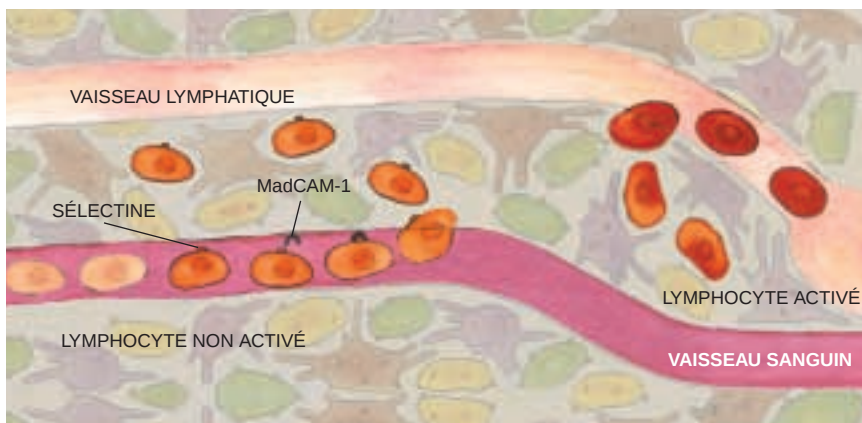




4. LES LYMPHOCYTES non sensibilisés qui circulent dans le sang portent, en surface, des molécules d'adhérence : la L-sélectine et l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Les cellules des veinules où ils circulent portent des molécules MAdCAM-1 qui fixent la L-sélectine et l'intégrine. Les lymphocytes ainsi captés 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 tolérisation orale contre ces maladies induites expérimentalement.

Les maladies immunitaires des muqueuses

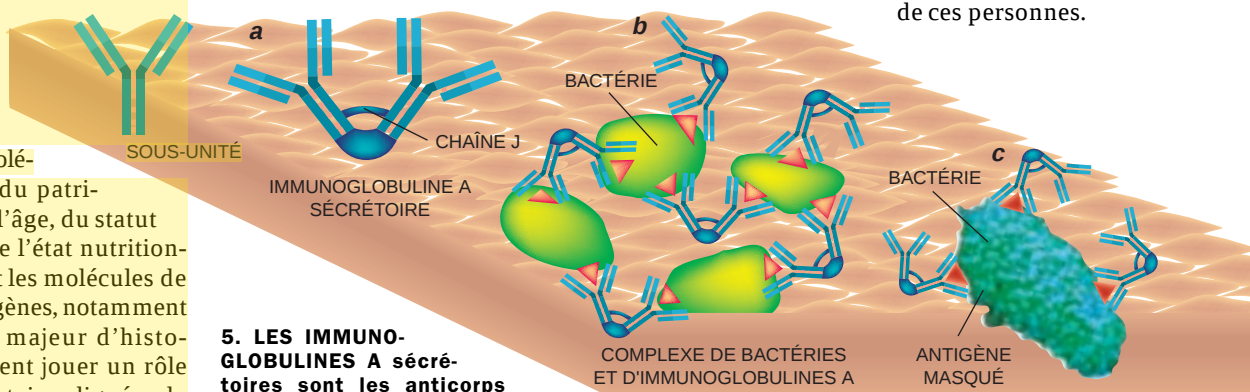
Quelques maladies, plus ou moins graves, résultent du dysfonctionnement du système immunitaire des muqueuses. Le déficit en immunoglobulines A est une immunodéficience fréquente, puisqu'il touche une personne sur 400 ; son origine peut être familiale, mais la maladie apparaît généralement de façon sporadique, 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).