

Association Française Des Intolérants Au Gluten

Systeme immunitaire et auto-immunité



**GLOSSAIRE
DÉTAILLÉ**

édito

La lecture des articles et comptes rendus des colloques médicaux est bien souvent ardue, les termes scientifiques n'étant pas toujours très explicites. Ce nouveau guide, réalisé par l'immunologiste Annick Guimezanes, chercheuse honoraire Inserm, membre du Réseau ScienSAs' de l'Inserm, nous informe sur le système immunitaire, son fonctionnement dans le cas physiologique, et les éventuels dérèglements qui peuvent intervenir dans le cadre des maladies auto-immunes... Son glossaire, que nous avons voulu le plus complet, est une aide précieuse pour décrypter les termes scientifiques et médicaux.

Nous espérons que sa lecture répondra à vos questions sur le rôle complexe de notre système immunitaire, des cellules, des mécanismes impliqués dans la reconnaissance du soi et du non-soi, ainsi que dans la régulation de la réponse immunitaire...

L'AFDIAG remercie Annick pour tout le travail de recherche qu'elle a effectué afin de nous proposer un guide utile qui nous manquait jusqu'à ce jour.

Bienvenue dans le monde extraordinaire de notre vie interne où il se passe toujours quelque chose.

Bonne lecture

Brigitte Jolivet
Présidente de l'AFDIAG

Systeme immunitaire et auto-immunité

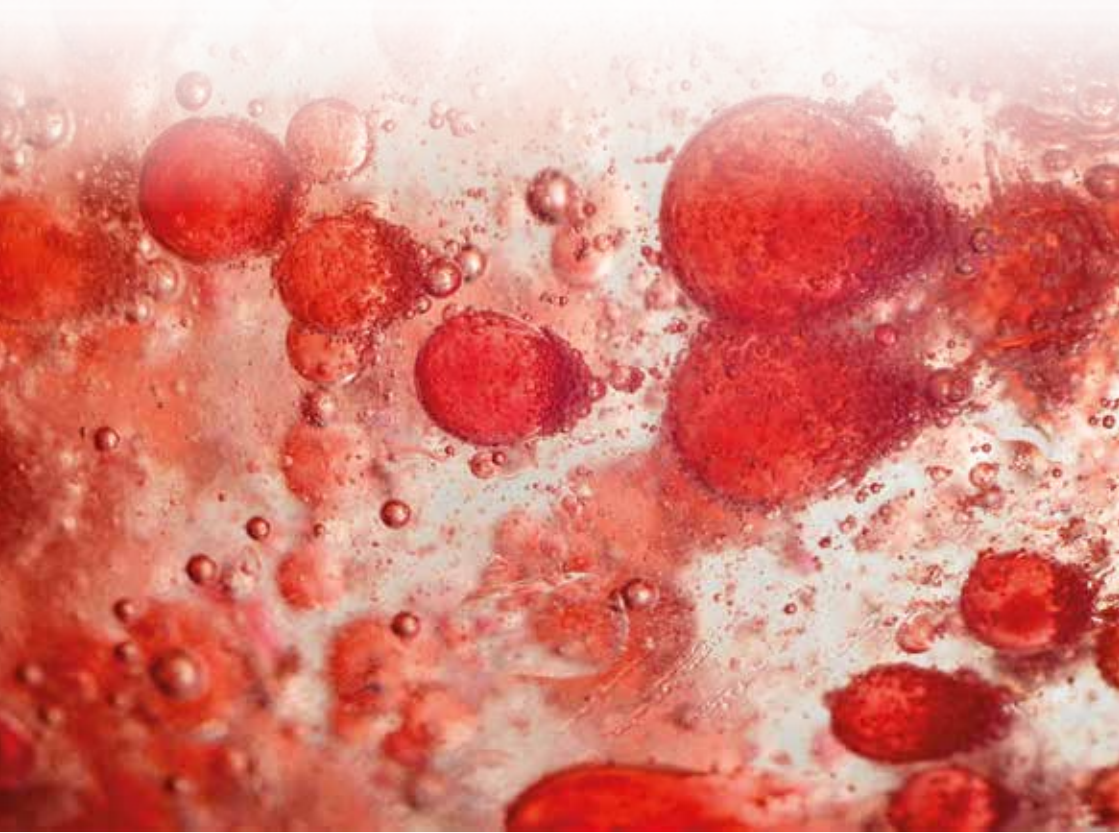
Document édité par l'AFDIAG • Mars 2021 • Directrice de la publication : B. Jolivet

Rédaction : Annick Guimezanes • Conception-réalisation : AFDIAG

Impression : SaxoPrint • Crédits photos : Shutterstock- 123RF • **Reproduction interdite**

sommaire

CHAPITRE 1	PRÉSENTATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	04
CHAPITRE 2	LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : ACTEURS ET FONCTIONNEMENT	10
CHAPITRE 3	RECONNAISSANCE DU SOI : TOLÉRANCE ET RUPTURE DE TOLÉRANCE	27
CHAPITRE 4	LES MALADIES AUTO-IMMUNES	38
ANNEXES		57
GLOSSAIRE		64
ABRÉVIATIONS		81
REMERCIEMENTS		82
L'AFDIAG		83



CHAPITRE 1

Présentation du système immunitaire

Les épidémies accompagnent l'humanité depuis longtemps, confirmées par des traces écrites remontant à l'Antiquité. Les témoins rapportent qu'après une épidémie, ceux qui ont survécu résistent à un nouveau passage de ces épidémies récurrentes. On soupçonne donc l'existence d'un système de défense de l'organisme, mais il faudra attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour mettre en évidence un système de protection contre des infections et les agressions causées par des agents extérieurs à l'organisme, comme les microbes, responsables des maladies infectieuses, le "non-soi"*.

Au XX^{ème} siècle, l'immunologie s'est séparée de la microbiologie et s'est attachée à décrire les acteurs et à comprendre le fonctionnement du système immunitaire* (SI) impliqué dans le maintien de l'intégrité de l'organisme, le "soi"*.

Les acteurs du système immunitaire sont nombreux et variés, et patrouillent dans tout l'organisme. Certains réagissent très rapidement aux modifications de l'environnement, d'autres sont longuement éduqués et reconnaissent très spécifiquement les antigènes* (Ag), qu'ils éliminent si nécessaire. Les différents partenaires agissent de façon coordonnée pour assurer le maintien de l'intégrité de l'organisme.

Le système immunitaire surveille l'écosystème que constitue l'individu, fait le ménage dans l'organisme pour nous débarrasser des déchets et des cellules* mortes, et surtout s'assure qu'aucun danger ne nous menace : ainsi notre "soi", mais aussi les aliments, les poussières communes que nous respirons ou les petits commensaux* qui vivent avec nous, sont normalement tolérés car ils ne sont pas identifiés comme des sources de danger : c'est ce qu'on appelle le "soi élargi". En cas de modification du soi induite par un virus ou une tumeur (appelé "soi altéré"), la machinerie immunitaire se met en marche et implique autant d'acteurs que nécessaire pour éradiquer le "danger". Puis suit normalement un retour au calme.

Cependant, le SI garde la "mémoire" de cet épisode, et lors d'une prochaine rencontre avec le même danger, il s'adaptera pour réagir plus vite, plus puissamment et avec de meilleurs outils.

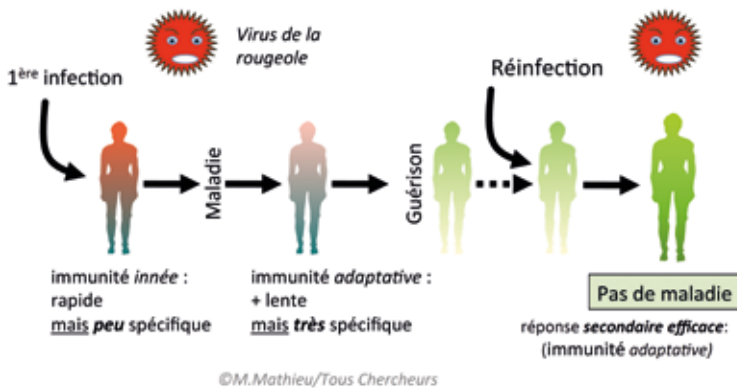


Fig. 1.1 : Le système immunitaire agit en 2 temps et garde la mémoire d'une infection.

Système immunitaire inné et système immunitaire adaptatif

Les vertébrés supérieurs, parmi lesquels les mammifères, ont deux systèmes de défense :

- un système inné, ancestral, dont la réponse à l'introduction d'éléments étrangers est très rapide, mais peu spécifique ;
- et un système adaptatif dont la réponse est spécifique et adaptée à l'antigène présenté.

Ces deux systèmes collaborent pour une réponse immunitaire efficace.

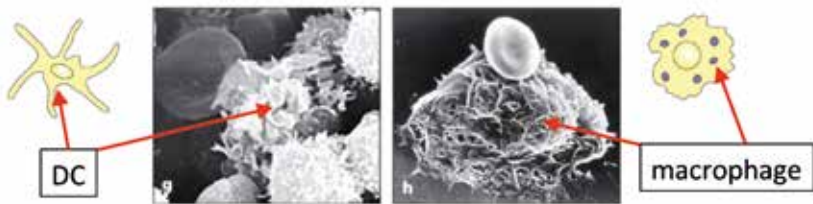
SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ

Ce système de protection ancestral existe chez tous les organismes vivants, des insectes aux mammifères, et même chez les végétaux !

Il y a des barrières physiques, des cellules spécialisées dans la reconnaissance de pathogènes*, qui répondent très rapidement, mais de façon peu spécifique, stéréotypée, aux intrus, et des facteurs solubles* qui favorisent l'élimination des pathogènes (*le complément* par exemple*).

Le corps est protégé des agressions extérieures par des **barrières externes et internes**, qui communiquent et se complètent. Des barrières physiques telles que la peau sont efficaces pour empêcher les poussières, la plupart des microbes et certains produits chimiques de pénétrer. Au niveau des muqueuses qui constituent des zones d'échanges et des portes d'entrée du monde extérieur, on rencontre en plus des liquides antiseptiques comme la salive ou le mucus intestinal.

Cette protection est particulièrement efficace au niveau de la sphère oropharyngée (*porte d'entrée des aliments et de l'air*) et la sphère génito-urinaire ainsi que dans l'intestin où un nombre astronomique de germes commensaux séjournent et se multiplient, assurant par compétition une barrière supplémentaire contre l'installation de micro-organismes pathogènes.



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} éd, © Garland, 2012

Fig.1.2: Deux cellules du système immunitaire inné : représentation schématique et cliché d'une cellule dendritique (DC) et d'un macrophage (*observation au microscope électronique à balayage*).

Dans la peau et les muqueuses, des cellules immunitaires résidentes, les cellules dendritiques* (DC) et les macrophages* (voir images page 6), assurent une surveillance et sont capables de détecter des pathogènes, de les fixer et de les ingérer (ce phénomène s'appelle la phagocytose*) afin de les détruire.

Cette phagocytose est souvent aidée par divers produits tels que le complément qui est un ensemble de protéines* capables de recouvrir les microbes* et d'activer les cellules phagocytaires*. Cette activation entraîne la sécrétion de divers messagers solubles qui ont la propriété d'attirer d'autres cellules, notamment des cellules immunitaires, en renfort.

Les cellules phagocytaires activées vont ensuite migrer vers des organes spécifiques, les ganglions, où va s'élaborer la réponse immunitaire adaptative (voir chapitre 2).

SYSTÈME IMMUNITAIRE ADAPTATIF

Le système immunitaire adaptatif est une spécialisation des organismes supérieurs (à partir des vertébrés) et complète efficacement la réponse innée.

La réponse immunitaire adaptative est spécifique et douée de mémoire. Lors de la première rencontre avec un antigène, une première réponse, que l'on appelle **réponse primaire** va prendre place et atteindre son pic au bout d'une dizaine de jours (voir courbe bleue, à gauche, graphe ci-dessous 1ère exposition).

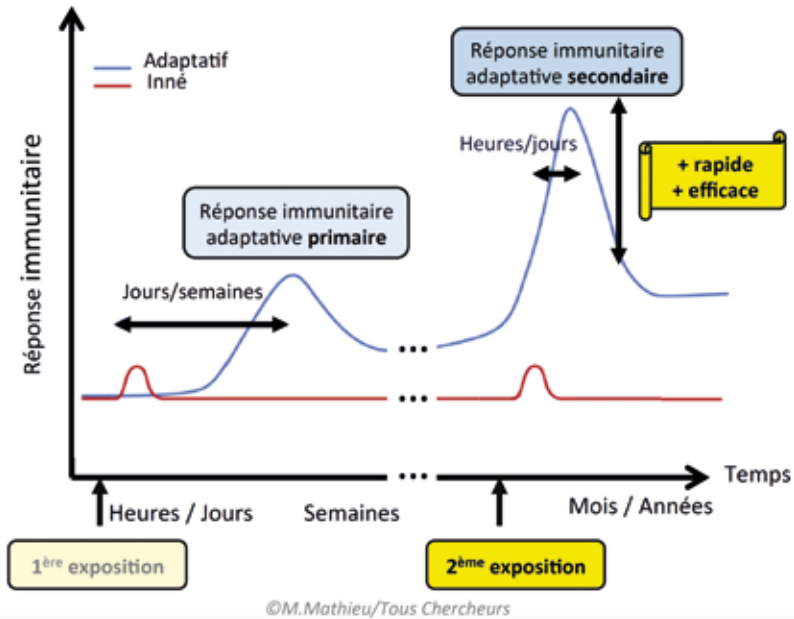


Fig. 1.3 : Évolution de la réponse immunitaire adaptative au cours du temps.

Si le **même Ag** est réintroduit plus tard, la **réponse, dite secondaire** (voir courbe bleue, à droite, 2^{ème} exposition) sera plus rapide, plus intense, et plus adaptée au pathogène. Cette réponse secondaire est l'expression de la **mémoire** du système immunitaire adaptatif. La réponse du SI inné (courbe rouge) est invariable, stéréotypée : elle est toujours rapide, mais n'évolue pas au cours des différentes rencontres d'un même Ag (comparer les courbes rouges à gauche et à droite du graphique).

C'est grâce à la mémoire du SI adaptatif que l'on est immunisé à vie contre certaines maladies développées dans l'enfance, comme la rougeole, la coqueluche, les oreillons... En cas de nouvelle rencontre, à l'âge adulte, avec le virus de la rougeole, la réponse du SI est tellement rapide et efficace que le virus est éliminé sans avoir le temps de se multiplier.

La mémoire du SI est mise à profit dans la vaccination* qui consiste à injecter une forme atténuée et non pathogène d'un microbe (*antigène microbien*) pour déclencher une réponse qui sera mémorisée par l'organisme. La personne vaccinée est immunisée et si elle rencontre le microbe, elle ne sera pas malade car son système immunitaire répondra rapidement.

Cependant, certaines infections ne confèrent qu'une immunité partielle, soit parce que le microbe évolue continuellement (*virus de la grippe, par exemple*), soit parce que le pathogène a développé des mécanismes d'échappement au SI (*c'est souvent le cas pour les parasites*).

> En résumé

Le système immunitaire des vertébrés s'appuie sur deux composantes qui se complètent : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée se met en place immédiatement, sa spécificité est limitée et invariante, et elle n'a pas de mémoire (*réponses identiques à des infections répétées*).

L'immunité adaptative nécessite une période de latence, elle est très spécifique de l'antigène et développe une mémoire qui lui permet de répondre plus vite et plus efficacement à des infections répétées par le même pathogène.

Quand le système immunitaire dysfonctionne

Des phénomènes comme l'allergie, l'immuno-déficience ou l'auto-immunité, résultent de dysfonctionnements du SI, résumés dans le tableau suivant, et sur lesquels nous reviendrons dans la suite de ce fascicule.

L'auto-immunité est une réaction agressive du système immunitaire adaptatif qui reconnaît le soi comme un antigène étranger.

L'allergie et l'hypersensibilité sont des réactions inappropriées et exagérées du système immunitaire adaptatif qui reconnaît des antigènes inoffensifs comme dangereux.

L'immunodéficience est une incapacité du système immunitaire à s'activer correctement en présence de pathogènes. Cette immunodéficience peut avoir une cause génétique (*déficit primaire du SI, comme dans le cas des "enfants-bulles"*) ou être secondaire à une infection (*syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA) due au virus VIH*) ou à une intoxication.

Dans ce fascicule nous décrivons le fonctionnement normal du SI et les dysfonctionnements conduisant aux réactions auto-immunes.

FONCTIONNEMENT NORMAL DU SI		
Antigène du soi	Antigène inoffensif (<i>aliment</i>) <i>Perçu comme soi</i>	Antigène offensif (<i>microbe</i>) <i>Non-soi</i>
Pas de réaction	Pas de réaction	Réaction
DYSFONCTIONNEMENT DU SI [PATHOLOGIES*]		
Antigène du soi	Antigène inoffensif (<i>aliment</i>)	Antigène offensif
Pas de réaction Réaction : <i>[Auto-immunité]</i>	Pas de réaction Réaction : <i>[Allergie, hypersensibilité]</i>	Réaction Réaction insuffisante : <i>[Immunodéficience]</i>

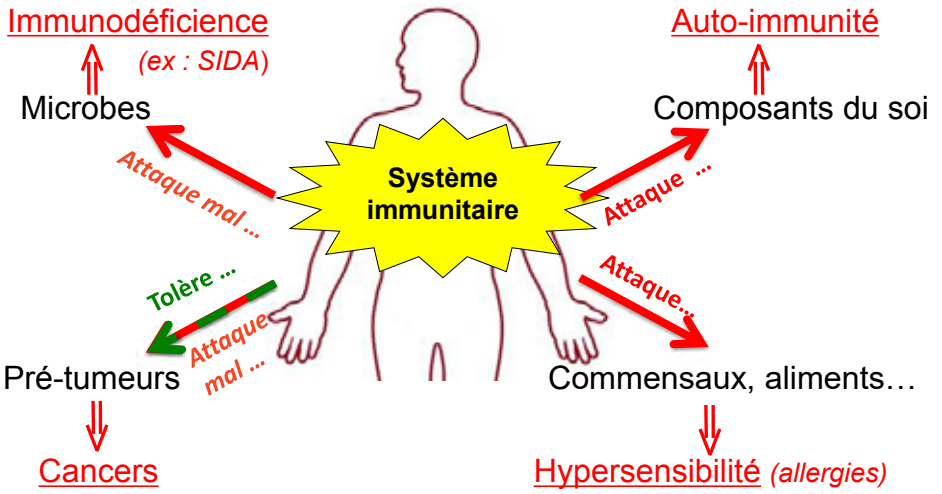
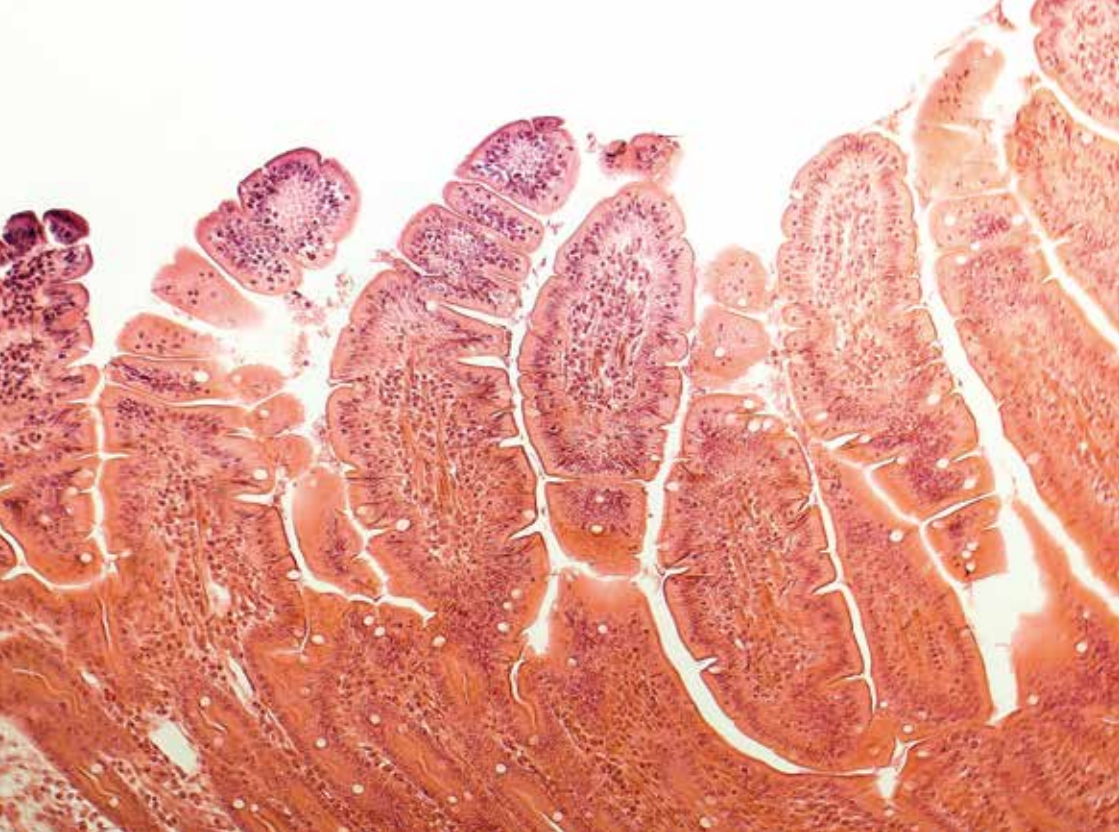


Fig. 1.4 : Dysfonctionnements possibles du système immunitaire.



CHAPITRE 2

Le système immunitaire : acteurs et fonctionnement

Nous sommes entourés par des millions de microbes* (*virus, bactéries, champignons*), extrêmement variés, pathogènes* ou inoffensifs, et dans la très grande majorité des cas, nous restons en bonne santé, tant que les microbes restent à l'extérieur...

Les premières barrières sont physiques (peau, muqueuses) et chimiques car la peau et les muqueuses sécrètent des peptides* antibactériens.

Mais, il arrive parfois que le microbe s'introduise dans l'organisme : lorsque l'on se coupe avec des instruments souillés, ou qu'un insecte, qui véhicule un microbe, nous pique ; lorsqu'on consomme un aliment avarié, ou que nous respirons de l'air contaminé par des virus du rhume ou de la grippe... Des microbes arrivent ainsi à franchir les barrières.

Les microbes vont alors induire une réaction de l'organisme (*réactions inflammatoire et immunitaire*) mettant en jeu de nombreux acteurs. La cascade d'évènements mise en jeu est abordée dans le paragraphe suivant.

L'organisme met en jeu 2 grands types de réactions échelonnées dans le temps :

- Immédiatement après l'infection, la première réponse correspond à l'immunité innée*. Cette réponse rapide est une réponse assez générale et peu spécifique vis-à-vis du microbe : la réponse du SI inné est stéréotypée et invariante.

Dans de nombreux cas, cette réponse est suffisamment efficace pour neutraliser et éliminer le microbe.

- Parallèlement à cette 1ère ligne de défense, les acteurs de l'immunité innée vont alerter les cellules* du SI adaptatif, qui vont développer des mécanismes de défense spécifiques du microbe en question. Cette 2ème phase de défense, appelée immunité adaptative*, est assurée par les lymphocytes B* et T*.

On a longtemps pensé que l'immunité innée et l'immunité adaptative étaient deux systèmes de défense indépendants et complémentaires. Les deux systèmes sont en fait interdépendants : les cellules dendritiques* et les macrophages*, cellules du SI inné, sont les cellules qui présentent les antigènes* (*Ag*) aux lymphocytes T, initiant la réponse adaptative, et certaines interleukines* secrétées par les lymphocytes agissent sur l'inflammation*.

Le système immunitaire inné existe chez tous les organismes vivants (*arbres, insectes, vertébrés*), et certains mécanismes moléculaires sont conservés à travers les espèces. Le prix Nobel de Physiologie et Médecine a honoré trois chercheurs en 2011 : Jules Hoffman et Bruce Beutler pour leur découverte des mécanismes d'activation* de l'immunité innée respectivement chez les insectes (*JH*) et les mammifères (*BB*), et Ralph Steinman pour sa découverte des cellules dendritiques et de leur rôle dans l'immunité adaptative.

Les acteurs du système immunitaire et la cascade d'évènements déclenchés par la reconnaissance des pathogènes seront présentés dans ce chapitre, avec le système immunitaire en action.

Organes lymphoïdes primaires et secondaires

LES ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES (*MOELLE OSSEUSE ET THYMUS*)

La **moelle osseuse** est le lieu de synthèse des cellules sanguines (*hématopoïèse**), et le lieu d'éducation des lymphocytes B.

- Hématopoïèse :

Les cellules immunitaires, comme toutes les cellules du sang, ont une durée de vie courte et sont donc constamment renouvelées dans la moelle osseuse. Celle-ci se trouve à l'intérieur des os (*particulièrement le sternum, l'os iliaque et la tête du fémur*). Dans la moelle, on trouve des cellules multipotentes (*cellules souches sanguines*) qui se multiplient, mais ont aussi la propriété de générer de nombreux types de cellules.

Ainsi ces cellules souches sont capables de se différencier en globules rouges (*appelés aussi hématies**), mais aussi en globules blancs et en plaquettes intervenant dans la coagulation. Cette production est continue, intense et s'adapte aux besoins de l'organisme grâce à un système de régulation comprenant des facteurs solubles de croissance et de stimulation.

Ne pas confondre : moelle osseuse, lieu de fabrication des cellules sanguines à l'intérieur des os, et moelle épinière, cordon nerveux abrité dans le canal rachidien formé par les vertèbres.

À partir des cellules souches multipotentes, différentes lignées cellulaires dérivent de précurseurs* plus spécialisés : précurseurs des globules rouges, des globules blancs, des plaquettes...

La lignée des cellules immunitaires (*globules blancs*), comporte deux types de précurseurs :

- la lignée myéloïde (*cadre orange de la fig. 2-1, p.13*) donne naissance aux cellules du système immunitaire inné : polynucléaires*, macrophages et cellules dendritiques, qui colonisent les différents tissus de l'organisme et patrouillent dans le sang. Ces cellules reconnaissent des motifs* particuliers aux pathogènes (*et absents des cellules de l'organisme*) ;
- la lignée lymphoïde (*partie droite de la fig. 2-1, p.13*) engendre les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes B (*LB**) et T (*LT**), responsables de la réponse immune spécifique des antigènes*. Ces lymphocytes sont éduqués dans la moelle osseuse (*pour les LB*) et dans le thymus (*pour les LT*) avant d'être opérationnels en périphérie. Les lymphocytes B produisent des anticorps* (*Ac*) et les lymphocytes T ont différentes fonctions (*auxiliaires, cytotoxiques*, régulateurs*), que nous détaillerons dans la suite du document.

Les cellules du SI inné qui sortent de la moelle sont prêtes à remplir leur fonction de surveillance : les polynucléaires (*ou granulocytes**) et monocytes* circulent dans le sang, les macrophages et cellules dendritiques colonisent les différents tissus de l'organisme (*peau, muqueuses*) ou patrouillent dans le sang pour assurer leur fonction de surveillance.

Les cellules du SI adaptatif sont des précurseurs des futurs lymphocytes T et B : ils ont besoin d'une étape d'éducation supplémentaire qui a lieu dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B, et dans le thymus pour les lymphocytes T.

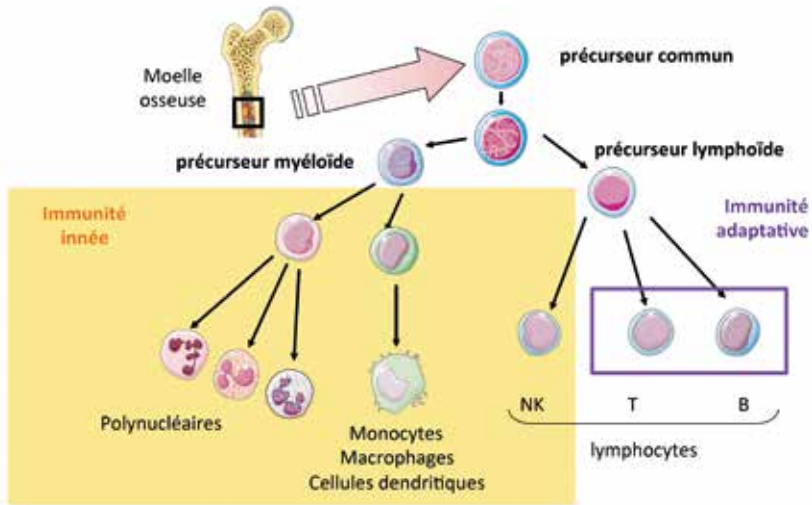
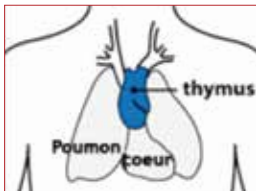


Fig. 2.1 : Hématopoïèse : à partir d'un précurseur commun, plusieurs lignées de cellules multipotentes donnent naissance aux cellules du SI inné (encart beige, à gauche de l'image) et aux lymphocytes du SI adaptatif, (partie droite du schéma, fond blanc).

- Éducation :

- Les précurseurs des lymphocytes B vont se multiplier dans la moelle osseuse, interagir avec de très nombreuses cellules de la moelle et y acquérir leur récepteur* spécifique de l'antigène (BCR^*). Ce récepteur sera ensuite sélectionné sur sa capacité à reconnaître le soi*, et les lymphocytes B quittant la moelle osseuse expriment un BCR capable de reconnaître un antigène étranger, en tolérant les antigènes du soi (voir chap. 3).
- Les précurseurs des lymphocytes T quittent la moelle osseuse et se dirigent vers le thymus, on les appelle alors thymocytes*. Ils vont se multiplier, interagir avec de très nombreuses cellules thymiques, exprimer des molécules propres aux lymphocytes T, et acquérir leur récepteur spécifique de l'antigène (TCR^*). Ce récepteur est ensuite sélectionné en deux étapes sur sa capacité à reconnaître le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH^*) et à ne pas réagir aux antigènes du soi présentés par le CMH (voir chap. 3).



Le thymus, situé à la base du cou, est l'organe où a lieu la maturation* des lymphocytes T. Il est volumineux chez les jeunes et sa taille diminue avec l'âge.

Pour l'anecdote : on mange des ris de veau (ou d'agneau) et pas de bœuf ou de mouton car il s'agit du thymus des jeunes animaux...

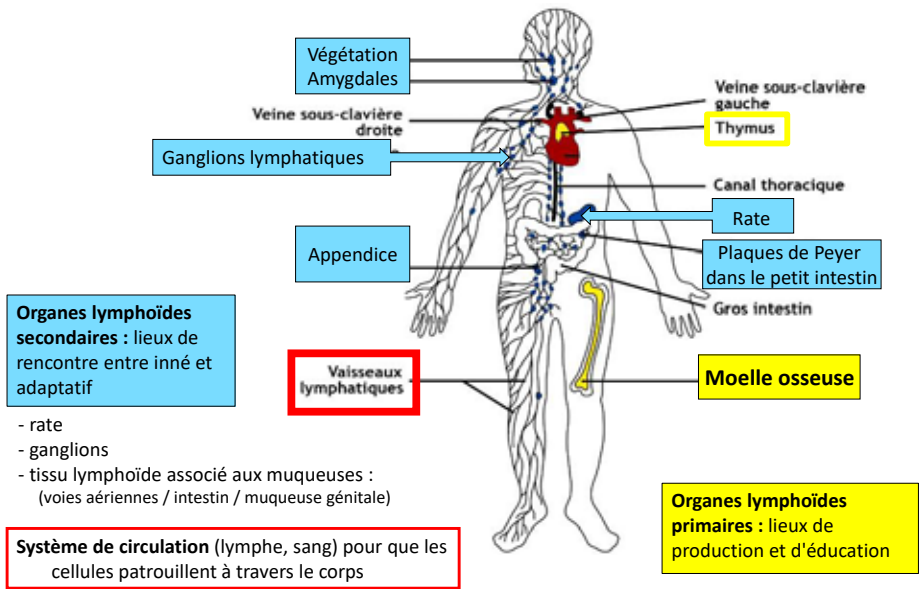
À la sortie de la moelle osseuse ou du thymus, les lymphocytes B et T "éduqués", qui ont acquis un récepteur capable de reconnaître spécifiquement un antigène donné, vont patrouiller à travers les différents organes lymphoïdes secondaires.

LES ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES

Les organes lymphoïdes secondaires sont principalement constitués de la rate, des ganglions lymphatiques et des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT*). Ces différents organes sont disséminés à travers tout l'organisme. Ce sont les lieux de rencontre et d'interaction entre les cellules du système inné et les lymphocytes du système adaptatif (voir plus loin, p.17).

LE RÉSEAU DE CIRCULATION

Un système lymphatique, d'organisation similaire au système vasculaire, draine les tissus. Il est constitué de vaisseaux lymphatiques organisés en réseau, dans lesquels circulent la lymphe et les cellules immunitaires, et présentant des "nœuds" appelés ganglions lymphatiques.



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} éd, © Garland, 2012

Fig. 2.2 : Organes lymphoïdes primaires et secondaires et réseau de circulation : en jaune, les organes lymphoïdes primaires, en bleu, les organes secondaires, et en rouge, le système de circulation.

Que se passe-t-il après l'entrée de microbes ?

Il existe un peu partout dans les tissus des cellules du SI inné dites "résidentes", des sentinelles qui sont les premières à être activées en cas d'intrusion d'un microbe dans le tissu (*qu'il s'agisse de la peau ou des muqueuses*) : la réponse doit être rapide pour neutraliser le microbe avant qu'il ne se propage.

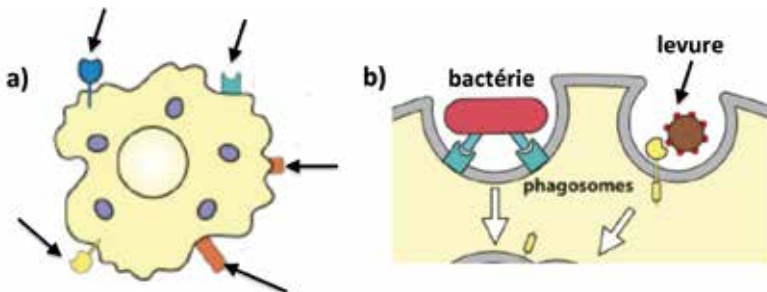
Au niveau du tissu attaqué, lorsque les cellules résidentes ont reconnu le microbe, elles déclenchent une série de réponses, notamment la sécrétion de messagers solubles, les cytokines*. Alors que des chemokines* attirent d'autres cellules en renfort vers le lieu infecté, des interleukines pro-inflammatoires contribuent à perméabiliser les petits vaisseaux pour faciliter le passage vers le tissu infecté des cellules circulant dans le sang (*neutrophiles**, *monocytes*) et venant en renfort pour combattre le microbe. Les macrophages sécrètent également des facteurs de croissance et d'autres protéines* servant à remodeler le tissu lésé. C'est la phase d'inflammation aiguë, première étape qui met en mouvement les cellules phagocytaires* qui présenteront ensuite les antigènes* au système immunitaire adaptatif.

L'activation du complément*, la sécrétion de composés toxiques sur le pathogène, concourent aussi à l'élimination des pathogènes. Tous ces mécanismes effecteurs* sont induits par l'activation des cellules "résidentes" qui est l'étape initiale de la réponse immune.

COMMENT LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ RECONNAISSENT-ELLES LES MICROBES ?

Les cellules du SI inné reconnaissent des éléments particuliers exprimés à la surface des pathogènes, appelés PAMP** : ce sont des motifs conservés, présents à la surface des pathogènes, mais pas sur les cellules de mammifères. Ces motifs sont reconnus par des récepteurs* appelés PRR**.

Ces motifs sont communs à plusieurs bactéries, d'autres caractérisent les virus. Les cellules du SI inné ont donc une spécificité de groupes de pathogènes, et pas une spécificité "individuelle" pour des microbes particuliers



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} éd. © Garland, 2012

Fig. 2.3 : Les macrophages et les DC expriment plusieurs types de PRR qui leur permettent :
a) de reconnaître de nombreux pathogènes et b) de les phagocyter avant de les digérer.

Il existe de nombreux PRR à la surface d'une même cellule et chaque récepteur est capable de fixer de nombreux ligands* porteurs d'un même motif, spécifiques de bactérie ou de virus. Ainsi avec un nombre restreint de récepteurs de spécificité large, chacun capable de reconnaître une classe de pathogènes, le monde microbien très varié peut être reconnu.

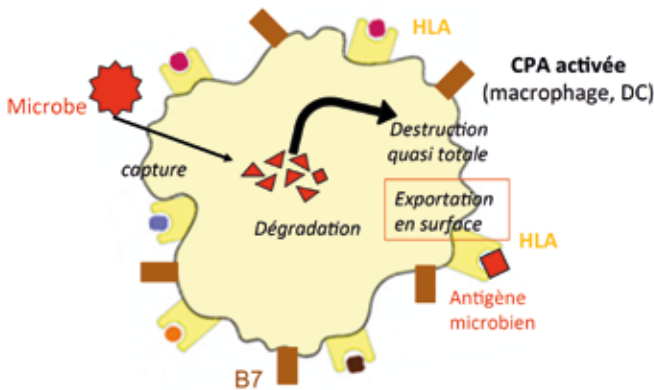
Un groupe de PRR appelés TLR (*Toll Like Récepteurs*) fait référence aux récepteurs Toll responsables de la réponse immune inflammatoire des insectes, découverts par Jules Hoffman (*cf encadré p.11*). Ces TLR reconnaissent des motifs particuliers de divers microbes bactériens ou viraux et leur activation induit la réponse inflammatoire : sécrétion d'interleukines (*IL*) dont l'IL1, le TNF, l'IL12, et de chemokines, qui participent à l'élimination des pathogènes (*fièvre, augmentation de la circulation sanguine vers le lieu d'infection...*).

La reconnaissance des motifs microbiens par les neutrophiles et les macrophages conduit à la phagocytose* et à la destruction des microbes.

Les microbes sont majoritairement détruits par les cellules du SI inné, principalement par les neutrophiles, qui les digèrent grâce à des substances acides contenues dans des petites vacuoles* dans leur cytoplasme.

QUE DEVIENT LE MICROBE INGÉRÉ PAR LES CELLULES DU SI INNÉ ?

Les macrophages et les DC, dégradent le microbe en fragments qui seront présentés à leur surface pour alerter les lymphocytes T, cellules du SI adaptatif. Les lymphocytes T ne "voient" que des fragments de microbes (*antigènes microbiens*) et pas le microbe entier, et ces fragments doivent être présentés à la surface des cellules, associés aux molécules du CMH, protéines appelées HLA* dans l'espèce humaine, exprimées à la surface des cellules du SI inné.



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} éd, © Garland, 2012

Fig. 2.4 : La CPA (macrophage ou DC) ayant phagocyté un microbe le dégrade et présente les antigènes microbiens à sa surface, associés à HLA : la CPA activée par le pathogène exprime des molécules de costimulation comme B7* et migre vers les ganglions lymphatiques pour présenter les Ag aux LT.

Les protéines HLA (*voir Annexe 2*) sont un ensemble de protéines extrêmement polymorphes, qui présentent une grande variété de peptides (*antigènes*) à la surface cellulaire : ces peptides proviennent des protéines cellulaires et renseignent sur l'état de cette cellule : au repos, activée, stressée... Lorsqu'une cellule est infectée, les peptides présentés sont bien différents : il y a aussi des antigènes microbiens, que les lymphocytes T voient comme étrangers !

MIGRATION DES CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES (CPA*) DANS LE GANGLION LYMPHATIQUE LE PLUS PROCHE ET PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE AUX LYMPHOCYTES T

Les DC qui ont pris en charge des antigènes microbiens migrent vers les tissus lymphoïdes (*ganglions, rate, MALT*) les plus proches de la zone infectée (*organes lymphoïdes secondaires**).

Pendant cette migration, les DC mûrissent et deviennent des CPA capables de stimuler les lymphocytes : elles perdent leur capacité de phagocytose, devenue inutile puisqu'elles ont déjà digéré le microbe pour lequel elles doivent donner l'alerte, et expriment des molécules d'activation et de stimulation des lymphocytes T comme B7 (*CD80**, *CD86**).

Des antigènes microbiens peuvent également voyager dans les vaisseaux lymphatiques et se retrouver dans des ganglions proches de la zone infectée où ils pourront être reconnus par les cellules du SI inné et par les cellules du SI adaptatif résidant dans les ganglions.

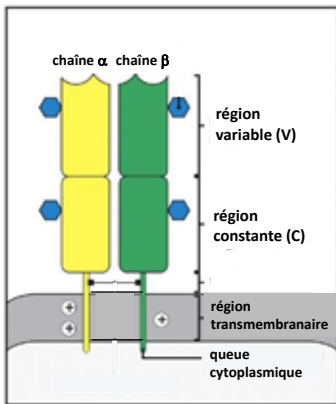
COMMENT LES CELLULES DU SI ADAPTATIF RECONNAISSENT-ELLES LEUR ANTIGÈNE ?

Les cellules du SI adaptatif "voient" les antigènes grâce à des récepteurs très spécifiques (*voir Annexe 1*).

LE LYMPHOCYTE T (LT) ET SON RÉCEPTEUR

Lorsque les lymphocytes T quittent le thymus, ils expriment leur récepteur pour l'antigène (*TCR*) qui reconnaîtra spécifiquement un antigène donné. Les lymphocytes T sont alors matures et fonctionnels.

- Un lymphocyte T exprime un seul type de récepteur, capable de reconnaître spécifiquement un peptide particulier associé à une molécule HLA. Un lymphocyte T exprime environ 20 000 TCR à sa surface, qui ont tous la même spécificité.
- Les TCR ne reconnaissent pas d'antigènes entiers isolés, ils reconnaissent toujours des fragments d'antigènes (*peptides*) associés aux molécules HLA.
- Contrairement aux récepteurs PRR invariants de l'immunité innée, les TCR sont différents d'un lymphocyte T à l'autre, et spécifiques d'antigènes particuliers. La très grande diversité des TCR assure au système immunitaire adaptatif une reconnaissance fine et adaptée aux nombreux antigènes pouvant lui être présentés. L'ensemble des TCR exprimés par tous les lymphocytes T constitue le répertoire T d'une personne pour la reconnaissance des antigènes.



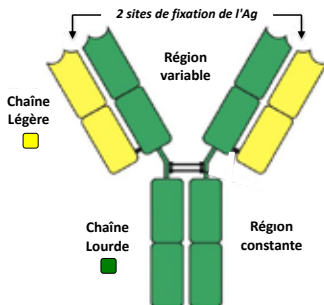
Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 2.5 :
Schéma du TCR : un TCR est formé de 2 chaînes protéiques associées appelées chaîne α et chaîne β , et il est ancré dans la membrane cellulaire (*région transmembranaire*). La région variable porte la spécificité pour l'antigène, et la reconnaissance déclenche une cascade de réactions qui entraîne l'activation du LT.

LE LYMPHOCYTE B (LB) ET SON RÉCEPTEUR

Les lymphocytes B expriment à leur surface un récepteur pour l'antigène appelé BCR, acquis dans la moelle osseuse pendant leur maturation. Ce BCR est une immunoglobuline* (*Ig*) à la structure caractéristique en Y, avec deux sites de fixations à l'antigène, et une partie constante.

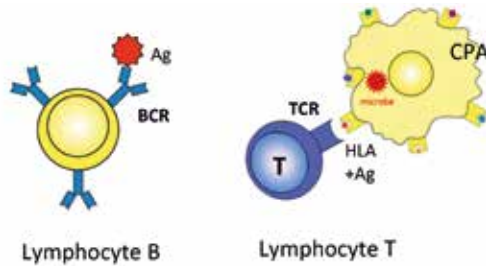
Le BCR existe aussi sous forme soluble, détaché de la membrane du lymphocyte B, on l'appelle alors anticorps. Un BCR, ou l'anticorps qui en dérive, reconnaît des antigènes isolés.



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 2.6 :
Schéma de la forme soluble du BCR (Ig) : l'Ig est formée de 2 chaînes protéiques associées, une chaîne lourde (*en vert*) et une chaîne légère (*en jaune*). Les bras de l'Y, la région variable, porte les sites de fixations à l'Ag. La queue du Y, est la région constante de l'Ig : elle porte la spécificité de classe de l'Ig et sa fonction (*voir Annexe 3*).

- un BCR peut reconnaître des protéines, des sucres (*glucides*), des graisses (*lipides*) ou des fragments d'ADN ;
- contrairement aux TCR, les BCR peuvent reconnaître des molécules entières, ou des fragments ;
- comme le lymphocyte T, le lymphocyte B exprime un seul type de BCR à sa surface, et les BCR de différents lymphocytes B reconnaissent des antigènes différents. L'ensemble des BCR exprimés par les lymphocytes B constitue le répertoire B pour la reconnaissance des antigènes (*voir Annexe 1*).



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 2.7 : Reconnaissance de l'Ag par le BCR et le TCR : le lymphocyte B reconnaît un Ag isolé, le lymphocyte T reconnaît un Ag associé à une molécule HLA à la surface d'une CPA.

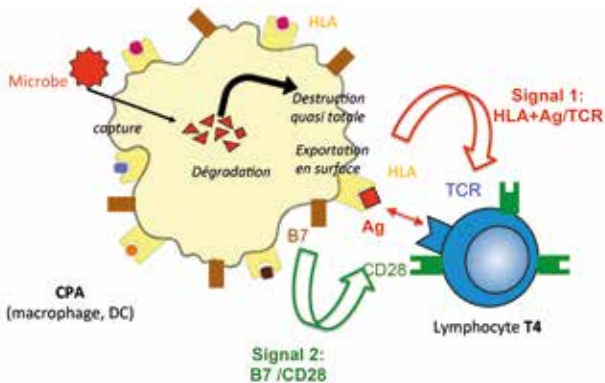
RÉACTION COOPÉRATIVE DANS LE GANGLION

ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T CD4⁺ (T4)*

Dans le ganglion lymphatique, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) interagissent avec les lymphocytes T CD4⁺ (T4) spécifiques des antigènes exposés à leur surface.

Les lymphocytes T reconnaissent un ensemble formé par l'association d'un peptide donné avec une molécule particulière du CMH (HLA). Le contact d'un TCR avec un complexe [HLA-peptide antigénique, ou HLA-Ag] ne suffit cependant pas à activer pleinement les lymphocytes T. Il faut un second signal, appelé costimulation, qui renseigne le lymphocyte T sur l'état d'activation de la CPA, et sur la nécessité de s'activer, ou pas.

Dans le cas des CPA que nous avons vues activées après avoir ingéré un pathogène (voir fig. 2-4), et qui migrent vers le ganglion, comment activeront-elles le lymphocyte T4 qui reconnaît le complexe HLA-Ag microbien qu'elles présentent ?



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 2.8 : La CPA activée après avoir ingéré un pathogène présente l'Ag aux LT4 dans le ganglion : le signal 1 est l'interaction entre TCR et le complexe HLA-Ag, le second signal étant donné par l'interaction entre CD28 et B7.

Un mécanisme de contrôle et de régulation de l'activation des lymphocytes T

Les CPA sont des cellules phagocytaires qui éliminent les pathogènes, mais également des cellules en fin de vie (*vieux globules rouges, cellules pré-tumorales...*). Cette activité de "ménage" n'a pas à activer le SI adaptatif, qui se doit de réagir aux agressions extérieures.

Les lymphocytes T reconnaissent un ensemble formé par l'association d'un peptide donné avec une molécule particulière du CMH (*HLA*), mais cette reconnaissance d'un complexe HLA-Ag par un TCR ne suffit pas à activer pleinement les lymphocytes T : il faut un autre signal qui renseigne le lymphocyte T sur l'état d'activation de la CPA, et donc sur la nécessité de s'activer, ou pas.

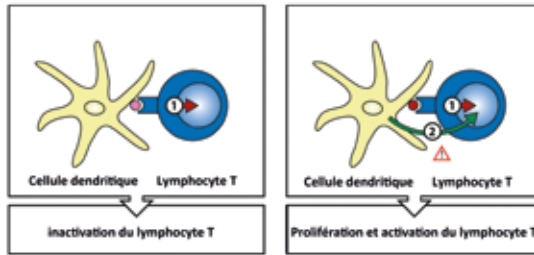
Ce second signal est donné par les CPA qui, lorsqu'elles ont reconnu un pathogène via leurs PRR et l'ont phagocyté, expriment alors de nouvelles molécules, ou sécrètent de nouvelles cytokines qui sont des signaux de costimulation pour les LT4.

Les CPA "de ménage" ne sont pas activées et ne présentent donc pas de molécules de costimulation, contrairement aux CPA ayant reconnu un pathogène via le PRR.

Ce mécanisme à deux signaux permet une régulation de la réponse des lymphocytes T :

- un seul signal par la reconnaissance d'un Ag (*TCR*) = pas de réponse parce que "pas de danger";
- deux signaux : reconnaissance Ag (*TCR*) ET costimulation = réponse puisque « danger ».

Le second signal peut être l'interaction entre un récepteur sur le lymphocyte T et un ligand exprimé par la DC activée (*comme B7 et CD28*) ou un signal soluble, une cytokine sécrétée par la CPA et qui stimule le lymphocyte T exprimant le récepteur de cette cytokine (*IL-6, IL-12, IL-23 ou TGF-β par exemple*). Les LT secrètent également des interleukines qui stimulent les DC en retour, cette stimulation mutuelle permettant une activation optimale.



Adapté de *Janeway's Immunobiology*, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 2.9 : Régulation de l'activation des lymphocytes T4 par la cellule dendritique (CPA) : la seule présentation de l'antigène (*signal 1*) conduit à l'inactivation du lymphocyte T, alors que la présentation de l'Ag accompagnée d'un second signal (*costimulation ou "danger"*) induit son activation.

Les lymphocytes T pleinement activés se multiplient à l'identique, formant une population clonale qui répond à l'antigène.

Les lymphocytes T4 activés sécrètent également des messagers solubles, des cytokines qui amplifient la réponse adaptative. Ils interagissent avec les lymphocytes T CD8+ (T8) - ayant reconnu l'Ag par leur TCR - pour leur permettre de se différencier en lymphocytes tueurs (CTL), et avec les lymphocytes B - qui eux aussi ont reconnu l'Ag par leur BCR - pour induire la production d'Ac.

ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T8 ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

Les lymphocytes T4 activés interagissent avec les lymphocytes T8 et les lymphocytes B qui deviendront les effecteurs* de la réponse immune dirigée contre l'antigène d'origine au lieu d'infection.

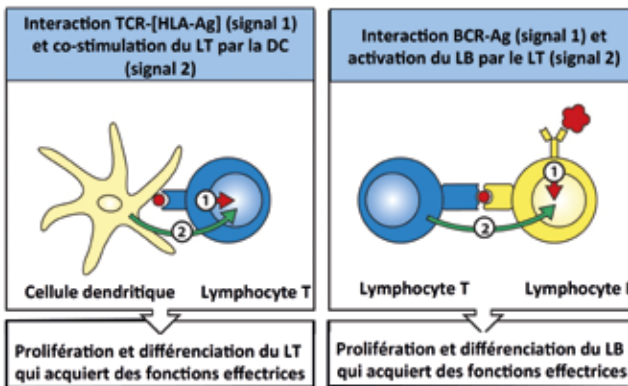
• Activation des lymphocytes T8

Comme nous l'avons vu précédemment pour l'interaction CPA-T4, le lymphocyte T8 est activé et se différencie en CTL effecteur s'il reçoit un double signal : la reconnaissance de l'antigène via son TCR et le signal d'activation donné par le lymphocyte T4, par contact direct et par plusieurs cytokines comme l'IL-2 et l'IFN- γ . Le lymphocyte T8 activé se multiplie à l'identique et se différencie en une population clonale de CTL T8, exprimant tous le même TCR.

• Activation des lymphocytes B

Certains antigènes très particuliers (*des glucides montrant des éléments très répétitifs*), peuvent stimuler directement un lymphocyte B, qui produira alors des Ac de type IgM.

En dehors de ce cas particulier, les lymphocytes B dont le BCR reconnaît un Ag particulier (*signal 1*) ont besoin d'un deuxième signal (*costimulation*) qui est apporté par les lymphocytes T4 activés qui ont également reconnu l'Ag. Cette costimulation peut résulter du contact entre lymphocytes T et B, et/ou par des cytokines sécrétées par les lymphocytes T activés.



Adapté de Janeway's immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 2.10 : Deux signaux sont requis pour activer les LT et les LB : une DC active un LT4 en lui présentant l'Ag en présence d'un signal 2, et le LT4 fournit le second signal qui permet l'activation du LB qui a reconnu son Ag (voir le détail du signal 2 en Fig-2.11).

L'activation des lymphocytes B ayant reçu les deux signaux (*TCR et costimulation*) conduit à leur prolifération clonale et leur différenciation en plasmocytes* qui sécrètent la forme soluble du BCR, un anticorps* de même spécificité que le BCR.

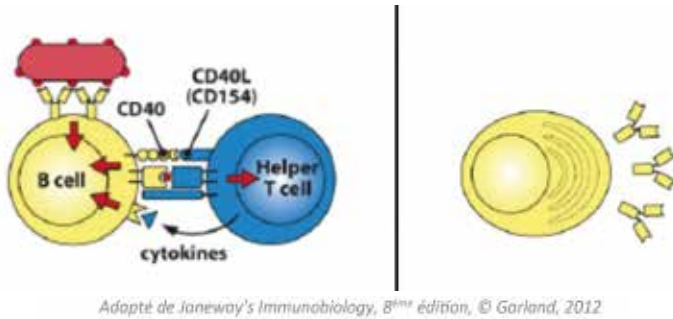


Fig. 2.11 : Différenciation du LB en plasmocyte : la reconnaissance de l'Ag par le BCR en présence de costimulation par le LT4 entraîne l'activation du LB et sa différenciation en plasmocyte, la cellule qui produit les Ac de même spécificité que le BCR.

ARRIVÉE DES LT ACTIVÉS ET DES ANTICORPS SUR LE SITE DE L'INFECTION

Après leur différenciation en effecteurs cytotoxiques, les CTL quittent le ganglion et migrent vers le lieu de l'infection.

Les lymphocytes B restent dans les organes lymphoïdes, mais les Ac sont véhiculés par le sang jusqu'au foyer infectieux pour assurer leurs fonctions effectrices.

Une partie des lymphocytes B et T activés se différencient en lymphocytes "mémoire", qui répondront beaucoup plus rapidement et plus efficacement lors d'une nouvelle rencontre avec le même Ag.

Le schéma suivant récapitule les étapes de la réponse immunitaire à un pathogène :

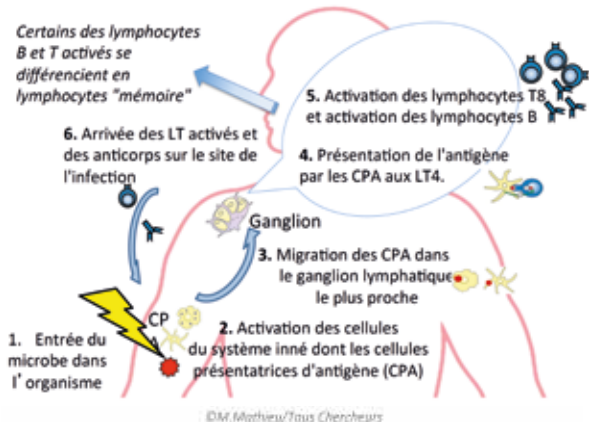


Fig. 2.12 : Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire suite à l'entrée d'un microbe.

ORIENTATION VERS DES EFFECTEURS ADAPTÉS AU PATHOGENÈ

Suivant le type d'Ag présenté par la CPA, qui dépend du microbe phagocyté, le lymphocyte T4 activé ("chef d'orchestre") reçoit des informations qui lui permettent d'orienter la réponse adaptative vers une réponse humorale (*anticorps*) ou cellulaire (*lymphocytes CTL T8*).

Ce contrôle assure la mise en place d'effecteurs appropriés au type de pathogène : dans le cas des pathogènes extra-cellulaires (*bactéries, champignons, etc.*), une réponse Ac sera protectrice, alors que dans le cas de pathogènes intra-cellulaires, les effecteurs cytotoxiques seront nécessaires pour éliminer les cellules infectées.

En fonction des cellules présentatrices et de la nature du pathogène, le système immunitaire privilégie certaines voies de réponse, et la réponse finale dépend des différents acteurs : les CPA, les lymphocytes effecteurs T ou B et un ensemble de cytokines qui orientent la réponse.

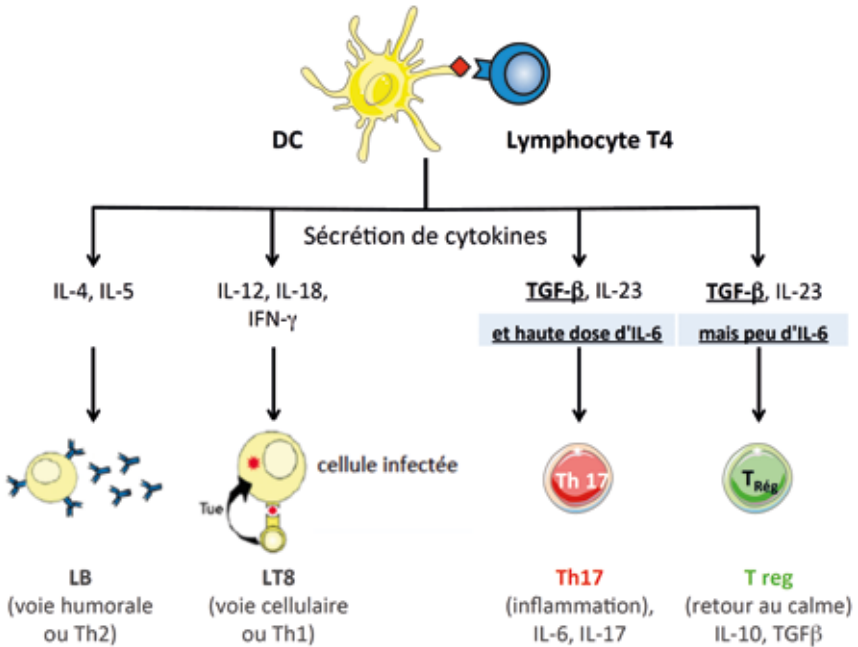


Fig. 2.13 : Un équilibre bien orchestré : le lymphocyte T4 oriente la réponse immunitaire en fonction des signaux reçus de la CPA et grâce aux cytokines sécrétées, qui dépendent du pathogène phagocyté. Partie gauche de la figure : l'interaction entre la CPA et le LT4 conduit à l'activation préférentielle des LB avec production d'Ac, ou de LT8 cytotoxiques selon que le microbe est extra ou intracellulaire. Partie droite de la figure : dans le même temps, d'autres interleukines permettent la différenciation de lymphocytes Th17 ou de Treg qui régulent la réponse immunitaire au lieu de l'infection.

ÉLIMINATION DU PATHOGÈNE : VERS UN RETOUR AU CALME

Lorsque les effecteurs sont tous opérationnels et arrivés sur le lieu de l'infection, les lymphocytes T8 activés tuent les cellules infectées, et les Ac spécifiques du pathogène concourent à son élimination.

L'élimination des pathogènes par les cellules du SI inné (*polynucléaires, macrophages*) et les LT cytotoxiques, entraîne l'arrêt de la stimulation des LT et la disparition de la majorité des LT présents. L'absence de pathogènes entraîne également l'arrêt des signaux d'inflammation, au profit de signaux de régulation qui permettent un retour au calme. Cette étape est nécessaire pour la réparation des tissus lésés.

La plupart des cellules effectrices va mourir, mais un petit nombre se transforme en cellules "mémoire" circulantes. Elles permettront une réponse rapide et plus efficace lors d'une prochaine rencontre avec le même pathogène. C'est la grande supériorité de la réponse du SI adaptatif : si la plupart des cellules effectrices a disparu après la disparition des pathogènes, les lymphocytes mémoire, qui persistent très longtemps, permettront une réponse rapide et plus intense lors d'une seconde rencontre avec le même Ag (*voir fig.1-3 au chap.1*).

La réponse mémoire est plus rapide, elle est aussi qualitativement différente, avec des effecteurs T plus sensibles à la stimulation antigénique (*besoin de moins d'Ag pour une même réponse*) et des Ac de meilleure qualité, car des mécanismes moléculaires modifient les Ac dirigés contre un Ag donné et chaque nouvelle stimulation sélectionne des Ac de meilleure affinité.

Zoom sur les cytokines : qui sont-elles et quel est leur rôle ?

Les cytokines (*du grec "cyto" = cellule et "kinos" = mouvement*) jouent un rôle fondamental dans la réponse immunitaire. Ce sont des petites protéines, des facteurs solubles* qui peuvent agir sur les cellules qui les ont produites, ou sur des cellules proches ou à distance. On peut les considérer comme les hormones du système immunitaire.

Elles sont produites par les cellules du SI inné et du SI adaptatif, et ont pour fonction d'attirer d'autres cellules (*chemokines*), de favoriser la multiplication cellulaire (*facteurs de croissance*), d'activer d'autres cellules ou d'induire leur différenciation en effecteurs cytotoxiques, ou en cellules productrices de cytokines... Certaines cytokines ont des effets inhibiteurs sur la fonction de cellules (*inhibition d'un lymphocyte activé pour permettre le retour au calme*) ou sur d'autres cytokines.

Les cytokines sont produites par les cellules en réponse à une stimulation externe (*par exemple la présence d'un microbe*) et agissent en se fixant à leur récepteur sur une cellule cible.

Les interleukines sont les cytokines produites par, et agissant sur, les leucocytes*.

Historiquement, à leur découverte, leur nom reflétait la fonction qu'on venait d'identifier, par exemple : facteur de croissance des LT (*TCGF pour T cell growth factor*), ou facteur facilitant la croissance des tumeurs (*TGF pour transforming growth factor*), ou son opposé un facteur détruisant les tumeurs (*TNF pour tumour necrosing factor*)... Au fur et à mesure qu'on découvrait de plus en plus d'interleukines et de nouvelles fonctions, cette nomenclature devenait compliquée et on est passé à l'abréviation IL (*pour InterLeukine*), suivi d'un numéro : IL-1, IL-6, IL-12... Quelques noms historiques sont cependant restés (*TNF- α* , *TGF- β* , *IFN*) rappelant la fonction initialement décrite !

Quelques cytokines de l'immunité innée

Elles sont principalement produites par les CPA (*macrophages et DC*) :

- le TNF- α , acteur majeur de l'inflammation initiale, active le recrutement de cellules sur le lieu de l'infection et augmente le drainage vers les ganglions, ce qui favorise la migration des CPA et la mise en route de l'immunité adaptative. Le TNF est également impliqué dans plusieurs maladies auto-immunes, lorsque sa sécrétion persiste ;
- l'IL-1, produite par les macrophages, active les macrophages et les lymphocytes T et B ;
- l'IL-6, produite par les macrophages (*et les LT !*) stimule la croissance et la différenciation des lymphocytes T et B ;
- l'IL-12, produite par les macrophages et les DC, activent les cellules NK (*Natural Killer*) et favorisent la différenciation des LT4 en lymphocytes Th1.

Quelques cytokines de l'immunité adaptative

Elles sont très majoritairement produites par les LT :

- l'IL-2 (*ancien TCGF*), produit par les LT est un facteur majeur de croissance des LT ;
- l'IFN- γ produit par les lymphocytes T4 et T8 active les macrophages et augmente l'expression de HLA à la surface des CPA, ce qui améliore la présentation de l'Ag aux LT et la reconnaissance des cellules infectées ;
- l'IL-4 oriente la différenciation des T4 en lymphocytes Th2, ce qui favorise la production d'Ac par les LB. L'IL-4 active également les LB ;
- Parmi les interleukines régulatrices, l'IL-10, produite par les lymphocytes Treg favorise le retour au calme en inhibant fortement les fonctions du macrophage, alors que l'IL-17 est pro-inflammatoire.

Les cytokines régulent la réponse immunitaire et son efficacité. Certaines interleukines sont produites aussi bien par les macrophages et les DC que par les lymphocytes : cela permet une amplification de la réponse immune, mais aussi un contrôle multiple de leur production.

> En conclusion

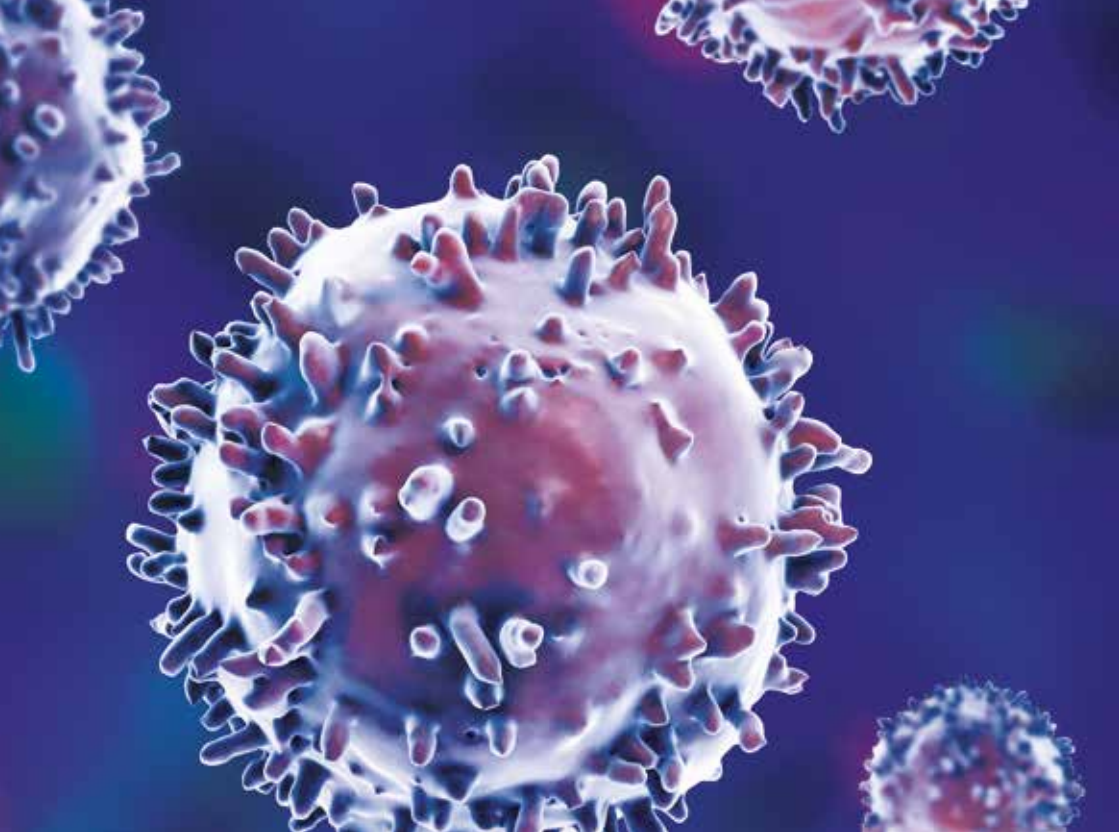
L'immunité innée est la première ligne de réponse, induisant une réponse inflammatoire aigüe. Cette inflammation aigüe, coordonnée avec la réponse immunitaire innée, induit l'activation du SI adaptatif (*lymphocytes*).

Au niveau du ganglion, le lymphocyte T4 oriente la réponse immunitaire en fonction des signaux reçus de la CPA et grâce aux cytokines secrétées, vers les lymphocytes effecteurs appropriés (*CTL ou LB producteurs d'Ac*) en fonction de la nature du pathogène.

L'équilibre entre réponse humorale, réponse cellulaire, inflammation ou retour au calme est orchestré par la CPA, le lymphocyte T4 et les cytokines secrétées.

Après l'élimination du pathogène, la majorité des lymphocytes effecteurs est éliminée, mais des lymphocytes "mémoire" persistent et gardent la trace de la première rencontre avec le pathogène. Un second contact avec le même Ag induira une réponse rapide et plus efficace contre cet Ag.

- En situation physiologique normale, l'inflammation aigüe est transitoire et contrôlée, permettant le retour au calme et la réparation des tissus lésés.
- Une mauvaise orientation / régulation de la réponse adaptative, peut conduire à une inflammation chronique favorable au développement de maladies auto-immunes.



CHAPITRE 3

Reconnaissance du soi : tolérance et rupture de tolérance

La fonction du système immunitaire (SI) est d'assurer l'intégrité de l'organisme : il est capable de répondre à une grande variété de pathogènes* sans réagir aux constituants de l'organisme, le soi*. Cette absence de réponse aux antigènes (Ag) du soi est appelée tolérance* immunitaire. Elle résulte d'une "éducation" des lymphocytes B* et T* au cours de leur maturation* respectivement dans la moelle osseuse et le thymus.

Au début du 20^{ème} siècle, le microbiologiste allemand Paul Ehrlich, a théorisé l'établissement de cette tolérance, et postulé que le système immunitaire avait la capacité de rejeter les substances étrangères tout en laissant intactes les structures de l'organisme. Il est aussi le premier à avoir proposé qu'un détournement du système immunitaire pourrait aboutir à une autodestruction de l'organisme (c'est ce que l'on observe dans les maladies auto-immunes).

Problématique de départ :

Comment le système immunitaire maintient-il l'intégrité de l'organisme en éliminant les pathogènes sans atteinte des constituants de l'organisme ?

Il existe des mécanismes empêchant le déclenchement de réactions immunitaires contre les Ag du soi et dans ce chapitre, nous décrirons :

- l'établissement de la tolérance immunitaire ;
- la régulation de cette tolérance ;
- et les mécanismes permettant au système immunitaire de distinguer les Ag du soi des Ag étrangers (*non-soi**) généralement microbiens, mais également tumoraux.

Tolérance centrale :

COMMENT LES LYMPHOCYTES* SONT ÉDUQUÉS PENDANT LEUR MATURATION DANS LES ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES* (MOELLE OSSEUSE ET THYMUS) ?

Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire ! Nous avons vu dans le chapitre 2 que les cellules* qui vont donner les lymphocytes B et T, sont fabriquées dans la moelle osseuse. Les lymphocytes B restent dans la moelle pour y réaliser leur "éducation" et leur maturation, alors que les précurseurs* des lymphocytes T la quittent et colonisent le thymus où ils se multiplient et sont éduqués pendant leur maturation.

COMMENT SONT ÉDUQUÉS LES LYMPHOCYTES T AU COURS DE LEUR MATURATION THYMIQUE ?

Les précurseurs des lymphocytes T quittent la moelle osseuse et colonisent le thymus, où ils se multiplient intensément. C'est au stade de thymocytes* que les futurs lymphocytes T vont acquérir leur récepteur* pour l'antigène (*TCR**). Les thymocytes vont également acquérir de façon ordonnée et régulée les co-récepteurs CD4* (*spécifiques des lymphocytes T CD4* ou T4, reconnaissant les molécules HLA de classe II*) et CD8* (*spécifiques des lymphocytes T CD8* ou T8, reconnaissant les molécules HLA de classe I*). Ces co-récepteurs stabilisent l'interaction entre le TCR et le complexe HLA-peptide* lorsque les CPA* présentent l'Ag aux lymphocytes T, et sont impliqués dans la signalisation cellulaire initiée par la reconnaissance de l'Ag par le TCR (*signal 1, voir chapitre 2 p.19*). Les thymocytes acquièrent aussi des récepteurs indiquant leur

maturation et leur évolution vers un lymphocyte T mature, qui va quitter le thymus et migrer vers la périphérie (*ganglions et circulation*).

L'acquisition du TCR résulte d'un processus unique aux lymphocytes qui met en jeu des réarrangements de gènes* inactifs dans les autres cellules de l'organisme (*Annexe 1*).

Les TCR sont générés au hasard, en absence de toute stimulation antigénique, ce qui permet une très grande diversité de reconnaissance. À ce stade, les TCR reconnaissent une multitude d'Ag, à la fois propres à l'individu et étrangers.

L'éducation des thymocytes à reconnaître et distinguer les éléments du soi et du non-soi, passe par deux étapes de sélection* basées sur la reconnaissance des complexes HLA-peptide à la surface des cellules épithéliales thymiques (*Fig. 3-1*).

1- La sélection positive : tout au long de leur vie, les lymphocytes T reconnaissent leur Ag à condition qu'il soit "présenté" par des molécules du soi, les protéines* du CMH•. Il faut donc que les lymphocytes soient capables de reconnaître ce contexte du soi comme cadre de présentation de leur Ag : ceux qui sont incapables de reconnaître HLA, non fonctionnels, ne recevront pas le signal de survie nécessaire à la poursuite de leur développement dans le thymus, et mourront. Plus de 90 % des lymphocytes passant dans le thymus meurent lors de cette étape de sélection.

2- La sélection négative : les thymocytes sélectionnés pour leur reconnaissance de HLA continuent leur maturation dans le thymus et rencontrent d'autres cellules exprimant de nombreux Ag du soi associés aux molécules HLA. Les lymphocytes T, dont le TCR reconnaît fortement des complexes HLA-peptides du soi, sont éliminés. C'est cette étape qui permet l'élimination précoce des lymphocytes auto-réactifs* ; un dérèglement de cette étape peut être la cause de maladies auto-immunes*. Seuls les lymphocytes qui reconnaissent les complexes HLA-peptide du soi avec une faible affinité* survivent et migrent vers la périphérie, ils représentent environ 3 % des thymocytes initiaux.

3- Quelques thymocytes CD4* reconnaissant des molécules HLA du soi avec une affinité proche du seuil d'élimination sont sauvegardés et se différencient en lymphocytes Treg naturels (*nTreg*) dans le thymus : ils sont sélectionnés pour inhiber les clones de LT qui auraient échappé à la sélection négative.

Les Treg expriment le gène FoxP3 dont l'absence chez certains individus cause une réaction d'auto-immunité massive appelée IPEX.

Nous avons vu précédemment (*fig 2-13*) que des lymphocytes CD4 se différencient en LTreg pour le retour au calme en fin de réponse immune. Ces Treg induits ont la même fonction que les nTreg, à savoir "calmer le jeu", mais à des étapes différentes, puisque les nTreg surveillent l'auto-immunité en absence de stimulation antigénique.

Les 3 % de lymphocytes T qui migrent en périphérie, ne reconnaissent pas (ou peu) les complexes HLA-Ag du soi, mais sont prêts à reconnaître les complexes HLA-Ag étrangers.

La sélection des lymphocytes se fait sur l'ensemble des peptides* du soi exprimés par les cellules stromales* et épithéliales du thymus. Seule une partie des protéines de l'organisme sont exprimées par les cellules thymiques, et l'absence d'une protéine dans le

thymus pourrait conduire au maintien de lymphocytes auto-réactifs reconnaissant cette protéine en périphérie.

Pour pallier ce manque, il existe un mécanisme de régulation, appelé AIRE (*Auto-Immune REgulator*), qui fait exprimer aux cellules épithéliales thymiques des peptides représentant la diversité du soi. L'absence de cette régulation conduit à une pathologie* auto-immune rare et massive appelée APECED.

C'est l'étude génétique de la maladie APECED qui a permis d'identifier AIRE. Des modèles animaux ont ensuite permis d'en préciser les mécanismes de régulation.

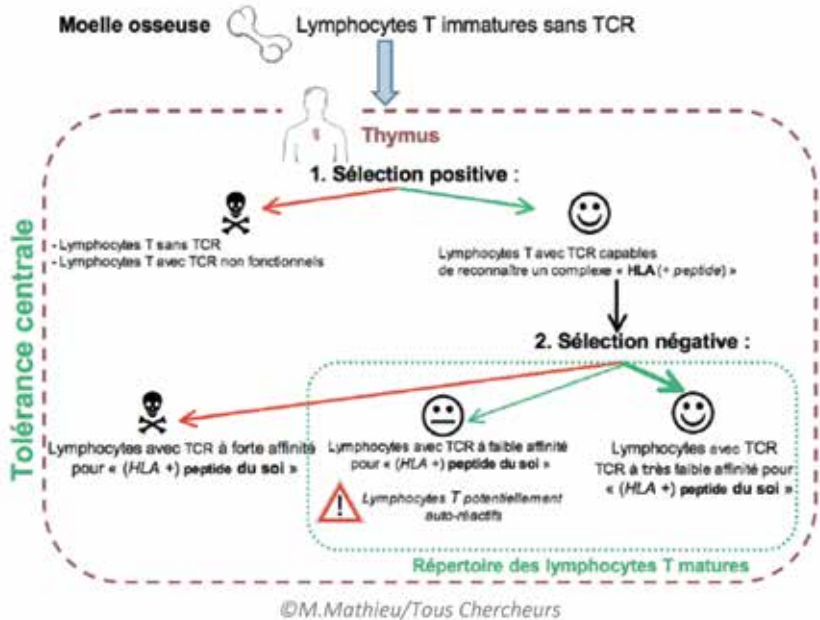


Fig. 3.1 : Tolérance centrale :
schéma récapitulatif de l'éducation thymique des lymphocytes T.

Les lymphocytes sélectionnés qui quittent le thymus sont appelés T matures et partent en périphérie. Ils se divisent en deux grands groupes :

- les lymphocytes T qui expriment CD4 à leur surface (*lymphocyte T4*), reconnaissent des peptides associés aux molécules HLA de classe II (*HLA-DP, -DQ, -DR*) et ont une fonction de "chef d'orchestre" de la réponse immunitaire ;
- les lymphocytes T qui expriment CD8 (*lymphocyte T8*), reconnaissent des peptides associés aux molécules HLA de classe I (*HLA-A, -B, -C*) et ont une fonction cytotoxique* (*éliminent les cellules infectées ou tumorales*).

L'intérêt de cette sélection centrale est d'éliminer les lymphocytes auto-réactifs les plus "dangereux" car réagissant fortement à des protéines produites par notre organisme.

Il ne faut cependant pas oublier que seuls les lymphocytes qui reconnaissent fortement les complexes HLA-peptide du soi sont éliminés. Parmi les lymphocytes T sélectionnés, qui forment le répertoire des lymphocytes T circulants, beaucoup reconnaissent très faiblement les complexes HLA-peptide du soi, mais certains reconnaissent ces complexes avec une faible affinité. Cette sélection "partielle" permet d'augmenter le nombre de lymphocytes circulants capables de reconnaître des Ag étrangers présentés par HLA, mais nécessite des mécanismes de régulation périphérique que nous décrirons plus loin.

COMMENT SONT ÉDUQUÉS LES LYMPHOCYTES B AU COURS DE LEUR MATURATION DANS LA MOELLE OSSEUSE ?

Dans la moelle osseuse, les précurseurs* de lymphocytes B acquièrent leur BCR⁺, qui résulte de réarrangements des gènes des immunoglobulines* (*Ig*⁺) activés spécifiquement dans les cellules lymphoïdes (voir Annexe 1). Comme les TCR, les BCR sont générés au hasard, ce qui permet une très grande diversité de reconnaissance des Ag.

- Le réarrangement des BCR a lieu en absence d'Ag, mais dépend d'interactions des précurseurs B avec les cellules stromales de la moelle osseuse. Cette étape conduit séquentiellement à des lymphocytes B immatures qui expriment à leur surface une immunoglobuline IgM qui peut interagir avec les Ag de son environnement (*Ag du soi*).
- Les lymphocytes B immatures dont l'IgM de surface reconnaît fortement les Ag du soi sont inactivés ou meurent, et cette sélection négative élimine la majorité des lymphocytes B auto-réactifs*.
- Les lymphocytes B immatures survivants qui gagnent la périphérie continuent leur maturation et expriment en surface des IgD et IgM. Ils expriment un BCR capable de reconnaître un antigène étrangers en tolérant les antigènes du soi, et peuvent être activés dans les organes lymphoïdes périphériques* après leur rencontre avec leur Ag spécifique. Les lymphocytes B activés prolifèrent et se différencient en cellules productrices d'Ac ou en cellules mémoire à vie longue.

> En résumé

Pendant leur éducation/maturation, les lymphocytes T et B reconnaissant fortement les Ag du soi sont éliminés, et ceux qui tolèrent ce qu'ils voient respectivement dans le thymus et la moelle, sont sélectionnés.

Cette sélection est un compromis : éliminer les lymphocytes reconnaissant le soi avec une forte affinité, mais ne pas éliminer trop de cellules, ce qui pourrait priver l'organisme de lymphocytes reconnaissant des Ag étrangers et appauvrir les répertoires T et B.

Tolérance périphérique :

surveillance des lymphocytes potentiellement auto-réactifs tout au long de la vie, en périphérie, et autres mécanismes de contrôle.

Les lymphocytes B et T sélectionnés dans les organes primaires (*moelle osseuse et thymus*) gagnent ensuite les organes lymphoïdes secondaires périphériques (*ganglions, rate, et MALT* = tissus lymphoïdes associés aux muqueuses*). Le processus de tolérance centrale a éliminé la majorité des lymphocytes auto-réactifs, mais il existe en périphérie un certain nombre de cellules potentiellement auto-réactives. Dans la plupart des cas, cependant, les personnes ne sont pas atteintes de maladie auto-immune, grâce à différents mécanismes de tolérance périphériques décrits ci-dessous.

Des mécanismes de plusieurs ordres permettent de limiter l'auto-réactivité des lymphocytes, d'autres régulent (*diminuent*) des réactions potentiellement délétères.

DIFFÉRENCIER LES ANTIGÈNES DU SOI ET LES ANTIGÈNES MICROBIENS, EMPÊCHER LES RENCONTRES

Il n'existe pas de réelles différences de structure entre les Ag du soi, ou les Ag étrangers, ce sont des fragments de protéines (*peptides*), de sucres ou de lipides. Mais le contexte de leur rencontre peut faire la différence pour le lymphocyte circulant :

- fenêtre de contact avec les Ag : le système immunitaire immature est confronté, avant la naissance et pendant la période néonatale, à la plupart des constituants du soi (*Ag du soi*), des constituants alimentaires et des commensaux* (*microbiote**) qui constituent le soi élargi, et c'est généralement lorsqu'il est mature que le système immunitaire est en contact avec les Ag étrangers.

Cette fenêtre rend les cellules du système immunitaire tolérantes aux Ag du soi, car :

- l'injection à de jeunes souris de protéines étrangères juste après leur naissance induit une tolérance de longue durée à ces protéines ;
- ces mêmes protéines, injectées quelques semaines après la naissance, induisent une réponse du système immunitaire devenu mature.
- contexte de présentation des Ag du soi comparé à celui des Ag microbiens : la présentation des Ag du soi n'est généralement pas associée à un contexte inflammatoire, alors que la rencontre avec les Ag microbiens a souvent lieu dans un contexte global d'inflammation*, qui fait suite à l'entrée du microbe dans l'organisme (*signal de danger*) ;
- certains Ag du soi sont dans des sites privilégiés, à l'abri du système immunitaire : il y a quelques lieux dans l'organisme que l'on dit "immunologiquement privilégiés" : le cerveau (*partiellement*), les yeux, les testicules, l'utérus pendant la grossesse. Si on réalise une greffe au niveau d'un de ces sites, on n'observe pas de rejet.

On a longtemps pensé que les Ag de ces lieux étaient masqués au système immunitaire et donc invisibles, mais en fait, l'absence de réponse à ces Ag est un mécanisme actif qui provoque une tolérance. Ce privilège immunitaire atténue donc les réponses inflammatoires qui pourraient mettre en danger des organes vitaux comme le cerveau, les yeux ou, pendant la grossesse, le fœtus.

TOLÉRANCE INDUITE CHEZ LE LYMPHOCYTE T EN ABSENCE DE SIGNAL DE DANGER

Nous avons vu dans le chap 2 (Fig.2-8/9) que pour être activé, le lymphocyte T devait recevoir 2 signaux :

- signal 1 : présentation de l'Ag associé à une molécule HLA ;
- signal 2 : activation de molécules de costimulation : ce deuxième signal correspond à un signal de danger, induit par la reconnaissance de motifs* microbiens par les récepteurs de l'immunité innée.

À l'état de repos, les cellules présentatrices d'Ag expriment peu ou pas de molécules de danger alors qu'elles présentent les Ag du soi : cette absence de signal 2 entraîne l'anergie* du lymphocyte T (*inactivation*).

TOLÉRANCE INDUITE CHEZ LE LYMPHOCYTE B EN ABSENCE DE SIGNAL DE DANGER

De même que pour les lymphocytes T, les lymphocytes B matures qui rencontrent des Ag du soi, sans coopération des lymphocytes T, sont inactivés fonctionnellement et deviennent incapables de répondre à cet Ag.

RÔLE DES LYMPHOCYTES T RÉGULATEURS (*Treg*)

Lors de l'éducation et la maturation des lymphocytes T dans le thymus, certains lymphocytes deviennent des lymphocytes "nTreg" dont le rôle est de réguler négativement l'activité des lymphocytes. Ce sont des lymphocytes CD4⁺ (*T4*) particuliers, dont le rôle est de moduler les réponses immunitaires "normales". Ils peuvent également prévenir ou inhiber l'activation des lymphocytes auto-réactifs potentiellement nocifs. Ils expriment FoxP3 dont l'absence cause une maladie auto-immune massive, IPEX. Au cours d'une réponse immune, des Treg induites (*iTreg*) ont un rôle dans l'arrêt de la réponse par inhibition des lymphocytes activés grâce à divers mécanismes dont la sécrétion d'IL inhibitrices des fonctions T, TGF- β et pour certains IL-10.

RÔLE DES MOLÉCULES RÉGULATRICES

Les cellules du système immunitaire expriment de nombreux récepteurs* membranaires qui peuvent activer ou inhiber des fonctions cellulaires lorsqu'ils fixent leur ligand*. Parmi ces récepteurs, certains fixent des facteurs de croissance, des cytokines*, d'autres facilitent les interactions cellulaires. Nous avons déjà parlé des récepteurs PRR* (*Pathogen Recognition Receptor*) des macrophages* et cellules dendritiques* qui, après avoir fixé des motifs exprimés par les bactéries pathogènes, activent le macrophage, qui transmettra au lymphocyte T le signal de danger (*signal 2, activateur*).

- Au niveau moléculaire, la molécule CD80/CD86 sur la cellule présentatrice d'antigène, peut fixer 2 ligands exprimés par les lymphocytes T, qui ont des effets antagonistes : CD28 est activateur et CTLA-4, inhibiteur de l'activation du lymphocyte T. L'équilibre entre les 2 ligands module le niveau d'activation lymphocytaire : CTLA-4 est exprimé à la surface du LT au cours de la réponse immune, et son interaction avec CD80/CD86 peut stopper l'activation des LT. CTLA-4 peut également inhiber une réaction auto-immune, et l'absence de CTLA-4 cause des désordres immuns très graves et léthaux.
- La molécule Fas et son ligand FasL appartiennent à la famille du TNF : ils sont exprimés sur diverses cellules dont les lymphocytes activés, et participent à l'arrêt de la réponse

immune en tuant les lymphocytes par apoptose*. L'absence d'une de ces deux molécules cause une lympo-prolifération massive et auto-immune.

- De nombreuses cytokines sont également impliquées dans la modulation de la réponse immune : nous avons déjà vu au chap2 la production séquentielle de différentes cytokines dont l'équilibre, au cours de la réponse immune, oriente vers une activation ou une inhibition de la réponse : balance Th17/Treg, TGF- β /IL-6 ou TGF- β /IL-2...

L'ensemble de ces interactions antagonistes participe au maintien de la tolérance périphérique (Fig. 3-2).

> En résumé

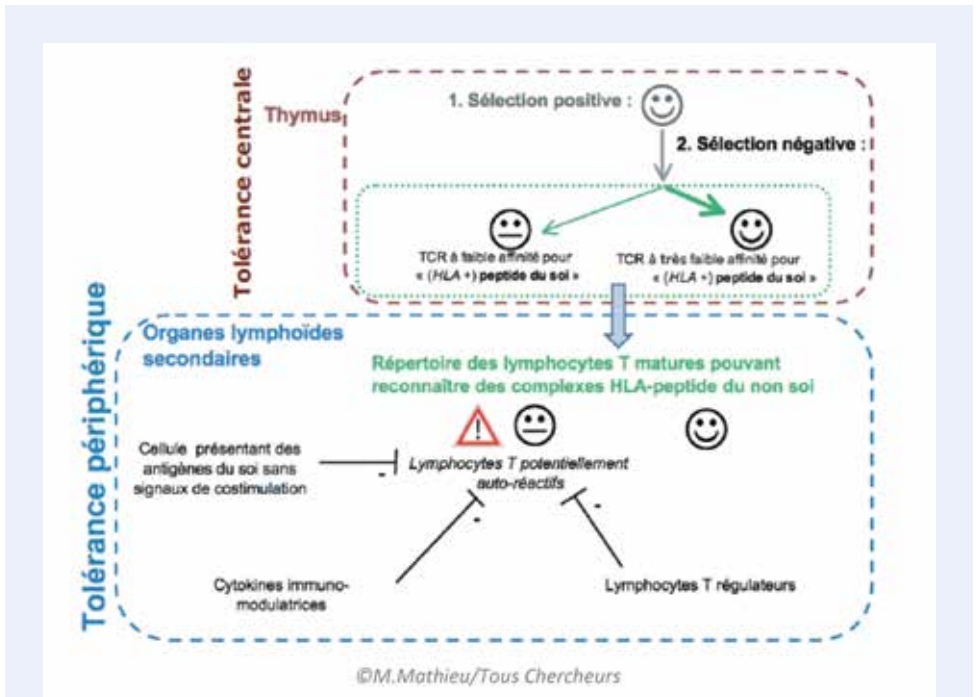


Fig. 3.2 : Résumé des mécanismes de tolérance au soi aux niveaux central et périphérique (lymphocytes T).

Les lymphocytes B et T sélectionnés dans les organes lymphoïdes primaires (*moelle osseuse et thymus*) gagnent ensuite les organes lymphoïdes secondaires périphériques (*ganglions, rate, MALT*).

Le processus de tolérance centrale a éliminé la majorité des lymphocytes auto-réactifs, mais il existe un certain nombre de cellules potentiellement auto-réactives contrôlées par différents mécanismes régulateurs en périphérie.

Rupture de tolérance au soi :

mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité*

L'activation des lymphocytes T auto-réactifs nécessite les mêmes étapes que dans le cas de cellules T spécifiques d'Ag étrangers à savoir :

- Présence du signal n°1 : présentation de l'Ag peptidique par une molécule de CMH ;
- Présence du signal n°2 : expression d'une molécule de costimulation (*signal "danger"*), et présence de messagers solubles* de type cytokines.

En général, au niveau des tissus "au repos", il n'y a pas d'inflammation, donc pas de second signal, et les lymphocytes T qui reconnaîtraient un complexe HLA-peptide sont inactivés. Le second signal résulte d'une réaction inflammatoire qui peut entraîner l'activation de lymphocytes T auto-réactifs.

Nous décrivons ici quelques mécanismes induisant la rupture de tolérance aux Ag du soi.

L'INFLAMMATION, UNE CAUSE POSSIBLE D'AUTO-IMMUNITÉ

L'inflammation de l'organe cible peut être d'origine très diverse : c'est souvent une infection microbienne ou virale qui fournit le signal de danger aux cellules du système immunitaire inné et entraîne l'activation des lymphocytes T spécifiques du pathogène ; si cette inflammation est mal contrôlée (*trop intense, ou persistante*) elle peut favoriser l'activation de lymphocytes T auto-réactifs éventuellement à proximité. Le passé immunologique des patients (*infections mémorisées par le système immunitaire adaptatif*) peut être important dans le déclenchement des maladies auto-immunes.

De telles relations ont pu être mises en évidence dans certaines maladies auto-immunes dans lesquelles une maladie initialement virale ou microbienne évolue vers une maladie auto-immune (*myosite cardiaque induite par une infection virale à Coxsackie, polyarthrite rhumatoïde due à une infection microbienne...*).

Un produit chimique pro-inflammatoire ou toxique peut avoir le même effet dans le déclenchement d'une inflammation qui conduit, entre autres, à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et peut induire l'expression accrue, voire aberrante, de molécules de costimulation par les cellules présentatrices d'Ag (CPA) du tissu. Il en résulte que ces CPA activées sont en mesure de stimuler les lymphocytes T potentiellement auto-réactifs qui rencontrent les Ag du soi dans le tissu.

Une inflammation mal contrôlée par le système immunitaire peut conduire au déclenchement d'une maladie auto-immune car elle favorise la probabilité d'activation de lymphocytes auto-réactifs.

NOTION DE "MIMÉTISME MOLÉCULAIRE" OU RÉACTION CROISÉE

Certains Ag microbiens peuvent avoir des motifs antigéniques communs avec des Ag du soi, c'est ce qu'on appelle le mimétisme moléculaire.

Ce mécanisme peut être à l'origine de l'activation de cellules auto-réactives. À l'occasion d'une infection par une bactérie, un virus ou un parasite qui exprime des Ag communs avec les Ag du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux, mais aussi ses propres cellules.

Le mimétisme moléculaire et l'inflammation après infection peuvent avoir la même conséquence, à savoir une maladie auto-immune, mais par deux voies différentes :

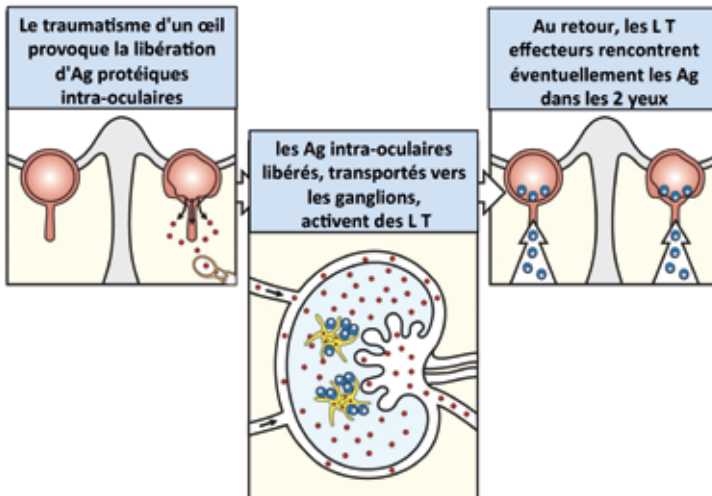
Dans le cas du mimétisme moléculaire, un Ag du soi ressemble à un Ag microbien, le lymphocyte T "se trompe" d'Ag par ressemblance. Dans le cas de l'inflammation, c'est une trop forte activation qui permet le recrutement de lymphocytes potentiellement auto-réactifs.

Comme le TCR, le BCR reconnaît son Ag, et peut également "se tromper" et reconnaître un peptide du soi qui a des motifs communs à l'épitope* antigénique qu'il reconnaît spécifiquement. C'est le cas dans certaines maladies auto-immunes de la peau comme le vitiligo. Ces auto-anticorps peuvent être produits lors de lésions étendues et inflammatoires de tissu du soi (*infarctus, brûlures étendues*), ou lors de certaines infections. De nombreux auto-Ac ont été identifiés dans des pathologies auto-immunes variées (*par exemple, Ac anti-ADN, Ac anti-récepteur de l'hormone thyroïdienne TSH*).

CAS D'AUTO-ANTIGÈNES SÉQUESTRÉS, MAIS LIBÉRÉS SUITE À UN TRAUMATISME

Un certain nombre d'Ag sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec les cellules du système immunitaire (*ignorance immunitaire, voir privilège immun p. 32*). C'est le cas par exemple des Ag du cristallin, ou des spermatozoïdes.

Leur passage dans le sang, suite à un traumatisme ou une opération, peut être à l'origine de l'activation de lymphocytes T ou B auto-réactifs et de manifestations cliniques d'auto-immunité : certaines stérilités masculines sont d'origine auto-immune.



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 3.4 : Rupture de tolérance par traumatisme.

Un traumatisme au niveau d'un œil peut conduire à la libération de protéines antigéniques oculaires. Les Ag libérés diffusent jusqu'au ganglion afférent et sont pris en charge par les CPA ganglionnaires qui peuvent activer des lymphocytes T reconnaissant éventuellement

ces Ag oculaires. Les lymphocytes activés quittent les ganglions et peuvent migrer vers l'œil malade, mais aussi vers l'œil sain et induire une ophtalmie.

RUPTURE DE TOLÉRANCE INDUITE PAR ABSENCE DE CELLULES RÉGULATRICES

Dans des modèles animaux, la suppression du thymus de façon précoce (*2-3 jours après la naissance des souris*), ou l'élimination des lymphocytes T régulateurs, provoque l'apparition de maladies auto-immunes touchant beaucoup d'organes (*estomac, prostate, thyroïde...*).

Ce syndrome* auto-immun est totalement bloqué par l'injection de lymphocytes T régulateurs, qui jouent donc un rôle essentiel dans la régulation des mécanismes auto-immuns.

Plus généralement, toute réaction immunitaire a un début et une fin. Un ensemble d'acteurs - cellules et facteurs solubles - activateurs et inhibiteurs - régulent l'intensité de la réponse, et en fin de réponse, ce sont les lymphocytes T régulateurs et des interleukines* inhibitrices qui assurent le retour au calme.

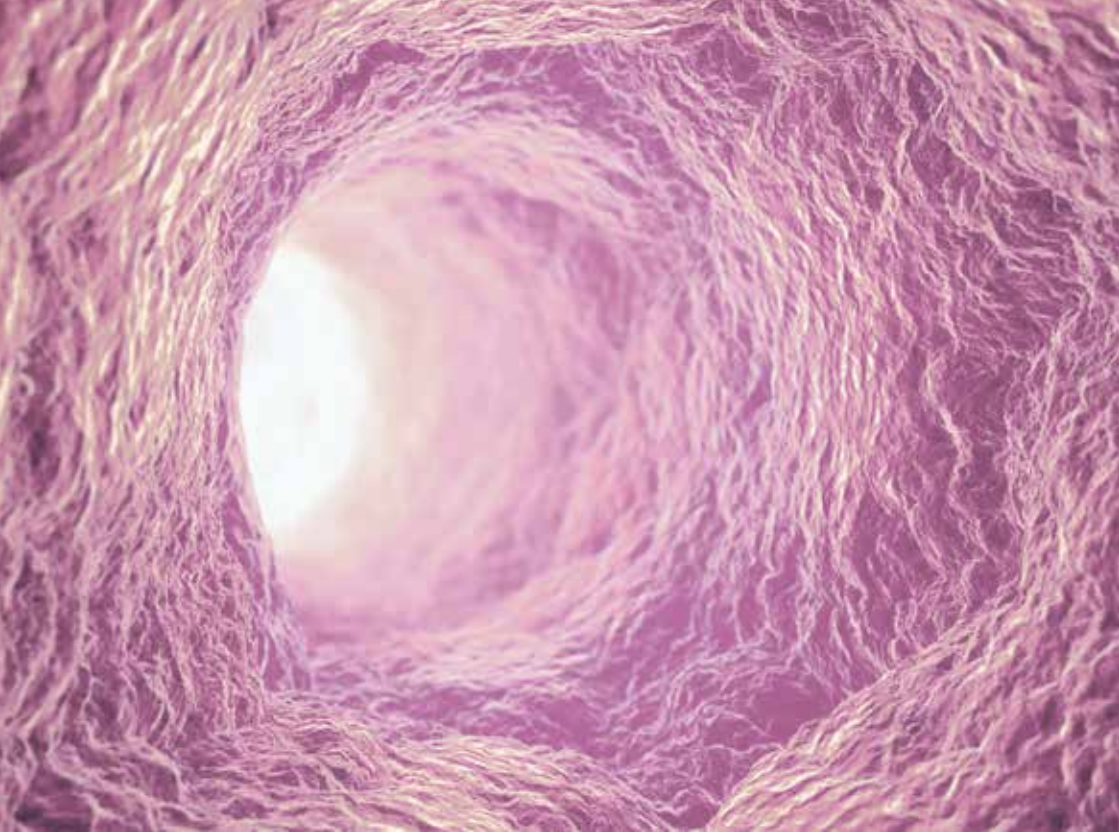
La dérégulation ou l'inactivation de ces lymphocytes T régulateurs ou des interleukines inhibitrices, en maintenant une inflammation injustifiée, pourrait induire une rupture de tolérance et conduire à l'apparition de réactions auto-immunes.

> *En conclusion*

Le système immunitaire assure la protection contre les pathogènes tout en maintenant l'intégrité de l'organisme par l'induction d'une tolérance aux composés du soi. Cette tolérance met en jeu différents mécanismes régulés et coordonnés.

L'éducation centrale des lymphocytes à tolérer les composants du soi est maintenue en périphérie par des mécanismes hautement régulés.

Cependant, en cas de rupture de tolérance souvent liée à une inflammation, des lymphocytes auto-réactifs sont activés par la reconnaissance de composés du soi, ce qui peut conduire à des pathologies auto-immunes décrites dans le chapitre suivant.



CHAPITRE 4

Les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes* résultent d'un dérèglement du système immunitaire* qui conduit à la rupture de la tolérance* immunologique aux antigènes (Ag•) du soi*. Ces maladies sont extrêmement hétérogènes, spécifiques d'organes ou systémiques, et toutes confondues, elles représentent la 3ème cause de morbidité* dans les pays développés, et on estime aujourd'hui que 5 à 8 % de la population mondiale est touchée par une maladie auto-immune. On observe des prévalences* de l'ordre de 1 % pour les maladies auto-immunes les plus fréquentes (polyarthrite rhumatoïde, maladie cœliaque (MC)).

Une grande variété de maladies

Sur un plan clinique, on classe habituellement les maladies auto-immunes en deux groupes principaux : les maladies auto-immunes spécifiques d'organes* caractérisées par des lésions limitées à un tissu, à l'opposé des maladies auto-immunes systémiques*, caractérisées par des lésions bien plus étendues.

Ainsi, les auto-anticorps* retrouvés dans la thyroïdite d'Hashimoto réagissent avec la thyroïde, mais pas avec les autres tissus, les lésions restent donc localisées. En revanche, le sérum des malades atteints de lupus érythémateux disséminé réagit avec de nombreux tissus de l'organisme, sinon tous, car un des Ac dominants est dirigé contre le noyau des cellules*.

La thyroïdite de Hashimoto et le lupus érythémateux disséminé sont ainsi les prototypes des maladies auto-immunes respectivement spécifique d'organe (*TH*) et systémique (*LED*).

Certaines maladies sont systémiques mais "limitées" à une zone particulière : articulations, vaisseaux sanguins...

Il arrive qu'une atteinte auto-immune spécifique d'organe entraîne des conséquences systémiques : dans la MC la destruction des villosités intestinales par les lymphocytes T8 cytotoxiques* (*spécificité d'organe*) peut entraîner des troubles métaboliques systémiques (*malabsorption**, *ostéoporose*, *troubles gynécologiques*).

Maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires ?

Les maladies auto-immunes résultent de dérèglements du SI adaptatif, mettant en jeu les réponses inappropriées des lymphocytes T et B, ainsi que des cytokines régulatrices (*activatrices ou inhibitrices*) de la réponse immunitaire adaptative : cela conduit à la reconnaissance des tissus du soi comme étranger et à la destruction de ces tissus par des auto-anticorps ou des lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs.

Les maladies auto-inflammatoires résultent de dérèglements du SI inné qui conduit à une dérégulation de l'inflammation : la réponse inflammatoire (*première réaction du SI inné permettant d'éliminer les pathogènes et de stimuler le SI adaptatif*) est normalement transitoire et régulée (*inflammation aiguë*). Si cette inflammation persiste (*par excès de cellules et cytokines pro-inflammatoires ou défaut de cellules et cytokines régulatrices*), la réaction inflammatoire s'auto-entretient et devient chronique, entraînant des destructions tissulaires.

En raison des interactions et de la coopération entre immunité innée et adaptative, il est cependant difficile de clairement séparer les deux composants.

Quels facteurs interviennent dans ces maladies (étiologie) ?

Il existe peu de maladies auto-immunes monogéniques, et elles sont dues à des mutations de gènes codant des molécules clés de la régulation du système immunitaire et intervenant dans l'éducation thymique des lymphocytes T (*AIRE*), la différenciation des lymphocytes T régulateurs* (*FoxP3*), la régulation de la mort cellulaire (*Fas*) et quelques autres.

Toutes les autres maladies auto-immunes, qu'elles soient spécifiques ou non d'organes, sont des maladies multifactorielles : c'est-à-dire qu'un ensemble de facteurs de risque génétiques et environnementaux contribuent à leur apparition. Les facteurs génétiques, à eux seuls, ne suffisent généralement pas à déclencher la maladie. Des facteurs environnementaux comme des médicaments, des toxines, des infections, jouent aussi un rôle dans le déclenchement de la maladie, mais là encore, ne sont généralement pas suffisants seuls. Ces différents facteurs constituent les facteurs de risques d'avoir une maladie auto-immune (*voir l'Annexe 4*).

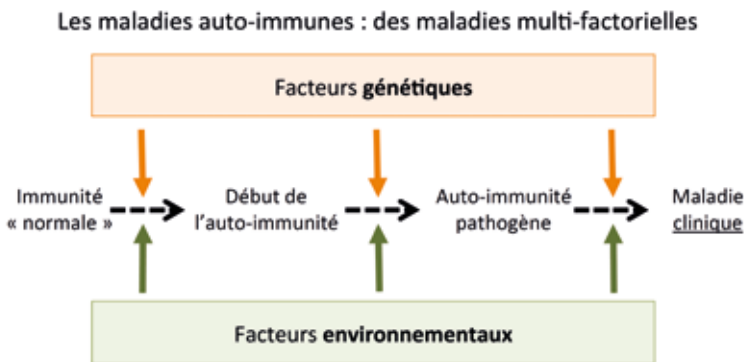


Schéma adapté de l'article : Arbuckle et al, NEJM (2003) : Vol. 349 ; 16

Fig. 4.1 : Facteurs impliqués dans l'auto-immunité*.

Une maladie auto-immune évolue lentement avant que des symptômes apparaissent. Par exemple, dans le cas du diabète auto-immun (*diabète de type 1, DT1*), lorsque le taux de sucre dans le sang est anormal, plus des trois-quarts des cellules du pancréas qui fabriquent l'insuline ont disparu. Cela ne s'est pas fait en quinze jours ! C'est pour cela qu'il est particulièrement difficile d'identifier le facteur déclenchant dans ces pathologies*.

FACTEURS GÉNÉTIQUES ASSOCIÉS AUX MALADIES AUTO-IMMUNES

Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune* rapportent fréquemment que des parents proches ou éloignés présentent la même pathologie auto-immune, ou une autre. Il existe clairement une composante génétique dans le déclenchement des maladies auto-immunes. Cette composante génétique est moins importante que dans le cas des maladies purement génétiques, où l'environnement joue un rôle très faible (*notamment dans le cas des maladies "monogéniques" liées à une mutation dans un seul gène, comme la maladie de Huntington ou la myopathie de Duchenne*).

Des études ont été menées sur des jumeaux dans le cadre de maladies auto-immunes. Lorsqu'un vrai jumeau présente un lupus, le deuxième jumeau développera la maladie dans 25 à 50 % des cas (*contre 100 % dans le cas d'une maladie monogénique*). Ce taux de concordance tombe autour de 2 % pour les faux jumeaux, ce qui indique que le patrimoine génétique est important dans l'apparition de la maladie, sans être suffisant sinon, 100 % des deuxièmes vrais jumeaux seraient atteints de lupus.

La prédisposition génétique dans la majorité des maladies auto-immunes étant liée à l'effet combiné de nombreux gènes, le risque de transmission des parents aux enfants est faible.

Quelques rares cas de maladies auto-immunes monogéniques : comme pour toute maladie monogénique, être porteur d'une mutation dans un gène donné augmente fortement le risque de développer la maladie. Les syndromes* observés, extrêmement rares, touchent des mécanismes de tolérance ou de régulation de la réponse immunitaire :

- mutations dans le gène AIRE, impliqué dans les mécanismes de tolérance immunitaire centrale ;
- mutations dans le gène FoxP3, qui joue un rôle clé dans la différenciation et spécialisation des lymphocytes T régulateurs (*Treg*) ;
- mutations dans le gène Fas, qui joue un rôle clé dans l'élimination des lymphocytes effecteurs* en fin de réaction immunitaire.

L'identification des gènes, dont la mutation est à l'origine de ces maladies, a permis d'élucider certains des mécanismes clefs de la tolérance centrale et périphérique (*voir chap 3 p. 29/30*).

En dehors de ces cas exceptionnels de formes monogéniques de maladies auto-immunes, les études menées sur les maladies auto-immunes suggèrent fortement que la composante génétique impliquée dans le déclenchement de ces maladies, est liée à une combinaison de nombreux allèles* de susceptibilité (*voir Annexe 5*).

GÈNES HLA*

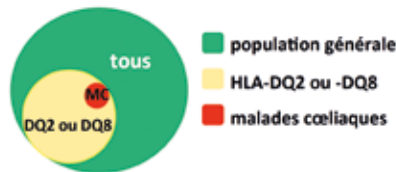
Les gènes de susceptibilité* jouant le plus grand rôle dans le déclenchement des maladies auto-immunes sont certainement les gènes du CMH* (= gènes HLA pour l'espèce humaine).

L'association entre certains allèles HLA et des maladies auto-immunes n'est pas surprenante, puisque ce sont les protéines* HLA qui présentent les Ag aux lymphocytes T. L'association "HLA ↔ maladie auto-immune" peut s'expliquer par l'aptitude particulière des protéines codées par certains allèles HLA à présenter certains auto-Ag aux lymphocytes T, et par le rôle joué par les allèles HLA dans l'établissement du répertoire du récepteur* des lymphocytes T, le TCR*.

Quelques exemples d'associations entre allèles HLA et maladies auto-immunes :

- **Spondylarthrite et HLA-B27** : La quasi-totalité (*plus de 90 %*) des malades atteints de spondylarthrite ankylosante expriment la molécule HLA-B27, alors qu'elle n'est présente que chez 8 % des sujets sains. Ainsi, être porteur de l'allèle HLA-B27 semble être un élément de prédisposition génétique. Détecter la présence de l'allèle HLA-B27 représente donc un des éléments pour diagnostiquer une spondylarthrite. Néanmoins, être porteur de l'allèle HLA-B27 n'est pas suffisant pour déclarer la maladie : en effet, on estime que seuls 2 % des personnes porteuses de l'allèle HLA-B27 vont déclarer une spondylarthrite ! Dépister massivement la population générale pour l'allèle HLA-B27 ne présente donc pas d'intérêt pour prédire l'apparition de la maladie.
- **Polyarthrite rhumatoïde et HLA-DR4** : 70 % des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde possèdent l'allèle HLA-DR4, alors que celui-ci n'est présent que chez 30 % des sujets sains. Là encore, l'allèle HLA-DR4 n'est ni nécessaire au déclenchement de la maladie (*sinon, tous les malades seraient HLA-DR4, alors que seuls 70 % d'entre eux le sont*), ni suffisant (*sinon il n'y aurait pas 30 % de sujets sains porteurs de cet allèle*). Mais il représente un facteur de risque pour l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde. Au contraire, l'allèle HLA-DR2 est un allèle protecteur pour le déclenchement de cette maladie.
- **Maladie cœliaque et HLA-DQ2 ou -DQ8** : La quasi-totalité (*plus de 95 %*) des patients cœliaques expriment les molécules HLA-DQ2 (*ou -DQ8*) alors que ce groupe HLA n'est exprimé que par 30 à 40 % des caucasiens*. Les allèles HLA-DQ2 ou -DQ8 semblent donc nécessaires à l'expression de la MC. Cependant, 3 % seulement des personnes exprimant HLA-DQ2 (*ou -DQ8*) sont susceptibles d'être cœliaques, ces allèles ne sont donc pas suffisants et dépister la population française pour HLA-DQ2/-DQ8 ne présente pas d'intérêt pour prédire l'apparition de la maladie.

A contrario, HLA-DQ2 (*DQ8*) a une très forte valeur prédictive négative* (*VPN**) car l'absence de ces allèles HLA élimine la possibilité de MC.



AUTRES GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ

Par le rôle des protéines HLA dans la présentation de l'Ag aux LT, les gènes HLA sont les premiers gènes de susceptibilité, mais ils ne sont pas seuls. Les variations d'autres gènes, codant majoritairement des protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire, influencent la susceptibilité aux maladies auto-immunes.

- expression de diverses cytokines* : certains allèles* de gènes codant des cytokines pro-inflammatoires influent sur la quantité de cytokines produites, modifiant ainsi les équilibres entre cytokines pro et anti-inflammatoire ;
- régulation de la mort des cellules lymphocytaires : on retrouve cette association par exemple dans certaines formes de lupus ;
- régulation de l'expression des molécules de costimulation (*signal n° 2 donné par les CPA*) ;
- déficits en certaines protéines du complément*, fortement associées au développement du lupus érythémateux systémique. Ceci pourrait être dû à un défaut d'élimination des complexes immuns.

Plusieurs dizaines de gènes ont été identifiés, dont les variations favoriseraient l'apparition de maladies auto-immunes, et dont il reste à évaluer les influences respectives.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX (EXOGENES)

De nombreux facteurs environnementaux (*facteurs qualifiés d'"exogènes", car venant de l'extérieur du corps*) interviennent à côté des facteurs génétiques : les **agents infectieux** (*en particulier les virus*) : Nous avons vu dans le chapitre 3 que les microbes* pouvaient être à l'origine de la rupture de tolérance par différents mécanismes (*mimétisme moléculaire, modification de l'inflammation**).

Dans de rares cas, le rôle d'un agent infectieux dans l'apparition de la maladie auto-immune a clairement été démontré : dans le rhumatisme articulaire aigu suite à une infection à streptocoques β -hémolytiques de groupe A, ou dans le déclenchement du syndrome de Guillain-Barré après une infection due à *Campylobacter jejuni*.

En dehors de ces cas clairement identifiés, le rôle des agents infectieux est difficile à évaluer, le principal écueil étant que la maladie auto-immune se déclare bien après l'infection, qui a pu passer inaperçue.

Certaines études proposent que l'augmentation du nombre de cas de maladies auto-immunes et allergiques dans les pays développés pourrait être liée à la diminution des infections parallèlement observée dans ces pays. L'hypothèse, connue sous le nom de théorie hygiéniste, suggère que la diminution de l'exposition aux agents infectieux dans l'enfance réduirait les capacités d'apprentissage et d'adaptation du système immunitaire ;

Les médicaments : des formes de lupus induits par des médicaments sont connues depuis plus de 50 ans (*médicaments anti-arythmiques comme le Procainamide ou médicaments anti-hypertenseurs comme l'Hydralazine par exemple*). Cependant, l'auto-immunité ne touche qu'une faible proportion des patients traités, et il est probable que la différence de sensibilité aux médicaments dépende du terrain génétique. Certains allèles du CMH (*HLA*) pourraient faciliter la reconnaissance de peptides* dérivés des médicaments par les lymphocytes T, ou certains médicaments pourraient avoir des propriétés d'adjuvants ou des effets de modulation de l'immunité qui perturbent les mécanismes normaux de tolérance ;

Les agents toxiques, comme le tabac dans la maladie de Goodpasture. Parmi les patients atteints de cette maladie, le tabac cause une inflammation des alvéoles pulmonaires, l'auto-antigène impliqué dans cette maladie devient alors accessible aux auto-anticorps ce qui aboutit à une destruction des cellules et à l'hémorragie ;

La maladie coéliquie est la seule maladie auto-immune dont le facteur environnemental déclenchant est clairement identifié. Il s'agit du gluten, un constituant du blé, de l'orge, et du seigle, dont la digestion imparfaite libère la gliadine, une molécule qui s'associe très efficacement aux molécules HLA-DQ2 (*et aussi DQ8*). Les cellules présentatrices d'antigènes (*CPA*) exprimant le complexe HLA-DQ2-gliadine stimulent des lymphocytes T cytotoxiques qui attaquent l'épithélium intestinal, provoquant l'atrophie villositaire*. Ceci entraîne un syndrome* de malabsorption* et un cortège de déficits (*fer, vitamines...*) aux nombreuses conséquences métaboliques ;

Les vaccins : nous avons vu précédemment à quel point il était délicat d'estimer le début d'une maladie auto-immune et le facteur déclenchant, en raison du délai entre le début des dysfonctionnements et l'apparition des symptômes cliniques. Les vaccins ont été régulièrement suspectés lors des dix dernières années, mais les analyses épidémiologiques n'ont mis en évidence aucune augmentation de la fréquence de maladies auto-immunes après vaccination (*vaccination contre le papilloma virus (HPV), suivi de deux cohortes de personnes vaccinées, et non vaccinées, bilan de santé incluant la surveillance de 14 maladies auto-immunes*). À l'inverse, de nombreuses études ont montré que les vaccins usuels, sous réserve que les contre-indications habituelles soient respectées, sont sans danger chez les patients atteints d'une maladie auto-immune. De plus, les patients atteints de maladies auto-immunes, risquant des infections en raison des traitements immuno-suppresseurs*, ont besoin de vaccins qui les protègent en cas d'épidémies. Il est donc raisonnable d'évaluer quels vaccins leur sont indispensables après un bilan de leurs risques d'infection.

FACTEURS ENDOGÈNES

Des facteurs endocriniens (*hormonaux*) et neuro-endocriniens (*sécrétions hormonales liées au système nerveux*) jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques. L'influence des hormones féminines sur les mécanismes de contrôle de l'auto-immunité pourrait expliquer pourquoi les femmes sont plus souvent affectées par ces maladies.

Une inflammation chronique liée par exemple à des infections mal résolues peut aussi avoir une influence sur le risque de développer une maladie auto-immune.

Le microbiote* intestinal : c'est l'ensemble des microbes présents dans l'intestin qui nous protège des bactéries pathogènes, stimule le système immunitaire et participe à notre digestion. Des études expérimentales et des données épidémiologiques décrivent une association entre un déséquilibre du microbiote et la présence d'une maladie auto-immune. La dysbiose* , une modification qualitative et quantitative des différentes espèces microbiennes colonisant notre système digestif par rapport aux conditions normales, est plus fréquente chez les malades que chez les personnes exemptes de maladies auto-immunes. La nature précise de cette dysbiose pourrait être différente, voire spécifique, selon la maladie considérée. Cependant, pour l'heure, il est difficile de savoir avec précision si la dysbiose est une cause ou une conséquence de la maladie. Le niveau de preuve actuel varie selon les pathologies : le rôle du microbiote est probable dans la maladie de Crohn, mais demande à être mieux décrit dans d'autres maladies auto-immunes (*sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé, psoriasis...*). Par ailleurs, les mécanismes à l'œuvre, expliquant comment les bactéries intestinales influencent l'immunité, restent à élucider.

Peut-on avoir plusieurs maladies auto-immunes ?

Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune ont souvent des parents proches ou éloignés présentant la même pathologie ou une autre maladie auto-immune. Ce côté "familial" traduit la composante génétique dans le déclenchement des maladies auto-immunes, mais il s'agit de la transmission d'une susceptibilité génétique et pas d'une maladie. On parle de terrain génétique.

D'autre part, nous avons vu l'importance des gènes HLA comme facteur de susceptibilité : il se trouve que certains groupes de gènes HLA sont plus souvent représentés dans les maladies auto-immunes, et plusieurs maladies ont des allèles de susceptibilité communs.

Certaines maladies auto-immunes sont associées à d'autres, et avoir une maladie auto-immune peut augmenter le risque d'en avoir une autre, mais ce n'est qu'une augmentation de risque, pas une obligation. Deux exemples d'association, parmi d'autres :

- les patients atteints d'anémie pernicieuse ont une fréquence plus élevée de thyroïdite d'Hashimoto (*hypothyroïdie*) que le reste de la population ;
- selon les études, on a observé 5 à 10 fois plus de sujets cœliaques parmi les diabétiques insulino-dépendants de type 1 que dans la population générale. Cette association s'observe plus souvent chez les jeunes enfants, et chez les enfants qui révèlent la première pathologie* (*diabète type 1*) très jeunes.

Mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes

Tout le monde possède une auto-immunité naturelle, contrôlée en permanence par la destruction des lymphocytes T et B auto-réactifs. Le passage à l'auto-immunité pathologique dépend des nombreux facteurs déjà cités, mais on connaît mal ce qui rompt l'équilibre existant et fait basculer dans la pathologie.

Le déclenchement de la pathologie implique une rupture de la tolérance au soi* le plus souvent provoquée par une inflammation persistante. Le système immunitaire activé produit alors des auto-anticorps et des cytokines pro-inflammatoires qui maintiennent l'inflammation.

De l'auto-immunité aux symptômes... Quels sont les rôles respectifs des anticorps, des lymphocytes T activés ou des cytokines dans la pathogénie* ? Cela dépend des pathologies, mais quelle que soit la maladie auto-immune, il y a toujours beaucoup d'anticorps produits : ceux-ci peuvent avoir un rôle direct dans la pathogénie, ou être simplement des marqueurs de l'hyperactivité du système immunitaire.

Les deux familles d'effecteurs impliqués dans l'auto-immunité – anticorps* et lymphocytes T – engendrent des lésions tissulaires qui leurs sont spécifiques.

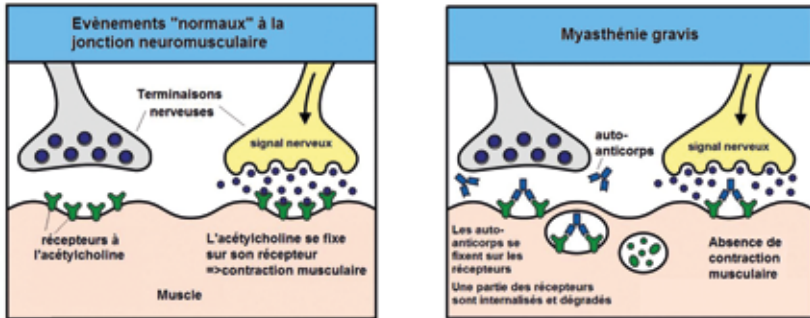
RÔLE PATHOGÈNE DES ANTICORPS

Il s'exerce par différents mécanismes :

- **les auto-anticorps cytolytiques** (*cyto = cellule et lytique = qui détruit*) se fixent sur des cellules,

ce qui conduit à l'activation du complément, puis à la destruction (*lyse*) de ces cellules. C'est le cas des anémies hémolytiques aiguës : la fixation de l'auto-anticorps sur les hématies* conduit à l'activation du complément et à l'hémolyse* , généralement dans le foie et la rate ;

- les auto-anticorps bloquants se fixent sur des récepteurs et empêchent la fixation du ligand*, ce qui entraîne un défaut métabolique. L'anomalie fondamentale à l'origine de la myasthénie* auto-immune est un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Dans la majorité des cas, ce trouble est dû à la fixation d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (*le messenger entre le nerf et le muscle*), ce qui empêche la fixation de l'acétylcholine et rend le récepteur inactif (*fig. 4.2*).



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

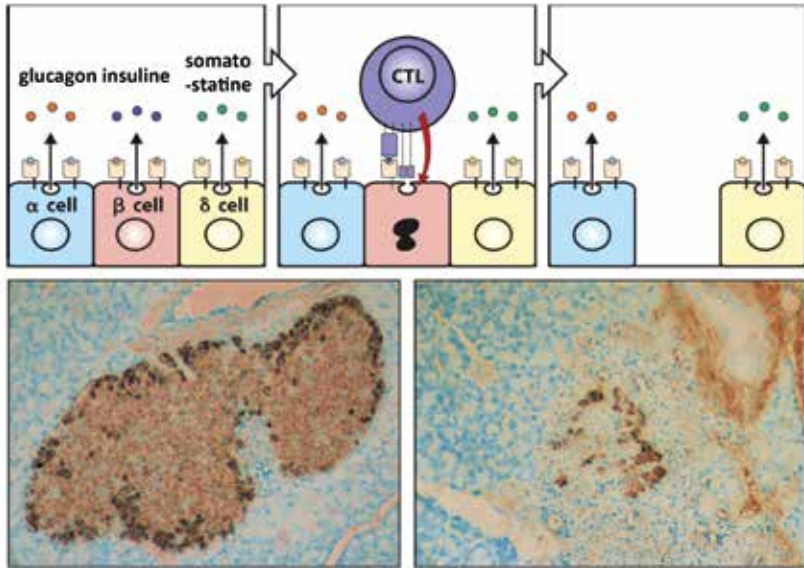
Fig. 4.2 : Rôle des Ac dans la myasthénie gravis.

- **les auto-anticorps stimulants** agissent en sens inverse des anticorps bloquants : ils se fixent au récepteur et miment l'action du ligand, provoquent une stimulation continue. On les observe dans la maladie de Basedow (*hyper-thyroïdie auto-immune*) : leur fixation sur le récepteur de la TSH (*hormone stimulant la thyroïde*) provoque une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes ;
- les auto-anticorps favorisant la mort de cellules cibles forment des complexes avec l'Ag appelés complexes immuns présents dans la circulation (*complexes immuns circulants*) ou dans les tissus, ce qui provoque des lésions vasculaires ou rénales (*ex : lupus érythémateux disséminé, néphropathie glomérulaire*).

RÔLE PATHOGÈNE DES LYMPHOCYTES T

L'implication des lymphocytes T dans les maladies auto-immunes était soupçonnée, mais il était difficile d'isoler les lymphocytes T responsables de ces maladies et d'identifier leurs cibles. L'étude de modèles animaux de maladies auto-immunes a permis de mieux comprendre le rôle pathogène des lymphocytes T, qui est bien établi dans plusieurs maladies, parmi lesquelles on peut citer :

- **le diabète de type 1 (*insulino-dépendant*)** : les lymphocytes cytotoxiques CD8⁺ (*T8*) sont les principaux responsables de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans, qui sécrètent l'insuline : aucune sécrétion d'insuline ;



Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Fig. 4.3 : Rôle des lymphocytes T8 (CTL) dans le diabète de type 1 : le schéma du haut représente les diverses cellules qui composent le pancréas, et leur fonction. Les CTL auto-immuns détruisent les cellules β du pancréas, conduisant à la perte de sécrétion de l'insuline. En bas, deux photos de biopsie de pancréas. À gauche, pancréas normal : la tâche marron représente un îlot de Langerhans dont les cellules produisant l'insuline sont colorées. À droite, pancréas de DT1, les cellules productrices d'insuline ont pratiquement disparu

- **la sclérose en plaque (SEP)** : les lymphocytes T8 sont également impliqués dans la destruction des gaines de myéline (*protéine qui entoure et protège les nerfs*). Dans le modèle animal de sclérose en plaques, l'EAE (*encéphalite auto-immune expérimentale*), ce sont des lymphocytes T4 pro-inflammatoires (*Th1 et Th17*) qui induisent la perte de la myéline (*démyélinisation*) provoquant la paralysie ;
- **la maladie cœliaque** : les lymphocytes T8 détruisent les villosités intestinales.

Les lymphocytes T peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité (*libération de molécules cytotoxiques, induction directe de la mort de la cellule cible, production de cytokines...*).

LES MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION

La composante inflammatoire, quasi-systématique en cas de maladie auto-immune, joue un rôle important : plutôt asymptomatique au début de la maladie, elle devient souvent chronique. L'inflammation favorise alors des modifications locales de l'organisation tissulaire (*destruction tissulaire, fibrose...*) qui peuvent devenir difficiles à normaliser. Cette inflammation est médiée et auto-entretenu par des cytokines pro-inflammatoires (*TNF- α , IL-6, IL-15...*).

Quelques critères de détection des maladies auto-immunes

Un bilan de maladie auto-immune comprend différents examens (*clinique, biologique, radiologique...*), qui ne sont pas tous demandés d'emblée. Ils sont réalisés par étapes, en commençant d'abord par des examens orientant vers une maladie auto-immune et, en cas de confirmation de cette hypothèse, par des marqueurs de plus en plus spécifiques de la maladie évoquée.

Les examens biologiques utilisés pour diagnostiquer une maladie auto-immune cherchent à identifier les marqueurs d'un "terrain" inflammatoire et/ou auto-immun, fréquemment associé à certaines maladies auto-immunes :

- un dosage des fractions du complément (*reflet d'un phénomène inflammatoire global*) ;
- la vitesse de sédimentation ou la quantité de Protéine-C Réactive (*CRP*), là encore, reflets globaux d'un phénomène inflammatoire ;
- un typage HLA ;
- la recherche d'auto-anticorps fréquents dans les maladies auto-immune, mais pas obligatoirement spécifiques d'une seule pathologie, comme les complexes immuns circulants ou les facteurs rhumatoïdes ;
- la recherche d'auto-anticorps dirigés spécifiquement contre certains organes (*foie, thyroïde, pancréas...*), des structures cellulaires (*mitochondries*), ou moléculaires (*anti-ADN**, *anti-phospholipides...*).

Quels sont les traitements actuels des maladies auto-immunes ?

En absence de connaissance des mécanismes déclencheurs des maladies auto-immunes, les traitements visant à corriger les symptômes et à contrôler l'auto-immunité peuvent être classés en trois groupes :

- les antalgiques contre la douleur et les anti-inflammatoires contre la gêne fonctionnelle ;
- les médicaments substitutifs pour corriger les effets métaboliques délétères : prise d'insuline dans le diabète, ou de thyroxine dans l'hypothyroïdie, par exemple ;
- les immunosuppresseurs permettant de contrôler ou d'inhiber l'auto-immunité pour limiter les symptômes et la progression des lésions tissulaires.

Tous doivent être pris de façon chronique car ils ne permettent pas de guérir la maladie. De plus, ils ne sont pas spécifiques des cellules effectrices de l'auto-immunité et interfèrent avec certaines fonctions générales du système immunitaire : les anti-inflammatoires (*corticoides*) et les immunosuppresseurs (*cyclophosphamide, méthotrexate...*) exposent les patients au risque infectieux et nécessitent une surveillance clinique et biologique rigoureuse.

Depuis une quinzaine d'années, des biothérapies ont été développées, qui permettent de cibler des acteurs clés impliqués dans le processus pathologique et de limiter les effets généraux des immunosuppresseurs.

LES BIOTHÉRAPIES

Les cytokines jouent un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires et la réponse immunitaire, elles constituent donc une cible idéale pour les traitements contre l'auto-immunité. On peut utiliser la cytokine elle-même, des inhibiteurs naturels (*il existe par exemple un inhibiteur naturel de l'IL-1**, *l'IL1-RA, qui régule l'activité de l'IL-1 dans une réaction immunitaire normale*) ou des anticorps anti-cytokine pour limiter leur action. Les cytokines agissent en se fixant sur un récepteur exprimé par une cellule cible, on peut donc bloquer l'action de la cytokine en bloquant le récepteur ou en utilisant des analogues solubles de la cytokine qui vont "tromper" le récepteur.

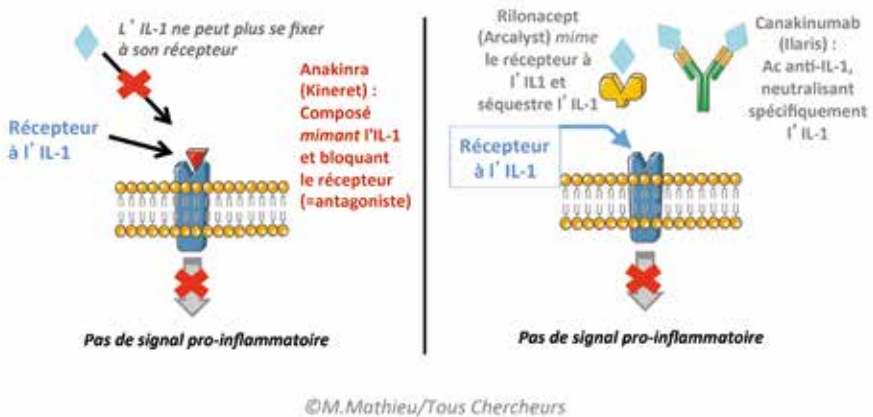


Fig. 4.4 : Différents moyens de bloquer l'action de l'IL-1 : partie gauche, un composé mime l'IL-1 et occupe le récepteur, l'IL-1 ne peut plus s'y fixer ; partie droite, l'IL-1 circulante est piégée par un analogue soluble de son récepteur (*Rilonacept*), ou par un Ac anti-IL-1 (*Canakinumab*) : pas de fixation au récepteur.

Une biothérapie est généralement spécifique d'une maladie auto-immune, ou de plusieurs lorsqu'elles partagent des effecteurs communs.

Les premières biothérapies ont ciblé l'IL-1 (*efficace dans l'arthrite juvénile idiopathique*) et le TNF-alpha (*TNF-α*). Différents travaux ont donné un rôle central au TNF dans la réaction inflammatoire synoviale (*au niveau des articulations*), et les agents modulant le TNF-α ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Des anticorps anti-TNF-α sont également utilisés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et la maladie de Crohn.

Attention : remède plus ciblé ne veut pas dire anodin ! Les premiers essais de traitements par le TNF- α ont causé un "réveil" de tuberculose chez quelques patients : on a alors découvert que le TNF- α est le principal artisan du contrôle de *Mycobacterium tuberculosis* chez les patients ayant contracté la tuberculose et maintenant guéris. *M. tuberculosis* n'est jamais complètement éliminé, il est enkysté et neutralisé par le TNF- α . Un traitement anti-TNF- α abolit cette surveillance et la tuberculose repart. Actuellement, la mise en route d'une biothérapie anti-TNF, impose la recherche d'une tuberculose antérieure, suivie d'une antibiothérapie anti-tuberculose si nécessaire avant le début de la biothérapie.

Perspectives : à quel niveau de la réaction auto-immune pourrait-on intervenir ?

Au cours des dix dernières années, le développement des biothérapies immuno-modulatrices est venu enrichir l'arsenal thérapeutique pour inhiber les mécanismes auto-immuns. Les progrès de la recherche dans la connaissance des mécanismes pathogéniques des maladies auto-immunes offrent la possibilité de cibler plus précisément des étapes clefs de la pathologie.

Ces nouvelles approches incluent principalement des molécules capables d'inhiber :

- les lymphocytes B et T ;
- les molécules de la costimulation indispensables à l'activation lymphocytaire ;
- les cytokines et les chemokines* ;
- le système du complément.

Les biothérapies ciblent de mieux en mieux les effecteurs de l'auto-immunité et sont un grand progrès par rapport aux traitements systémiques, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, qui diminuaient sensiblement la fonction immunitaire. Néanmoins, même ciblées, les biothérapies modifient les équilibres du système immunitaire dont le rôle central est le contrôle des processus infectieux et tumoraux.

Le développement de ces nouvelles molécules doit donc impérativement s'accompagner d'une évaluation à court, moyen et surtout long terme, des risques liés à leur utilisation.

L'avenir des biothérapies passe avant tout par les progrès de multiples disciplines (*immunologie, génétique, biologie moléculaire*) qui permettront d'élucider les mécanismes à l'origine de l'auto-immunité, et d'identifier les premières étapes de dérèglement immunitaire comme nouvelles cibles thérapeutiques.

Cas particulier : la maladie cœliaque

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune de l'intestin grêle, induite par le gluten chez des patients prédisposés génétiquement. Cette maladie entraîne des lésions histologiques

observables sur des biopsies de muqueuse duodénale, avec destruction des villosités intestinales pouvant aller jusqu'à l'atrophie villositaire.

La MC est la seule maladie auto-immune dont le facteur environnemental déclenchant est connu, le gluten, et le traitement est donc l'exclusion à vie du gluten dans l'alimentation.

C'est aussi la seule maladie auto-immune dans laquelle on observe une restauration des villosités et de l'architecture intestinale normale après installation et suivi du régime sans gluten (RSG).

PHYSIOPATHOLOGIE* DE LA MC

Chez un patient cœliaque, lors de la digestion du gluten, la gliadine n'est pas correctement dégradée, et des peptides toxiques immunogènes* passent dans la paroi intestinale. La gliadine peut alors être captée par des monocytes*/macrophages* qui expriment HLA-DQ et stimuler le système immunitaire. Lorsque les monocytes expriment HLA-DQ2 ou -DQ8, ils fixent très bien la gliadine modifiée par la transglutaminase*, et cela déclenche la réponse immunitaire avec d'une part, l'activation des lymphocytes T cytotoxiques qui va aboutir à l'atrophie villositaire, et d'autre part, la production d'anticorps (Ac) anti-gliadine et anti-transglutaminase par les lymphocytes B (fig. 4.5).

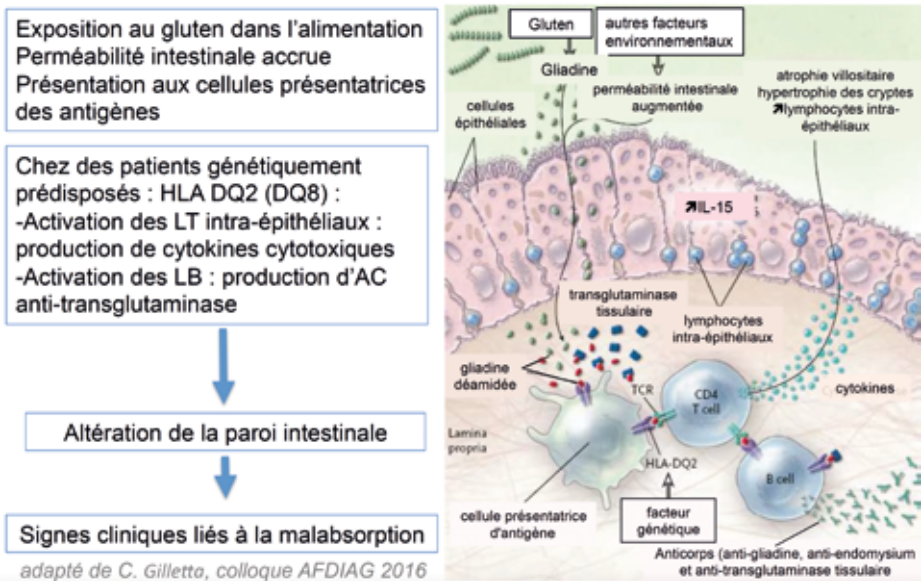


Fig. 4.5 : Physiopathologie de la MC.

L'atrophie des villosités de l'intestin grêle entraîne une mauvaise absorption des nutriments : on observe des anémies dues à des carences* en fer, ou des déminéralisations par manque de calcium. De plus, il y a une inflammation intestinale et on note la présence de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux (LIE)*.

Le gluten, en pénétrant au travers de l'intestin, va déclencher une cascade de mécanismes de l'inflammation, avec production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-15

ou l'Interféron-gamma (*IFN- γ*), qui seront toxiques pour l'intestin. L'IFN- γ entraîne la destruction de cellules intestinales, et l'IL-15 favorise l'accumulation de LIE, toxiques pour l'intestin et pouvant conduire à de graves complications comme les lymphomes.

Les lymphocytes T sont responsables de la pathologie (*destruction des villosités intestinales*).

Les anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase (*anti-tTG*) sont le reflet de l'activation inappropriée des lymphocytes B lors de la cascade d'événements induits par le passage de la gliadine dans la paroi intestinale. Les Ac anti-tTG peuvent également être pathogènes car les transglutaminases sont une famille d'enzymes* ubiquitaires (*présents aussi dans la peau, le rein, le poumon...*), et les Ac peuvent créer des problèmes de peau, de rein...

FACTEURS DE SUSCEPTIBILITÉ

Pour la MC, il y a un gène majeur de susceptibilité, HLA, et un Ag majeur de l'environnement, le gluten. Mais il y a aussi d'autres gènes de prédispositions, plusieurs dizaines connus actuellement, et d'autres facteurs environnementaux.

La MC nécessite **HLA-DQ2 et/ou -DQ8** : 95 % des intolérants au gluten sont HLA-DQ2 ou DQ8, et il n'y a pas de MC en absence de ces gènes. Cependant, HLA ne représente que 40 % de la susceptibilité, et plus de 60 autres gènes codant des protéines contrôlant la réponse immunitaire, ou régulant l'inflammation, sont également impliqués.

Le gluten est l'élément environnemental majeur (*pas de MC sans consommation de gluten !*), mais il y a aussi les infections virales, notamment, les infections virales de l'intestin qui pourraient déclencher la MC.

PRÉVALENCE* ET FORMES CLINIQUES

La prévalence de la MC est estimée à environ 1 % de la population en France. La MC est exceptionnelle en Asie, mais les taux varient de 0,5 à 2 % de la population aux États-Unis, en Europe, Amérique du Sud, Australie, Russie, Iran ou Maghreb. On a longtemps pensé à une prédominance de la MC chez l'enfant, mais actuellement, elle est fréquente aussi chez l'adulte, chez qui elle est souvent mal diagnostiquée, car pour une même atrophie villositaire, les profils cliniques peuvent être totalement différents.

La forme classique de la MC (*diarrhées, douleurs abdominales...*) s'accompagne de malabsorption*, due à l'atrophie villositaire. Au cours de la MC, la destruction des villosités diminue de façon très importante la surface d'absorption intestinale, avec pour conséquence une malabsorption des minéraux, vitamines, folates..., pouvant causer anémie, ostéopénie, troubles de la coagulation..., suivant les métabolites manquants. Avec ce tableau clinique, on pense facilement à la MC.

Il existe des formes plus atypiques, sans manifestations intestinales. Il faut penser à rechercher une MC en présence de modifications neurologiques, de douleurs articulaires ou d'ostéoporose due à une malabsorption du calcium et de la vitamine D, ou de troubles de la reproduction (*stérilité, aménorrhée et avortements à répétition*).

On observe aussi la forme dermatologique de la MC, la dermatite herpétiforme qui, dans 70 % des cas, est associée à une atrophie villositaire qui justifie l'éviction du gluten.

MALADIES ASSOCIÉES

La MC est une maladie auto-immune, et nous avons vu qu'elle pouvait être associée à d'autres maladies auto-immunes. Il y en a 3 particulièrement fréquentes avec la MC :

- le diabète insulino-dépendant qui survient souvent chez les enfants ;
- les thyroïdites auto-immunes (*maladies thyroïdiennes*) ;
- la dermatite herpétiforme, maladie dermatologique assez rare, qui est sensible au RSG.

Plusieurs autres maladies auto-immunes, moins fréquentes, peuvent être associées, comme la maladie d'Addison (*glandes surrénales*), les hépatites auto-immunes, la cirrhose (*cholangite*) biliaire primitive, l'anémie hémolytique, l'arthrite juvénile ou le syndrome de Sjögren (*syndrome sec*).

On observe un déficit en IgA chez 3 à 5 % des sujets atteints de MC, et, comme un des moyens de diagnostic est le dosage d'Ac de type IgA, il est important de doser les IgA totales avant d'évaluer les IgA spécifiques.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Chez l'adulte, la MC peut présenter des symptômes très variés, il faut y penser même en absence de symptômes digestifs.

La première étape est le diagnostic sérologique, c'est à dire le dosage d'anticorps (Ac) IgA anti-transglutaminase (*anti-tTG*), associé au dosage des IgA totales, pour dépister un éventuel déficit en IgA. En cas de déficit en IgA, on dose les IgG anti-tTG.

Si le résultat est positif, on confirme la MC par des biopsies au niveau du duodénum lors d'une endoscopie œsogastroduodénale. L'observation d'atrophie villositaire signe le diagnostic histologique de la MC.

Si le résultat de la biopsie* est discordant (*pas d'atrophie*), on peut effectuer un typage HLA : en absence de HLA-DQ2/-DQ8, on écarte le diagnostic de MC : Le typage HLA a donc une forte valeur prédictive négative* (*pas de MC en absence de HLA-DQ2 ou 8*).

Chez l'enfant, c'est la même chose, mais on peut, dans certains cas très bien définis, éviter de faire des biopsies intestinales. Il faut pour cela que les symptômes cliniques évoquent la MC, que le taux d'IgA anti-tTG soit au moins 10 fois le taux normal et que l'on détecte aussi un taux élevé d'Ac anti-endomysium. Le diagnostic peut alors être posé par un spécialiste.

Le traitement est le RSG, soit l'abstention de tout ce qui est dérivé du blé, du seigle, de l'orge. L'avoine est autorisée si elle n'est pas contaminée par le blé. Actuellement, ce régime est à suivre sans discontinuer.

Un RSG bien suivi ne présente aucun danger, mais **l'absence de RSG expose à des complications** : déminéralisation osseuse (*peut survenir même en absence de symptômes*), augmentation du risque de survenue d'autres maladies auto-immunes (*diabète de type 1, thyroïdite...*) et dans des cas heureusement rares, des complications beaucoup plus graves comme des lymphomes et d'autres cancers.

On observe parfois une **résistance au RSG**, qui entraîne la persistance des symptômes, des anomalies histologiques et des Ac alors que le régime semble bien suivi. La première

étape est de bien vérifier s'il n'y a pas d'erreurs, des écarts involontaires, et s'il n'y en a pas, il faut réévaluer le diagnostic, approfondir les examens pour identifier la forme réfractaire de la MC, qui peut être bénigne (*type I*) ou potentiellement grave (*type II*) pouvant évoluer vers la sprue réfractaire (*très rare*).

C'est cependant un régime difficile à suivre, avec des risques d'écarts et d'erreurs involontaires. Le RSG a également des conséquences sociales, lors de sorties et d'invitations. Son coût reste important, car même si on trouve plus de produits sans gluten, ils restent chers.

EXISTE-T-IL UNE ALTERNATIVE AU RSG ? LES PISTES ACTUELLES

À court ou moyen terme, il n'y a pas d'autre traitement que le RSG qui soit efficace et sans danger.

La compréhension de la physiologie de la MC permet cependant de développer de nouvelles molécules qui ciblent plusieurs étapes de la réponse au gluten.

- modifier les céréales (*blé...*) pour éliminer les peptides toxiques ;
- ajouter des enzymes pour digérer le gluten avant qu'il ne soit absorbé ;
- bloquer le passage des peptides toxiques, c'est-à-dire la gliadine, dans l'épithélium ;
- bloquer la fixation des peptides sur la cellule présentatrice d'antigène ;
- inhiber l'activation* et l'expansion des lymphocytes dans l'épithélium.

Ces pistes, présentées dans la figure 4.6, sont en cours d'étude et n'ont pas encore donné de résultats concluants. Une étude finlandaise est en cours pour tester l'action de gluténases, des enzymes qui dégradent le gluten : les premiers résultats indiquent que des patients atteints de MC et prenant du gluten en présence de gluténase ont moins de lésions intestinales que ceux qui ont pris du gluten sans gluténase (*placebo**). À suivre... Cela pourrait permettre d'alléger un peu la contrainte, et de pouvoir faire quelques écarts sans conséquences néfastes, mais sans doute pas de supprimer le RSG.

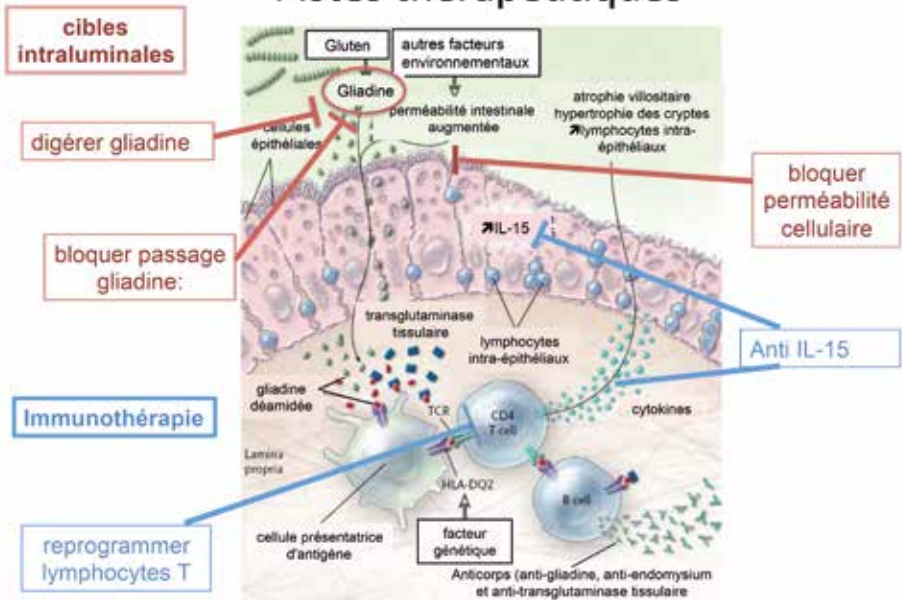
Du côté de la lumière intestinale (*intraluminal*), d'autres molécules sont testées pour bloquer le passage de la gliadine dans la paroi intestinale, ou stabiliser les jonctions intra-épithéliales pour diminuer l'hyperperméabilité intestinale.

L'autre voie de recherche est la régulation de la réponse immunitaire, l'immunothérapie :

- reprogrammer les lymphocytes T afin de restaurer la tolérance vis-à-vis du gluten. C'est en cours d'étude avec des résultats prometteurs, mais sur de petits effectifs de patients et pour les formes réfractaires ;
- bloquer l'inflammation qui survient dans la MC avec l'anticorps anti-IL-15. Les essais sont en cours.

L'IL-15 est une cytokine qui intervient dans bien d'autres lieux que la paroi intestinale, qui est ciblée ici. Les Ac anti-IL-15 auront donc potentiellement d'autres effets. En raison de ces éventuels effets secondaires, l'Ac anti-IL-15 serait réservé à des maladies réfractaires, pour lesquelles persistent une atrophie villositaire et des lésions intestinales sévères malgré un RSG très bien conduit.

Pistes thérapeutiques



adapté de C. Gilletto, colloque AFDIAG 2016

Fig. 4.6 : Les nouvelles pistes thérapeutiques.

UN RÔLE POUR LE MICROBIOTE ?

L'intestin abrite jusqu'à cent mille milliards de microbes commensaux (*bactéries, virus, parasites*) avec lesquels nous cohabitons, c'est notre microbiote, qui nous protège des pathogènes en les empêchant de s'installer, et nous aide à digérer.

En général la cohabitation se fait bien et il y a une régulation entre les protéines alimentaires, la barrière intestinale, le microbiote et le système immunitaire, c'est ce qu'on appelle l'homéostasie intestinale.

Et puis, pour des raisons mal connues, il y a parfois une rupture de cette homéostasie, une rupture de tolérance avec inflammation intestinale, activation du système immunitaire et réponse anormale, en l'occurrence pour la MC, contre les peptides de gliadine.

Les bactéries sont classées en groupes phylogénétiques et en familles. On sait maintenant évaluer les différentes populations de microbes qui composent notre microbiote, on peut donc observer des modifications de la composition du microbiote, que l'on appelle dysbiose*.

La dysbiose, observée chez les patients cœliaques est une diminution des bactéries anti-inflammatoires comme le *Bifidobacterium* et une augmentation des bactéries pro-inflammatoires comme les *Bacteroides* ou *Escherichia coli*.

La question qui se pose alors est de savoir qui entraîne quoi : est-ce l'état pré-inflammatoire de la muqueuse qui entraîne cette modification des populations bactériennes,

ou est-ce le déséquilibre entre bactéries pro- et anti-inflammatoires qui favorise l'inflammation ?

De la même façon, des observations épidémiologiques indiquent des corrélations entre modifications du microbiote et MC, mais ces dysbioses sont-elles la cause ou la conséquence de l'inflammation intestinale et de la MC ?

Des études expérimentales permettent de tester l'effet direct de souches microbiennes particulières sur la perméabilité intestinale, la digestion et différents symptômes. Pour cela, on utilise des souris sans microbiote, on leur transfère une souche bactérienne définie et on observe ce qui se passe. On a pu déclencher des entéropathies* chez les souris en leur transférant des microbes identifiés dans le microbiote de patients cœliaques.

La colonisation de souris avec des bactéries qui dégradent le gluten, a permis d'observer que des bactéries différentes dégradent le gluten en peptides distincts, plus ou moins immunogènes ou plus ou moins toxiques, et il a été observé que certaines bactéries agissent sur la perméabilité intestinale, en resserrant ou relâchant les jonctions épithéliales de la muqueuse intestinale.

Il y a beaucoup d'études en cours, décrivant des bactéries ou virus ayant des effets pro- ou anti-inflammatoires, ou des rôles métaboliques antagonistes dans la digestion du gluten ou le contrôle de la perméabilité intestinale.

> En conclusion

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune de l'intestin grêle provoquée par le gluten chez des patients génétiquement prédisposés. Elle se caractérise par une destruction des villosités intestinales entraînant une malabsorption des nutriments, qui en fait une maladie systémique, et des conséquences métaboliques extrêmement variées en dehors des symptômes intestinaux (*neurologiques, dermatologiques, gynécologiques*).

Une fois le diagnostic établi, le traitement est le RSG à vie, c'est à dire l'exclusion du blé, du seigle et de l'orge de l'alimentation. Le RSG permet le retour à la normale de la paroi intestinale et évite les complications graves de la MC. C'est un régime efficace, sans danger, mais très contraignant.

À court et moyen terme, il n'y a pas de traitement alternatif sans danger. À plus long terme, des traitements essaient de cibler des étapes de la réponse au gluten d'une part, et d'autre part de réguler la réponse immunitaire. Des études comparant les microbiotes de sujets sains et de patients cœliaques, et analysant les propriétés métaboliques de diverses souches microbiennes sont actuellement en cours.



Annexes

Annexe 1

Le meccano des récepteurs

Un peu d'histoire : l'analyse des récepteurs* pour l'antigène* (*Ag*) des lymphocytes T (*TCR**) et B (*BCR**) a posé beaucoup de problèmes aux immunologistes : le nombre d'Ag reconnus par le système immunitaire* paraissant infini, comment pouvait-on reconnaître autant d'Ag différents : quelles structures de reconnaissance et combien de protéines impliquées ?

Dans les années 60 on a découvert la structure des anticorps* (*Ac*) à savoir l'association de deux protéines* appelées chaîne lourde et chaîne légère, et leur forme en Y, puis leur organisation en région constante (*C*) et région variable (*V*), zone de reconnaissance de l'Ag. Et dans les années 80, fin de l'énigme du polymorphisme de ces protéines si diverses que la quasi-totalité de notre génome* semblait servir à les coder : une combinaison aléatoire de plusieurs gènes*, et leur association permet de générer la diversité observée. Cette découverte bouleversait la règle "un gène pour une protéine", jusque-là observée pour toute synthèse de protéine.

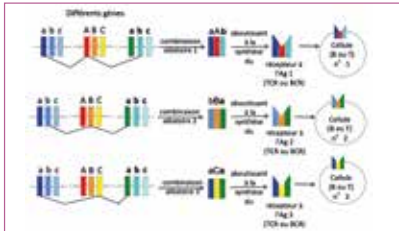
En 1984, il a été découvert que les TCR étaient synthétisés également par association aléatoire de plusieurs gènes. **Ce mécanisme, appelé réarrangement, est une particularité du système immunitaire, et ce mode de synthèse protéique n'existe que dans les lymphocytes T et B*.**

La "fabrication" des récepteurs pour l'Ag des LB et LT est une étape de leur maturation, qui a lieu dans la moelle osseuse pour les LB et dans le thymus pour les LT, avant toute rencontre avec des antigènes. Cette production aléatoire de récepteurs impose un contrôle qualité pour sélectionner des récepteurs fonctionnels, respectivement dans la moelle pour les BCR et le thymus pour les TCR (*voir chap. 3, tolérance*).

Les TCR, BCR et Ac sont constitués chacun de 2 chaînes protéiques associées et organisées en domaines, avec une région variable V, site de reconnaissance de l'Ag, une région constante C

nécessaire à la structure et à la fonction des molécules (*voir chap. 2, fig 2.5 et 2.6*). Les 2 chaînes, synthétisées séquentiellement et de façon régulée, s'associent pour leur expression membranaire.

La figure ci-contre schématise le réarrangement des différents gènes qui permet d'obtenir une grande variété de récepteurs à partir d'un nombre limité de gènes.



> En résumé

Les récepteurs pour l'Ag des lymphocytes B (*BCR*) et T (*TCR*) sont synthétisés **avant toute rencontre avec les antigènes**, par association aléatoire de plusieurs gènes, un mécanisme de synthèse protéique unique au système immunitaire. Chaque LB ou LT exprime un seul type de récepteur de spécificité donnée, et l'ensemble des BCR et TCR constitue le répertoire B et T de l'organisme pour la reconnaissance des Ag. Par cet assemblage combinatoire d'un nombre limité de gènes, on peut obtenir 10^{13} BCR et 10^{16} TCR (*un 1 suivi de 13 à 16 zéros!*), de spécificités différentes, permettant de répondre aux millions d'Ag possibles.

Annexe 2

Structure et fonction des protéines HLA

Un peu d'histoire : les molécules du CMH • (*Complexe Majeur d'Histocompatibilité*) sont un ensemble de protéines* découvertes chez la souris, lors d'études de greffe (*prise ou rejet*). L'analyse des mécanismes a mis en évidence des protéines extrêmement variées, nommées antigènes* (*Ag*) d'histocompatibilité : Ag parce qu'ils stimulaient une réponse immunitaire chez le receveur, et d'histocompatibilité parce qu'ils assuraient la compatibilité tissulaire.

Tous les vertébrés ont un CMH, et celui de l'espèce humaine s'appelle HLA • pour Human Leucocyte Antigen, car ces protéines du CMH ont été découvertes à la surface des leucocytes*.

Le rôle physiologique des molécules de CMH, élucidé vers 1980 est de présenter les Ag aux lymphocytes* sous formes de peptides* antigéniques dans des "poches" spécifiques, les sites de liaison, que l'analyse cristallographique a permis de visualiser :

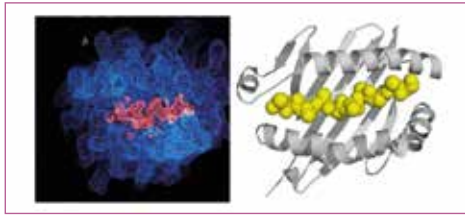


Fig. 1 : Analyse cristallographique de la molécule HLA-A2

À gauche : site de fixation des peptides vu de dessus, en bleu, HLA (*hélices α formant le site de liaison au peptide*) et en rose, le peptide (*Bjorkman et al, Nature, 1987*).

À droite : schéma du site de liaison au peptide.

→ Les gènes* HLA

HLA est un groupe de gènes, situé sur le chromosome 6. Les gènes HLA sont caractérisés par leur extrême polymorphisme*, à savoir un nombre immense d'allèles* et de variants. Il existe plusieurs milliers d'allèles HLA de classe I et II, codant des milliers de protéines différentes exprimées dans la population : la probabilité que 2 personnes non jumelles expriment les mêmes groupes HLA est exceptionnelle.

Les gènes CMH de classe I (*HLA-A, -B, -C,*) codent les protéines CMH de classe I, exprimées à la surface de toutes les cellules* nucléées de l'organisme, et les gènes CMH de classe II (*HLA-DP, -DQ, -DR*) codent les protéines CMH de classe II, exprimées uniquement à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, les CPA •.

Chaque individu possède 2 allèles de chaque gène HLA, transmis par ses parents, et exprime les différentes protéines HLA (*HLA-A, -B, -C, -DP, -DQ, -DR*) codées par ces gènes. Le schéma ci-dessous montre la transmission des gènes HLA (*limité à 4 allèles*).

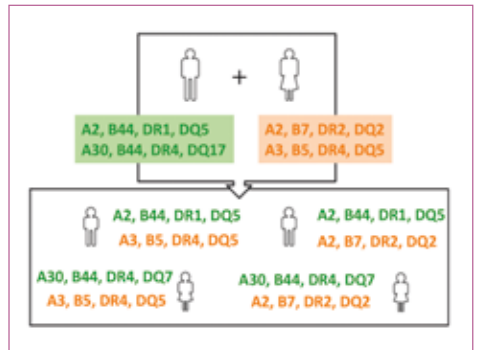


Fig. 2 : Transmission du génotype HLA

Chaque individu possède 2 allèles, et donc 2 protéines HLA de chaque type : c'est au niveau de la population, et non de l'individu, que s'observe le polymorphisme HLA

➔ Les protéines HLA

Le polymorphisme se retrouve au niveau des protéines HLA, surtout dans et autour du sillon où se fixe le peptide antigénique, des individus différents présentent et répondent donc à des peptides microbiens très divers. Les protéines HLA de classe I et II sont composées de 2 chaînes protéiques organisées en domaines, et font partie de la superfamille des Ig, comme les TCR, BCR et Ig, et aussi les co-récepteurs CD4 et CD8.

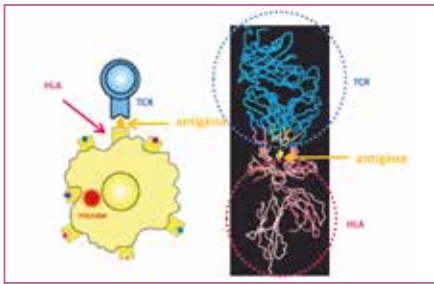
➔ La présentation des peptides

En situation normale, les molécules HLA présentent des Ag du soi*, reflétant l'état de la cellule*. Une molécule HLA présente un Ag à un moment donné (*un sillon par molécule*), mais en fonction du métabolisme cellulaire, des Ag différents sont présentés, et il y a plusieurs milliers de molécules HLA/cellule ! Une cellule infectée présente des peptides du soi ET des peptides microbiens (*non-soi**), ce qui alerte le système immunitaire.

➔ Site de liaison au peptide

Toutes les protéines HLA ont un sillon, dans lequel vient se loger le peptide antigénique, fixé par des points d'ancrage spécifiques à chaque molécule HLA.

Cette contrainte entraîne la fixation de "familles" de peptides ayant des points d'ancrage communs et une structure spatiale leur permettant de se placer dans le sillon et génère une grande diversité de familles peptidiques se fixant à la grande variété de protéines HLA.



➔ Le TCR reconnaît à la fois le peptide et la molécule HLA qui le présente

Fig. 3 : Analyse cristallographique de l'interaction entre TCR et le complexe HLA-peptide

La molécule HLA (rose) présente le peptide (jaune) au TCR (bleu). Le TCR reconnaît à la fois le peptide (boucles jaunes) et les bords du sillon de la molécule HLA (boucles roses).

> En résumé

Le polymorphisme des gènes HLA conduit à une grande variété de protéines HLA de classe I et II, qui fixent de nombreux peptides différents. Le TCR reconnaît à la fois le peptide présenté et la protéine HLA qui le présente.

Tout individu possède sa propre combinaison de protéines HLA, présentant aux LT des familles de peptides différents, en fonction des motifs d'ancrage du peptide au sillon des molécules HLA.

Ces règles de fixation, induisant la présentation de peptides différents selon les molécules HLA exprimées, entraînent des réponses immunitaires variées d'un individu à l'autre en réponse au même pathogène, certains individus résistant mieux que d'autres à certaines épidémies.

La variabilité du système HLA peut également expliquer la prédisposition à certaines maladies auto-immunes, les molécules HLA présentant différemment des Ag du soi.

Annexe 3

Les immunoglobulines

Les Immunoglobulines* (*Ig*) sont des protéines* du système immunitaire*, composées de 2 chaînes appelées chaîne lourde et chaîne légère, et synthétisées par des lymphocytes B*.

Il existe 5 classes d'Ig, caractérisées par la structure de la partie constante de la chaîne lourde des Ig (*Fig. 1*). Le polymorphisme* des 5 types de chaînes lourdes (*ou isotypes*), μ , ζ , γ , ϵ , α est déterminé génétiquement, et tout individu exprime les 5 classes d'Ig.

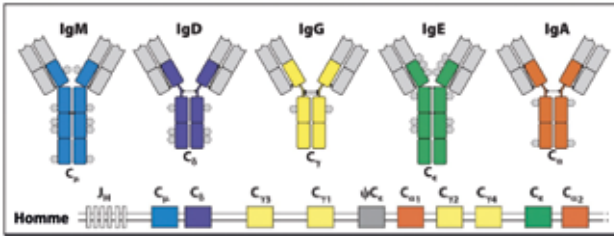


Fig. 1 :
Représentation schématique
des 5 classes d'Ig et
organisation chromosomique
du groupe de gènes* codant les
régions constantes.

Adapté de Janeway's Immunobiology, 8^{ème} édition, © Garland, 2012

Les IgM sont les premières Ig synthétisées lors de la première rencontre avec l'Ag, en réponse primaire. Elles sont très efficaces en réponse contre les bactéries.

Les IgG sont les Ig les plus abondantes dans le sérum. Il y a 4 sous-classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Les IgG1 et IgG2 représentent 90 % des IgG totales. Les IgG sont majoritairement synthétisées en réponse secondaire à l'Ag. Elles peuvent passer la barrière placentaire, protégeant ainsi les nouveau-nés dans les premières semaines, action renforcée par leur présence dans le colostrum. Les IgG peuvent neutraliser des toxines bactériennes et augmenter la phagocytose* des bactéries par les macrophages*.

Les IgA sériques représentent 15 à 20 % des Ig totales du sérum.

Les IgA sécrétoires sont synthétisées par des plasmocytes* présents dans les muqueuses et sont transportées et sécrétées dans les fluides biologiques (*lait, colostrum, salive, larmes...*). Les IgA sont les Ac les plus efficaces dans toutes les infections impliquant les muqueuses nasales, pulmonaires, intestinales. Dans la MC, le dosage des IgA anti-transglutaminase oriente le diagnostic. Certaines maladies auto-immunes sont associées à des déficits en IgA.

Les IgD sont dans le sérum, mais leur concentration y est très faible. L'IgD existe surtout sous forme membranaire, et participe à la maturation des LB dans la moelle osseuse.

Les IgE sont pratiquement absentes du sérum. Leur rôle physiologique est la protection des muqueuses et elles jouent un rôle important dans le contrôle des infections parasitaires. Un autre rôle, délétère celui là, est malheureusement bien connu : les IgE participent à des réactions allergiques, entraînant un relargage d'histamine qui contribue à l'aggravation des symptômes de l'asthme et d'autres réactions d'hypersensibilité immédiate (*œdème, urticaire*).

Annexe 4

Risques et facteurs de risque

Le risque standard (*ou risque de référence*) pour une maladie est le risque de développer cette maladie pour un individu pris au hasard dans la population. Ce risque est souvent exprimé sous forme de % ou de "1 sur xxx personnes". Par exemple, le risque de développer une sclérose en plaque est de 1/6 000 à 1/10 000.

Le risque relatif d'une personne pour une maladie donnée correspond à la variation du risque par rapport au risque standard de la population. Cette variation peut être causée par des facteurs de risque (*ou protecteurs*) génétiques ou environnementaux. Par exemple, un individu porteur de l'allèle HLA-B27 a 80 fois plus de risque d'être atteint de spondylarthrite ankylosante que la population générale. On dit que cet individu a un risque relatif (*RR*) de 80.

Le risque relatif peut correspondre à une augmentation du risque (*RR supérieur à 1*) mais aussi à une diminution du risque (*RR inférieur à 1*) - l'individu est alors partiellement "protégé" contre ce risque.

Le risque absolu d'un individu pour une maladie donnée est le risque qu'il a de développer cette maladie, compte tenu de ses caractéristiques personnelles.

Risque absolu en % = risque standard de la population (*en %*) x risque relatif.

Par exemple, le risque absolu de développer la spondylarthrite ankylosante au cours de sa vie, pour un individu porteur de l'allèle HLA-B27 évoqué ci-dessus, est de 4 % (= $80 \times 0,05$ %).

Les facteurs de risque sont des facteurs mesurables (*quantitatifs ou qualitatifs*) qui augmentent le risque de développer une maladie. Par exemple, des facteurs de risque d'infarctus incluent : l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, l'excès de sucre dans le sang (*diabète*), le tabac. De même, être porteur de l'allèle* HLA-B27 est un facteur de risque pour la spondylarthrite ankylosante.

Les facteurs protecteurs sont des facteurs qui diminuent le risque de développer une maladie. Par exemple, l'exercice physique régulier diminue le risque d'accident cardiaque. De même, être porteur de l'allèle HLA-DR2 est un facteur protecteur pour la polyarthrite rhumatoïde.

Annexe 5

Génétique des maladies multifactorielles

QU'EST-CE QU'UN GÈNE DE SUSCEPTIBILITÉ ?

Un gène* est la séquence d'ADN** permettant la synthèse, c'est-à-dire la fabrication d'une protéine* donnée. Ce gène peut exister sous différentes "versions", appelées allèles*, qui correspondent à des séquences légèrement différentes de ce même gène.

On définit un gène de susceptibilité* (*il serait plus correct de dire un "allèle de susceptibilité"*) comme un gène qui, combiné à l'action d'autres facteurs (*génétiques, environnementaux*) devient responsable d'une maladie. Un gène de susceptibilité pour une maladie ne pourra pas à lui seul causer l'affection, toutefois être porteur de cet allèle du gène augmente le risque pour l'individu de développer la maladie. Dans de nombreux cas, l'effet d'un allèle "à risque" est si faible que c'est la combinaison de plusieurs allèles "à risque" qui déterminera une susceptibilité générale à développer une maladie.

COMMENT ESTIMER LA PART DE GÉNÉTIQUE DANS LE DÉCLENCHEMENT DE LA MALADIE ?

- Montrer que la maladie est familiale : pour cela, on peut montrer que la maladie est plus fréquente chez les apparentés du 1er degré* (*parents, enfants, frères, sœurs*) que dans la population générale ;

- Rechercher une composante génétique : une solution consiste à comparer des jumeaux pour observer le taux de similarité entre eux. Le taux de similarité pour une caractéristique donnée (*maladie, trait de comportement...*) est appelé taux de concordance.

Les "vrais" jumeaux (*jumeaux monozygotes*) ont un patrimoine génétique identique à 100 %. Mais ils partagent aussi un environnement similaire ce qui brouille les cartes : comment dissocier génétique et environnement dans ce cas ? Une solution serait de comparer des vrais jumeaux séparés à la naissance et élevés dans des environnements différents, il n'y en a pas beaucoup ! On a recours à une astuce : on compare des vrais jumeaux et des faux jumeaux, qui partagent le même environnement, mais partagent en moyenne 50 % de leurs gènes alors que les vrais jumeaux en partagent 100 %. Les différences de taux de concordance entre vrais et faux jumeaux (*ou entre jumeaux et frères-sœurs*) seront donc en théorie d'origine génétique.

La prévalence* de la maladie cœliaque est d'environ 1 % dans la population française et 10 % pour les apparentés au premier degré des malades : c'est donc une maladie familiale. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est 70 % soit 7 fois plus élevée que les apparentés de 1er degré, il y a donc une composante génétique. Cependant, le taux de concordance n'est pas de 100 % pour les vrais jumeaux, donc cette maladie n'est pas uniquement d'origine génétique.

- Identifier des gènes de susceptibilité : en raison de la complexité de la génétique des maladies multifactorielles, de l'importance des combinatoires entre gènes de susceptibilité, du mode d'interaction de ces derniers, l'identification de gènes de susceptibilité peut être longue et délicate. La difficulté principale des études pour des maladies complexes réside dans la faiblesse de l'effet recherché (*susceptibilité de quelques %*) qui impose une contrainte drastique sur la méthodologie et les statistiques utilisées.

prévalence PROTEINE
MOLÉCULES DU SOI environnement
Ag LYMPHOCYTES Ig
VILLOSITÉS tolérance immunitaire
maturation ORGANES LYMPHOÏDES
CELLULES THYMIQUES
MC antigènes MOELLE OSSEUSE
microbiologie DIFFÉRENCIATION
T4 Anatomopathologie CHEMO

Glossaire & abréviations

Dans les définitions, un mot en gras renvoie à une autre définition du glossaire

A

Activation (cellulaire)

Acquisition par une **cellule** de nouvelles fonctions après la reconnaissance d'un ligand par un récepteur à la surface cellulaire. Ces fonctions peuvent être liées, ou pas, à des modifications génétiques.

ADN (acide désoxyribonucléique)

Très grosse molécule (*macromolécule*) biologique qui est le support de l'hérédité. Il contient toute l'information génétique pour fabriquer et faire fonctionner un organisme. L'ADN est constitué de deux brins complémentaires, composés de **nucléotides** et organisés en double hélice.

Affinité

L'affinité de liaison entre un **récepteur** et son **ligand** représente la force d'interaction entre ces 2 composés. Une forte affinité de liaison correspond à une forte interaction.

Allèle

Les allèles sont les versions différentes d'un même **gène**, que l'on hérite de nos deux parents. Les allèles se différencient par leur séquence d'**ADN**, ce qui produit des **protéines** différentes (*par exemple, la kératine des cheveux raides ou frisés, la couleur des yeux...*). Dans le cas des gènes **HLA**, il existe de très nombreux allèles, on parle alors de polymorphisme.

Anatomopathologie

Étude des lésions anatomiques provoquées par les maladies. Le biologiste spécialiste de ces analyses est un anatomopathologiste. Dans le diagnostic de la maladie coeliaque (*MC*) il analyse les **biopsies** intestinales.

Anergie

Incapacité, pour un **lymphocyte** T ou B de répondre à son **antigène** spécifique.

Anticorps (Ac)

Protéine produite par les **lymphocytes B** et capable de se lier de façon très spécifique à une molécule particulière, appelée **antigène**, contre laquelle elle est dirigée. Un anticorps reconnaissant un antigène X est appelé anticorps anti-X. Synonyme : **immunoglobuline, Ig**. Chez tout individu, il existe des milliers d'anticorps différents, chacun d'entre eux présentant un site unique de liaison à l'antigène. Les anticorps sécrétés assurent différentes fonctions, notamment la neutralisation des **pathogènes**, la stimulation de la **phagocytose** et la destruction des **microbes**.

Antigène (Ag)

Initialement, ce terme s'appliquait à toute molécule qui induisait la production d'**anticorps** spécifiques par les **lymphocytes B**. Il est maintenant étendu à toute molécule qui est reconnue de façon spécifique par un anticorps ou par le **récepteur** pour l'antigène des lymphocytes T ou B. Il s'agit le plus souvent de **protéines**, de **peptides** (*fragments de protéines*), de fragments de polysaccharides (*sucres*) ou de lipides (*graisses*).

Apoptose

Mécanisme de mort cellulaire dite mort programmée, qui permet d'éliminer les cellules en fin d'activité, comme les **lymphocytes effecteurs** en fin de réponse immunitaire. Elle

est caractérisée par une dégradation de l'**ADN**, et une **phagocytose** rapide qui ne provoque pas d'**inflammation**.

Apparentés du premier degré

Membres proches d'une même famille = père, mère, enfants, frères et sœurs.

ARN (*acide ribonucléique*)

Macromolécule biologique, constituée comme l'**ADN** d'un enchaînement de **nucléotides** mais formant un brin unique. L'ARN est une copie de l'ADN, il est l'intermédiaire entre le **gène** et la **protéine** qu'il code.

Atrophie villositaire

Destruction des villosités intestinales. Cette atrophie observée sur des **biopsies** duodénales, est le signe histologique majeur de la maladie cœliaque et permet d'en poser le diagnostic.

Auto-anticorps

Anticorps spécifique d'un **antigène** du **soi**. Les auto-anticorps peuvent provoquer des lésions cellulaires et tissulaires, et sont produits en excès dans différentes **maladies auto-immunes**. Ces auto-anticorps peuvent être la cause de la maladie (*lupus*) ou un signal de déséquilibre auto-immun. Dans la MC, il y a des anticorps (*anti-gliadine, anti-transglutaminase...*) mais la maladie est causée par les **lymphocytes T** qui attaquent la membrane intestinale.

Auto-immunité

Dysfonctionnement du **système immunitaire** qui reconnaît et attaque les tissus de l'organisme lui-même. C'est une rupture de la **tolérance** au **soi** qui entraîne une réponse du système immunitaire contre les **antigènes** du soi et déclenche des lésions cellulaires et tissulaires. Voir **maladie auto-immune**.

B

B7

Molécules exprimées par les **cellules dendritiques** activées, qui stimulent les **lymphocytes T** en leur présentant les **antigènes** associés à **HLA**. On parle de costimulation, ou de signal de danger. Voir aussi **CD80, CD86**.

BCR

Récepteur pour l'**antigène** à la surface des **lymphocytes B**. La forme soluble du BCR est une **immunoglobuline (Ig)** ou **anticorps (Ac)**.

Biopsie

Prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen microscopique.

C

Carence

Absence ou insuffisance de certains éléments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

Caucasiens

Classification ethnographique des européens et nord-américains.

CD (Cluster de Différenciation)

Molécules membranaires de natures diverses, bien identifiées par une nomenclature internationale qui permet de caractériser différentes **cellules** de l'immunité. Le complexe **CD3** est présent à la surface de tous les **lymphocytes T**. Les molécules **CD4** et **CD8** permettent de différencier deux sous-populations de lymphocytes T qui ne jouent pas les mêmes rôles lors de la réponse immunitaire.

CD3°

Complexe protéique composé chez l'Homme de quatre chaînes peptidiques. Étroitement associé au **récepteur** pour l'**antigène (TCR)** des **lymphocytes T**, il permet leur **activation**.

CD4°

Protéine située à la surface de certains **lymphocytes T** (*majorité des T auxiliares*) qui reconnaît les **antigènes** présentés par les molécules de classe II du **CMH**. CD4 stabilise l'interaction entre le TCR et le complexe (*HLA-Ag*) et améliore la réponse à l'**antigène**.

CD8°

Protéine située à la surface de certains **lymphocytes T** (*majorité des T cytotoxiques*) qui reconnaît les **antigènes** présentés par les molécules de classe I du **CMH**. CD8 stabilise l'interaction entre le TCR et le complexe (*HLA-Ag*) et améliore la réponse à l'**antigène**.

CD28°/CTLA-4°

Molécules exprimées séquentiellement à la surface des **lymphocytes T**, qui interagissent avec les molécules **B7 (CD80, CD86)** exprimées par les **DC**. CD28 est exprimé sur tous les **LT**. L'interaction **CD28/CD80,86** permet l'activation complète du LT, et joue le rôle de second signal lors de la stimulation du LT, appelé aussi signal de costimulation.

La molécule **CTLA-4**, qui est exprimée au cours de l'activation des LT, interagit également avec B7 (*CD80, CD86*), mais donne alors un signal inhibiteur au lymphocyte T, ce qui entraîne l'arrêt de la réponse.

CD80°, CD86°

Molécules exprimées par les **DC** activées par la **phagocytose** d'un **pathogène** (*signal de danger*). Leur interaction avec le **ligand CD28** exprimé par le **LT** permet l'activation et la différenciation du LT en **cellule effectrice**. Leur interaction avec le ligand **CTLA-4** exprimé en cours d'activation par le LT envoie un signal inhibiteur et permet l'arrêt de la réponse du LT. Synonyme : **B7**

°Anticorps, immunoglobulines, CD3, CD4, CD8, CD28 molécules activatrices, CTLA-4 molécule inhibitrice, le CMH classe I et classe II : toutes ces molécules ont des grandes similitudes de structure et sont impliquées dans des phénomènes d'interactions moléculaires. Elles définissent ainsi la Superfamille des Immunoglobulines.

Cellule

Unité de base du vivant. L'être humain est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules. Il en existe quelques centaines de types différents (*neurones, cellules cardiaques, hématies, cellules musculaires, hépatocytes, lymphocytes...*) qui participent toutes au fonctionnement

de l'organisme. La cellule, est un espace clos contenant du cytoplasme dans lequel on trouve un noyau, qui contient l'**ADN**, une structure de fabrication des **protéines**, des mitochondries qui produisent l'énergie, le tout est délimité par la membrane cellulaire.

Cellule dendritique (DC)

Cellule "professionnelle" de la présentation des **antigènes** aux **lymphocytes**. C'est la cellule la plus efficace pour présenter l'antigène aux lymphocytes T, à l'interface entre l'**immunité innée** et l'**immunité adaptative**. Abréviation : DC, pour "dendritic cell".

Cellule phagocytaire

Cellules du **SI inné (macrophages, polynucléaires, cellules dendritiques)** qui éliminent les microbes en les phagocytant (*mangeant*). Les macrophages et cellules dendritiques digèrent les microbes et en présentent des fragments aux **lymphocytes**.

Cellule présentatrice d'antigènes (CPA)

Cellule présentant à sa surface des antigènes peptidiques (*fragments de protéines*), en association avec des protéines du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (**CMH**). Les **lymphocytes T** qui reconnaissent ces complexes antigène-CMH particuliers se fixent aux cellules présentatrices et sont activés. **Cellules dendritiques, macrophages** et **lymphocytes B** sont des exemples de cellules présentatrices de l'antigène.

Cellule stromale

Cellule non lymphoïde des organes **lymphoïdes centraux et périphériques** qui produit les signaux nécessaires au développement des **lymphocytes**, à leur survie et à leur migration. Ces signaux peuvent être solubles ou exprimés à la surface des cellules stromales. Synonyme : cellule épithéliale.

Chemokine (ou chimiokine)

Substance produite par les **cellules** de l'**immunité innée** et **adaptative** dont le rôle essentiel est d'attirer d'autres cellules immunitaires sur le site de l'infection. On parle d'effet chimiotactique. Les chemokines font partie des **cytokines**.

Chromosome

Forme que prend l'**ADN**, enroulé autour de **protéines** pour former la chromatine, pendant la division cellulaire : il a alors l'aspect de fins bâtonnets. Un chromosome est composé de deux bras, un bras long et un bras court. Le nombre et la forme des chromosomes sont caractéristiques d'une espèce donnée (*23 paires dans l'espèce humaine*).

CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)

Les **protéines** du complexe majeur d'histocompatibilité (*appelé HLA chez l'Homme, pour Human Leucocyte Antigen*) sont des protéines participant très activement aux réactions immunitaires. Leur fonction essentielle est de présenter des **antigènes** peptidiques aux **lymphocytes T**. Elles sont codées chez l'Homme par plusieurs groupes de **gènes** dont les gènes de classe I (*gènes A, B, C*) et les gènes de classe II (*gènes DP, DQ et DR*). L'ensemble de ces gènes est regroupé au niveau du **chromosome 6p21**. Ces gènes sont extrêmement polymorphes (*voir polymorphisme*), c'est à dire qu'il existe un très grand nombre d'**allèles** pour chacun d'entre eux. Les molécules du CMH de classe I sont présentes sur la majorité des **cellules** de l'organisme alors que les molécules de classe II ne sont exprimées qu'à la surface de certaines cellules immunitaires (*lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques par exemple*).

Commensal(e)

Adjectif désignant l'ensemble des germes (*bactéries, virus, levures...*) transmis dès la naissance au nourrisson, au contact de sa mère et de son environnement. La **flore** commensale participe à la digestion et assure également un rôle primordial dans le contrôle des infections, en formant un film protecteur à la surface des muqueuses (*cutanée, respiratoire, génitale et digestive*). Les germes commensaux ne provoquent pas de maladies (*voir microbiote*).

Complément

Ensemble de **protéines**, présentes dans le sang, qui joue un rôle important dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire. Les **pathogènes** ou **cellules** recouvertes d'**anticorps** (*complexes antigène-anticorps/Ag-Ac*) activent le complément, ce qui déclenche une cascade de réactions entraînant leur destruction.

Compliance

Capacité du malade à se conformer aux recommandations du médecin.

Cytokine

Protéine produite par des **cellules** de l'immunité transmettant un message qui peut être activateur ou inhibiteur d'une fonction (*sécrétion d'anticorps par ex.*) ou d'un état cellulaire (prolifération, mort). Elles interviennent dans de nombreuses réactions immunitaires et inflammatoires. Les plus connues sont les **interleukines** (*IL*), les **interférons** (*IFN*), les facteurs de nécrose des tumeurs (*TNF, Tumor Necrosis Factor*), les facteurs de croissance, les **chemokines**.

Cytotoxique

Qui entraîne la mort de **cellules**. Il peut s'agir de cellules (*lymphocytes T cytotoxiques*), de **cytokines** (*TNF- α*), ou de **protéines (complément)**, entre autres, par exemple.

D

Différenciation

Processus qui conduit au développement complet d'une **cellule**, qui la rend capable de tenir sa fonction. Voir aussi **maturation**.

Dysbiose

Modifications quantitatives et qualitatives des différentes espèces microbiennes composant notre **microbiote**.

E

Effecteur (effectrice)

Cellule ou composé ayant une action biologique.

Entéropathie

Terme général désignant toute forme d'affection intestinale. La **maladie cœliaque (MC)**, la maladie de Crohn, le syndrome de l'intestin irritable..., sont des entéropathies.

Enzyme

Protéine qui a une fonction de modification d'autres molécules, ces modifications permettant de mettre en route ou d'arrêter des processus biologiques. Parmi ces enzymes, des kinases, phosphatases, ou les **transglutaminases**...

Épithélium

Tissu constitué de **cellules** étroitement jointives, qui a une fonction de protection et d'échange : épithélium intestinal, thymique, pulmonaire...

Épitope

Fragment d'une **protéine**, d'un sucre, reconnu par le **récepteur** pour l'**antigène** des **lymphocytes B (BCR)** ou **T (TCR)**. Un épitope T est un petit **peptide** (8 à 10 *acides aminés*) présenté par une molécule **HLA**, un épitope B est un **motif** de structure présent à la surface de l'antigène.

Essais cliniques et tests de nouveaux médicaments : quelques définitions

- **Placebo** : substance neutre utilisée lors du test d'un médicament pour contrôler ou observer des effets psychologiques accompagnant la médication. Le **placebo** a un effet positif (*favorable*).
Contraire : *nocebo*, substance neutre également mais qui produit un effet défavorable.
- **Étude en double-aveugle** : étude pour tester un médicament dans laquelle ni les patients ni les médecins ne savent qui reçoit le médicament à tester ou le placebo contrôle.
- **Étude randomisée** : étude dans laquelle les groupes de personnes testant le médicament ou le **placebo** sont constitués, et les participants reçoivent "au hasard" le principe actif ou le placebo sous la même forme anonymisée et codée. Les études randomisées peuvent être organisées en simple aveugle (*le patient ne sait pas s'il consomme le médicament ou le placebo*), ou en double aveugle (*participant et médecin ne savent pas*). On ne sait qu'à la fin de l'étude qui a eu le principe actif ou le placebo et on compare statistiquement les effets obtenus.
- **Étude multicentrique** : étude dans laquelle participe plusieurs centres de recherche clinique. Ceci impose de former des groupes comparables dans chaque centre, et il s'agit en général de test principe actif versus **placebo**. Contraire : étude monocentrique (*un seul lieu*).

F

Facteur soluble

Toute molécule qui a un effet biologique et qui circule en solution dans le sérum sanguin ou tout fluide biologique. Synonyme : *messenger soluble*.

Flore intestinale

Ensemble des microbes commensaux présents dans l'intestin, et plus généralement dans l'ensemble du tube digestif (*œsophage, estomac, intestin*). Ce terme est actuellement remplacé par "**microbiote**". Voir **commensal**, microbiote.

G

Gène

Ce terme recouvre plusieurs définitions. Dans son sens premier, un gène correspond à un fragment d'**ADN** qui est transmis des parents à leurs enfants et qui constitue une unité d'information génétique. Dans son sens moderne, un gène contient l'information nécessaire à la fabrication d'une **protéine** ou d'autres molécules (*comme l'ARN*), qui sont essentielles à la croissance et au fonctionnement d'un organisme. La taille d'un gène varie de quelques centaines de paires de bases à 2,5 millions de paires de base pour le gène de la dystrophine !

Gène de susceptibilité (*allèle de susceptibilité est plus correct*)

Forme allélique d'un gène (*exemple HLA-B27, HLA-DQ2*), qui, combinée à l'action d'autres facteurs génétiques ou environnementaux, peut être responsable d'une maladie. Un gène de susceptibilité pour une maladie ne pourra pas à lui seul causer l'affection, toutefois sa présence augmente le risque pour l'individu de développer une maladie particulière.

Génome

Ensemble des **gènes** d'un organisme. On parle ainsi du génome de l'Homme ou de celui de la Levure, par exemple.

Génotype

Patrimoine génétique d'une personne, dépendant des gènes hérités de ses parents.

H

Hématie (*globule rouge*)

Cellule sanguine anucléée (*dépourvue de noyau*) ayant pour fonction de transporter l'oxygène.

Hématopoïèse

Production des **cellules** sanguines.

Hémolyse

Destruction des globules rouges (*hématies*), ce qui libère l'hémoglobine.

HLA (Human Leucocyte Antigen)

Complexe Majeur d'Histocompatibilité humain (*voir CMH*).

I

Immunité adaptative

Immunité qui repose sur les **lymphocytes** B et T. Elle se caractérise par une réponse spécifique à l'**antigène** et le développement d'une mémoire immunologique, c'est à dire qu'une nouvelle rencontre avec le même antigène provoquera une réponse plus rapide et plus intense.

Immunité innée

Immunité archaïque, présente des plantes à l'Homme, capable d'éliminer un "agresseur" de façon programmée grâce à des réactions inflammatoires. Cette défense comprend la **phagocytose** (*absorption et digestion de "l'agresseur"*), la libération de différents médiateurs anti-microbiens (*enzymes, radicaux libres...*) et de substances vasodilatatrices et chimiotactiques qui amplifient la

réponse inflammatoire. Ce système repose sur des cellules phagocytaires (**cellules dendritiques, macrophages, polynucléaires, mastocytes**). Il s'agit de la réponse la plus précoce mise en œuvre par l'organisme pour se défendre. Les macrophages et les cellules dendritiques présentent les **antigènes** aux **lymphocytes T** et activent la réponse **immunitaire adaptative**.

Immunogénicité

Capacité d'une molécule à stimuler le **système immunitaire**.

Immunogène

Qui est capable d'induire une réponse immunitaire. Les **antigènes** microbiens sont immunogènes. Beaucoup d'antigènes protéiques ne sont pas immunogènes et nécessitent des adjuvants pour déclencher une réponse immune.

Immunoglobuline (Ig)

Protéine produite par les **lymphocytes B** et exerçant une activité d'**anticorps**, capable de se lier spécifiquement à un **antigène** donné. Les immunoglobulines existent sous deux formes : insérées dans la membrane du lymphocyte B (*immunoglobulines de surface*), elles agissent en tant que récepteur de l'antigène (**BCR**) ; sécrétées (*anticorps*) par les **plasmocytes**, elles sont en charge de neutraliser l'antigène circulant.

On dénombre cinq classes différentes d'immunoglobulines (*IgA, IgD, IgE, IgG et IgM*) exerçant chacune une fonction effectrice caractéristique. Les IgM et IgG sont dans le sérum, les IgA sont principalement produites au niveau des muqueuses (*intestin, poumons*). Les IgE sont des anticorps antiparasitaires, mais interviennent aussi dans l'allergie.

Immuno-suppresseurs

Médicaments utilisés pour inhiber ou prévenir l'activité du **système immunitaire**. On les utilise pour :

- prévenir le rejet de greffe d'organes (*cœur, reins ou foie*) et de tissus (*moelle osseuse*) ;
- traiter les **maladies auto-immunes** ou les maladies susceptibles d'être d'origine auto-immune (*exemple : arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn...*).

Inflammation

Première réaction de défense immunitaire qui met en jeu l'**immunité innée**. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : sa fonction est d'éliminer l'agent **pathogène**, de réparer les lésions tissulaires et d'activer une **réponse immunitaire adaptative**. On parle d'inflammation aigüe. Cependant, l'inflammation peut être néfaste si elle persiste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, ou de mécanismes de régulation insuffisants. On parle alors d'inflammation chronique.

Interférons (IFN)

Les interférons sont des **interleukines** sécrétées par des **cellules** immunitaires, qui influent sur la production d'autres **cytokines** (modulation de la réponse immunitaire) et participent à des réponses antivirales.

Interleukine (IL)

Protéine produite par les **cellules** de l'immunité (*globules blancs*) transmettant aux lymphocytes B et T un message immunitaire important, ce qui est sa signification étymologique (*message inter-leucocytes, c'est-à-dire entre les globules blancs*). Il existe aujourd'hui une trentaine d'interleukines connues, portant chacune un numéro qui lui est propre. Les interleukines font partie de la famille des **cytokines**. Les interleukines peuvent avoir des fonctions d'activation ou de régulation de la réponse immunitaire. Parmi les interleukines on peut citer :

- l'interleukine 1 (*IL-1*) est un médiateur de l'**inflammation** qui est aussi capable d'induire la destruction du cartilage et de l'os dans certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ;
- l'interleukine 10 (*IL-10*), **cytokine** anti-inflammatoire sécrétée par les **lymphocytes T régulateurs (Treg)** qui inhibe la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. L'analyse de la réponse immunitaire intestinale de souris dépourvues du gène de l'IL-10 a mis en évidence le rôle de cette cytokine dans la régulation de l'immunité intestinale.

In vivo

Qui se produit dans un organisme vivant. Par extension, analyse ou observation faite sur un organisme vivant.

In vitro

Analyse ou observation en milieu artificiel. Expérience de laboratoire dans laquelle on cherche à reproduire des conditions permettant la survie de **cellules** pour étudier leurs fonctions. Synonyme : culture cellulaire.

L

Leucocyte

Terme général désignant les globules blancs comprenant les **lymphocytes**, granulocytes (*ou polynucléaires*) et **monocytes**.

Ligand

Substance qui, en se fixant à une **protéine** soluble ou sur un **récepteur** membranaire, peut déclencher une réaction chimique (*transformation enzymatique*) ou une réponse cellulaire (**activation**, **différenciation**, **prolifération**, **synthèse de molécules effectrices** ou **mort cellulaire**).

Lymphocyte

Variété de globules blancs qui intervient dans la réponse **immunitaire adaptative**. Il existe deux sortes de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Chaque lymphocyte est spécifique d'un seul **antigène** c'est-à-dire qu'il n'est activé que par un seul antigène.

Lymphocyte B (LB)

Cellule de l'**immunité adaptative** dont la fonction essentielle est de produire des **anticorps**, mais qui exerce aussi d'autres fonctions immunitaires, notamment de présentation de l'**antigène**.

Lymphocyte B auto-réactif ou auto-agressif

Les lymphocytes B peuvent être auto-réactifs ou auto-agressifs, c'est-à-dire produire des **auto-anticorps** d'affinité variable.

- les lymphocytes B auto-réactifs produisant des auto-anticorps de faible affinité sont "physiologiques", présents chez tout le monde ;
- les lymphocytes B peuvent devenir auto-agressifs, c'est-à-dire produire des auto-anticorps de forte affinité reconnaissant des **protéines** du **soi**. Ce sont ces auto-anticorps qui sont décrits dans les **maladies auto-immunes** et peuvent avoir des effets **pathogènes** directs. Outre la production d'**auto-anticorps**, ces lymphocytes B auto-agressifs ont d'autres particularités (*présentation d'auto-antigènes, production de cytokines...*) qui participent à la **pathogénie** des maladies auto-immunes.

Lymphocyte T (LT)

Cellule participant avec les **lymphocytes B** à l'**immunité adaptative**. Ses fonctions comprennent les actions de coopération notamment avec les lymphocytes B, ou d'autres lymphocytes T responsables de réponses **cytotoxiques** ou de régulation de la réponse immune. Cette cellule lymphoïde se caractérise par un **récepteur** à l'**antigène** appelé **TCR** (*T Cell Receptor*) et par différentes structures dont le complexe protéique **CD3** et la molécule de surface **CD4** ou **CD8**. L'expression de ces **protéines** membranaires varie selon le stade de maturation des lymphocytes T.

Lymphocytes T auxiliaires (T4, appelés aussi "helper")

Ce sont des lymphocytes T, présentant le marqueur **CD4** à leur surface, et dont les fonctions effectrices sont de coopérer avec les **lymphocytes B** et les lymphocytes T8. Certains lymphocytes T4 participent à l'**inflammation** (*Th17*) et sécrètent de l'IL-17. Une autre population particulière de LT CD4 est appelée régulatrice (**Treg**) permet d'éviter que le **système lymphoïde** ne devienne auto-agressif. Les lymphocytes Treg maintiennent un équilibre de fonctionnement du **système immunitaire**.

Lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

Lymphocytes T exprimant le marqueur de surface **CD8** (*T8*) capables de lyser (*tuer*) des cellules infectées ou tumorales exprimant des **antigènes** particuliers.

Lymphocytes T intra-épithéliaux (LIE)

Lymphocytes T CD8 présents dans l'**épithélium** intestinal.

Lymphome

Cancer du système lymphatique qui concerne les **lymphocytes**.

M

Macrophage

Cellule phagocytaire tissulaire dérivée des **monocytes** sanguins, qui joue des rôles importants dans diverses réponses immunitaires. Les macrophages sont activés par les produits microbiens ou d'autres substances comme les **cytokines**. Les macrophages activés phagocytent (*mangent*) et détruisent les micro-organismes, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et présentent des **antigènes** aux **lymphocytes T**. Enfin les macrophages peuvent adopter différentes **morphologies** selon les tissus.

Malabsorption

Défaut d'absorption des nutriments dû à la disparition des villosités intestinales, induisant des **carences**.

Maladie auto-immune

C'est un groupe de maladies caractérisées par une réaction immunitaire "inappropriée" dirigée contre les structures de notre propre organisme (*appelées constituant du "soi"*). Les dérèglements qui induisent cette réaction auto-immune sont multiples, associant des facteurs génétiques "intrinsèques" et des événements "extrinsèques" (*infection virale ou toxique, médicaments...*) : il s'agit de maladies multifactorielles. La nécessité d'associer plusieurs facteurs pour déclencher la maladie explique qu'elle peut se déclencher à n'importe quel âge. Les maladies auto-immunes sont caractérisées, dans la plupart des cas, par la présence d'**auto-anticorps**, c'est-à-dire des **anticorps** dirigés contre les constituants du "soi". Ces auto-anticorps ne sont pas présents chez tous les patients et n'ont pas forcément de rôle "direct" dans la maladie. Néanmoins, dans certains cas, l'auto-anticorps peut induire directement une lésion.

Il existe différentes formes de maladies auto-immunes :

- les maladies auto-immunes systémiques qui touchent plusieurs organes. Le meilleur exemple est le lupus mais il existe d'autres maladies comme les sclérodermies et les polymyosites... ;
- les maladies auto-immunes spécifiques d'organe qui ont la particularité de ne toucher qu'un seul organe comme les thyroïdites auto-immunes (*responsables d'hypo ou d'hyperthyroïdie*) ou le diabète de type 1 qui est la conséquence d'une destruction des cellules beta du pancréas ;
- la maladie cœliaque (*MC*) est particulière car c'est un élément extérieur, le gluten, qui provoque une stimulation inappropriée du **système immunitaire**, dont la conséquence est la destruction des villosités intestinales par les **lymphocytes T cytotoxiques** (*réaction auto-immune*).

MALT (*Mucosa-Associated lymphoid tissue*)

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses digestives, respiratoires et uro-génitales.

Maturation (*d'une cellule*)

Processus qui conduit au développement complet d'une **cellule**, qui la rend capable de tenir sa fonction. Par exemple : production d'**Ac** (*lymphocyte B*), présentation de l'**Ag** (*cellule dendritique*) ou **cytotoxicité** (*lymphocyte T CTL*). Synonyme : **différenciation**.

Microbe

Organisme microscopique (*bactérie, virus, champignon, parasite*) susceptible de provoquer une maladie.

Microbiote

Ensemble des **microbes** (*bactéries, virus, levures, etc.*) occupant un espace particulier. Le plus connu est le microbiote intestinal, ensemble des microbes présents dans l'intestin qui nous protège des bactéries **pathogènes**, stimule le **système immunitaire** et participe à notre digestion (*voir commensal*). Synonyme : **flore intestinale**.

Monocyte

Globule blanc (*leucocyte*) présent dans le sang, et qui se différencie en **macrophage** en passant dans les tissus.

Morbidité

Ensemble des causes pouvant produire une maladie. Et aussi : nombre de personnes souffrant d'une maladie définie dans une population donnée. Ne pas confondre avec mortalité, qui est le nombre de personnes mourant dans une population donnée.

Morphologie

Forme et structure des êtres vivants (*humains, animaux, plantes*) et des organes.

Motif

Ensemble d'éléments dont l'organisation crée une structure reconnue par un **récepteur**.

Myasthénie (*myasthenia gravis*)

Maladie neuromusculaire **auto-immune** entraînant une faiblesse musculaire et une grande fatigabilité. Elle est due à des **auto-anticorps** reconnaissant les **récepteurs** de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, empêchant la contraction musculaire.

N

Neutrophile (*leucocyte polynucléaire neutrophile*)

Cellule sanguine **phagocytaire** qui se déplace vers les tissus infectés sous l'effet de **chemokines** et qui digère et tue les **pathogènes**.

Nucléotide

Élément de base d'un acide nucléique (**ADN** ou **ARN**) contenant les bases Adénine, Guanine, Cytosine et Thymine pour l'ADN, et Uracile au lieu de Thymine pour l'ARN.

O

Observance

Degré de concordance/conformité entre les recommandations du médecin et les comportements du malade" (*OMS 2003*).

Organes lymphoïdes primaires (*centraux*)

Moelle osseuse et thymus (*voir système lymphoïde central*).

Organes lymphoïdes secondaires (*périphériques*)

Rate et ganglions lymphatiques (*voir système lymphoïde périphérique*).

P

PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*)

Motifs antigéniques conservés chez certaines classes de **pathogènes** mais absents des cellules de mammifères et reconnus par des **récepteurs** de danger appelés **PRR**. Les lipopolysaccharides présents sur de nombreuses bactéries ou l'**ARN** double brin caractéristique des virus sont des exemples de PAMP.

Pathologie

Étude des maladies et notamment de leurs causes (*étiologie*) et de leurs mécanismes (*physiopathologie*).

Pathogénie

Étude des processus responsables du déclenchement et du développement d'une maladie.

Pathogène

Qui peut causer une maladie. Les bactéries, virus, sont des agents pathogènes.

Peptide

Molécule constituée de l'enchaînement de 2 à 50 acides aminés pouvant jouer le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur. La succession ou l'assemblage de plusieurs peptides constitue une **protéine**.

Peptide antigénique

Fragment de **protéine** endogène (*propre à un individu*) ou exogène (*étrangère à un individu*) reconnu par le **système immunitaire**.

Phagocytose

Mécanisme qui permet à certaines **cellules** spécialisées (*comme les **macrophages***) l'ingestion et la dégradation de particules étrangères telles que des bactéries, des débris cellulaires, des poussières... La phagocytose a un rôle important dans la fonction immunitaire, c'est en effet un moyen de défense de l'organisme, notamment lors d'infections bactérienne et parasitaire.

Phénotype

Ensemble des caractères visibles d'un organisme (*couleur des yeux, des cheveux par exemple*).

Physiologie

Science qui étudie le fonctionnement normal des tissus et organes d'un être vivant.

Physiopathologie

Étude des troubles dans le fonctionnement des organes au cours d'une maladie.

Plasmocyte

Lymphocyte B mature, activé par son **antigène** et qui produit des **anticorps**.

Polymorphisme de l'ADN

Variations (*mutations*) naturelles des séquences d'**ADN** au sein d'une population. Ces variations à elles seules ne causent pas de maladies (*sinon on parle de mutation délétère*), mais peuvent contribuer, en fonction de l'environnement, à une certaine susceptibilité à des maladies. Les **gènes** codant certaines **protéines** du **système immunitaire** (*récepteurs T, immunoglobulines, molécules du **CMH***) sont très polymorphes ce qui assure la possibilité de réponses variées.

Polynucléaire

Groupe de **leucocytes** dont le noyau a plusieurs lobes, donnant l'aspect de plusieurs noyaux. Les plus nombreux sont les polynucléaires **neutrophiles**. Synonyme : granulocyte.

Précurseur

En biologie, **cellule** à l'origine d'une autre. Les **monocytes** sont les précurseurs des **macrophages**, les **thymocytes** ceux des **lymphocytes T**.

Prévalence

Fréquence d'une maladie au sein d'une population.

Protéine

Les protéines sont des molécules essentielles dans la constitution et le fonctionnement de tous les êtres vivants. Chaque protéine est formée d'un enchaînement différent d'acides aminés, codé par un **gène**. La séquence d'acides aminés de la protéine est dictée par la séquence en **nucléotides** du gène.

Les protéines assurent de nombreuses fonctions dans un organisme : défense (*les anticorps*), transport de l'oxygène (*hémoglobine*), structure, reconnaissance (*HLA*).

PRR (Pathogen Recognition Receptor)

Récepteur exprimé à la surface des **macrophages** et **cellules dendritiques (SI inné)** reconnaissant les **PAMP, motifs** caractéristiques des microbes pathogènes.

R

Récepteur

Protéine située sur la membrane des **cellules** permettant de capter un signal extérieur et de le transmettre à l'intérieur de la cellule. Ce signal peut être une molécule soluble "simple" (*glucose, acide aminé...*) ou plus complexe (*hormone, cytokine, protéine*) mais aussi d'autres protéines membranaires appartenant à des cellules de même nature ou différentes.

Réponse immunitaire

Réaction du **système immunitaire** à des substances étrangères.

S

Sélection

Ensemble des réactions permettant l'éducation des **lymphocytes T et B** à reconnaître et distinguer le **soi** et le **non-soi** (*voir tolérance*).

Sensibilité

Lors d'un test de détection d'une **pathologie**, la sensibilité du test est sa capacité à donner un résultat positif quand la maladie est présente.

Spécificité

Lors d'un test de détection d'une **pathologie**, la spécificité du test est sa capacité à donner un résultat négatif quand la maladie est absente.

En biologie, la **sensibilité et la spécificité** sont les deux notions importantes lorsqu'on utilise des tests de détection : ensemble, la spécificité et la sensibilité d'un test donnent une appréciation de sa validité.

Signe biologique

Modification de constantes biologiques (*numération-formule sanguine, glycémie, tension artérielle, taux d'anticorps...*) liées à une maladie (*analysé par un biologiste*).

Signe clinique

Signe médical observable lié à une maladie. Un signe clinique peut être général (*fièvre*), fonctionnel (*fatigue*), spécifique (*caractérise une maladie*), ou non (*commun à plusieurs pathologies*). Synonyme : symptôme [détecté lors de consultation par le clinicien (*médecin*)].

Signe histologique

Modification de tissus biologiques associée à une maladie. Lorsque des **signes cliniques** et/ou biologiques orientent vers une **pathologie**, on peut compléter l'examen par une analyse histologique : observation de **cellules** (*frottis du col de l'utérus*), ou de tissus (*biopsie de peau, des muscles ou intestinale*) qui permettront de compléter le diagnostic (*analyse des biopsies intestinales pour la MC*).

Soi et Non-Soi :

On désigne par soi l'ensemble des **antigènes** issus de l'organisme. Au contraire le non-soi désigne l'ensemble des antigènes étrangers à l'organisme (*par exemple fragments de bactéries, virus, pollen... présents à l'intérieur du corps*). Voir **tolérance**.

Sprue réfractaire

Sorte de **lymphome** avec prolifération des **lymphocytes intra-épithéliaux** anormaux (*perte du marqueur CD8*). Complication grave mais heureusement rare de la MC.

Symptomatique

Qui présente des **signes cliniques** (*symptômes*) d'une maladie. Contraire : asymptomatique.

Syndrome

Ensemble de signes et de symptômes caractérisant une maladie.

Système immunitaire

Système complexe mis en place au cours de l'évolution pour assurer l'intégrité de l'organisme et la protection contre les **pathogènes**, qu'ils viennent de l'extérieur (*microbes, agents toxiques*) ou de l'intérieur (*cellules infectées ou tumeurs*). Voir **immunité innée et adaptative**.

Système lymphoïde central

Système comportant les **organes lymphoïdes centraux**, c'est-à-dire le thymus (*dans lequel s'effectue l'éducation des lymphocytes T immatures*) et la moelle osseuse (*dans laquelle s'effectue l'éducation des lymphocytes B immatures*).

Système lymphoïde périphérique (ou secondaire)

Système comprenant la rate, les ganglions et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*appelé MALT*) dans lequel s'effectue l'activation des **lymphocytes T** et **B** qui sont venus les coloniser après leur éducation dans les **organes lymphoïdes centraux (primaires)** (*thymus et moelle osseuse*).

T

TCR

Récepteur pour l'**antigène** des **lymphocytes T** (*T cell receptor*).

Thymocyte

Nom donné aux **précurseurs** des **lymphocytes T** qui s'installent dans le thymus à leur sortie de la moelle osseuse. Dans le thymus, les thymocytes se multiplient, acquièrent leur **TCR** et sont éduqués à reconnaître et distinguer le **soi**.

Tolérance (du système immunitaire)

On appelle tolérance l'ensemble des mécanismes qui évitent à notre **système immunitaire** de réagir aux **protéines** du **soi**. La tolérance centrale est acquise par les **lymphocytes T** et B lors de leur éducation/maturation, et la tolérance périphérique maintient inactifs ou "silencieux" les lymphocytes qui auraient échappé à cette **sélection**.

Les **maladies auto-immunes** découlent d'une rupture de tolérance vis-à-vis d'un ou de plusieurs **antigènes** du soi.

Transglutaminase tissulaire (tTG)

Enzyme impliquée dans le remodelage tissulaire (*réparations de tissus lésés*). Dans la maladie cœliaque, cette enzyme qui modifie la gliadine est la cible **d'auto-anticorps** (*anti-tTG*) dont le dosage dans le sérum est utilisé pour le diagnostic de la MC.

V

Vaccination

Action d'inoculer une préparation microbienne atténuée, le vaccin, pour induire un état d'immunité à l'égard d'un microbe particulier. Synonyme : immunisation.

Vacuole

Vésicule cellulaire contenant des **enzymes** ou d'autres composés, isolés du cytoplasme par une membrane. Les vacuoles des **polynucléaires** contiennent des substances acides qui digèrent les **microbes** phagocytés.

Valeur prédictive (VP)

Niveau de confiance dans une caractéristique pour la prédiction d'un risque. Lorsque l'existence d'une caractéristique prédit l'augmentation d'un risque, on parle de valeur prédictive positive (*VPP*). Lorsque l'absence d'une caractéristique élimine le risque, on parle de valeur prédictive négative (*VPN*).

Valeur prédictive négative (VPN)

Voir **valeur prédictive**. Lorsque le diagnostic de MC est difficile à poser, la connaissance du groupe **HLA** du patient est une aide au diagnostic : l'absence des molécules HLA- DQ2 ou HLA-DQ8 permet d'éliminer le diagnostic de MC car plus de 98 % des patients cœliaques **caucasiens** expriment HLA-DQ2 ou -DQ8.

Ac	Anticorps	MAI	Maladie auto-immune
ADN	Acide désoxyribonucléique	MALT	Mucosa-Associated lymphoid tissue
Ag	Antigène	MC	Maladie cœliaque
ARN	Acide ribonucléique	PAMP	Pathogen associated molecular pattern
BCR	B cell receptor	PRR	Pathogen Recognition Receptor
CD	Cluster de Différenciation	RSG	Régime sans gluten
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité	SEP	Sclérose en plaque
CPA	Cellule présentatrice d'antigènes	SI	Système immunitaire
CRP	Protéine C réactive	Th	Lymphocyte T auxiliaire
CTL	Lymphocyte T cytotoxique	Treg	Lymphocyte T régulateur
DC	Cellule dendritique (<i>dendritic cell</i>)	T4	Lymphocyte T CD4 ⁺
HLA	Human Leucocyte Antigen	T8	Lymphocyte T CD8 ⁺
IFN	Interféron	TCR	T cell receptor
Ig	Immunoglobuline	TGFβ	Transforming growth factor
IL	Interleukine	TNFα	Tumor necrosis factor
LB	Lymphocyte B	TSH	Thyroid stimulating factor
LIE	Lymphocyte T intra-épithélial	VPN	Valeur prédictive négative
LT	Lymphocyte T	VPP	Valeur prédictive positive

Remerciements

Ce document n'existerait sans doute pas s'il n'était la suite d'une série de formations organisées par la Mission Associations Recherche Société de l'Inserm, à l'intention de patients atteints de maladies auto-immunes, que j'ai eu la chance de co-encadrer avec Marion Mathieu, de l'association Tous Chercheurs. Je tiens à remercier les initiateurs de ces formations, les Séminaires SKS, Dominique Donnet-Kamel au début, et François Faurisson ensuite. Ces séminaires se proposaient d'expliquer le fonctionnement du système immunitaire, afin de donner aux patients des "clés de compréhension" leur permettant de mieux appréhender leur maladie et de mieux en comprendre certains des mécanismes connus ou supposés. Je souhaite que ce fascicule, qui s'inspire de ces formations, aide les patients cœliaques à mieux comprendre le fonctionnement de leur système immunitaire et les dérèglements liés à leur maladie.

Brigitte Jolivet est à l'origine de ce projet fou, commencé par un glossaire, mais évoluant vite vers un (*petit*) fascicule : je la remercie sincèrement pour son enthousiasme, son soutien absolu et sa patience lors de la rédaction, bien souvent en retard, et pour sa relecture amicale.

Je ne remercierai jamais assez Marion Mathieu, qui m'a tant appris et, entre autre, aidée à simplifier mon jargon d'immunologiste... Merci à elle pour le plaisir des formations co-encadrées.

Merci à mes chères collègues Claude et Claudine pour leur lecture critique et leurs conseils.

ILLUSTRATIONS :

L'iconographie de ce document doit beaucoup à l'ouvrage "*Janeway-Immunobiology*", 8^{ème} édition, 2012, dont les éditeurs, © Garland, autorisent l'utilisation de leurs schémas à des fins de formation. Qu'ils en soient remerciés. Plusieurs figures et schémas de ce fascicule ont été élaborés par Marion Mathieu et présentés lors de formations "Tous chercheurs" pour des patients atteints de maladies auto-immunes. Je la remercie chaleureusement de m'autoriser à les utiliser.



Tous Chercheurs est une association loi 1901, créée par des chercheurs désireux d'initier un large public à l'observation et à la démarche scientifique. Tous Chercheurs propose des stages pratiques de biologie aux membres d'associations de malades, avec des expérimentations en lien avec leur pathologie, et des formations sur des thématiques transversales (*essais cliniques, recherche préclinique, microbiote, vaccination, biothérapies et biosimilaires...*).

ScienSAs'
Scientifiques Seniors et Associations de malades



Le réseau ScienSAs' de l'Inserm regroupe des chercheuses et chercheurs à la retraite qui se proposent de faciliter les interactions entre chercheurs et associations de malades. Les scientifiques retraités sont à l'écoute des demandes des associations. Ils peuvent proposer des actions de formation, des aides pour monter des projets, à traduire des articles scientifiques...



Nous espérons que les membres des associations ayant appris à interagir et dialoguer avec ces scientifiques "disponibles" auront ensuite moins d'appréhension à contacter des chercheurs en activité.

L'AFDIAG

L'Association Française Des Intolérants Au Gluten est une association régie par la loi de 1901, épaulée par un Comité Médical de 42 spécialistes des pathologies en rapport avec le gluten.

Le 1^{er} mars 2011, elle a reçu l'agrément au titre de la Jeunesse et de l'Éducation Populaire sous le n°75 JAP 11-07 par le Conseil départemental de la Jeunesse des Sports et de la Vie Associative de la Préfecture de Paris.

Le 30 juin 2015, l'AFDIAG a reçu l'agrément du ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, pour la représentation des usagers du système de santé dans les instances hospitalières ou de santé publique, au titre de l'article L.1114-1 du Code de la Santé publique.

L'Association est financée par les cotisations des adhérents et les dons. Elle rassemble aujourd'hui environ 5 000 familles.

OBJECTIFS

- Informer, aider et défendre les intérêts des intolérants au gluten
 - Collaborer avec les professions médicales, les instances gouvernementales, les industriels de l'agroalimentaire, les fabricants et distributeurs de produits diététiques sans gluten, les professionnels de la restauration...
 - Soutenir la Recherche sous forme de dons (*bourses de recherche sélectionnées par un comité scientifique indépendant*).
-

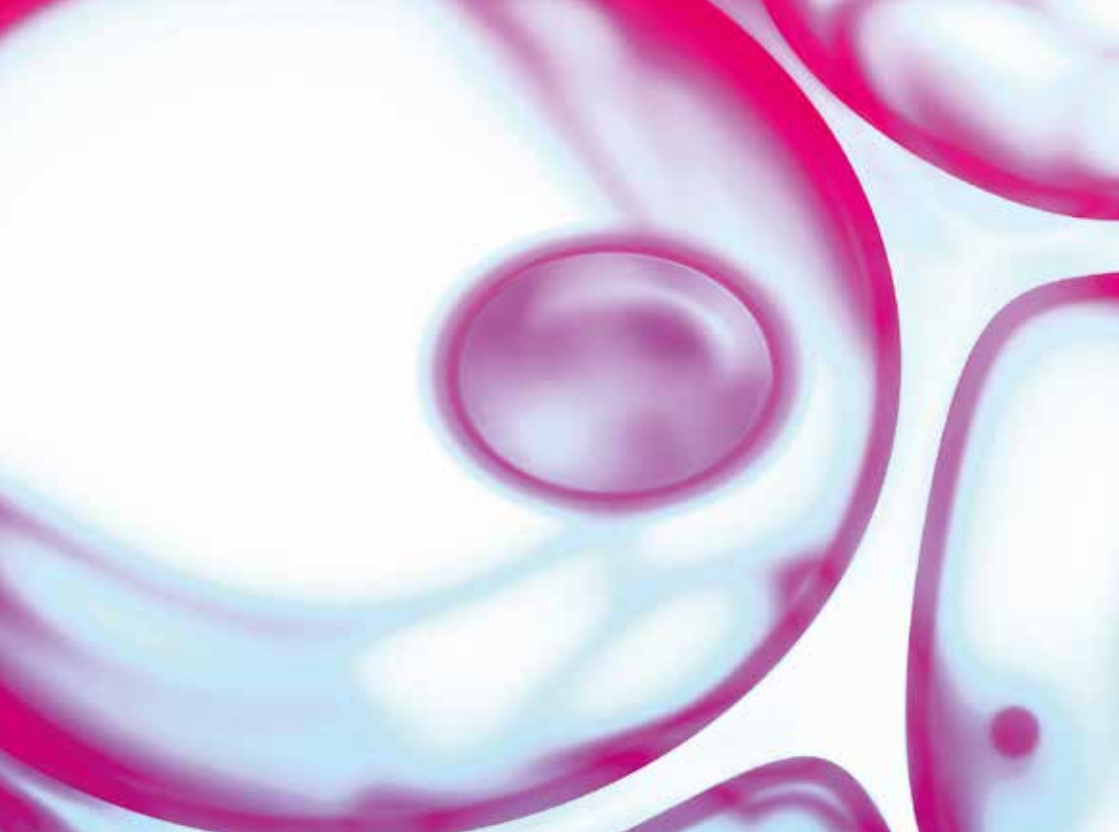
SERVICES OFFERTS

- Permanences téléphoniques
 - Magazine quadrimestriel "AFDIAG Infos"
 - Comptes rendus annuels des vidéoconférences et colloques médicaux
 - Publications et mise à jour de livrets : Votre guide pratique pour un quotidien sans gluten, le Recueil de recettes, le guide de Remboursement des produits sans gluten, le Répertoire des produits revêtus du logo épi barré, le Guide des ados, le guide Système immunitaire et auto-immunité...
 - Site Internet
 - Colloques médicaux
 - Réunions dans les régions
 - Ateliers de cuisine
 - Stages d'éducation nutritionnelle pour les enfants, adolescents, adultes
 - Séjours sportifs (*randonnées, treks*)
 - Formations (*grand public, délégués de l'Association, écoles d'ingénieur en agro-santé, étudiants en pharmacie, industriels, professionnels de la restauration...*)
 - Campagnes d'information
 - Réseaux sociaux...
-

RELATIONS INTERNATIONALES

- Membre permanent de l'AOECS (*Association Of European Celiac Societies*)
- Participe aux congrès et colloques internationaux médicaux ou industriels

L'AFDIAG remercie ses adhérents pour leur fidélité et leur soutien.



AFDIAG

*Association Française
Des Intolérants Au Gluten*

Tél. 01 56 08 08 22

Fax. 01 56 08 08 42

afdiag@gmail.com

www.afdiag.fr

