

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

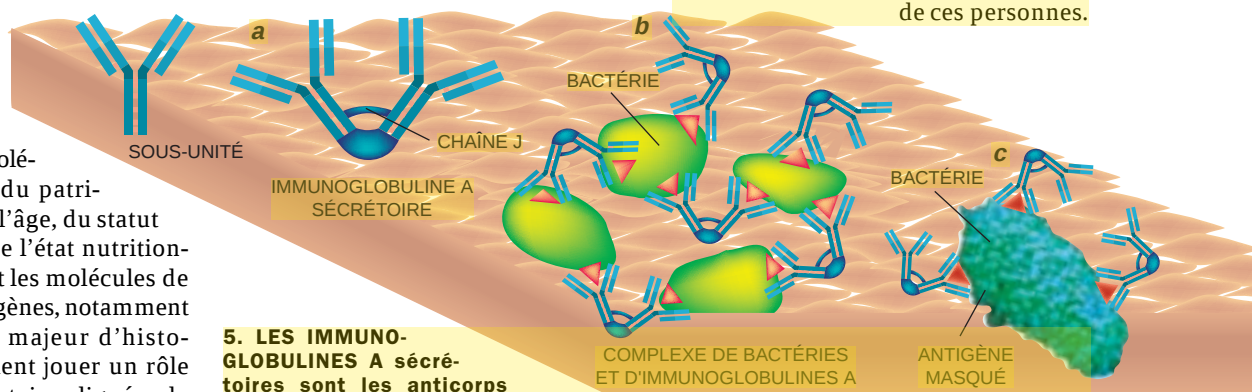
Quelques maladies, plus ou moins graves, résultent du dysfonctionnement du système immunitaire des muqueuses. Le déficit en immunoglobulines A est une immunodéficience fréquente, puisqu'il touche une personne sur 400 ; son origine peut être familiale, mais la maladie apparaît généralement de façon sporadique,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

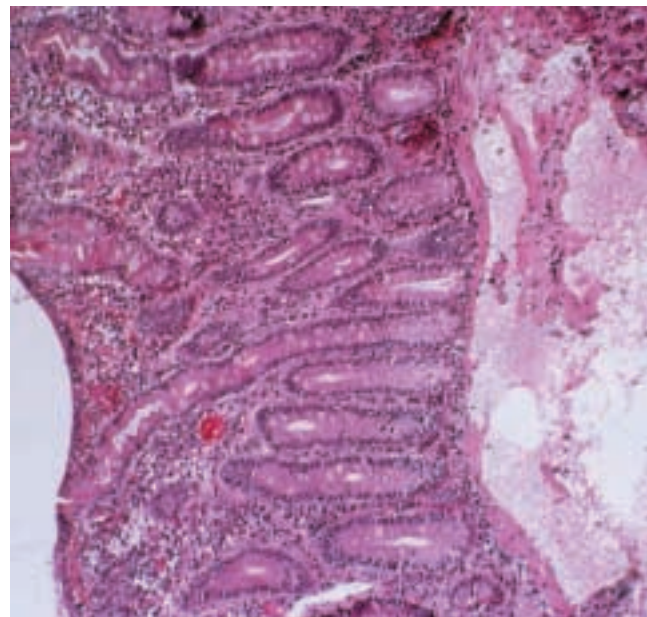
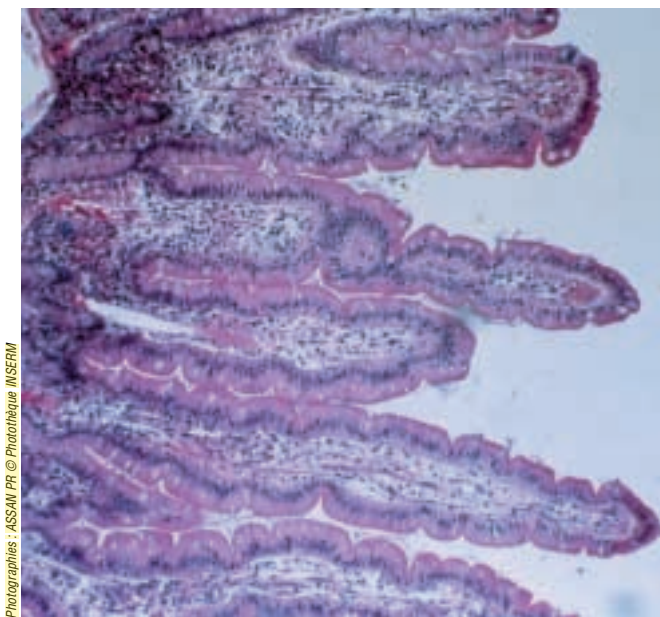
Au contraire, en cas d'augmentation anormale de leur synthèse, les immunoglobulines A s'accumulent parfois dans les glomérules rénaux (les cellules qui assurent la filtration du sang dans les reins), provoquant une néphropathie à immunoglobulines A. Ces immunoglobulines semblent se déposer dans les glomérules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



Photographies : ASSAN PR © Photothèque 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