article. Le postulat commun de ces modèles est que certaines molécules HLA interagissent avec des peptides du soi d'une manière qui rend inadéquate la sélection négative dans le thymus par rapport à ce que sont les conditions d'interaction avec les lymphocytes T dans les tissus périphériques. Certaines molécules HLA ont aussi des propriétés susceptibles de favoriser l'émergence des phénomènes auto-immunitaires et/ou inflammatoires, indépendamment de la présentation des peptides aux lymphocytes T. C'est le cas de la molécule HLA-B27 dont on a déjà parlé plus haut. Cette molécule est caractérisée par un repliement ralenti dans le réticulum endoplasmique (16) qui peut induire une réponse de stress avec activation de la voie de NF-Kb.

GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T

De multiples allèles, autres que ceux codant pour des molécules HLA, sont aussi associés à un risque accru de développer une maladie auto-immunitaire. Citons, notamment, le polymorphisme nucléotidique R620W affectant *PTPN22*, le gène codant pour la tyrosine phosphatase *PTPN22* ou Lyp. Bien que le risque de maladie auto-immunitaire conféré par la seule

présence de ce polymorphisme soit assez faible, son rôle dans l'auto-immunité est intéressant. En effet, on retrouve son association dans plus d'une centaine d'affections distinctes comme le diabète de type 1 (17), la polyarthrite rhumatoïde (18) ou les vasculites à ANCA (19). Les mécanismes liant ce polymorphisme au risque accru de développer ces maladies auto-immunitaires restent mystérieux. La tyrosine phosphatase *PTPN22* intervient dans l'autorégulation négative de l'activation des lymphocytes T via le TCR. Paradoxalement, les individus qui possèdent le polymorphisme R620W présentent des lymphocytes T hyporéactifs, du moins au niveau du sang (20). Il est postulé que cette hyporéactivité peut, comme certaines molécules HLA dont on a parlé plus haut, entraîner une inadéquation entre la sélection négative dans le thymus et la confrontation aux antigènes du soi en périphérie. L'hyporéactivité des lymphocytes T empêcherait ainsi la sélection négative dans le thymus, mais serait insuffisante pour empêcher l'activation des clones autoréactifs au sein des tissus. Dans le même ordre d'idées, un polymorphisme touchant le récepteur membranaire CTLA4 est, lui aussi, associé à de nombreuses maladies auto-immunitaires comme le diabète de type 1 (21) ou le lupus (21). CTLA4 est présent à la surface des lymphocytes T activés et son engagement précoce inhibe l'activation, tout en favorisant une différenciation en lymphocytes T régulateurs (22). On comprend donc que les polymorphismes associés à une perte de fonction de CTLA4 soient associés à l'auto-immunité.

GÈNE DU RÉCEPTEUR DE L'IL23 ET CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DE LA DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES Th17

Le polymorphisme du récepteur de l'interleukine 23 est décrit en association avec des maladies auto-inflammatoires, comme la maladie de Crohn (23) et la maladie de Behcet (24), mais aussi avec des maladies auto-immunitaires au sens strict, comme la polyarthrite rhumatoïde (25) ou la maladie de Graves Basedow (26). L'IL-23 est une cytokine sécrétée par les cellules de l'immunité naturelle qui influence puissamment la différenciation des lymphocytes T en cellules dites Th17. Ces dernières jouent un rôle central dans les mécanismes effecteurs de l'auto-immunité (pour revue voir (27)) par leur capacité à migrer au sein des tissus immuno-privilegiés, comme le système nerveux central notamment (28), par leur sécrétion de cytokines proinflammatoires, comme l'IL-17 et le TNF- α qui génèrent une inflammation destructrice dans les tissus considérés, et par un profil d'expression génique particulier, évocateur de celui des

cellules souches (29) qui permet à ces cellules de survivre durablement et de perpétuer ainsi la maladie auto-immunitaire.

TLR, NLR ET INFLAMMASOMES

Il est intéressant de constater que des gènes, avant tout impliqués dans l'activation de l'immunité naturelle, voient certains de leurs polymorphismes associés à des maladies auto-immunitaires au sens strict. Ainsi, des variations alléliques ou un accroissement du nombre de copies des gènes codant pour les récepteurs de l'immunité naturelle (*Toll Like Receptors* TLR et *NOD Like Receptors* NLR) sont associés à de multiples maladies auto-immunitaires (pour revue voir (30)). On notera, en particulier, le lien entre certains polymorphismes des récepteurs TLR7 (qui reconnaissent normalement le RNA bicaténaire des virus) et des récepteurs TLR9 (qui reconnaissent les séquences CpG non méthylées du DNA bactérien), et le risque de développer un lupus érythémateux systémique, du moins dans certaines populations (31, 32). On postule que les polymorphismes des TLR retrouvés chez les patients lupiques sont responsables d'une plus forte liaison aux acides nucléiques du soi ou à des signaux proinflammatoires plus intenses en réponse à cette liaison. Les acides nucléiques relargués par les cellules en voie d'apoptose (d'autant plus si les voies d'élimination de ces dernières sont insuffisantes, comme dans le déficit en C1q, voir plus haut) interagiraient avec les TLR de certaines cellules de l'immunité naturelle, dont, par exemple, les cellules dendritiques plasmacytoïdes. De même, on considère généralement que tous les individus possèdent des lymphocytes B capables de reconnaître le DNA; ces lymphocytes restent toutefois dans un état naïf car leurs signaux d'activation et de coactivation sont faibles ou absents (33). Si un tel lymphocyte B internalise du DNA humain et que ce dernier se lie au TLR9 endosomal, un puissant signal d'activation en résulte; celui-ci permet au lymphocyte B d'enclencher la maturation d'affinité et la commutation de classe, produisant ainsi des IgG pathogènes dirigées contre le DNA. Par un tel mécanisme, les acides nucléiques sont à la fois antigènes et adjuvants, au sens vaccinal du terme. Ils peuvent, par ailleurs, se comporter comme des adjuvants pour toutes les nucléoprotéines qui leur sont associées, d'où la grande prévalence des autoanticorps dirigés contre les protéines du noyau.

L'autre famille de récepteurs de l'immunité naturelle est celle des NLR, une vaste famille de récepteurs intracytoplasmiques. Le récepteur NOD2 en fait partie et reconnaît un com-

posant des peptidoglycans bactériens. On sait, depuis plusieurs années, qu'un polymorphisme de NOD2 est associé à un risque accru de développer la maladie de Crohn (34). D'autres récepteurs de la famille NLR couplent la reconnaissance de leur ligands à la libération d'IL-1 β , un puissant médiateur inflammatoire, via des complexes protéiques appelés inflammasomes. Les inflammasomes sont des acteurs essentiels de nombreuses maladies inflammatoires ou métaboliques comme la goutte, l'athérosclérose ou le diabète de type 2. Ils pourraient aussi intervenir dans les mécanismes effecteurs de l'auto-immunité, notamment en favorisant la libération d'IL-23 et donc la différenciation Th17 des lymphocytes T (35). Toutefois, à ce stade, les associations liant des variations alléliques des gènes codant pour les protéines des inflammasomes à la survenue de maladies auto-immunitaires au sens strict (comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1 ou la sclérose en plaques) existent, mais sont ténues et controversées (pour revue voir (36)). Enfin, l'autophagie est un autre mécanisme crucial dans la régulation de l'immunité naturelle, notamment en limitant la croissance intracellulaire de certaines bactéries (37), mais aussi en dégradant les inflammasomes et en régulant les réponses inflammatoires (38). Des études récentes de type GWAS (*Genome Wide Association Study*) suggèrent que des variants alléliques de gènes impliqués dans l'autophagie (tels qu'*ATG5*) sont associés à un risque accru de lupus érythémateux systémique (39).

FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

ETUDES DE CONCORDANCE SUR DES PAIRES DE JUMEAUX MONOZYGOTES - ÉPIGÉNÉTIQUE

Dans toutes les maladies auto-immunitaires complexes dont on vient de parler dans le paragraphe précédent, on est frappé par une concordance qui excède rarement 50% dans les études menées sur des paires de jumeaux monozygotes, toutes maladies confondues. Un excellent article de revue récent est consacré à ces études et à la complexité de leur interprétation (40). Il est intéressant de noter qu'en cas de discordance au sein d'une paire de jumeaux, on retrouve souvent des stigmates auto-immunitaires biologiques chez le jumeau non malade, témoignant de la même prédisposition génétique. Dans ce contexte, la discordance observée démontre l'intervention nécessaire de facteurs additionnels pour qu'une maladie clinique se déclenche. On considère, classiquement, que de tels facteurs «extérieurs» interagissent avec les protéines codées par les

variants alléliques prédisposants pour favoriser la rupture de tolérance. Des données plus récentes montrent que les facteurs d'environnement peuvent, par ailleurs, moduler l'expression des gènes (via la méthylation du DNA, les modifications des histones et les microRNA), ce qui donne une complexité plus grande encore à ces interactions. Le rôle de l'épigénétique dans l'auto-immunité fait l'objet d'intenses recherches (41). De multiples modifications épigénétiques sont décrites dans les maladies auto-immunitaires, mais il reste difficile de comprendre si elles constituent un *primum movens* de la survenue de ces maladies ou la conséquence du conflit immuno-inflammatoire chronique qui en résulte. Dans certains cas, le lien de causalité est plus évident : la procainamide et l'hydralazine, deux médicaments, heureusement abandonnés, sont des inducteurs de lupus érythémateux disséminés. Tous deux ont un impact important sur l'organisation chromatidienne et provoquent, notamment *in vitro*, une déméthylation du gène de CD70, un stigmate précisément décrit chez les patients lupiques (42). L'épigénétique pourrait aussi jouer un rôle dans la forte association du genre féminin avec le risque de développer certaines maladies auto-immunitaires : le degré d'inactivation d'un des deux chromosomes X a été mis en relation avec plusieurs maladies auto-immunitaires dont la sclérose en plaques (43). Parmi les nombreux mécanismes proposés, citons une ancienne hypothèse récemment confirmée : le défaut de sélection négative des clones autoréactifs vis-à-vis des antigènes codés par le chromosome X paternel, sélectivement inactivés dans le thymus (44).

ENVIRONNEMENT MICROBIEN ET INFECTIONS

On peut aussi s'interroger sur les raisons pour lesquelles les variants alléliques, dont on a parlé plus haut et qui sont associés à un risque accru de développer des maladies auto-immunitaires, sont si nombreux et si fréquents dans la population générale, y compris chez des individus sains. L'explication généralement proposée est que ces variants alléliques ont conféré un avantage sélectif à leurs porteurs à une époque où les maladies infectieuses épidémiques ou endémiques représentaient une cause majeure de mortalité (ce qui reste d'actualité dans certaines régions du monde). Fumagalli et al. ont étudié 51 populations humaines et y ont cherché une relation entre la fréquence de variants alléliques codant pour 91 cytokines ou récepteurs de cytokines et la diversité de micro- ou de macropathogènes dans la région géographique considérée (45). Ils ont, en effet, constaté une relation nette

entre la diversité des pathogènes et la fréquence de certains variants alléliques codant, notamment, pour le récepteur de l'IL-7 ou pour une sous-unité du récepteur de l'IL-18, eux-même impliqués dans des maladies auto-immunitaires ou inflammatoires. Ce principe, dit de sélection balancée, et sa relation avec la diversité des pathogènes ont aussi été démontrés pour les différents allèles du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (46).

Cette influence des agents infectieux sur l'évolution génétique de notre système immunitaire est à la base d'une théorie corrolaire : les modifications rapides de l'environnement infectieux rendent le système immunitaire de certains individus «inadapté» et propice au développement de manifestations allergiques ou auto-immunitaires. Ainsi, dans l'étude reprise plus haut de Fumagalli et al., des «micropathogènes» (virus essentiellement) ont, probablement, sélectionné des variants alléliques qui sont, du moins dans nos pays, associés à un risque accru de développer une maladie inflammatoire de l'intestin ou une maladie coeliaque (45). Leur interprétation est que l'exposition conjointe et précoce à des macropathogènes (parasites intestinaux notamment) neutralise l'effet délétère possible de ces variants alléliques sur l'auto-immunité et l'inflammation en favorisant le développement de lymphocytes T régulateurs dans l'intestin. Ce serait l'amélioration spectaculaire des conditions d'hygiène et la moindre exposition précoce, notamment aux helminthes, qui permettraient donc à ces variants alléliques de révéler leur influence sur l'inflammation et sur l'auto-immunité. C'est la théorie dite de l'Hygiène, souvent évoquée dans d'autres types de pathologies, par ailleurs (pour revue voir (47)). L'induction de lymphocytes T régulateurs et l'atténuation des manifestations auto-immunitaires par l'exposition intestinale chronique aux helminthes sont confirmées tant par des modèles animaux que par des études cliniques pilotes (48).

VARIATIONS INTERINDIVIDUELLES DU MICROBIOME ET INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT

Si la théorie de l'Hygiène reste une hypothèse historique par nature difficile à démontrer, de nombreux articles récents basés sur des modèles animaux gnotobiotiques confirment le rôle majeur et précoce du microbiome, notamment intestinal sur le développement du système immunitaire de chaque individu et, ainsi, dans la modulation de son risque génétique de développer des maladies auto-immunitaires. Il est important de noter que le microbiome intestinal est

très différent d'un individu à l'autre puisqu'on estime que seuls 35% des gènes bactériens intestinaux sont partagés par tous les humains (49). Le microbiome est, par ailleurs, influencé par de multiples facteurs comme l'allaitement maternel, le type d'alimentation, la consommation de tabac et d'alcool et la fréquence du recours aux antibiotiques ou aux inhibiteurs de la pompe à protons. Le microbiome intestinal est particulièrement important dans la régulation du système immunitaire car la muqueuse intestinale est très riche en lymphocytes T régulateurs et Th17 (pour revue voir (50)). La présence de certaines bactéries, comme les lactobacilles ou les bifidobactéries, active la différenciation des lymphocytes T régulateurs. De même, certains *Clostridium* des groupes *leptum* et *coccoides* sont des inducteurs de ces cellules via une stimulation de la libération locale de TGF- β .

A l'inverse, les bactéries filamenteuses segmentées (SFB), qui appartiennent aussi au genre *Clostridium*, jouent un grand rôle dans l'induction des réponses Th17 (51). Le rôle de ces SFB dans la survenue des maladies auto-immunitaires n'est pas très clair, car les données humaines manquent encore et les modèles animaux sont contradictoires. Les souris K/BxN sont transgéniques pour un TCR dirigé contre un peptide du soi et développent spontanément une arthrite sévère, dans laquelle les lymphocytes Th17 jouent un rôle majeur. En conditions axéniques (milieu dépourvu de bactéries), l'arthrite ne se développe pas. L'introduction de bactéries filamenteuses dans l'intestin des souris induit l'apparition rapide des manifestations immunopathologiques (52). De même, les souris élevées en conditions axéniques sont résistantes à l'induction de l'encéphalite allergique expérimentale, un modèle de sclérose en plaques, mais cette protection est perdue quand des bactéries filamenteuses segmentées recolonisent l'intestin (53). A l'inverse, la colonisation naturelle des souris NOD par des bactéries filamenteuses segmentées et l'induction subséquente des lymphocytes Th17 les protègent du développement d'un diabète de type 1 (54).

FACTEURS NUTRITIONNELS ET EXPOSITION AUX LIGANDS DU RÉCEPTEUR AHR

D'autres facteurs nutritionnels sont susceptibles de moduler la balance T reg/Th17 et, ainsi, d'influencer la phase effectrice des phénomènes auto-immunitaires. C'est, par exemple, le cas des ligands du récepteur d'hydrocarbures aromatiques (*Aryl Hydrocarbon Receptor* ou AHR). Ce récepteur nucléaire joue un rôle crucial dans

la différenciation et la fonction des lymphocytes T régulateurs et des Th17. Par des mécanismes encore mal compris, des ligands différents par leur structure ou leur affinité auront un effet spécifique sur le programme de différenciation des lymphocytes T et pourront favoriser soit les T reg, soit les Th17. L'administration entérale ou parentérale de certains ligands naturels, tel l'ITE, inhibe le développement de l'encéphalite allergique expérimentale chez la souris (55). Certains flavonoïdes alimentaires, comme la quercétine, sont également des ligands de l'AHR et induisent une différenciation de type T reg (56). A l'inverse, certains métabolites produits dans l'intestin à partir de l'indole-3-carbinol, présent dans les brocoli et les choux de Bruxelles, favoriseraient une différenciation de type Th17, indispensable à l'immunité locale de l'intestin (57). L'impact réel de ces aliments sur l'incidence et la sévérité des maladies auto-immunitaires reste évidemment à déterminer. Au vu des connaissances actuelles, le syndrome des huiles toxiques, survenu au début des années 1980 et responsable de centaines de décès par maladies auto-immunitaires (58), est actuellement interprété comme une activation majeure de la différenciation Th17 par des ligands du AHR, dont des métabolites du L-tryptophane, présents dans ces huiles de colza (59). Les dioxines sont d'autres ligands de haute affinité des AHR. Administrées chez l'animal adulte, elles sont immunosuppressives et induisent une différenciation préférentielle des T reg (60). A l'inverse, une exposition *in utero*, pourrait être associée à un risque accru de maladies auto-immunitaires à l'âge adulte (61). Il est donc probable que l'exposition à des toxines, présentes dans l'alimentation ou dans l'environnement, module le risque génétique de développer une manifestation auto-immunitaire.

TABAC

Le tabac est aussi associé à un risque accru de développer certaines maladies auto-immunitaires comme la polyarthrite rhumatoïde (62). Dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est via une induction de la peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) que le tabac semble intervenir (63). Cette enzyme est responsable de la conversion de l'arginine en citrulline et modifie donc, en périphérie, certains peptides du soi. Chez les individus dont les molécules HLA de classe II sont capables de présenter de tels peptides citrullinés (en l'occurrence les molécules HLA-DR4 (HLA-DRB1*0404): voir plus haut), la consommation de tabac favorise donc la rupture de tolérance.

VITAMINE D

La vitamine D exerce une influence majeure sur les fonctions du système immunitaire. En activant l'autophagie (64), elle favorise la défense contre certains agents infectieux intracellulaires, comme le bacille tuberculeux ou le VIH, mais elle régule aussi négativement l'inflammation via la dégradation des inflammasomes. Ceci permet aux cellules de l'immunité naturelle d'adopter un profil tolérogène propice à l'induction de lymphocytes T régulateurs (65). Par cet effet sur l'immunité naturelle ainsi que des mécanismes directs sur les lymphocytes T, la vitamine D influence donc fortement la balance entre lymphocytes T régulateurs et lymphocytes Th17 au bénéfice des premiers. De nombreuses observations convergent pour souligner le rôle de la vitamine D dans le déterminisme des maladies auto-immunitaires. Outre les multiples modèles animaux, on soulignera, notamment, les observations géoépidémiologiques dans des maladies auto-immunitaires associées à une anomalie de la balance T reg/Th17 comme la sclérose en plaques ou le diabète de type 1. L'incidence de ces deux maladies augmente, en effet, plus on s'éloigne de l'Equateur (66, 67) et culmine au delà du 52^{ème} parallèle, à partir duquel toute synthèse de vitamine D devient impossible en hiver. Les modifications climatiques associées aux activités humaines sont, par ailleurs, associées à une nébulosité accrue dans les régions septentrionales et pourraient, en cela, contribuer à l'accroissement de l'incidence des maladies auto-immunitaires observé au cours du siècle passé. De nombreux articles soulignent aussi le lien entre certains polymorphismes du récepteur de la vitamine D et l'incidence de maladies auto-immunitaires diverses comme le diabète de type 1 (68), la polyarthrite rhumatoïde (69) ou les hépatites auto-immunitaires (70). Il est aussi intéressant de noter que, chez des sujets sains, la présence d'autoanticorps, notamment anti-nucléaires, est très fortement associée aux carences sévères en vitamine D (71). Enfin, chez les patients atteints d'une maladie auto-immunitaire avérée, de nombreux travaux mettent en corrélation les carences en vitamine D et l'évolutivité de la maladie.

INFECTIONS

On a parlé plus haut du rôle essentiel de l'interaction précoce avec les microorganismes du microbiome dans la constitution des mécanismes régulateurs de l'auto-immunité et de l'allergie. A l'inverse, des *infections*, impliquant le plus souvent des microorganismes étrangers au

microbiome, sont souvent considérées comme des déclencheurs possibles d'un phénomène auto-immunitaire chez des individus prédisposés. Les phénomènes de mimétisme moléculaire interviennent indiscutablement dans certaines maladies comme la spondylarthrite ankylosante dont on a parlé plus haut ou le syndrome de Guillain Barré (lié à un mimétisme moléculaire entre des antigènes de *Campylobacter jejuni* et certains gangliosides du système nerveux périphérique). De multiples modèles animaux plaident, par ailleurs, en faveur de l'existence de ces mécanismes, du moins dans certaines situations. Par exemple, des souris transgéniques pour HLA-A2 et pour un TCR dirigé contre un peptide de la myéline, présenté par cette même molécule HLA, ne développent une encéphalite que si on leur injecte des peptides microbiens proches de ceux de la myéline (48). Les entérovirus, et en particulier les coxsackie virus de groupe B, ont été associés au diabète de type 1 dans de multiples études (pour revue voir (72)). Un mimétisme moléculaire entre une protéine de ces virus et la glutamate décarboxylase a été montré (73), mais son rôle reste controversé. On considère actuellement que ces virus peuvent infecter, de façon prolongée, le pancréas et y entraîner des lésions des îlots de Langerhans, favorisant ainsi l'exposition d'antigènes du soi au système immunitaire. Il est intéressant de noter à cet égard que la présence de certains polymorphismes du gène de l'*interferon-induced helicase 1* (IFIH1), qui intervient dans la défense contre les virus et notamment les entérovirus, est associée à une moindre incidence de diabète de type 1 (74). Dans beaucoup de cas, cependant, le lien épidémiologique entre infections et auto-immunité reste controversé, notamment quand les agents considérés infectent de façon chronique une grande partie de la population générale, comme c'est le cas de l'EBV (Epstein Barr virus) ou du HHV6 (Human Herpes Simplex virus type 6). Une revue entière pourrait être consacrée au rôle possible de ces deux virus dans le développement de la sclérose en plaques.

On peut, dans ce contexte, s'interroger quant au rôle éventuel des vaccins sur le déclenchement de certaines maladies auto-immunitaires, soit via un mimétisme moléculaire avec un des antigènes présents dans le vaccin, soit via une activation de l'immunité naturelle par les adjuvants. Bien que de tels mécanismes soient envisageables d'un point de vue physiopathologique, l'évidence épidémiologique plaide totalement contre une telle implication, qu'il s'agisse, par exemple, de la sclérose en plaques (75) ou du diabète de type 1 (76). C'est somme toute assez

logique puisque le vaccin n'induit qu'une brève exposition aux antigènes microbiens et que la stimulation de l'immunité naturelle par les adjuvants reste localisée, et considérablement moins intense, que celle qui est observée dans les infections elles-mêmes.

CONCLUSION

La régulation des réponses immunitaires est un processus robuste. La théorie des réseaux (77) postule que la robustesse des structures repose sur des nœuds de régulation dont le nombre est limité, mais qui sont hyperconnectés à l'ensemble du système (réseaux dits à «loi de puissance»). La mise à mal de tels systèmes résulte soit de la disparition d'un nombre même *limité* de nœuds de régulation, soit (dans le cas où ces derniers sont conservés) de la disparition ou de la modification d'une *multitude* de connexions de ces derniers avec l'ensemble du système. Les maladies monogéniques, dont on a parlé en début d'article, sont des exemples du premier cas de figure. Elles nous désignent certains des nœuds qu'on ne peut pas perdre, sous peine de voir se développer une auto-immunité létale, quels que soient les facteurs environnementaux considérés : sélection négative des lymphocytes T autoréactifs dans le thymus grâce à la protéine AIRE (cf. APECED), génération des lymphocytes T régulateurs grâce au facteur transcriptionnel FoxP3 (cf. IPEX). La rareté des mutations en question illustre bien l'impact majeur sur le pronostic vital de l'individu qui en hérite. Dans les multiples maladies complexes dont nous avons parlé ensuite, la pathogénie tourne clairement «autour» de ces nœuds, bien qu'ils soient *sensu stricto* conservés. La maladie survient par l'accumulation d'une multitude de modifications qu'entretiennent ces nœuds avec le reste du système immunitaire. Le caractère multifactoriel des maladies auto-immunitaires complexes est donc une conséquence de la robustesse des réseaux biologiques «à loi de puissance». Une fois atteint un nombre *critique* de modifications (selon un processus souvent séquentiel, par ailleurs), la régulation est brutalement perdue et la maladie auto-immunitaire se déclare.

Cette intrinsèque multiplicité des facteurs impliqués complique singulièrement la tâche des chercheurs qui tentent de comprendre la pathogénie. En effet, chaque modification, prise individuellement, a un impact pathogène presque négligeable et donc est très difficile à caractériser dans des modèles *in vitro*, voire sur des animaux de laboratoire. Cette multiplicité complique aussi la tâche du clinicien à la recherche de marqueurs diagnostiques ou pronostiques. En 2012, malgré les formidables progrès de l'immunologie, le jugement clinique (et les

fonctions cognitives complexes qui le génèrent) reste central dans le diagnostic des maladies auto-immunitaires. Peut-être les approches «omiques» combinées à de nouvelles méthodes heuristiques nous donneront-elles de meilleurs outils diagnostiques dans un avenir proche.

La multiplicité des facteurs impliqués a aussi pour conséquence l'hétérogénéité des tableaux cliniques : il y a de multiples façons d'atteindre le nombre critique de modifications nécessaires pour développer un lupus érythémateux systémique, mais tous les lupus qui en résulteront seront néanmoins différents, et ceci compliquera l'application de recommandations thérapeutiques aux cas individuels. Qu'elles soient bénignes ou sévères, les maladies auto-immunitaires sont, par essence, irréversibles, inguérissables. Ceci n'est pas tant lié à la complexité dont on vient de parler qu'à une propriété intrinsèque et spécifique de l'immunité adaptative : la mémoire. Au sein des clones auto-réactifs qui ont été activés lors de la rupture initiale de tolérance et ont ainsi pu acquérir des phénotypes effecteurs (par exemple Th17), persistent aussi des cellules mémoires à longue durée de vie et qui possèdent certaines propriétés semblables à celles des cellules souches. A partir de ces cellules, et même si toutes les conditions qui avaient favorisé la première rupture de tolérance ne sont plus présentes, la maladie auto-immunitaire peut rechuter à tout moment, notamment si le traitement immunosuppresseur est allégé ou interrompu. Tant en matière diagnostique que thérapeutique, le clinicien reste donc souvent démuni face à la complexité des maladies auto-immunitaires, malgré les nouveaux traitements ciblés. L'âge d'or de l'immunologie clinique est encore à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al.— An auto-immune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet*, 1997, **17**, 399-403.
2. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al.— Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet*, 1997, **17**, 393-398.
3. Anderson MS, Venzani ES, Klein L, et al.— Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science*, 2002, **298**, 1395-1401.
4. Giraud M, Yoshida H, Abramson J, et al.— Aire unleashes stalled RNA polymerase to induce ectopic gene expression in thymic epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, **109**, 535-540.
5. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al.— The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*, 2001, **27**, 20-21.

6. Gavin MA, Rasmussen JP, Fontenot JD, et al. — Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature*, 2007, **445**, 771-775.
7. Berkel AI, Petry F, Sanal O, et al. — Development of systemic lupus erythematosus in a patient with selective complete C1q deficiency. *Eur J Pediatr*, 1997, **156**, 113-115.
8. Schejbel L, Skattum L, Hagelberg S, et al. — Molecular basis of hereditary C1q deficiency--revisited : identification of several novel disease-causing mutations. *Genes Immun*, 2011, **12**, 626-634.
9. Cheng MH, Anderson MS. — Monogenic auto-immunity. *Annu Rev Immunol*, 2012, **30**, 393-427.
10. Snir O, Rieck M, Gebe JA, et al. — Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, 2011, **63**, 2873-2883.
11. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, et al. — The HLA-B*2705 peptidome. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**, 420-429.
12. Breur-Vriesendorp BS, Dekker-Saeyns AJ, Ivanyi P. — Distribution of HLA-B27 subtypes in patients with ankylosing spondylitis: the disease is associated with a common determinant of the various B27 molecules. *Ann Rheum Dis*, 1987, **46**, 353-356.
13. Yin Y, Li Y, Kerzic MC, et al. — Structure of a TCR with high affinity for self-antigen reveals basis for escape from negative selection. *EMBO J*, 2011, **30**, 1137-1148.
14. Hahn M, Nicholson MJ, Pyrdol J, et al. — Unconventional topology of self peptide-major histocompatibility complex binding by a human auto-immune T cell receptor. *Nat Immunol*, 2005, **6**, 490-496.
15. Bulek AM, Cole DK, Skowera A, et al. — Structural basis for the killing of human beta cells by CD8(+) T cells in type 1 diabetes. *Nat Immunol*, 2012, **13**, 283-289.
16. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, et al. — Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol*, 1999, **163**, 6665-6670.
17. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. — A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet*, 2004, **36**, 337-338.
18. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. — A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*, 2004, **75**, 330-337.
19. Martorana D, Maritati F, Malerba G, et al. — PTPN22 R620W polymorphism in the ANCA-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, **51**, 805-812.
20. Vang T, Congia M, Macis MD, et al. — Auto-immune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet*, 2005, **37**, 1317-1319.
21. Van der Auwera BJ, Vandewalle CL, Schuit FC, et al. — CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) independently from age and from other genetic or immune disease markers. The Belgian Diabetes Registry. *Clin Exp Immunol*, 1997, **110**, 98-103.
22. Karman J, Jiang JL, Gumlaw N, et al. — Ligation of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 to the TCR inhibits T cell activation and directs differentiation into FOXP3+ regulatory T cells. *J Biol Chem*, 2012, Feb 15. [Epub ahead of print].
23. Schmechel S, Konrad A, Diegelmann J, et al. — Linking genetic susceptibility to Crohn's disease with Th17 cell function: IL-22 serum levels are increased in Crohn's disease and correlate with disease activity and IL23R genotype status. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, **14**, 204-212.
24. Jiang Z, Yang P, Hou S, et al. — IL-23R gene confers susceptibility to Behcet's disease in a Chinese Han population. *Ann Rheum Dis*, 2010, **69**, 1325-1328.
25. Farago B, Magyari L, Safrany E, et al. — Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 248-250.
26. Huber AK, Jacobson EM, Jazdzewski K, et al. — Interleukin (IL)-23 receptor is a major susceptibility gene for Graves' ophthalmopathy: the IL-23/T-helper 17 axis extends to thyroid auto-immunity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 1077-1081.
27. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, et al. — Interleukin-17-producing T helper cells in auto-immunity. *Auto-immun Rev*, 2010, **9**, 785-792.
28. Gyulveszi G, Haak S, Becher B. — IL-23-driven encephalo-tropism and Th17 polarization during CNS-inflammation in vivo. *Eur J Immunol*, 2009, **39**, 1864-1869.
29. Muranski P, Borman ZA, Kerker SP, et al. — Th17 cells are long lived and retain a stem cell-like molecular signature. *Immunity*, 2011, **35**, 972-985.
30. Marshak-Rothstein A. — Toll-like receptors in systemic auto-immune disease. *Nat Rev Immunol*, 2006, **6**, 823-835.
31. Shen N, Fu Q, Deng Y, et al. — Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, **107**, 15838-15843.
32. Huang CM, Huang PH, Chen CL, et al. — Association of toll-like receptor 9 gene polymorphism in Chinese patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Rheumatol Int*, 2011, Apr 17. [Epub ahead of print].
33. Duty JA, Szodoray P, Zheng NY, et al. — Functional anergy in a subpopulation of naive B cells from healthy humans that express autoreactive immunoglobulin receptors. *J Exp Med*, 2009, **206**, 139-151.
34. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. — Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, **411**, 599-603.
35. Lasiglie D, Traggiai E, Federici S, et al. — Role of IL-1 beta in the development of human T(H)17 cells: lesson from NLPR3 mutated patients. *PLoS One*, 2011, **6**, e20014.
36. Shaw PJ, McDermott MF, Kanneganti TD. — Inflammation and auto-immunity. *Trends Mol Med*, 2011, **17**, 57-64.
37. Huang J, Brumell JH. — Autophagy in immunity against intracellular bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, **335**, 189-215.
38. Shi CS, Shenderov K, Huang NN, et al. — Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1beta production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol*, 2012, **13**, 255-263.
39. Zhou XJ, Lu XL, Lv JC, et al. — Genetic association of PRDM1-ATG5 intergenic region and autophagy with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 1330-1337.
40. Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, et al. — Twin studies in auto-immune disease: Genetics, gender and environment. *J Auto-immun*, 2012, **38**, 156-169.

41. Hedrich CM, Tsokos GC.— Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other auto-immune diseases. *Trends Mol Med*, 2011, **17**, 714-724.
42. Lu Q, Wu ARichardson BC.— Demethylation of the same promoter sequence increases CD70 expression in lupus T cells and T cells treated with lupus-inducing drugs. *J Immunol*, 2005, **174**, 6212-6219.
43. Brooks WH.— X chromosome inactivation and auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, **39**, 20-29.
44. Kast RE.— Predominance of auto-immune and rheumatic diseases in females. *J Rheumatol*, 1977, **4**, 288-292.
45. Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, et al.— Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to auto-immune conditions. *J Exp Med*, 2009, **206**, 1395-1408.
46. Prugnolle F, Manica A, Charpentier M, et al.— Pathogen-driven selection and worldwide HLA class I diversity. *Curr Biol*, 2005, **15**, 1022-1027.
47. Rook GA.— Hygiene hypothesis and auto-immune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, **42**, 5-15.
48. Fleming JO, Isaak A, Lee JE, et al.— Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I study. *Mult Scler*, 2011, **17**, 743-754.
49. Qin J, Li R, Raes J, et al.— A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, **464**, 59-65.
50. Atarashi KHonda K.— Microbiota in auto-immunity and tolerance. *Curr Opin Immunol*, 2011, **23**, 761-768.
51. Ivanov, II, Atarashi K, Manel N, et al.— Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, **139**, 485-498.
52. Wu HJ, Ivanov, II, Darce J, et al.— Gut-residing segmented filamentous bacteria drive auto-immune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*, 2010, **32**, 815-827.
53. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al.— Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental auto-immune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108** (Suppl 1), 4615-4622.
54. Kriegel MA, Sefik E, Hill JA, et al.— Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**, 11548-11553.
55. Quintana FJ, Murugaiyan G, Farez MF, et al.— An endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress experimental auto-immune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, **107**, 20768-20773.
56. Wang HK, Yeh CH, Iwamoto T, et al.— Dietary flavonoid naringenin induces regulatory T cells via an aryl hydrocarbon receptor mediated pathway. *J Agric Food Chem*, 2012, **60**, 2171-2178.
57. Kiss EA, Vonarbourg C, Kopfmann S, et al.— Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science*, 2011, **334**, 1561-1565.
58. Patterson R, Germolec D.— Review article toxic oil syndrome: review of immune aspects of the disease. *J Immunotoxicol*, 2005, **2**, 51-58.
59. Rieber N, Belohradsky BH.— AHR activation by tryptophan—pathogenic hallmark of Th17-mediated inflammation in eosinophilic fasciitis, eosinophilia-myalgia-syndrome and toxic oil syndrome? *Immunol Lett*, 2010, **128**, 154-155.
60. Kerkvliet NI, Steppan LB, Vorachek W, et al.— Activation of aryl hydrocarbon receptor by TCDD prevents diabetes in NOD mice and increases Foxp3+ T cells in pancreatic lymph nodes. *Immunotherapy*, 2009, **1**, 539-547.
61. Holladay SD, Mustafa AGogal RM, Jr.— Prenatal TCDD in mice increases adult auto-immunity. *Reprod Toxicol*, 2011, **31**, 312-318.
62. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al.— Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*, 1997, **40**, 1955-1961.
63. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al.— Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1488-1492.
64. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, et al.— Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*, 2009, **6**, 231-243.
65. Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al.— Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and auto-immune diseases. *J Cell Biochem*, 2003, **88**, 227-233.
66. Leibowitz U, Sharon D, Alter M.— Geographical considerations in multiple sclerosis. *Brain*, 1967, **90**, 871-886.
67. Elliott JC, Lucas RM, Clements MS, et al.— Population density determines the direction of the association between ambient ultraviolet radiation and type 1 diabetes incidence. *Pediatr Diabetes*, 2010, **11**, 394-402.
68. Zhang J, Li W, Liu J, et al.— Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: An update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **355**, 135-142.
69. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L, et al.— Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun*, 2005, **6**, 707-711.
70. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP.— Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and auto-immune hepatitis. *Hepatology*, 2002, **35**, 126-131.
71. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al.— Vitamin D deficiency is associated with an increased auto-immune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 1569-1574.
72. Tauriainen S, Oikarinen S, Oikarinen M, et al.— Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Semin Immunopathol*, 2011, **33**, 45-55.
73. Vreugdenhil GR, Geluk A, Ottenhoff TH, et al.— Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule. *Diabetologia*, 1998, **41**, 40-46.
74. Nejentsev S, Walker N, Riches D, et al.— Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science*, 2009, **324**, 387-389.
75. Farez MF, Correale J.— Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 2011, **258**, 1197-1206.
76. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al.— Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2001, **108**, E112.
77. Vidal M, Cusick ME, Barabasi AL.— Interactome networks and human disease. *Cell*, 2011, **144**, 986-998.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. M. Moutschen, Service des Maladies Infectieuses
et de Médecine Interne Générale, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique.
Email : michel.moutschen@ulg.ac.be