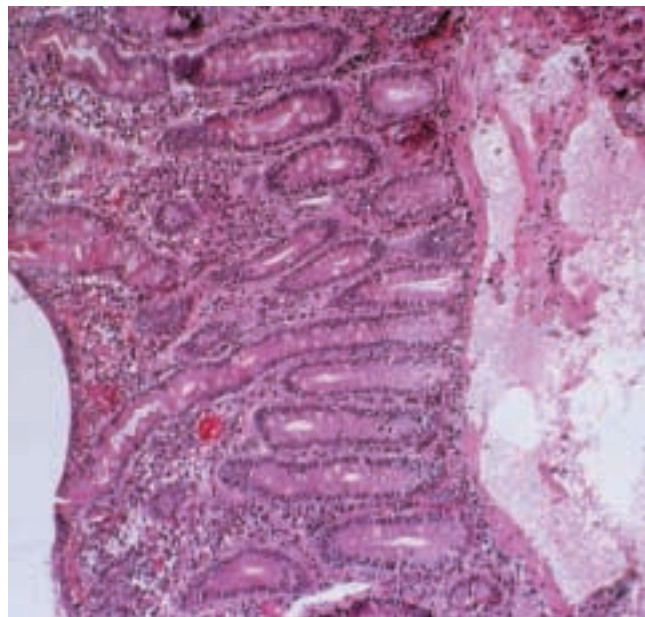
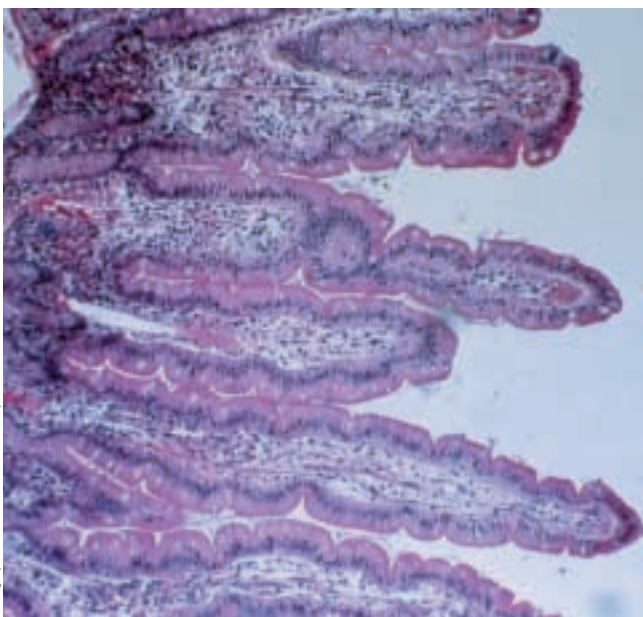




6. LES VILLOSITÉS intestinales assurent l'absorption des aliments au travers de la paroi intestinale. Contrairement aux villosités normales (à gauche), celles des personnes ayant une maladie cœliaque sont notablement réduites (à droite), de sorte que ces malades maigrissent.

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'immunodéficiência 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.