

## **L'IMMUNITE**

La prédisposition à la SEP repose en majeure partie sur une mauvaise programmation génétique de certains mécanismes immunitaires. Dans nos efforts pour enrayer son évolution, nous utilisons donc des techniques ou des substances qui agissent sur ces mécanismes. Pour mieux comprendre ces recherches, il est utile de situer ce qu'est l'immunité.

### **De quoi s'agit-il ?**

L'immunité est constituée par un ensemble de mécanismes de défense dont le rôle est d'empêcher la pénétration d'un corps étranger dans notre organisme et, s'il y arrive, de l'éliminer à l'aide de cellules et/ou de substances (médiateurs) chimiques.

Nous avons tous fait l'expérience d'une réaction immunitaire à l'occasion d'une piqûre d'insecte par exemple. On peut observer avec quelle rapidité notre organisme réagit contre cette injection locale de protéines étrangères, en mobilisant à cet endroit certains globules blancs qui, en neutralisant les protéines, vont produire tous les signes d'une inflammation locale. Comme l'apprennent tous les étudiants en médecine, celle-ci se caractérise par la triade classique : douleur, rougeur, chaleur. Mais l'immunité nous protège également de bien d'autres façons.

Une première protection relativement simple (non spécifique) repose sur des barrières isolant notre organisme de l'extérieur. La peau apporte une protection mécanique grâce à sa couche cornée, l'estomac procure une protection chimique par l'acide gastrique, les sécrétions nasales contiennent un enzyme qui détruit les bactéries, etc... Si, malgré cela, l'agent pénètre dans l'organisme, il est absorbé et détruit par des globules blancs appelés phagocytes (phagein = manger ; cytos = cellule).

L'immunité spécifique, la seule qui soit impliquée dans la SEP, est infiniment plus complexe car elle identifie le corps étranger, le détruit par des cellules ou des substances chimiques spécifiquement dirigées contre lui, garde en mémoire l'identité de l'intrus et, si celui-ci se représente plus tard, le neutralise si rapidement et si efficacement que l'ensemble de l'organisme ne s'en aperçoit même pas : il est "immunisé".

Le système immunitaire spécifique est capable de faire la différence entre ce

qui nous est étranger et ce qui nous appartient (le soi et le non-soi) grâce à des molécules particulières, contenues dans les membranes cellulaires. Elles ont tout d'abord été mises en évidence à la surface des globules blancs (leucocytes) par un chercheur français qui les a appelées : complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH) car ces marqueurs sont surtout utilisés pour détecter les individus compatibles en vue d'une greffe d'organe (histos = tissu). Cependant, dans la littérature scientifique mondiale, on utilise plus souvent le terme anglais : human leucocytes antigens (HLA).

Ces molécules caractéristiques du soi sont des protéines et, comme toutes les protéines, leur synthèse est programmée par des gènes. Ceux-ci ont été identifiés et sont localisés sur le sixième chromosome où 4 gènes indissociables gouvernent la fabrication de 4 grandes classes de molécules appelées A, C, B (classe I) et D (classe II), chacune étant subdivisée en de nombreuses sous-classes. Ces 4 gènes sont transmis en bloc de parent à enfant et comme les chromosomes chez l'homme vont par paires, le groupe CMH comporte 8 gènes. On a calculé que le nombre de combinaisons possibles entre les classes et sous-classes de ces 8 gènes atteignait plusieurs milliards. Le groupe CMH constitue donc une carte d'identité cellulaire propre à chaque individu et est de plus en plus fréquemment utilisé dans des recherches d'identité parentale ou de personnes ayant commis un délit.

Ayant détecté la présence d'une substance étrangère à l'organisme (antigène), l'immunité spécifique met en jeu diverses cellules appartenant aux globules blancs, appelées lymphocytes, dont il existe trois variétés particulièrement importantes. Les lymphocytes T subissent leur maturation dans le thymus, une petite glande située derrière le sternum, comestible chez l'animal (ris de veau). Ils ont une durée de vie de plusieurs années. Les lymphocytes B mûrissent dans la moelle osseuse et ne vivent que quelques semaines à quelques mois. Enfin les macrophages sont de grandes cellules souvent impliquées au départ de toute réaction immunitaire. Les lymphocytes et les macrophages sécrètent de nombreux médiateurs chimiques appelés lymphokines. Les lymphocytes B qui résident dans la rate, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques sont responsables de la fabrication des "anticorps".

Les anticorps sont des protéines (donc programmées génétiquement) appartenant au groupe des globulines et plus spécifiquement des immunoglobulines dites "gamma" (IgG). Ce sont des protéines complexes constituées de plusieurs fragments, groupés en chaînes "lourdes" et chaînes "légères". Le propre d'un anticorps est de reconnaître l'antigène et de s'y fixer en formant un "complexe immun". Une partie seulement de l'antigène est reconnue par l'anticorps et porte le nom d' "épitope" ou "déterminant antigénique".

La fabrication des anticorps se fait selon les processus habituels de la synthèse des protéines et est codée pour la partie légère (chaîne) de l'immunoglobuline par 3 gènes situés sur le chromosome 2 et pour la partie lourde par 4 gènes sur le chromosome 14. Ces gènes sont en fait des pools de gènes, chaque pool déterminant la synthèse de diverses régions de l'immunoglobuline désignées par les lettres V (variable), C (constante), J (jonctionnelle), D (diversité). Chaque région est donc programmée par un grand nombre de gènes (jusqu'à 150 pour la région V des chaînes légères), si bien que les combinaisons possibles entre les chaînes et les régions permettent en théorie la synthèse de 18 millions d'anticorps différents. Il faut noter que la structure moléculaire des anticorps est très semblable à celle du récepteur membranaire des lymphocytes T (TCR en anglais) qui joue également un rôle de reconnaissance des antigènes.

La reconnaissance d'un antigène après son intrusion dans l'organisme se fait de façon simple, par contact, au niveau des lymphocytes B porteurs à leur surface des immunoglobulines (anticorps) spécifiques de l'antigène.

Les lymphocytes T sont plus exigeants et ne reconnaissent l'antigène que s'il est "présenté" par une "cellule présentatrice d'antigènes" (APC, antigen presenting cell), qui est soit un lymphocyte B soit le plus souvent un macrophage (monocyte). Le premier travail de cette cellule est d'incorporer l'antigène et de le briser en plusieurs fragments. Certains d'entre eux sont alors dirigés vers la surface et présentés aux lymphocytes T.

Cette présentation se fait, un peu comme dans un jeu de puzzle, grâce à l'emboîtement parfait de trois structures moléculaires : le CMH (présent sur la membrane du macrophage), l'antigène, et un récepteur complexe fixé sur la paroi du lymphocyte (TCR). On sait que le TCR a une structure moléculaire semblable à celle des immunoglobulines, comprenant des segments V, C, J et D répartis sur des chaînes appelées  $\alpha$ - $\beta$  et  $\gamma$ - $\delta$ . Les protéines qui les composent sont codées par des gènes situés sur des chromosomes séparés correspondant le plus souvent à ceux impliqués dans la synthèse des immunoglobulines. Le TCR comprend d'autre part une structure importante appelée CDR3 (3<sup>d</sup> Complementary-Determining Region) dont le rôle semble être de transmettre un signal au noyau du lymphocyte sitôt après que l'antigène ait été reconnu.

Ces trois structures constituent ce qu'il est commun d'appeler le "complexe trimoléculaire". Ces trois pièces doivent s'emboîter parfaitement pour que la réaction immunitaire puisse avoir lieu. De plus, il existe des médiateurs chimiques, appelés

molécules d'adhésion intercellulaire, dont le rôle est de consolider cette jonction entre la cellule présentatrice et les lymphocytes. Cette complexité a pour but d'éviter qu'une réaction immunitaire ne se déclenche mal à propos.

Lorsque l'antigène a été reconnu par le lymphocyte T, celui-ci sécrète des médiateurs chimiques qui vont stimuler deux sous-populations : les lymphocytes inducteurs (T helper), qui déclenchent la cascade des réactions immunitaires et les lymphocytes suppresseurs (T suppressor) qui sont chargés de maintenir cette réaction dans certaines limites et d'y mettre fin lorsqu'elle n'a plus de raison d'être. L'immunité est donc sous contrôle de ces deux variétés de lymphocytes, qui dans des conditions normales sont en équilibre. Une anomalie de l'une d'entre elles peut donner lieu à un fonctionnement exagéré (hyperimmunité) ou au contraire insuffisant (immunodéficience) du système immunitaire.

Les lymphocytes inducteurs sécrètent des médiateurs chimiques (lymphokines) qui provoquent la prolifération de nombreuses cellules possédant le récepteur correspondant à un antigène spécifique toutes génétiquement identiques, qui constituent ce que l'on appelle un "clone".

La phase de prolifération est alors suivie d'une phase de différenciation au cours de laquelle les lymphocytes B se transforment en cellules (plasmocytes) capables de sécréter de grandes quantités d'anticorps. De même les lymphocytes T se transforment en diverses cellules ayant chacune des propriétés particulières.

Au cours de cette phase de différenciation, la réponse immunitaire est mémorisée dans des lymphocytes T spécialisés (lymphocytes à mémoire), dont la durée de vie est très longue. C'est grâce à eux qu'une substance étrangère s'introduisant une deuxième fois dans l'organisme sera "reconnue", même de nombreuses années plus tard. On pense qu'ils jouent un rôle important dans le développement de la SEP.

### **Les maladies auto-immunes**

Chez certaines personnes, les mécanismes de défense du système immunitaire sont dirigés contre des constituants apparemment normaux de l'organisme. Ils luttent donc contre leurs propres tissus et les détruisent.

Divers organes peuvent être la cible des maladies auto-immunes. Les plus fréquentes sont la polyarthrite chronique évolutive (cible = synoviale des

articulations), le diabète juvénile (cible = les cellules du pancréas produisant l'insuline), la SEP (cible = la gaine des nerfs du système nerveux central, la "myéline") et la myasthénie (cible = le récepteur du médiateur chimique de la transmission neuro-musculaire, l'acétylcholine).

Les maladies auto-immunes ont certaines caractéristiques communes : elles augmentent avec l'âge et ont une incidence familiale. Elles sont associées préférentiellement à certains groupes du CMH : HLA-DR2 pour la SEP, HLA-DR3-DR4 pour le diabète juvénile, HLA-DR4 pour la polyarthrite chronique évolutive. Enfin on note fréquemment une diminution du nombre et/ou de la fonction des lymphocytes suppresseurs avec comme conséquence un état d'hyperimmunité.

L'immunité est sous contrôle génétique, mais la transmission des anomalies responsables des maladies auto-immunitaires est relativement rare. C'est ainsi que deux jumeaux homozygotes (ayant donc exactement le même patrimoine génétique), porteurs des gènes responsables d'une affection auto-immune, n'ont au maximum qu'une chance sur deux de présenter tous deux la maladie. En termes d'épidémiologie, le taux de concordance entre eux est inférieur à 50 %.

Ceci résulte de plusieurs facteurs. Les gènes encodant le CMH des immunoglobulines et les TCR des lymphocytes proviennent de gènes différents et, pour constituer le RNA-m, ils s'assemblent au hasard (encore le hasard !). De plus les gènes des immunoglobulines subissent des mutations au cours de la vie. Enfin rappelons qu'au moment du passage de l'ARN au ARN-m, le réarrangement des fragments peut être différent chez des jumeaux homozygotes. Pour ces diverses raisons, deux individus ayant à l'origine un patrimoine génétique identique, peuvent avoir un système immunitaire différent et donc une susceptibilité différente à développer des affections auto-immunes.

Les mécanismes des maladies auto-immunes sont encore mal compris, d'autant plus que des anticorps dirigés contre les molécules du "soi" ont été mis en évidence même chez des sujets sains. Il semble donc qu'une certaine auto-immunité soit un processus normal, destiné à éliminer les constituants usés de l'organisme, mais que, dans des conditions mal connues, l'immunité échappe à son propre contrôle et s'attaque à l'un ou l'autre tissu.

Plusieurs mécanismes interviennent vraisemblablement pour contrôler l'immunité. Les lymphocytes T subissent un écolage dans le thymus pour leur apprendre à reconnaître le soi du non-soi. Ceux qui ne réussissent pas leur examen et qui présentent une forte affinité pour les auto-antigènes sont soit détruits (phénomène

de délétion) soit rendus "anergiques". Cette anergie résulte de l'absence de l'un ou plusieurs des médiateurs chimiques indispensables à la fusion du lymphocyte T avec le CMH présent sur la cellule présentant l'antigène, ou au contraire de la présence de médiateurs empêchant cette fusion. Une déficience de l'un ou de l'autre de ces mécanismes prédisposerait aux maladies auto-immunes.

On sait que l'organisme renouvelle régulièrement ses cellules et pour maintenir l'équilibre, les cellules remplacées doivent mourir et disparaître. Cette mort physiologique, programmée génétiquement, est connue depuis des décennies. Elle a été particulièrement étudiée en 1972, par des chercheurs anglais qui lui ont donné le nom de "apoptose" (chute de feuilles). Il s'agit donc d'une mort naturelle, par opposition à la mort cellulaire accidentelle, appelée "nécrose". Dans les maladies auto-immunitaires, des mutations du sein de l'ADN peuvent générer des lymphocytes T qui réagissent contre certains tissus de l'organisme. Dans des conditions normales ces lymphocytes reconnaissant des auto-antigènes meurent par apoptose. Si ce mécanisme de défense fonctionne mal, l'élimination de ces cellules est insuffisante et l'individu se trouve prédisposé aux maladies auto-immunes.

Il existe encore d'autres hypothèses. On peut imaginer par exemple qu'une réaction auto-immunitaire s'enclenche si des cellules sensibilisées, mais jusqu'alors inoffensives, sont "activées" par un antigène extérieur ayant une structure moléculaire en partie identique à un composant de l'organisme (mimétisme moléculaire). Ce semble le cas par exemple pour certains virus dont l'enveloppe présente des similitudes moléculaires avec la myéline. Une auto-immunité peut également survenir lorsque l'antigène extérieur provient d'un micro-organisme provoquant la synthèse de grandes quantités de protéines, de "superantigènes" ou de protéines "adhésives" qui peuvent court-circuiter les mécanismes de sécurité empêchant l'association du lymphocyte T avec la cellule présentant l'antigène. Enfin, un autre mécanisme serait l'altération de molécules jusqu'alors normalement tolérées, mais devenant de par la modification de leur structure des substances étrangères pour l'organisme.

Le cerveau est un lieu privilégié sur le plan immunitaire puisqu'il est isolé et protégé de tout ce qui circule dans le sang par une barrière, située au niveau des vaisseaux cérébraux. Dans des conditions normales, les constituants biochimiques du tissu cérébral n'entrent donc pas en contact avec le système immunitaire. Suite à une lésion associée à une rupture de la barrière, des molécules appartenant au tissu nerveux peuvent s'échapper dans le sang et entrer en contact avec les lymphocytes. Certains d'entre eux sont sensibilisés à ces molécules qui leur sont étrangères mais ils ne provoquent pas de réaction immunitaire au niveau du SNC dans l'immédiat

puisqu'ils sont incapables d'y pénétrer. Ultérieurement, dans des conditions qui ne sont pas encore parfaitement élucidées, ils peuvent être "activés", pénétrer dans le tissu cérébral et devenir pathogènes.

Le traitement des maladies auto-immunes est difficile. En effet, aussi longtemps que l'auto-antigène et les lymphocytes sensibilisés persistent, la réaction s'auto-entretient. Un traitement radical devrait donc éliminer ces deux facteurs simultanément mais jusqu'à présent la chose est impossible et nos remèdes n'agissent que sur l'un ou l'autre facteur. Dès que leur administration est interrompue, le processus auto-immunitaire reprend, ce qui implique que les traitements actuels des maladies auto-immunes, et notamment de la SEP, sont de longue durée, sinon même chroniques.