

**Corrigé de la Série de Travaux Dirigés N°3 Immunogénétique  
Master-1 Génétique Fondamentale et Appliquée. Année  
Universitaire 2025-2026**

**Réponse 1**

1. Le test fonctionnel mesure l'activité des auto-anticorps : les anticorps stimulants (TSAb) se lient au récepteur de la TSH et activent l'adénylyl cyclase, produisant de l'AMPc. C'est un test clé car certains anticorps anti-TSHR sont neutralisants ou bloquants (sans effet stimulateur). Seuls les anticorps stimulants causent l'hyperthyroïdie.

2. Le **patient A** a une forte production d'AMPc, donc des anticorps stimulants. Il présente probablement une maladie de Graves active avec hyperthyroïdie, goitre et exophtalmie.

3. Le **patient B** a des anticorps anti-TSHR (ELISA positif) mais non stimulants. Il pourrait s'agir d'anticorps bloquants (qui inhibent la liaison de la TSH) ou d'anticorps sans activité fonctionnelle. Une telle situation est observée dans certaines thyroïdites auto-immunes (Hashimoto) ou chez des sujets euthyroïdiens apparentés. Un test de blocage (mesure de l'inhibition de l'AMPc induit par la TSH) pourrait confirmer une activité antagoniste.

**Réponse 2**

1. Le mimétisme moléculaire désigne la similarité structurale entre un épitope d'un pathogène (OspA de \*Borrelia\*) et un auto-antigène humain (LFA-1). Les anticorps produits contre la bactérie peuvent croiser avec LFA-1, déclenchant une réponse auto-immune. Seuls les patients arthritiques ont cette réactivité croisée, suggérant qu'elle est pathogène.

2. L'arthrite chronique pourrait être entretenue par la reconnaissance auto-immune de LFA-1 exprimé sur les lymphocytes et les cellules synoviales, entraînant une inflammation persistante même après éradication de la bactérie.

3. Isolez les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> du sang des patients, stimulez-les avec des peptides chevauchants de LFA-1 (synthétiques) en présence de cellules présentatrices autologues. Mesurez la prolifération (incorporation de thymidine) ou la production d'IFN- $\gamma$  (ELISpot). Si les patients arthritiques répondent à certains peptides de LFA-1, cela confirme une réponse T croisée.

### **Réponse 3**

1. Les Treg (naturels, thymiques) suppriment l'activation et la prolifération des lymphocytes T auto-réactifs naïfs (CD25<sup>-</sup>). Le mécanisme implique le contact cellulaire (CTLA-4, LAG-3) et/ou des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF- $\beta$ ). Leur absence permet l'émergence de clones auto-immuns contre l'intestin et la thyroïde.

2. Le marqueur le plus spécifique est **\*\*FoxP3\*\*** (facteur de transcription, détectable par cytométrie en flux intracellulaire). Les Treg murins expriment également CD103, GITR, et des niveaux élevés de CTLA-4.

3. Traitez les souris receveuses (co-injectées avec Treg) avec un anticorps neutralisant anti-IL-10 ou anti-TGF- $\beta$ . Si la protection est levée et que la colite réapparaît, cela prouve que la suppression dépend de ces cytokines. Vous pouvez aussi utiliser des souris déficientes pour IL-10 (IL-10<sup>-/-</sup>) comme source de Treg.