

que le projectile, se vaporisent en quelques millisecondes, engendrant une onde de choc puissante. Comme cette dernière ne se propage pas dans le vide, elle rebondit sur les surfaces de l'astéroïde, y compris sur la fracture entre ses deux parties. De ce fait, le morceau de l'astéroïde qui n'a pas été heurté directement n'est pas perturbé par l'onde de choc, tandis que le morceau heurté se divise en plusieurs dizaines de gros fragments, qui mettent des heures à se disperser ; les plus gros finissent par se rassembler.

En changeant la configuration initiale ou les paramètres de l'astéroïde, qui sont d'ailleurs mal connus, on obtient des résultats complètement différents. Notamment, si on définit les astéroïdes comme des tas de cailloux, ils explosent difficilement.

Rendez-vous avec Éros

En comparant les images d'astéroïdes à des simulations fondées sur différentes hypothèses initiales, on cherche à comprendre les caractéristiques les plus étranges de ces corps. Avec Peter Thomas, de l'Université Cornell, nous avons ainsi analysé la collision qui forma le plus gros cratère de l'astéroïde Mathilde : nous obtenons un diamètre, une forme et un dépôt de débris analogues à ceux qui ont été observés.

Quand on suppose que Mathilde fut initialement d'un seul tenant, on doit conclure que l'astéroïde se serait cassé en plusieurs dizaines de morceaux, contrairement aux observations. Avec l'hypothèse du tas de cailloux, la simulation concorde avec les observations. Kevin Housen, du Laboratoire Boeing de physique des collisions, pense aussi que Mathilde est un tas de cailloux, mais il considère que les cratères sont des fosses de tassement, comme des creux dans un sac de grain, plutôt que le résultat de collisions.

Ces études préparent les missions futures. Selon que les astéroïdes sont des agglomérats ou des monolithes, on n'utilisera pas les mêmes méthodes pour prélever des échantillons ; à plus longue échéance, on devra également tenir compte de la constitution des astéroïdes pour y construire des télescopes, en extraire des minéraux ou les dévier s'ils menacent la Terre. L'irrégularité du champ gravitationnel complique déjà les missions d'exploration des astéroïdes et des comètes : autour de ces corps, les

sondes ont souvent des orbites chaotiques, de sorte qu'elles risquent de s'écraser à la surface des objets qu'elles visitent ; pour les mêmes raisons, le pointage des caméras et des autres instruments dans la bonne direction est difficile. Pour éviter ces inconvénients, la sonde NEAR observe Éros en restant à plus de 100 kilomètres de lui, de sorte que l'objet, en forme de pomme de terre irrégulière, exerce une attraction analogue à celle d'une sphère. En mesurant les écarts de NEAR par rapport à une orbite elliptique, on déterminera la répartition des masses à l'intérieur d'Éros.

NEAR tourne autour de cet astéroïde à la vitesse d'un cycliste peu pressé. La sonde envoie vers la Terre une quantité considérable d'informations qui devraient d'abord montrer la différence entre les astéroïdes et les météorites. Des caméras cartographient Éros avec une résolution de quelques mètres, des spectromètres analysent sa composition, et un magnétomètre détectera un éventuel champ magnétique propre, ainsi que ses interactions avec le champ solaire. Les missions suivantes étudieront les astéroïdes et les comètes encore plus en détail, à l'aide de modules qui se poseront, feront des forages et renverront des échantillons. Ainsi comprendra-t-on mieux la physique des petits corps planétaires, où la cohésion joue parfois un rôle aussi important que la gravité. Assez gros pour retenir leur substance, mais trop petits pour lui donner une forme ronde, ni rochers ni planètes, les astéroïdes tiennent à la fois du ciel et de la Terre.

Erik ASPHAUG est astrophysicien à l'Université de Californie.

Hazards Due to Comets and Asteroids, sous la direction de Tom Gehrels, University of Arizona Press, 1994.

John LEWIS, *Mining the Sky*, Addison-Wesley, 1996.

Erik ASPHAUG, Steven J. OSTRO, R.S. HUDSON, D.J. SCHEERES et Willy BENZ, *Disruption of Kilometre-Sized Asteroids by Energetic Collisions*, in *Nature*, vol. 393, pp. 437-440, 4 juin 1998.

Harry MCSWEEN, *Meteorites and Their Parent Planets*, deuxième édition, Cambridge University Press, 1999.

Eileen RYAN et William BOTTKE, *Asteroid Fragmentation and Evolution of Asteroids*, in *Annual Reviews of Earth and Planetary Science*, vol. 28, pp. 367-389, Annual Reviews, 2000.



CE QUE DISENT LES PIERRES

Maurice Mattauer

Ce livre vous convie à une promenade illustrée dans l'univers des pierres. À partir de l'image, Maurice Mattauer, professeur de géologie à l'Université de Montpellier, reconstitue l'histoire des roches et les grands événements dont elles sont les témoins, et invite à un «retour aux pierres», gage d'une nouvelle compréhension de la nature.

Code P001 • 100 F
144 pages

Voir bon de commande
page 90

Les muqueuses, sources d'immunité

FRANÇOISE MASCART • CAMILLE LOCHT

Les muqueuses, les couches cellulaires qui tapissent notamment l'intestin et les poumons, forment une barrière entre l'intérieur de l'organisme et l'extérieur. Elles empêchent l'entrée des agents étrangers et sont dotées d'un système immunitaire spécifique qui est activé quand cette barrière est franchie.

Mithridate VI, sultan oriental et empereur tyrannique, fut, dans les années -100 à -60, le précurseur de l'immunité acquise par les muqueuses. À juste titre, il craignait qu'on ne l'empoisonne. Afin de se protéger contre les poisons usuels à base de plantes, il ingéra quotidiennement de faibles quantités d'extraits végétaux. Cette «vaccination orale» eut un pouvoir protecteur que lui-même n'avait pas escompté. Trahi par son propre fils, l'empereur tenta de se donner la mort avec ses filles en avalant le poison dont il avait caché une dose létale dans la poignée de son sabre. Ses deux filles succombèrent, mais lui survécut ; il demanda à son mercenaire de le poignarder, afin d'échapper à ses soldats, qui s'étaient mutinés et voulaient le capturer.

Constamment exposé à des agresseurs – virus, bactéries, parasites, champignons – présents dans l'environnement, l'organisme se défend : sa survie en dépend. Les microbes profitent de toutes les «portes d'entrée» possibles pour infecter l'organisme : les muqueuses qui tapissent le tube digestif, les voies respiratoires, le système urinaire et les voies sexuelles. La surface des muqueuses est considérable : si on les étalait, les muqueuses qui tapissent le tube digestif de l'homme recouvriraient tout un terrain de tennis (soit 400 mètres carrés) ! Les muqueuses sont pourvues d'un système immunitaire de riposte immédiate qui bloque les infections : 80 pour cent de toutes les cellules immunitaires appartiennent au

système des muqueuses. S'il est pourvu des mêmes constituants que le système immunitaire général, le système immunitaire des muqueuses contient des cellules et des molécules spécifiques sur lesquelles nous reviendrons.

La tâche du système immunitaire des muqueuses est encore plus délicate que celle du système immunitaire général, encore nommé systémique : s'il doit, comme ce dernier, distinguer les molécules propres à l'organisme – le soi – des molécules étrangères – le non-soi –, il doit aussi différencier les micro-organismes pathogènes contre lesquels il défend l'organisme et les micro-organismes inoffensifs, voire même utiles pour l'organisme, qui doivent être «tolérés» : ce sont, par exemple, les aliments ou les bactéries non pathogènes de la flore intestinale normale qui sont indispensables. Contrairement au système immunitaire systémique, le système des muqueuses a élaboré des mécanismes de tolérance vis-à-vis de divers antigènes.

Nous examinerons quels sont les acteurs du système immunitaire des muqueuses, les mécanismes de sensibilisation, d'activation et de tolérance, les maladies déclenchées par un fonctionnement anormal du système immunitaire et, enfin, les applications potentielles : puisque de nombreux micro-organismes pathogènes pénètrent dans l'organisme par les muqueuses, on pourrait utiliser cette porte d'entrée pour introduire des vaccins destinés à protéger l'organisme. En effet, le système immunitaire est doté de mémoire :

certaines infections protègent contre des infections ultérieures par le même germe, et le système immunitaire se souvient des germes qu'il a déjà rencontrés et qu'il a réussi à éliminer. La vaccination repose sur cette mémoire immunitaire spécifique de l'agent infectieux : bien qu'ils ne déclenchent pas d'infection, les vaccins apprennent au système immunitaire à reconnaître les antigènes de divers agents pathogènes. La vaccination par les muqueuses est aujourd'hui une voie d'immunisation dont on découvre les multiples applications potentielles.

Les cellules M

Dès le début du XX^e siècle, les immunologistes avaient compris que les muqueuses ont leur propre système de défense, indépendant du système immunitaire systémique. Elles hébergent, dans des compartiments spécialisés qui leur sont associés, des acteurs cellulaires et moléculaires spécifiques.

1. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DES MUQUEUSES est activé par les molécules spécifiques, ou antigènes, de micro-organismes présents dans la «lumière» des poumons ou de l'intestin. Ces antigènes pénètrent dans l'organisme par l'intermédiaire des cellules M, interface entre le milieu extérieur et l'intérieur de l'organisme. Dès que les antigènes sont en contact avec les cellules du système immunitaire, regroupées dans les plaques de Peyer, ils les activent. Les lymphocytes activés quittent ces amas cellulaires : ils empruntent le circuit lymphatique, puis la circulation sanguine. En cheminant dans l'organisme, ils transmettent l'immunité aux autres muqueuses.

La plupart des muqueuses sont garnies d'une couche de cellules épithéliales, étroitement scellées : l'épithélium muqueux sépare le milieu intérieur de l'organisme du milieu extérieur. Cette couche suffit généralement à éviter que les germes n'atteignent les tissus sous-jacents. Les cellules épithéliales sont généralement incapables de capter les antigènes présents dans la lumière intestinale (la partie centrale de l'intestin où circulent les aliments digérés), dans l'appareil urinaire ou génital, ou encore dans l'appareil respiratoire, et de les transporter vers les cellules qui activent le système immunitaire. Comment donc l'immunité des muqueuses est-elle induite ?

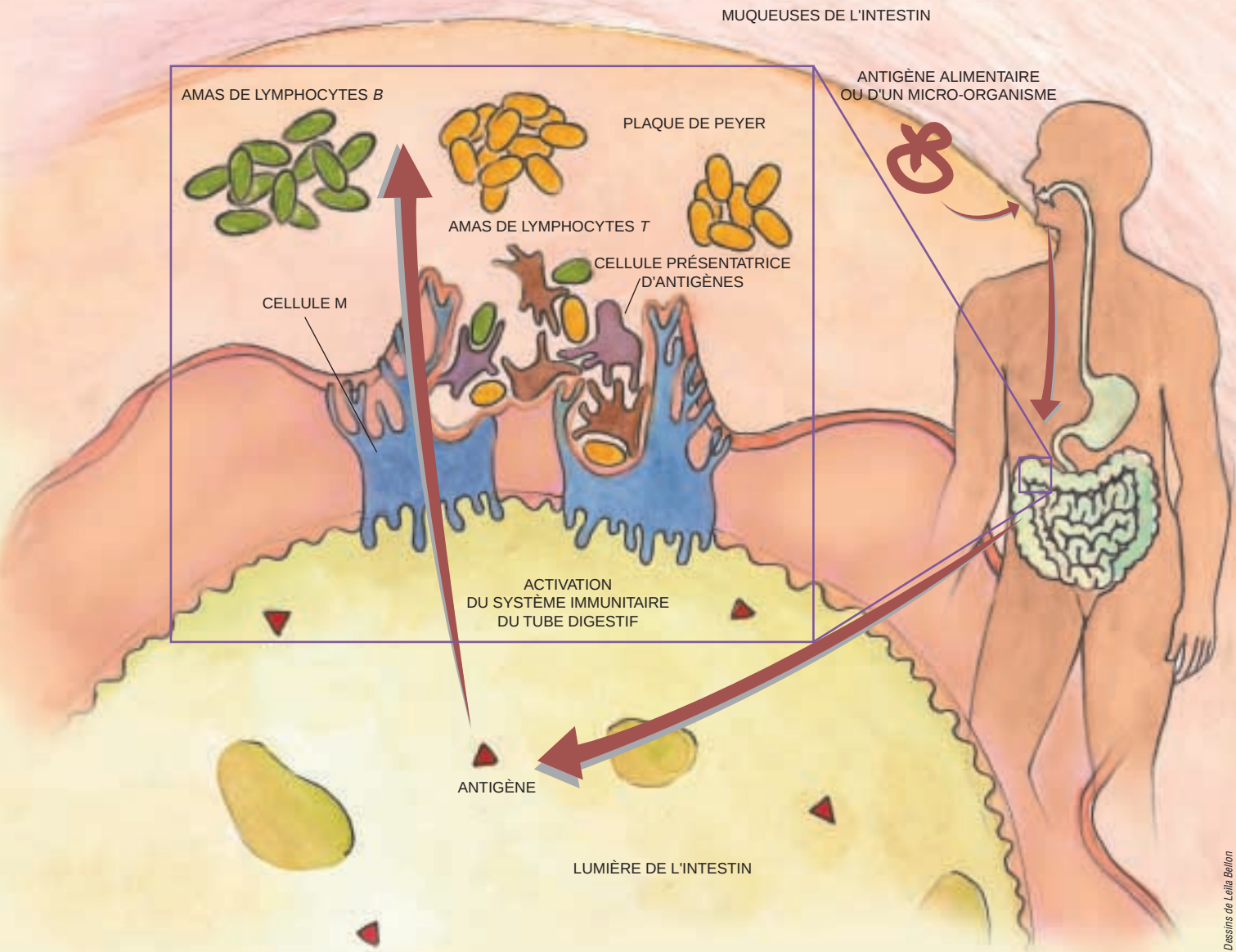
Parmi les cellules épithéliales des muqueuses sont clairsemées des cellules spécialisées, les cellules M. La

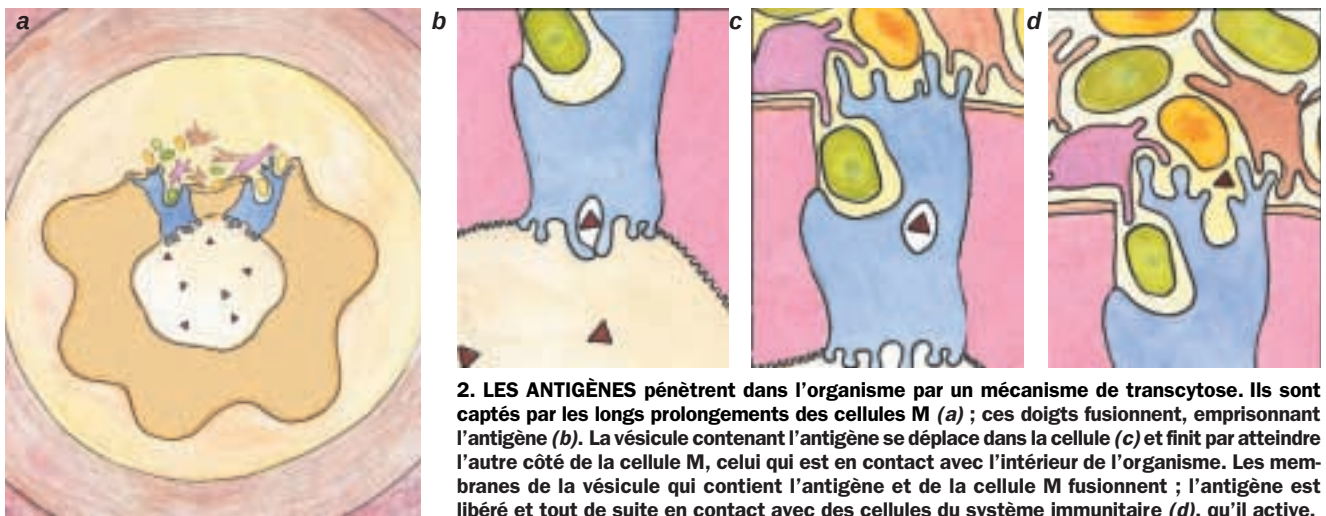
membrane des cellules M forme des microplis (en anglais *microfolds*, ce qui explique l'origine de l'initiale M) ; ces invaginations, en forme de longs doigts, sont exposées d'un côté à la lumière de l'organe, et de l'autre côté, dit baso-latéral, aux tissus de l'organisme (voir la figure 2). Les invaginations du côté baso-latéral forment des poches où se nichent les cellules immunitaires. La distance entre le côté externe (apical) et le côté interne (baso-latéral) des cellules M est courte, et les antigènes les traversent assez facilement par un mécanisme de transcytose : les antigènes externes sont enveloppés par les prolongements membranaires des cellules M, qui finissent par s'accoler et par former des vésicules qui se détachent de la membrane apicale et se déplacent dans les

cellules M. Arrivés sur l'autre paroi, ils sont déversés du côté baso-latéral, où ils rencontrent des amas de leucocytes. Les ensembles constitués de cellules M, de leucocytes et de cellules épithéliales constituent, au niveau de l'intestin, les plaques de Peyer, lesquelles activent les réactions immunitaires de l'intestin.

La sensibilisation des lymphocytes muqueux

Les leucocytes des plaques de Peyer sont essentiellement des lymphocytes T, des lymphocytes B, des macrophages et des cellules dendritiques. Les macrophages et les cellules dendritiques captent les antigènes déversés par les cellules M, et les présentent aux lymphocytes T et B.





2. LES ANTIGÈNES pénètrent dans l'organisme par un mécanisme de transcytose. Ils sont captés par les longs prolongements des cellules M (a) ; ces doigts fusionnent, emprisonnant l'antigène (b). La vésicule contenant l'antigène se déplace dans la cellule (c) et finit par atteindre l'autre côté de la cellule M, celui qui est en contact avec l'intérieur de l'organisme. Les membranes de la vésicule qui contient l'antigène et de la cellule M fusionnent ; l'antigène est libéré et tout de suite en contact avec des cellules du système immunitaire (d), qu'il active.

Les lymphocytes non sensibilisés qui circulent dans le sang portent, à leur surface, des molécules d'adhérence, la L-sélectine et l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Lorsqu'ils passent à proximité des cellules endothéliales des veinules qui portent les molécules MADCAM-1, ils sont piégés et quittent les veinules qui sillonnent les plaques de Peyer. Dans ces plaques, les lymphocytes *T* sont en contact direct avec les cellules présentatrices d'antigènes qui les activent. Les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes *T* activent également des lymphocytes *B* qui deviendront des cellules productrices d'anticorps, ou plasmacytes. Lorsque les lymphocytes parviennent dans les amas, ils se multiplient, mais ne sont pas encore totalement différenciés. Ils subissent un long processus de maturation et de différenciation entre le site où ils sont activés et le site où ils agissent réellement, qui peut être éloigné.

Avant leur rencontre avec leur antigène spécifique, les lymphocytes *B* portent généralement, à leur surface, des anticorps de la classe des immunoglobulines M. Quand ils rencontrent l'antigène dont ils sont spécifiques, les lymphocytes *B* modifient le type d'immunoglobulines qu'ils portent : des immunoglobulines A remplacent les immunoglobulines M. Les cytokines, des molécules solubles produites par les lymphocytes *T*, par les cellules épithéliales et par les cellules présentatrices d'antigènes jouent un rôle essentiel dans cette commutation.

Les lymphocytes *T* et *B* ainsi sensibilisés quittent ensuite les plaques de Peyer par les vaisseaux lymphatiques et rejoignent les ganglions, où

leur différenciation se poursuit. Les lymphocytes partiellement différenciés quittent les ganglions par la circulation lymphatique et rejoignent ensuite la circulation sanguine. Les vaisseaux lymphatiques constituent un «réseau parallèle» au système sanguin qui relie différents tissus lymphoïdes, notamment les plaques de Peyer, à la circulation sanguine. Ils contiennent des cellules du système immunitaire et de la lymphe. Ce liquide, dont la composition est proche de celle du sérum, progresse dans les vaisseaux lymphatiques grâce à la contraction des muscles squelettiques et à la pulsion des artères : les mouvements des tissus adjacents sont indispensables à la progression de la lymphe et des cellules immunitaires qu'elle véhicule.

Finalement, les lymphocytes muqueux sensibilisés quittent la circulation sanguine au niveau des différentes surfaces muqueuses grâce à leur forte affinité pour les cellules épithéliales qui tapissent les vaisseaux sillonnant les muqueuses (et qui portent les molécules MADCAM-1). Cette interaction régule la circulation des cellules immunitaires des muqueuses et assure la communication entre les différentes muqueuses : une réactivité antigénique acquise sur un site s'étend rapidement aux autres sites. Toutefois, le système immunitaire des muqueuses est plus efficace sur les sites proches de ceux de la première rencontre avec l'antigène : la réaction immunitaire y est plus vigoureuse que sur les sites éloignés. Ainsi, une stimulation antigénique par voie orale déclenche une réaction intense de l'intestin grêle et du colon ascendant, et

une réaction plus faible des segments plus éloignés du colon, de la cavité urogénitale et des amygdales. De même, une immunisation par voie nasale provoque généralement une réaction intense des voies respiratoires, et une faible réaction de l'intestin.

Les autres muqueuses

Des structures lymphoïdes, dont la morphologie ressemble à celle des plaques de Peyer, tapissent les muqueuses respiratoires des bronches et du nez. Elles semblent peu nombreuses, mais coexistent avec d'autres structures dans les voies respiratoires, telles que les amygdales ou l'anneau de Waldeyer, des amas de lymphocytes enfouis dans le tissu conjonctif des voies aériennes supérieures et disposés en anneau entre les amygdales. Les amygdales recueillent la majeure partie des agents pathogènes qui pénètrent dans le pharynx. Les invaginations profondes – les cryptes amygdaliennes – emprisonnent bactéries et particules qui traversent l'épithélium muqueux et parviennent au tissu lymphoïde, où elles sont détruites. Les cellules immunitaires gardent le souvenir des agents pathogènes rencontrés et peuvent réactiver des défenses immunitaires spécifiques tout au long de la vie. De surcroît, les poumons contiennent des quantités notables de macrophages dans les alvéoles et de cellules dendritiques dans l'épithélium des voies respiratoires et dans les parois des alvéoles. Ces cellules captent les antigènes et les transportent directement vers les ganglions lymphatiques, où elles les présentent aux lymphocytes.

La muqueuse uro-génitale se caractérise par la présence d'un épithélium

stratifié, c'est-à-dire composé de plusieurs couches de cellules. Le système immunitaire des muqueuses uro-génitales a quelques spécificités. Il doit protéger l'homme et la femme contre des infections, mais tolérer les cellules germinales, les spermatozoïdes «étrangers», ainsi que le fœtus dont la moitié seulement des protéines sont du «soi» (identiques à celles de la mère), l'autre moitié provenant du «non-soi» (le père). Bien que des quantités notables d'immunoglobulines A et de lymphocytes soient présentes dans les muqueuses uro-génitales, l'activation de réactions immunitaires dans ces tissus est difficile : les sites inducteurs seraient situés en dehors des voies uro-génitales. Nous avons indiqué que les réactions immunitaires déclenchées à un endroit ont des effets en des régions qui peuvent être éloignées du site d'induction, mais que l'intensité est souvent maximale à proximité de ce site. Ainsi, les meilleures réactions immunitaires dans les muqueuses uro-génitales sont déclenchées par administration rectale d'antigènes. Toutefois, d'autres voies d'administration des antigènes, notamment par voie nasale, déclenchent aussi des réactions immunitaires dans les muqueuses uro-génitales.

Les différents acteurs du système des muqueuses

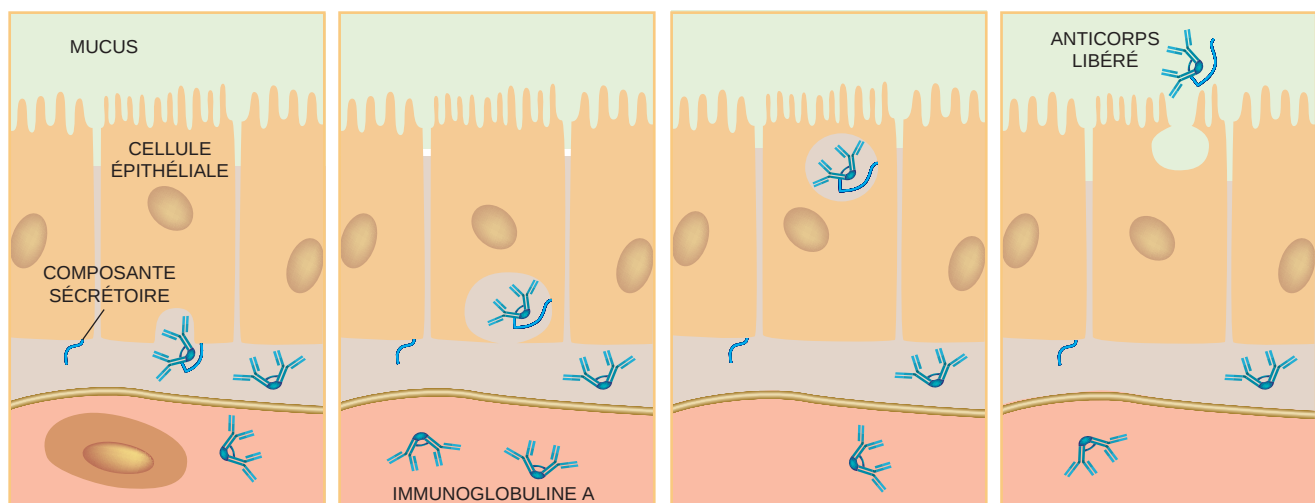
Les effecteurs du système immunitaire des muqueuses se répartissent en deux catégories : les effecteurs cellulaires (lymphocytes et macrophages) et les effecteurs humoraux, essentiellement les immunoglobulines A sécrétoires.

C'est au début du XX^e siècle que le pathologiste russe Alexander Besredka a découvert la présence d'anticorps dans les sécrétions des muqueuses. Ces anticorps étaient-ils produits localement? Provenaient-ils du sang? Si la première hypothèse a rapidement été retenue, ce n'est que dans les années 1950 que l'on a découvert que la plupart des anticorps des muqueuses sont d'un type particulier. Contrairement aux immunoglobulines A présentes dans le sérum, qui sont des monomères, celles présentes dans les sécrétions sont des dimères : deux monomères identiques sont reliés par une petite protéine, nommée la chaîne J (pour *jonction*) à laquelle se lie également une autre protéine, dite composante sécrétoire, qui participe au transport de ces anticorps à travers la couche épithéliale.

Chez l'homme, les immunoglobulines A sont incontestablement celles dont la synthèse quotidienne est la plus importante : 66 milligrammes par kilogramme de poids corporel et par jour. Elles sont présentes dans toutes les sécrétions (par exemple, les larmes, la salive, le suc intestinal, le lait). Elles sont produites par des plasmacytes, issus de la différenciation des lymphocytes B et sensibilisés, lors d'une première rencontre avec un antigène dans une plaque de Peyer ; ils ont ensuite migré via les vaisseaux lymphatiques, puis le sang, vers les sites effecteurs, où leur différenciation s'est achevée. Les immunoglobulines A forment, avec les chaînes J, des complexes qui sont excrétés et reconnus par la composante sécrétoire, exprimée à la surface des cellules épithéliales. Cette

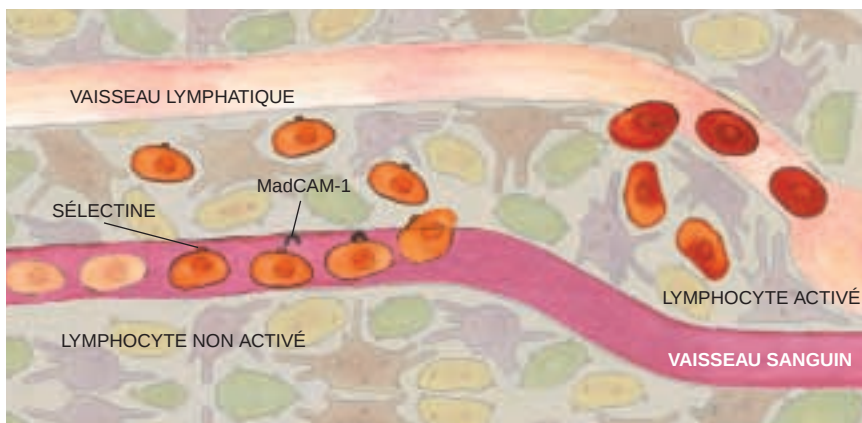
dernière fonctionne comme un récepteur des immunoglobulines A et assure leur transport à travers les cellules épithéliales vers le milieu extérieur. Les immunoglobulines A ainsi associées à la chaîne J et à la composante sécrétoire sont résistantes, conservant leurs fonctions biologiques dans des milieux riches en enzymes. Pourtant certaines bactéries pathogènes responsables de méningites, de pneumonies ou de maladies sexuellement transmissibles ont acquis la capacité de produire des protéases qui détruisent certaines immunoglobulines A.

L'importance des immunoglobulines A dans l'immunité est d'abord attestée par le pouvoir protecteur, pour le nouveau-né, du lait maternel, riche en anticorps de type immunoglobulines A sécrétoires. Par ailleurs certaines personnes qui ne produisent pas ces anticorps sont plus sensibles aux infections des muqueuses. Les immunoglobulines A sécrétoires empêchent la pénétration des germes pathogènes à l'intérieur de l'organisme en les maintenant dans les sécrétions externes des muqueuses et en favorisant leur élimination : les micro-organismes sont capturés par les immunoglobulines A, qui, grâce à leur forme dimérique, forment rapidement un réseau imbriqué d'immunoglobulines piégeant les agents pathogènes (*voir la figure 5*). Ces agglutinations de micro-organismes et d'immunoglobulines A forment des complexes immuns éliminés avec le mucus qui recouvre les muqueuses. Les immunoglobulines A neutralisent également les virus et certaines toxines et enzymes bactériennes en se



3. LE TRANSPORT des immunoglobulines A sécrétoires se fait aussi par transcytose. Ces anticorps sont libérés par des cellules spécialisées, des plasmacytes, situés juste au-dessous de la membrane basale de

l'épithélium. Ils traversent la membrane basale, sont pris en charge par un récepteur spécialisé, la composante sécrétoire, transportés dans une vésicule à travers la cellule épithéliale et libérés dans le mucus.



4. LES LYMPHOCYTES non sensibilisés qui circulent dans le sang portent, en surface, des molécules d'adhérence : la L-sélectine et l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Les cellules des veinules où ils circulent portent des molécules MAdCAM-1 qui fixent la L-sélectine et l'intégrine. Les lymphocytes ainsi captés quittent les vaisseaux qui sillonnent les plaques de Peyer. Au contact des cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes sont activés, se multiplient et poursuivent leur différenciation. Ensuite, ils quittent les plaques de Peyer par les vaisseaux lymphatiques et rejoignent la circulation générale : ils peuvent ainsi coloniser différentes muqueuses qui confèrent l'immunité acquise localement à l'organisme entier.

fixant sur leurs structures antigéniques ; de plus, elles empêchent les agents pathogènes d'adhérer aux cellules épithéliales. De surcroît, une même immunoglobuline A peut se lier à une bactérie et, simultanément, à une molécule nommée lactoferrine, qui est une sorte de pompe à fer. L'immunoglobuline fait le relais entre la lactoferrine et la bactérie, qui perd son fer vital et qui finit par être détruite.

Malgré l'importance des immunoglobulines A dans l'immunité des muqueuses, l'immunité cellulaire a un rôle notable. De nombreux lymphocytes sont présents au sein des muqueuses, surtout des lymphocytes *T* auxiliaires qui portent le récepteur CD_4 . Certains lymphoblastes *T* (les précurseurs des lymphocytes *T*) peuvent se rendre dans l'épithélium des muqueuses et se différencier en lymphocytes intraépithéliaux, lesquels portent souvent le récepteur CD_8 . Ils jouent un rôle dans l'immunité cellulaire cytotoxique.

Les lymphocytes des muqueuses sécrètent en permanence d'importantes quantités de cytokines, telles que l'interféron-gamma et l'interleukine-4, et maintiennent les muqueuses dans un état d'inflammation physiologique permanente, mais contrôlée. Ces cytokines semblent augmenter la production des molécules nécessaires à la présentation des antigènes, notamment les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, et améliorer le transport des immunoglobulines A.

Les réactions du système immunitaire des muqueuses contre les sub-

stances extérieures ne doivent pas être trop violentes : ainsi, les substances de l'alimentation ne doivent déclencher ni hypersensibilités ni réactions allergiques. Un mécanisme de tolérance garantit la maîtrise des réactions immunitaires.

La tolérance orale

Au début du XX^e siècle, H. Gideon Wells avait remarqué que le système immunitaire de jeunes animaux ne réagissait pas à certaines protéines injectées, à condition qu'elles aient été préalablement administrées par voie orale. Depuis, ces observations ont été confirmées pour de nombreux antigènes. Par ailleurs, cette «tolérance» serait également induite par d'autres muqueuses.

La tolérance correspond à un état d'insensibilité immunologique spécifique vis-à-vis d'un antigène qui, dans d'autres circonstances, déclencherait une réaction immunitaire efficace. L'administration orale peut induire une tolérance, ou encore une mise au repos de tous les paramètres immunitaires, que ce soit la production d'anticorps de type immunoglobulines G, M et E, les activations cellulaires ou encore la prolifération des lymphocytes. Cependant, après tolérisation par absorption orale, les lymphocytes *B*, producteurs d'anticorps, semblent récupérer beaucoup plus vite leur capacité de réagir à l'antigène que les lymphocytes *T*, et l'immunité cellulaire est plus facile à tolérer que l'immunité humorale (celle qui repose sur la production des anticorps).

Cette différence reflète probablement une sensibilité à la tolérance qui varie selon les sous-populations de lymphocytes *T* auxiliaires produisant des cytokines. Certaines cytokines, tels l'interféron gamma et l'interleukine 2, favorisent ce que l'on nomme la voie Th_1 , c'est-à-dire des réactions de type cellulaire : c'est la voie des réactions de défense dirigées contre certains micro-organismes pathogènes, notamment ceux qui se logent dans les cellules, avec activation des acteurs cellulaires de l'immunité. Au contraire, d'autres cytokines, telles les interleukines 4 et 5 déclenchent plutôt la production d'anticorps : c'est la voie nommée Th_2 , ou encore voie de l'allergie. Les deux voies, Th_1 et Th_2 , sont antagonistes : en présence de micro-organismes pathogènes intracellulaires, les lymphocytes activés produisent de l'interféron gamma qui inhibe la fonction des lymphocytes de la voie Th_2 . Inversement, l'interleukine 4 inhibe la fonction des lymphocytes de la voie Th_1 . Toutefois, d'autres paramètres interviennent également dans les phénomènes de tolérance différentielle.

La tolérance, par exemple aux antigènes de la flore bactérienne ou aux antigènes alimentaires, s'établit assez vite après administration orale. Un à deux jours après cette administration, les réactions immunitaires systémiques sont déjà notablement réprimées, et l'insensibilité maximale est atteinte au bout d'une à deux semaines. Certains aspects de cette tolérance peuvent perdurer pendant des mois, voire des années. La persistance de l'antigène assure, en partie, la longévité de la tolérance, laquelle dépendrait aussi de la dose initiale : l'absorption d'une dose importante déclenche une tolérance plus longue qu'une dose faible. De surcroît, de très faibles doses amorcent parfois les réactions immunitaires plus qu'elles ne les inhibent : de très faibles doses d'antigènes alimentaires prédisposent parfois certains enfants à l'eczéma. Enfin, l'administration orale répétée d'un antigène déclenche généralement une meilleure tolérance que son application unique, même à haute dose.

Deux mécanismes principaux semblent gouverner la tolérance : soit la mise au repos, ou anergie, de certaines cellules, ou bien l'autodestruction, ou apoptose, des cellules qui

menaceraient l'équilibre. Pour être activés, les lymphocytes *T* doivent reconnaître leur antigène spécifique, mais ce dernier doit être accompagné d'un co-signal, émis par les cellules présentatrices d'antigènes. Quand un lymphocyte reçoit le signal antigène, sans aucun co-signal, il devient anergique, c'est-à-dire qu'il cesse de se multiplier. Même s'il reçoit les deux signaux quelques jours après la mise au repos, il ne se «réveille» pas. L'autre mécanisme d'inhibition des lymphocytes est l'apoptose. Cette mort cellulaire programmée est déclenchée lorsque des cellules, ici des lymphocytes *T*, portant le récepteur nommé Fas, sont en présence d'une molécule qui s'y fixe spécifiquement : le ligand de Fas, ou FasL. En présence de FasL, une cellule qui exprime Fas signe son arrêt de mort.

Dans l'acquisition de la tolérance, il semblerait qu'une administration unique aurait pour conséquence une délétion (par apoptose) ou une inactivation (par anergie) de certains lymphocytes *T*, spécifiques de cet antigène. Un autre mécanisme interviendrait lors de l'administration répétée de l'antigène : des cellules régulatrices, dites lymphocytes suppresseurs, qui produisent des cytokines inhibant les réactions immunitaires, seraient activées.

L'induction et le maintien de la tolérance dépendent de la nature de l'antigène (selon qu'il s'agit de protéines ou de sucres) ; de plus, les antigènes solubles déclenchent plus facilement une tolérance que s'ils sont administrés sous forme de particules : sous une forme particulière, les antigènes peuvent être captés par les cellules M des plaques de Peyer et activer une réaction immunitaire plutôt que de l'inhiber.

L'induction de la tolérance dépend aussi du patrimoine génétique, de l'âge, du statut immunologique et de l'état nutritionnel. Les gènes codant les molécules de présentation des antigènes, notamment celles du complexe majeur d'histocompatibilité, semblent jouer un rôle dans la tolérance. Certaines lignées de souris deviennent plus difficilement tolérantes que d'autres, dont elles diffèrent uniquement par les gènes codant ces molécules d'histocompatibilité. Enfin, la tolérance augmente avec l'âge, ce qui expliquerait peut-être que les

réactions d'hypersensibilité aux antigènes alimentaires sont plus fréquentes chez les nourrissons que chez les adultes.

On envisage d'appliquer cette capacité de déclencher une tolérance immunitaire pour traiter certaines maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaque, le diabète de type I ou certaines formes d'arthrites. Dans ces maladies, le système immunitaire reconnaît des molécules du «soi» comme si c'étaient des molécules du «non-soi». Dans certains modèles animaux, on a montré que l'on pouvait déclencher une tolérification orale contre ces maladies induites expérimentalement.

Les maladies immunitaires des muqueuses

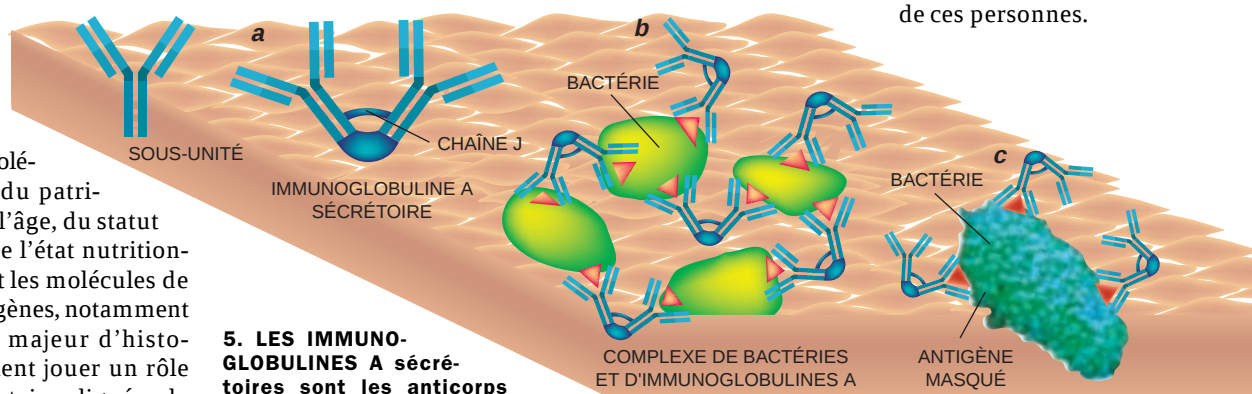
Quelques maladies, plus ou moins graves, résultent du dysfonctionnement du système immunitaire des muqueuses. Le déficit en immunoglobulines A est une immunodéficience fréquente, puisqu'il touche une personne sur 400 ; son origine peut être familiale, mais la maladie apparaît généralement de façon sporadique, c'est-à-dire sans antécédents familiaux. Dans certains cas, ce déficit est temporaire, surtout lorsqu'il apparaît à la suite d'une infection virale ou de la prise de certains médicaments. Cette synthèse insuffisante d'immunoglobulines A se traduit par des concentrations très basses dans le sang et dans les sécrétions.

Malgré le rôle protecteur des immunoglobulines A sécrétoires, la plupart des individus qui ont un déficit ne sont pas malades, peut-être parce

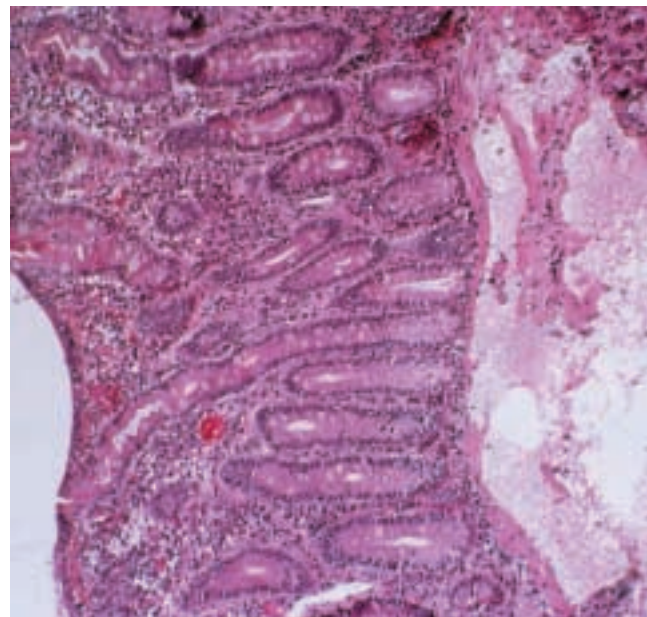
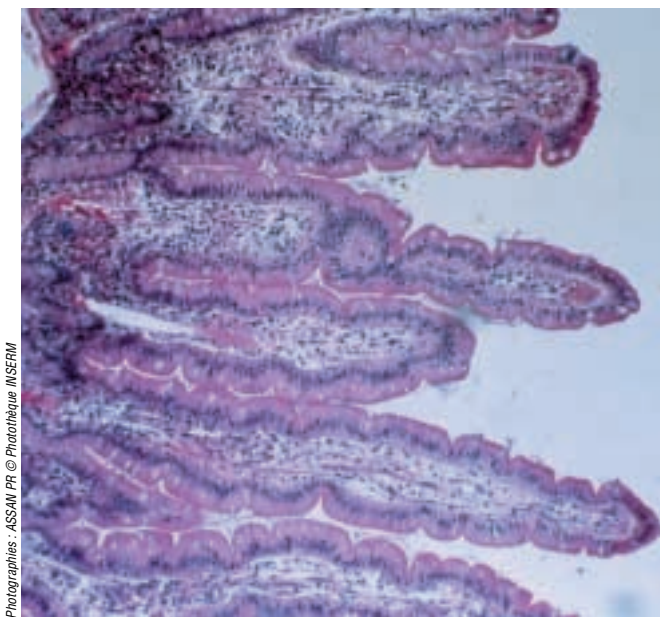
que d'autres immunoglobulines compensent l'anomalie. Toutefois, chez quelques personnes, l'absence d'immunoglobulines A entraîne certaines pathologies, notamment des infections récurrentes des muqueuses respiratoires et digestives, des manifestations allergiques, ou encore des maladies auto-immunes.

Au contraire, en cas d'augmentation anormale de leur synthèse, les immunoglobulines A s'accumulent parfois dans les glomérules rénaux (les cellules qui assurent la filtration du sang dans les reins), provoquant une néphropathie à immunoglobulines A. Ces immunoglobulines semblent se déposer dans les glomérules rénaux en formant des complexes insolubles entre des antigènes et des anticorps venant des muqueuses.

La maladie cœliaque, ou entéropathie au gluten, survient, chez des personnes génétiquement prédisposées, après ingestion du gluten présent dans la farine ; le gluten déclenche une inflammation de la muqueuse de l'intestin grêle par les lymphocytes *T*, qui aboutit à une atrophie des villosités de la muqueuse : la surface d'absorption de la muqueuse intestinale diminue, de sorte que l'absorption des aliments se fait mal. Plusieurs perturbations immunologiques surviennent : la perte de tolérance vis-à-vis de la gliadine, la principale protéine des farines de céréales, et une réaction auto-immune dirigée contre la muqueuse digestive, notamment contre un constituant de la matrice extracellulaire, la transglutaminase. Des anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase apparaissent dans le sérum de ces personnes.



5. LES IMMUNOGLOBULINES A sécrétoires sont les anticorps spécifiques de l'immunité humorale des muqueuses. Elles sont constituées de deux sous-unités (a) reliées par une molécule nommée chaîne J et par une composante sécrétoire. Les immunoglobulines A sécrétoires interdisent, de diverses façons, la pénétration de certains agents pathogènes dans l'organisme. Ainsi elles peuvent piéger des agents pathogènes (b), construisant un réseau imbriqué d'immunoglobulines et de bactéries ; ce complexe est éliminé avec le mucus qui recouvre les muqueuses. Elles ont aussi la capacité de se fixer sur certains antigènes des agents pathogènes, ce qui les neutralise (c).



Photographies : ASSAN PR © Photographie INSERM

6. LES VILLOSITÉS intestinales assurent l'absorption des aliments au travers de la paroi intestinale. Contrairement aux villosités normales (à gauche), celles des personnes ayant une maladie cœliaque sont notablement réduites (à droite), de sorte que ces malades maigrissent.

La maladie cœliaque touche plus d'une personne sur 1 000 en Europe. Les personnes atteintes présentent une diarrhée chronique accompagnée de carences nutritionnelles qui résultent de la mauvaise absorption des aliments. Elles perdent du poids et se sentent fatiguées. Souvent, le diagnostic n'est établi qu'au moment de l'apparition des complications de la maladie cœliaque, une anémie, des carences en vitamines, ou encore des troubles osseux. Le diagnostic formel repose sur la mise en évidence d'une atrophie des villosités intestinales sur une biopsie (voir la figure 6). Le traitement consiste à éliminer le gluten de l'alimentation.

La maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique sont les deux principales maladies inflammatoires du tube digestif. La maladie de Crohn est caractérisée par une inflammation profonde d'une partie du tube digestif, de la bouche à l'anus. Au contraire, dans la rectocolite, l'inflammation est limitée au gros intestin. Ces deux maladies se manifestent, le plus souvent, par des diarrhées intermittentes chroniques, de la fièvre, une perte de poids, et des crampes douloureuses de l'abdomen. Dans les deux cas, l'inflammation de la muqueuse intestinale est caractérisée par une infiltration par de nombreuses cellules, notamment des lymphocytes et des macrophages. L'inflammation physiologique du tube digestif n'est plus contrôlée : des cytokines et des immunoglobulines G sont

produites en excès par les cellules de la muqueuse intestinale. On détecte, dans le sang des personnes atteintes, des anticorps spécifiques dirigés contre la levure de boulanger dans la maladie de Crohn, et contre des constituants des cellules polynucléaires neutrophiles (un type de cellules du système immunitaire) dans la rectocolite ulcéro-hémorragique.

L'absorption des antigènes par les muqueuses est limitée tant par des barrières mécaniques et chimiques que par la présence d'anticorps de type immunoglobulines A. Toutefois, de petites quantités d'antigènes sont captées en permanence, surtout par la muqueuse digestive. Normalement, les réactions immunitaires restent maîtrisées lors d'une nouvelle présentation de l'antigène, grâce aux mécanismes de tolérance orale : les manifestations allergiques, notamment d'origine alimentaire, résulteraient d'une rupture de la tolérance orale à l'égard d'un antigène. Lorsque cela survient, des immunoglobulines E sont libérées dans la circulation sanguine et se fixent sur leurs récepteurs spécifiques portés par certaines cellules du système immunitaire, les basophiles et les mastocytes, présentes dans tout l'organisme. C'est ainsi que les allergies alimentaires s'accompagnent, outre des symptômes digestifs (chatouillement au niveau de la muqueuse buccale, nausées, vomissements, diarrhée), de manifestations cutanées (urticaire,

eczéma), respiratoires (toux, sifflement, asthme), et éventuellement générales (hypotension, troubles du rythme cardiaque).

Les vaccins muqueux

L'immunisation par voie orale fut démontrée – près de 20 siècles après Mithridate – par Paul Ehrlich, le physiologiste allemand qui est l'un des pères de l'immunologie. Il montra que l'administration orale de faibles quantités de substances très toxiques protège contre des doses importantes de ces poisons. Une vaccination efficace par voie nasale a été décrite pour la première fois au début du XX^e siècle ; on montra alors qu'une seule administration intranasale d'un extrait de *Streptococcus pneumoniae* protège des lapins contre une infection par le pneumocoque.

Depuis, de nombreuses études ont confirmé l'efficacité des vaccinations par l'intermédiaire des muqueuses. Un des vaccins le plus utilisés dans le monde et qui a contribué à la quasi-disparition de la poliomyélite est administré par voie orale. Cette voie d'administration offre plusieurs avantages. Contrairement aux vaccinations par injection, les vaccinations orales ou nasales déclenchent une immunité des muqueuses, ce qui est particulièrement intéressant, puisque près de 90 pour cent des germes infectieux pénètrent par les muqueuses. Par ailleurs, la vaccination orale ou nasale

évite l'utilisation de seringues, ce qui diminue le prix de la vaccination, ainsi que la douleur due aux injections.

Toutefois, administrés par les muqueuses, la plupart des antigènes n'induisent qu'une réaction immunitaire de faible intensité, et beaucoup peuvent même déclencher une tolérance. Afin de potentialiser les réactions immunitaires des muqueuses, les antigènes doivent être présentés par des vecteurs adaptés ou avec des molécules immunostimulantes, nommées adjuvants. Un des adjuvants muqueux les plus puissants est la toxine du choléra. La coadministration de cette toxine avec un antigène stimule une réaction immunitaire intense contre l'antigène. Toutefois, cette toxine est responsable des diarrhées typiques du choléra, et l'on ignore encore s'il est possible de dissocier son activité de toxine et son activité d'adjuvant.

Stimuler le système immunitaire des muqueuses

Pour augmenter l'immunogénicité au niveau des muqueuses, on peut aussi introduire les antigènes dans des vecteurs qui les protègent contre une dégradation prématurée et qui se lient spécifiquement aux cellules qui activent les réactions immunitaires. Deux types de vecteurs ont été élaborés : les particules inertes et les vecteurs vivants. Des capsules constituées de polymères capables d'adhérer aux muqueuses ont été mises au point. Certaines de ces particules, qui contiennent à la fois l'antigène et des adjuvants, se sont révélées efficaces en laboratoire.

On envisage aussi d'utiliser des vecteurs recombinants vivants qui produiraient les antigènes directement sur les sites d'activation des réactions immunitaires. Des vaccins expérimentaux sont constitués de bactéries vivantes ou de virus modifiés qui

produisent des antigènes étrangers. Encore faut-il que les vecteurs soient parfaitement inoffensifs et qu'ils persistent chez les personnes vaccinées suffisamment longtemps pour déclencher et entretenir les réactions immunitaires. Des bactéries non pathogènes, telles les bactéries lactiques utilisées dans l'alimentation, ou des bactéries pathogènes atténuées sont à l'étude. Plusieurs vaccins ont été testés avec succès sur des animaux de laboratoire, et certains l'ont aussi été chez l'homme.

On tente aussi d'exploiter le système immunitaire des muqueuses pour vacciner contre le virus de l'immunodéficience humaine, car, dans plus de 80 pour cent des infections, le VIH est transmis par les muqueuses sexuelles. On a constaté que, chez les personnes séropositives, les autres maladies sexuellement transmissibles sont plus fréquentes et plus graves. Une stimulation des muqueuses sexuelles, avant que la charge virale, c'est-à-dire le nombre de particules virales infectieuses par millilitre de sang, soit trop importante serait efficace pour lutter contre le VIH et peut-être aussi contre les co-infections sexuellement transmissibles.

L'équipe de Jay Berzofsky, à Bethesda, a montré qu'une vaccination rectale avec des antigènes du VIH active une réaction immunitaire protectrice chez la souris. Toutefois, cette approche vaccinale ne résout pas la difficulté que pose toute vaccination potentielle contre ce virus : la formidable capacité du VIH à modifier ses structures antigéniques, ce qui lui permet d'échapper aux défenses immunitaires.

Bien qu'aujourd'hui très peu de vaccins soient administrés par la voie des muqueuses, ce type de vaccination contre des agents infectieux, mais aussi contre des maladies inflammatoires et auto-immunes devrait rapidement progresser.

Françoise MASCART dirige l'unité de recherche sur l'immunité des muqueuses au sein du laboratoire d'immunologie expérimentale de l'Université Libre de Bruxelles. Camille LOCHT dirige l'unité INSERM U447, à l'Institut Pasteur de Lille.

F. MASCART-LEMONE et A. SCHMIT, *Maladie coeliaque de l'adulte*, in *Encycl. Méd. Chir.*, éditions Elsevier, Gastro-entérologie, 9-053-A-20, 1998.

P. BRANDTZAEG, I. N. FARSTAD et

G. HARALDSEN, *Regional specialisation in the mucosal immune system : primed cells do not always home along the same track*, in *Immunol. Today*, vol. 20, pp. 267-277, 1999.

C. LOCHT, *Live bacterial vectors for intranasal delivery of protective antigens*, in *Pharmaceutical Science and Technology Today*, vol. 3, pp. 121-128, 2000.

M. B. MAZANEC et al., *A three-tiered view of the role of IgA in mucosal defense*, in *Immunol. Today*, vol. 14, pp. 430-435, 1993.

