Centre Européen pour la Recherche, le Développement
et l'Enseignement de la Nutrition et de la Nutrithérapie

COLLEGE EUROPEEN DE NUTRITION ET NUTRITHERAPIE ©

CERDEN Association Internationale de type scientifique, reconnue par arrêté Royal du 1er mars 2000, Siège Social et Secrétariat : 52/119, avenue du Martin-Pêcheur 1170 Bruxelles, Belgique

SYNTHESE SUR L'IMMUNITE, L'INFLAMMATION ET LES PRINCIPAUX MICRONUTRIMENTS IMPLIQUES ©

Introduction :

Depuis le début des années 1970, l'existence d'une relation étroite entre le statut nutritionnel et les capacités de réponse inflammatoire et immunitaire à l'agression est acquise. Les premiers travaux ont montré qu'une dénutrition protéino-énergétique (calorique) altérait significativement la réponse immunitaire tant innée qu'acquise, augmentant ainsi le risque infectieux et la mortalité des malades les plus dénutris (souvent les personnes âgées). Plus récemment, il est également apparu que l'obésité interférait avec la réponse immuno-inflammatoire (RII). Les principaux mécanismes et étapes clés de la réponse immuno-inflammatoire, vont être décrits ci-dessous.

Schématiquement, pour qu'une substance (virus, bactérie, parasite...) entrée accidentellement dans l'organisme ne tue pas les cellules vulnérables à celle-ci, il faut qu'il existe un système de repérage et de destruction des corps étrangers : il s'agit du système immunitaire.

Il existe différents rôles du système immunitaire :
- rejet ou acceptation des greffes
- élimination continuelle des cellules cancéreuses
- tolérance d'un spermatozoïde ou d'un embryon
- réactions allergiques
- élimination des corps étrangers

1ère partie : définitions et rôles des principaux acteurs dans la régulation de la réponse immuno-inflammatoire (RII) et leurs mécanismes d'action

Les « agents de sécurité » de notre corps sont des cellules spécialisées capables de reconnaître l'intrus et de communiquer entre elles pour déclencher une réponse immunitaire visant à arrêter l'intrus. Ces cellules spécialisées se retrouvent dans **le sang** et l'utilisent comme moyen de transport et de communication (cytokines✱ et molécules d'adhérence✱✱).*(✱ Les cytokines sont des protéines solubles (protéines seules ou glycoprotéines) capables d'agir à distance sur les cellules immunitaires pour coordonner leurs activités face aux agents pathogènes. Elles agissent grâce aux récepteurs cellulaires à la surface des cellules concernées. Elles agissent comme les hormones, les neuromédiateurs ou autres médiateurs biologiques. Les cytokines constituent un véritable moyen de communication intercellulaire de type internet avant l'heure. Ces cytokines sont produites non seulement par les macrophages mais aussi par les lymphocytes T.) (✱✱ Les molécules d'adhérence ou Protéines d'Adhésion Cellulaire ou CAM (Cell Adhésion Molécules). Le recrutement des phagocytes activés au foyer de l'infection est l'une des fonctions les plus importantes de l'immunité innée (naturelle, non spécifique).*

Les cellules qui sont à l'origine des cellules sanguines (hémocytoblastes) proviennent de la moelle osseuse. et produisent deux lignées cellulaires: **la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.**

La lignée myéloïde *:* Les cellules-souches de la lignée myéloïde restent confinées dans la moelle osseuse. Elles sont à l'origine de plusieurs sortes de cellule :
- les érythrocytes (globules rouges)
- les mégacaryocytes (précurseurs des plaquettes)
- les **leucocytes** (globules blancs)

↳ Dans les leucocytes qui nous intéressent ici, il existe plusieurs classes de leucocytes :

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

☞ Les polymorphonucléaires <u>neutrophiles</u> :

- les plus nombreux des leucocytes
- traversent les parois capillaires pour se diriger vers un site d'invasion bactérienne
- sont attirés par les substances chimiques libérées par les bactéries dans les tissus (= chimiotaxie)
- phagocytent et digèrent les bactéries dans leurs lysosomes
- sécrètent des antibiotiques, dont le lysozyme
- utilisent de grandes quantités d'oxygène pour en faire des dérivés toxiques, mais ceux-ci sont aussi toxiques pour les neutrophiles. C'est pourquoi, beaucoup d'entre eux meurent et constituent le pus.

☞ Les polymorphonucléaires <u>éosinophiles</u> :

- beaucoup plus rares que les neutrophiles
- contiennent de gros lysosomes qui se colorent avec l'éosine, d'où leur nom
- sont capables de chimiotaxie et phagocytose, mais ils « préfèrent » les complexes antigènes-anticorps ainsi que l'attaque de parasites tels que des vers.

☞ Les polymorphonucléaires <u>basophiles</u> :

- sont les plus rares des leucocytes
- synthétisent et libèrent l'héparine et l'histamine, pour empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins, mais aussi pour augmenter la perméabilité des capillaires.

☞ Les <u>monocytes</u> :

- sont les plus grands leucocytes
- quittent le sang pour devenir des macrophages dans les tissus
- phagocytent les particules, des parasites ou même des cellules
- arrivent en dernier sur le « champ de bataille » lors d'une infection et terminent le travail
- digèrent des substances étrangères et les transforment en antigènes✱ plus puissants qu'ils présentent aux lymphocytes. (✱*Les antigènes sont de grosses molécules, surtout des protéines ou des polysaccharides. Seule une portion de la molécule antigénique constitue le véritable site d'interaction avec les récepteurs de lymphocytes. Cette portion porte le nom de déterminant antigénique. Donc, une seule molécule d'antigène peut porter de nombreux déterminants antigéniques, soit tous semblables et induisant la production d'un seul type d'anticorps, soit différents et stimulant la production d'un nombre correspondant d'anticorps différents. Ces antigènes proviennent de n'importe quoi qui n'est pas de « soi » en vue d'une réponse immunitaire adaptative)*
- peuvent également coopérer avec les lymphocytes en sécrétant des substances hormonales (des cytokines) qui stimulent l'activation des lymphocytes.

<u>La lignée lymphoïde</u> : Le produit terminal de la lignée lymphoïde est le **lymphocyte** que l'on retrouve non seulement dans le sang mais aussi dans la lymphe et dans les tissus lymphoïdes (ganglions, rate, amygdales, thymus, moelle osseuse). On les trouve encore dans des régions critiques où risquent de pénétrer les antigènes, telles que le tube digestif et l'appareil respiratoire.

A l'origine, c'est encore la cellule-souche, l'hémocytoblaste de la moelle osseuse, qui initie la lignée lymphoïde. Les souches lymphoïdes, à leur tour, soit restent dans la moelle osseuse (lymphocyte B), soit migrent dans le thymus (lymphocyte T).

Avant d'être stimulé par un antigène, le lymphocyte circulant est une petite cellule qui peut se déplacer librement entre le sang et les tissus lymphoïdes.

Au sein d'un tissu lymphoïde, dès qu'il est stimulé par un antigène, le lymphocyte grossit puis commence à se diviser.
La défense immunitaire met donc en jeu des mécanismes complexes au sein d'un déroulement qu'on peut schématiser comme suit :

☞ Pour se défendre, on a besoin d'énergie (quelques heures de réserves en glucose dans le foie et muscle) nous n'avons pas d'oxygène en réserve, il nous faut donc respirer ce qui conduit à une consommation augmentée de O2 ce qui implique donc risque augmenté d'oxydation (cf. cours oxydo-réduction/antioxydants physiologiques).

☞ Libération de glutamine « libre » des muscles (fuel des lymphocytes)

☞ Le foie va rappeler le fer et le zinc, facteurs de croissance des bactéries, pour en priver les assaillants et il va libérer le cuivre pro-oxydant (surtout dans les phagocytes) (cf. cours vitamines et minéraux)

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

☞ Les macrophages✹, lymphocytes (TLR) émettent des cytokines : interféron, interleukines, TNF alpha, …qui mobilisent les autres globules blancs, les incitent à se multiplier et entraînent un état inflammatoire

✹ *Terminologie propre aux macrophages :*

Cette classe de cellules issues du monocyte du sang prend différents noms selon leur forme et leur milieu de résidence : c'est le système réticulo-histiocytaire.

- Sang ➔ monocytes.
- Tissus nerveux ➔ cellules microgliales
- Foie ➔ cellules de Kupffer.
- Cartilages et ganglions ➔chondroclastes et cellules dendritiques.
- Glomérules rénaux ➔ cellules mésangiales.
- Macrophages des parois vasculaires.
- Macrophages alvéolaires des poumons.
- Cellules interdigitées du cortex profond des ganglions.
- Cellules dendritiques du thymus, du cœur et des muscles.
- L'os ➔ les ostéoclastes.

Cette complexité est uniquement due à l'intervention des nombreux éléments de défense et d'attaque interagissant entre eux comme nous venons de le voir schématiquement. Ceci tant pour **accélérer** le combat immunitaire que pour le **contrôler**. Cette complexité a pour objectif, en fait, d'éviter un dérapage explosif de la réaction immunitaire qui pourrait alors provoquer…le décès du malade.

Il faut bien être conscient que dans une maladie, les thérapeutiques médicamenteuses, fort utiles souvent, ne peuvent jamais guérir un patient **sans la présence d'un système immunitaire efficace.**

Cette efficacité est grandement sous dépendance de la nutrition et du statut nutritionnel. (cf. cours impact des aliments et nutriments dans l'immunité)

Mais, d'une part, nous consommons des aliments qui peuvent profiter aux agents infectieux. Par exemple, les acides gras saturés (AGS), des fromages, des fritures, permettent aux virus et aux bactéries de se forger des membranes inoxydables, inattaquables par les substances corrosives sécrétées par les globules blancs pour les détruire. L'excès de fer (viandes rouges et parfois compléments alimentaires inadaptés) aussi, leur offre un facteur de croissance très puissant.

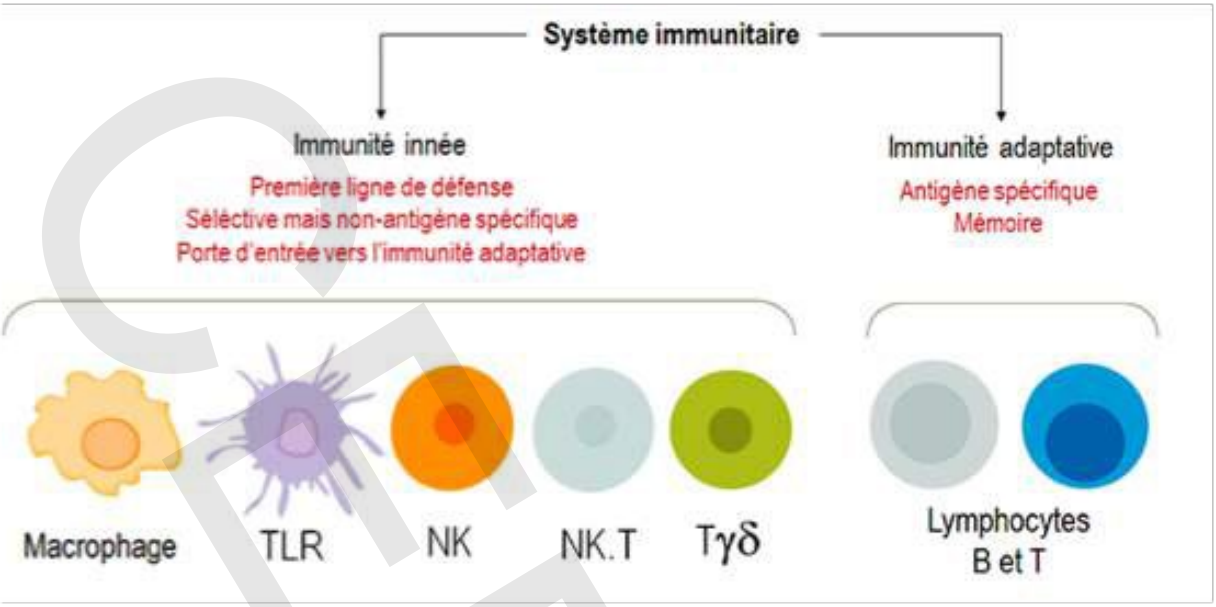
Et, d'autre part, certains nutriments clés nécessaires à la production des armes antivirales et antibactériennes comme le zinc ou les vitamines B, ou certains antioxydants (vitamines C, E, bêta-carotène…) ne se trouvent pas en quantité ni en qualité suffisantes chez beaucoup d'entre nous.

Cette remarque fondamentale est valable aussi dans la thérapie spécifique Anticancéreuse. (cf. cours aliments et nutriments utiles dans la prévention et le traitement des cancers).

On distingue 2 types d'immunité :

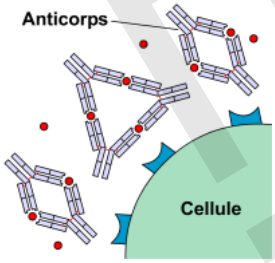
↳ L'immunité naturelle, aussi appelée non spécifique ou innée.
↳ L'immunité acquise, aussi appelée spécifique ou adaptative.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.



1. **<u>L'immunité naturelle</u>** (non spécifique ou innée) :

L'immunité naturelle, dite innée parce qu'elle s'appuie sur des éléments de défense non spécifiques. C'est une immunité polyvalente qui s'est construite aux contacts des différents antigènes ne mettant pas en évidence des <u>anticorps</u>✱ <u>spécifiques</u> *(✱ Les anticorps circulants élaborés par les plasmocytes sont des protéines (γ-globulines). Chaque molécule d'anticorps se constitue de quatre chaînes polypeptidiques : deux longues (« lourdes »), identiques entre elles, et deux plus courtes (« légères »), également identiques entre elles. Les chaînes longues et courtes sont unies par des ponts S-S, disulfures. Les 2/3 environ de la longueur des chaînes lourdes et ½ de la longueur des chaînes légères présentent une grande constance dans la séquence de leurs acides aminés. Par contre, le reste est très variable. Les sites de liaison des antigènes se situent aux extrémités des portions variables. Il y en a deux par molécule d'anticorps. Chaque site de liaison est en quelque sorte une poche ou une fente, dont la forme est déterminée par l'allure de ces portions variables des chaînes lourdes et légères. <u>La forme est adaptée au déterminant antigénique à reconnaître</u>)*, mais, un ensemble de moyens qui se comportent comme un peu des patrouilles de police, capables de réagir sur le terrain et de façon polyvalente. Ainsi les cellules du système immunitaire naturel ont (quand même) acquis des comportements et des moyens qui leur permettent d'identifier l'ennemi (antigène) et ensuite de le détruire.



Il ne faut pas oublier les différentes cytokines et les immunoglobulines Iga sécrétoires des muqueuses qui immobilisent l'agent pathogène (moyen de défense/protection mécanique comme le mucus digestif, voies respiratoires, …), puis l'expulsent vers l'extérieur de l'organisme.

Les acteurs cellulaires de l'immunité naturelle sont :

- Les Polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles.
- Les Monocytes du sang qui se transforment en Macrophages dans les tissus.
- Certains lymphocytes dits NK *(Natural Killer)*

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

1.1 **Exploration de l'immunité naturelle** (non spécifique ou innée) **:**

Pour l'immunité naturelle on peut décrire 2 étapes :

- La première : une action rapide entre 0 et 4 h, grâce à une reconnaissance préformée (innée) à très large spectre, très large spécificité de l'agent infectieux. Celui-ci est détruit.

- La seconde étape, moins rapide, entre 4 h et 96 h, avec reconnaissance plus précise des motifs moléculaires liés aux agents infectieux. Il y a deux séquences : inflammation et mobilisation des cellules chargées de l'élimination des agents infectieux. Cette mobilisation concerne les lymphocytes principaux acteurs de l'immunité acquise (dite adaptative), qui commence en moyenne 96 h après l'arrivée de l'agent pathogène.

Les agents pathogènes sont de 5 types :

- Virus
- Bactéries.
- Champignons.
- Protozoaires.
- Vers.

Les agents pathogènes se répartissent en 2 compartiments :

↳ Compartiment Extracellulaire :
- Espace interstitiel.
- Sang, lymphe.
- Surface épithéliale : peau et muqueuses (barrière physique)

Dans cet espace extracellulaire interviennent : le complément✱ *(✱ Le système du complément est un groupe de 35 protéines faisant partie de l'immunité innée. 12 de ces protéines sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des pathogènes, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter une réaction auto-immune. L'enfant allaité reçoit les compléments C1 à C9 via le lait maternel)*(cf. cours systèmes impliqués pédiatrie), la phagocytose (macrophages et polynucléaires), les peptides antimicrobiens, les IgA sécrétoires.

La surface épithéliale du compartiment extracellulaire : peau et muqueuses (barrière physique) comprend :

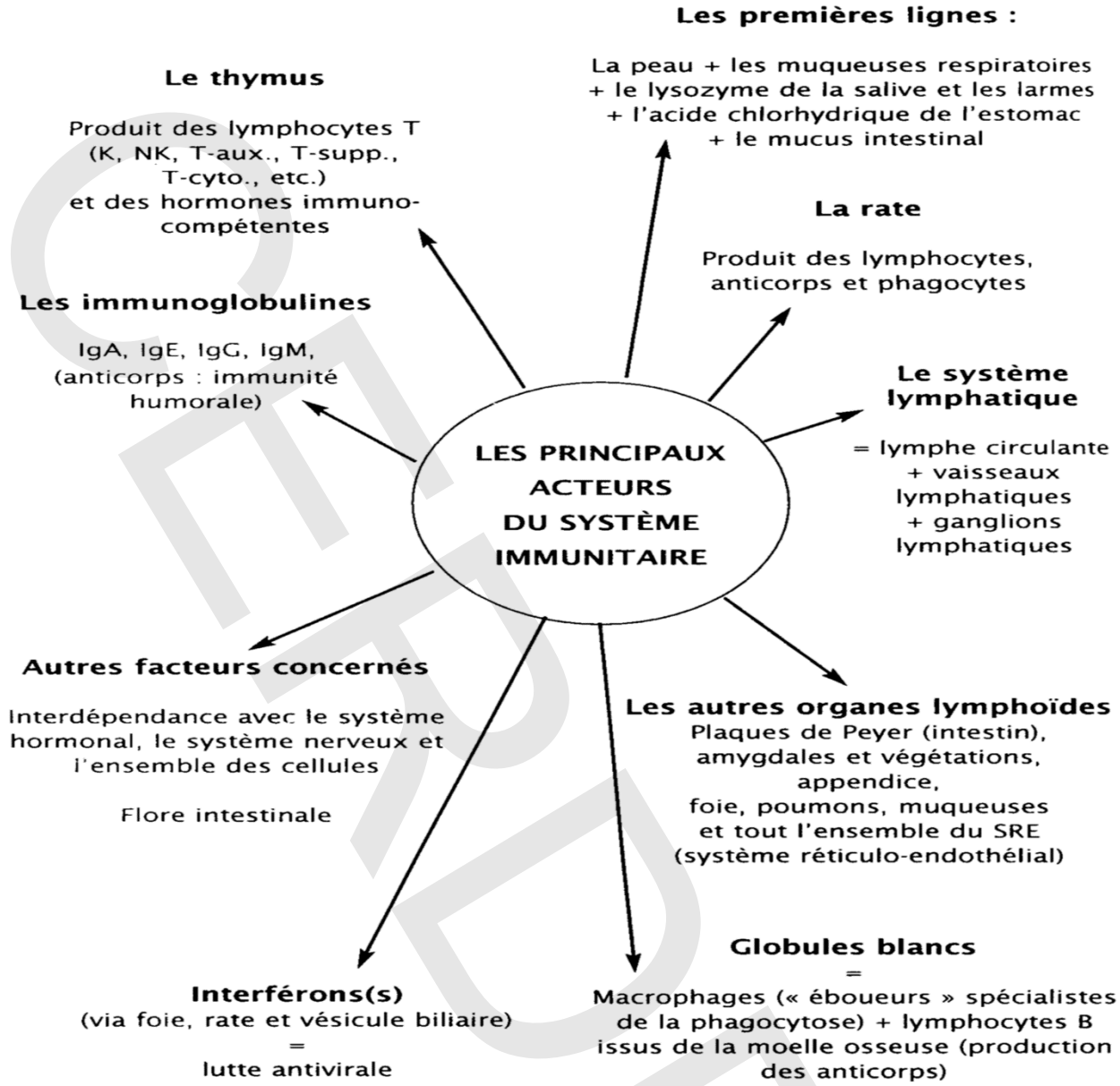
Le tractus gastro-intestinal, les voies respiratoires supérieures et inférieures, le tractus urogénital. Il faut y ajouter les glandes exocrines associées, du pancréas, des conjonctives, des glandes lacrymales, salivaires et mammaires. Les surfaces sont plus ou moins grandes : environ 400 M2 pour l'intestin grêle, 100 M2 pour les poumons, 2 M2 pour la peau. Près de 70 à 80% du système immunitaire inné et adaptatif se trouve le long de l'intestin grêle.

La très grande majorité des agents pathogènes passe par les muqueuses, c'est le cas du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les IgA sécrétoires représentent la classe d'anticorps associés au système immunitaire des muqueuses. Produites localement par les plasmocytes présents au niveau de la paroi des muqueuses, leurs structures moléculaires sont différentes des IgA du sang. *(Celui du sang est de type monomère alors que celui des muqueuses est un dimère des IgA du sang).* Le plasmocyte est issu des cellules B naïves, activées en plasmocytes par les plaques de Peyer et les ganglions lymphoïdes mésentériques.

Les IgA sécrétoires forment un film qui empêche l'adhérence bactérienne pathogène, donc la pénétration dans les muqueuses. Cela n'induit aucune inflammation. L'IgA isole l'agent pathogène, bloque sa multiplication, n'active pas le complément, ne fait pas intervenir les cellules macrophages. C'est une sorte de piège à bactéries, lesquelles seront expulsées de l'organisme. Ces IgA sont capables de bloquer l'entrée des virus, y compris du VIH.

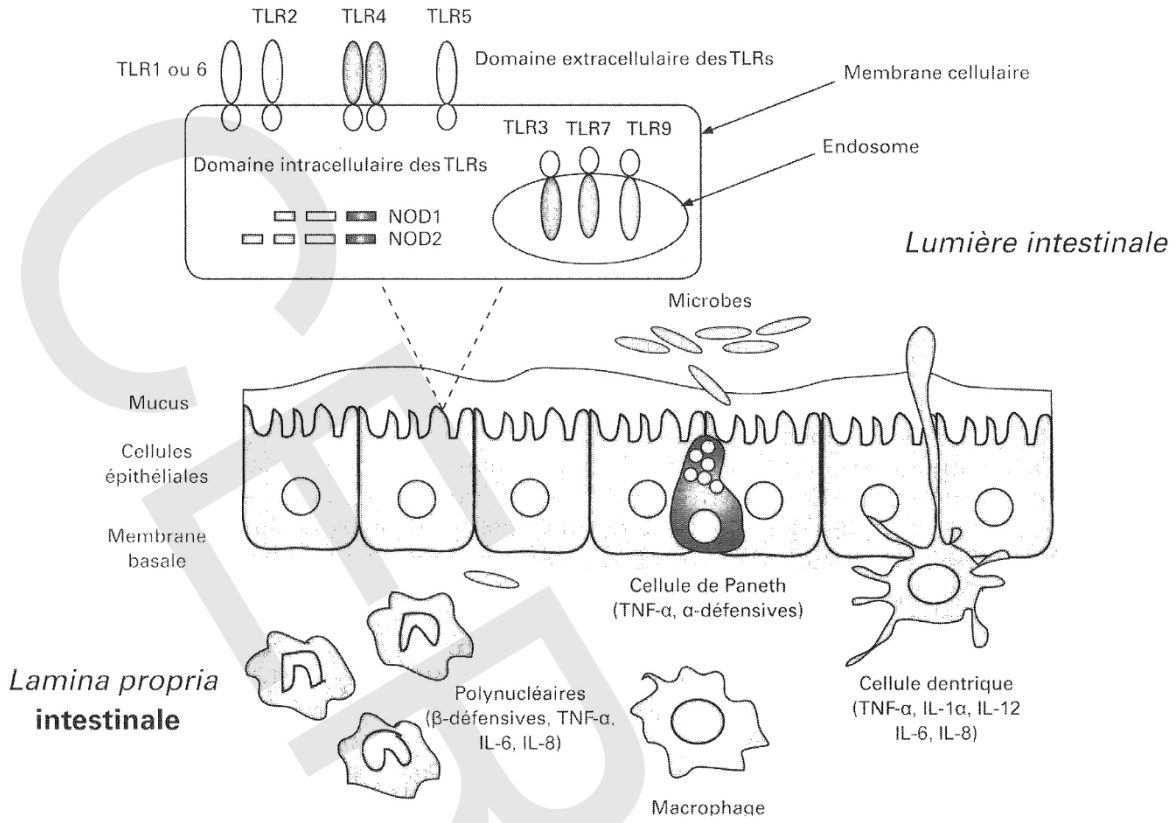
Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.



Les surfaces épithéliales, en tant que barrières physiques, qui s'opposent à la pénétration de l'agresseur infectieux, sont constituées d'une part par des jonctions serrées et d'autre part par les PRRs *(pattern recognition receptors).* Ceux-ci reconnaissent des motifs antigéniques microbiens hautement conservés, les PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns)* comme les lipopolysaccharides *(LPS)* ou les peptidoglycanes) dont la liaison aux PRRs induit la sécrétion de chimiokines✱ responsables du recrutement de cellules immunocompétentes sur le lieu de l 'agression.
(✱ *les chimiokines sont des cytokines qui ont une caractéristique particulière. Ce sont de petites protéines qui induisent un chimiotactisme au niveau des cellules de voisinage de l'émetteur. Cela peut faire penser aux mécanismes des phéromones. La première chimiokine a été appelée interleukine – 8 (IL-8). On l'appelle actuellement CXCL8. (première chimiokine à avoir été clonée). C'est une protéine transmembranaire à 7 hélices qui émet des signaux. Cette chimiokine est fixée à travers la paroi cellulaire à la façon d'antennes fixées sur les navettes spatiales.)*

Chez les mammifères, les PRRs appartiennent à deux classes : les TLRs *(les toll-like receptors*) et les NOD *(les nucleotide-binding oligomerisation domains)*. Les TLRs sont des récepteurs transmembranaires dont la partie extracellulaire reconnait les PAMPs et la partie intracellulaire induit après fixation du ligand sur le récepteur, la cascade de signalisation a l'origine de la réponse cellulaire immunitaire.
Et tout ceci en synergie avec les bactéries commensales produisant des peptides antibactériens et antifongiques, appelés cryptidines ou alphadéfensines (cellules de Paneth, présentes à la base des cryptes de l'intestin grêle) ; des bétadéfensines au niveau de l'épithélium respiratoire, urogénital, peau et langue….

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.



Source : D'après Baumgart DC et al et Zingarelli B

↳ Compartiment Intracellulaire :

- Ce milieu intracellulaire est inaccessible aux anticorps. Au niveau cytoplasmique, intervention des cellules T cytotoxiques *(CD8+)* et NK *(Natural Killer)* ; au niveau vésiculaire intracellulaire : intervention des macrophages activés par les cytokines, via les lymphocytes T et NK.

↳↳ Les cellules NK *(Natural Killer)*. Ce sont des lymphocytes de type inné ou ILL *(Innate Like Lymphocytes) :*

☞ Un 1er type d'ILL reconnaissent directement l'agent pathogène, de ce fait on les classe dans les cellules de type inné.

☞ Un 2eme type d'ILL sont capables de produire des anticorps IgM en 48 h, contre l'agent pathogène, sans l'aide des cellules T.

☞ Un 3eme type d'ILL : les cellules TNK ou NKT. Elles secrètent rapidement des cytokines de type IL4, IL10 et Interféron gamma (IFNγ). Les lymphocytes NKT *(ou TNK – Thymique Natural Killer)*, en plus de l'instinct de détruire de façon innée, possèdent des récepteurs d'antigènes. Ces récepteurs sont comme des récepteurs paraboliques car ils captent l'empreinte des antigènes. C'est un mode de reconnaissance efficace des virus, des bactéries, des parasites et des cellules tumorales.

On serait tenté d'écrire, à l'extrême, que le lymphocyte NK est un tueur qui reconnait instinctivement son ennemi. Par contre le lymphocyte NKT ajuste sa cible grâce à un système de renseignements situé à la surface de sa cellule. Il est plus spécifique dans son comportement que le lymphocyte NK.

***L'armement des lymphocytes NK ou NKT** :*

Les moyens sont proches de ceux mis en œuvre par les lymphocytes T – CD8+ dit lymphocytes T cytotoxique (TC). Les lymphocytes NK et NKT font partie de la famille des cellules cytotoxiques✹.

✹ *Qu'est-ce que les cellules cytotoxiques ? :*

Cet état concerne tous les leucocytes avec des spécificités particulières pour les uns et pour les autres. Pour être cytotoxiques, les cellules ont deux approches :

1) Soit les cellules font apparaitre sur leur membrane externe des molécules toxiques.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

2) Soit elles déversent sous formes solubles dans les circuits extracellulaires des molécules qui se lient aux récepteurs des cellules à détruire et envoient un signal provoquant un enchainement de réactions qui entrainent la mort de la cellule. C'est le suicide cellulaire appelé apoptose.

Toutes les cellules infectées ou tumorales sont candidates à l'apoptose. Quand les cellules sont mortes, il faut faire le ménage. C'est le rôle des macrophages qui phagocytent les déchets.
Plus spécialement les macrophages *(macrophage vient du grec « macro = grand et phage vient du verbe phagien = manger)* comme les polynucléaires produisent à l'intérieur de leur cellule des produits très corrosifs notamment de l'eau de Javel pure (HOCL), de l'eau oxygénée pure (H2O2), des radicaux libres oxygénés dont l'un des plus redoutables est le radical hydroxyle (OH°). Ce radical hydroxyle est très redoutable à cause de la vitesse à laquelle il récupère un électron, de l'ordre de 1 milliardième de seconde. Il n'y pas d'antioxydant capable de lutter de vitesse avec ce radical hydroxyle *(à part éventuellement la Thioredoxine ?)*.

Tous ces produits arrachent des électrons sur les couches périphériques des atomes, cassent les doubles liaisons facilement et réduisent la victime à des fragments d'atomes.

Les cibles sont les virus, les bactéries, les parasites, les mycoses, les cellules tumorales, **les fragments antigéniques qui ont traversé l'intestin grêle et qu'on retrouve dans le milieu intra et extra cellulaire (macromolécules alimentaires et macromolécules de fragments de paroi bactérienne).** Ce mécanisme de destruction porte le nom de **« bactéricidie ».**

Les polynucléaires qui meurent majoritairement au combat anti-inflammatoire donneront du pus qui sera mangé par les macrophages. Ces polynucléaires seront ensuite évacués vers l'extérieur par les muqueuses du tissu intestinal, par la peau, par les voies pulmonaires, et rhinopharyngées. Cette évacuation peut donner lieu à de (nombreuses) pathologies dites « d'encrassage ».

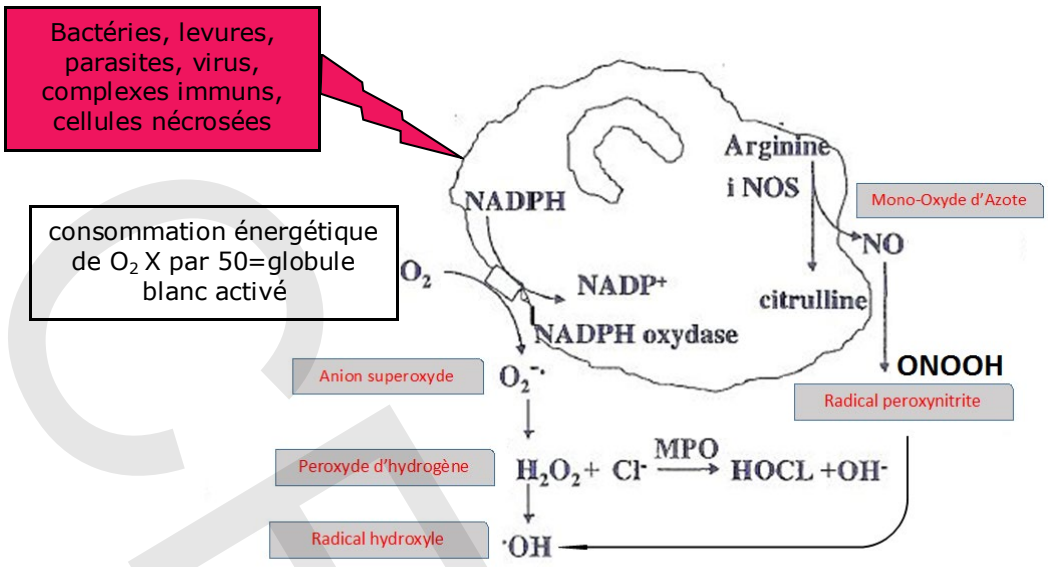
La phagocytose :

- Les macrophages interviennent partout : articulations, tissu nerveux, foie, tissu conjonctif gastro-intestinal, poumons, tissu interstitiel et rate.
- Les polynucléaires neutrophiles, cellules nombreuses du sang sont absents des tissus sains. Ils ont une vie courte : environ une semaine.

Mécanisme de la phagocytose :

C'est un véritable système de guerre intégrée, avec un haut niveau d'organisation. Il y a une interaction entre les agents pathogènes et les récepteurs de surface des macrophages ou polynucléaires. L'agent pathogène est happé dans les phagocytes, isolé dans une vésicule qui se forme à son contact : le phagosome (vacuole endocytaire). Il se produit, in situ, une acidification du milieu (effet bactéricide, qui concerne de nombreux agents pathogènes), **production de radicaux libres** : superoxyde d'oxygène, peroxyde d'hydrogène (H2O2 ➔ eau oxygénée), en présence de Fer ++ ou de cuivre, production de radicaux hydroxyles OH°, Hypochlorite (HOCL ➔ eau de javel), oxyde nitrique (NO). (cf. cours sur les antioxydants physiologiques)(cf. ; cours synthèse vitamines et minéraux)

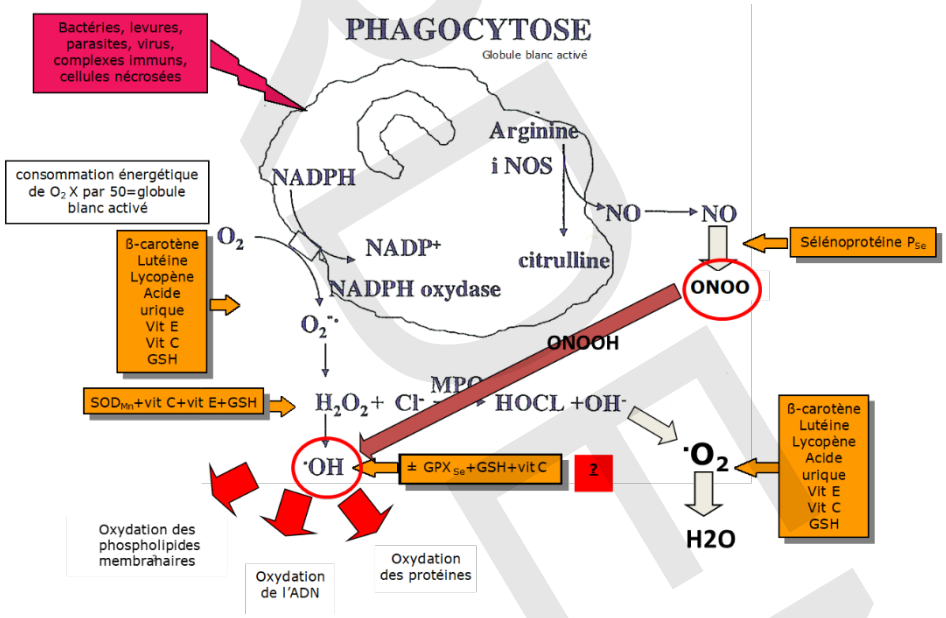
Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.



© *Cerden*

Les phagocytes contiennent des granules : les lysosomes, riches en enzymes qui attaquent le pathogène.

(Certaines bactéries ont pu développer des parois épaisses qui leur permettent d'échapper à cette reconnaissance innée du système immunitaire. C'est le cas des mycobactéries=micro-organismes se trouvant dans la terre, les eaux, les aliments, à la surface de nombreuses plantes, dans les conduites d'eau.)



© *Cerden*

L'inflammation est un partenaire de la défense immunitaire :

L'infection stimule la libération, par les macrophages, de cytokines et de chimiokines : ce sont des facteurs de multiplication cellulaire avec augmentation des performances cellulaires du système immunitaire.

↳ ***Les cytokines*** *(sont des protéines solubles (protéines seules ou glycoprotéines) capables d'agir à distance sur les cellules immunitaires pour coordonner leurs activités face aux agents pathogènes.)*

Leurs actions peuvent se faire avec :

- Des cellules au contact de la cellule productrice de cytokines ➔ action juxtacrine.
- Des cellules très proches ➔ action trècrine.
- Des cellules proches ➔ action paracrine ;
- Des cellules distantes ➔ action endocrine.
- Soit directement sur la surface de la cellule productrice de cytokines ➔ action autocrine.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

↳ ***Les chimiokines*** *(sont des cytokines qui ont une caractéristique particulière. Ce sont de petites protéines qui induisent un chimiotactisme au niveau des cellules de voisinage de l'émetteur. Cela peut faire penser aux mécanismes des phéromones.)*

Il existe actuellement environ + de 50 chimiokines, classées soit CXC, soit CC, C, ou CXXXC. Elles sont produites par d'innombrables cellules : les monocytes, les différents macrophages, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules endothéliales, les plaquettes, les lymphocytes T (CD4, CD8).

Cette production de chimiokines va attirer selon les cellules émettrices : les neutrophiles, les cellules T, les cellules NK, les monocytes, les différents macrophages.

C'est en quelque sorte une mobilisation générale face à l'envahisseur. Comme dans un conflit les moyens de communication et de localisation de l'ennemi sont essentiels et souvent déterminants pour la victoire.

Le recrutement des phagocytes dépend des molécules d'adhérence *(d'adhésion) ou Protéines d'Adhésion Cellulaire ou CAM (Cell Adhésion Molecules)* produites à la surface de l'endothélium des vaisseaux au niveau du foyer infectieux.

Actuellement, on définit 3 familles de molécules d'adhérence qui recrutent les leucocytes :

↳ **Les sélectines** sont des glycoprotéines transmembranaires qui déclenchent l'interaction entre leucocytes et endothélium vasculaire.

↳ **Les intégrines** vont accélérer le passage des phagocytes du flux sanguin vers le foyer infectieux. Les protéines de jonction endothéliales se desserrent sous l'inflammation. Les phagocytes vont envahir le foyer infectieux et se diriger au bon endroit sous l'influence des chimiokines.

↳ **Les macrophages activés** vont produire une molécule : le TNF alpha *(Tumor Necrosis Factor)*. Cette cytokine importante limite localement l'infection

Au niveau local, le TNF alpha est impliqué dans l'inflammation au moment de la phase aigüe (voir ci-dessous). Il existe deux formes de TNF alpha :

- Une forme soluble.
- Une forme liée à la membrane.

Ces deux formes sont adaptées à deux types de récepteurs de TNF : TNFR1 et TNFR2.
Ce médiateur TNF alpha est en partie responsable des cardinaux de l'inflammation : *Calor* (chaleur liée à la vasodilatation), *Tumor* (tuméfaction avec œdème, *Dolor* (douleur) et atteinte possible de la fonction du membre ou de l'organe siège de l'infection.

Ce médiateur TNF alpha déclenche localement la formation de caillots sanguins, bloque le flux sanguin des petits vaisseaux et en conséquence limite ou empêche le pathogène de se répandre dans tout l'organisme. Mais si cette infection se répand dans tout l'organisme, le TNF alpha aura alors des répercutions catastrophiques.
Le liquide extravasé (œdème) facilite la capture du pathogène par les macrophages, et leur transport par les voies lymphatiques vers les ganglions régionaux, facilitant ainsi la présentation de l'antigène.

En phase inflammatoire aigue il y aura production :

↳ **De CRP** *(Protéine C Réactive)* exclusivement par le foie. Elle est capable de se lier aux bactéries, aux champignons et de provoquer une opsonisation. Cette protéine en recouvrant l'agent pathogène, attire les phagocytes (macrophages et polynucléaires), cette action est appelée opsonisation. La Protéine C Réactive est capable d'activer le Complément. Passée la phase aigue, elle peut diminuer en moins de 8 heures.

↳ **De Protéine MBL** *(Mannose Binding Lectine)*. Cette protéine, comme la précédente CRP, reconnait l'agent pathogène, le recouvre et provoque l'opsonisation.

↳ **D'Anticorps IgM**, peuvent être des anticorps naturels qui font partie des défenses immunitaires innées. Ils représentent chez l'homme une proportion considérable d'IgM circulants et ne correspondant pas à un résultat d'une réponse immunitaire adaptative, spécifique d'un agent infectieux. Ces anticorps IgM ont une affinité faible mais réelle pour de nombreux pathogènes microbiens et réagissent de manière croisée avec de nombreux antigènes. Certains auteurs envisagent qu'ils seraient induits par la flore commensale.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

↳ **D'Interféron**. Des cellules infectées par un virus sont capables de produire des **Interférons** qui « interfèrent » en empêchant la réplication des virus. Ces interférons activent en plus les cellules NK qui en retour peuvent distinguer les cellules infectées de celles non infectées. Les cellules NK peuvent alors détruire les cellules infectées.

Phase de débordement de l'infection :

Si l'infection gagne le système sanguin, le TNF alpha va agir sur tout le territoire de l'organisme. Cela va être problématique : libération importante de TNF alpha au niveau de la rate, du foie, et d'autres sites. Cela entraine une extravasion plasmatique généralisée, qui engendre une chute importante de pression sanguine, avec coagulation intravasculaire disséminée, surconsommation de facteurs de coagulation, défaut de perfusion des organes vitaux (foie, reins, cœur, poumons et cerveau), hémorragie interne et donc taux de mortalité qui s'élève.

Conclusion sur la défense immunitaire innée :

Si la réponse innée (naturelle, non spécifique) échoue, elle aura néanmoins le mérite d'avoir retardé le développement de l'infection, et surtout d'avoir transmis toutes les informations aux cellules immunitaires chargées d'une réponse adaptative (acquise, spécifique).

Cette réponse adaptative se met en place en moyenne en 3 à 4 jours. Mais de toute façon l'immunité innée continue son action pendant tout le déroulement de la réponse adaptative.

Pour que les réponses immunitaires innées ou adaptatives jouent pleinement leurs rôles, il faut que les cellules immunitaires soient au meilleure de leur forme.

Cela dépend en grande partie d'une bonne nutrition et souvent d'une correction des subcarences micronutritionnelles qui touchent la majorité de la population.

2. **L'immunité acquise dite adaptative** (spécifique) **:**

2.1. La rencontre de l'antigène et des leucocytes

Aucune réaction immunitaire ne peut se faire sans une rencontre de l'antigène avec les cellules immunitaires. Cette rencontre peut se faire :

↳ Passivement,
↳ Activement,

On parle alors de **C**ellules **P**résentant l'**A**ntigène (CPA).

↳ ***Les Cellules Présentant l'Antigène passivement sont essentiellement :***

- Les cellules infectées par des virus, mais aussi chargées de macromolécules qui ont transité irrégulièrement à travers le grêle *(Leaky Gut)* d'origines alimentaires ou bactériennes.
- Les cellules transfusées ou greffées incompatibles avec le receveur.
- Les cellules cancéreuses qui expriment des antigènes tumoraux.

Un système immunitaire en bonne santé est capable seul (à priori) de détruire toutes les cellules dangereuses. Elles deviennent des cibles, c'est pourquoi on les appelle « cellules cibles ».

Les cellules cibles vont exprimer des signaux de repérage deux façons :

- Soit en exprimant en surface des protéines antigéniques.
- Soit en secrétant dans le milieu extracellulaire des messagers solubles. Les cellules du système immunitaire seront alors attirées par tous ces signaux.

↳ ***Les Cellules Présentant l'Antigène activement sont essentiellement :***

- Les lymphocytes B.
- Les cellules de Langerhans du tissu cutané.
- Les cellules endothéliales des vaisseaux.
- Les cellules folliculaires inter-digitantes dans le thymus.
- Les cellules dendritiques ayant de longs prolongements que l'on trouve dans les ganglions lymphocytaires et dans les membranes synoviales des articulations.
- Les Monocytes du sang qui se transforment en Macrophages dans les tissus.

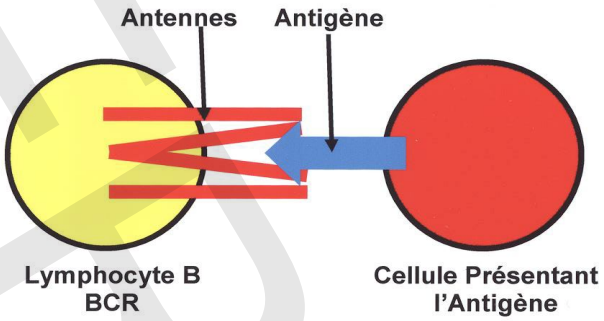
Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

2.2. Les récepteurs leucocytaires et antigènes :

- Pour les lymphocytes B on les appelle BCR *(Lymphocyte B Cellule Récepteur)*.
- Pour les lymphocytes T on les appelle TCR *(Lymphocyte T Cellule Récepteur)*.

Le BCR des lymphocytes B :

Il faut imaginer une série d'antennes spécialisées dans la réception des fragments antigéniques qui sont présentés par les CPA *(Cellules Présentant l'Antigène)*. Ces antennes partent de l'intérieur des lymphocytes B traversent la paroi et couvrent la surface des cellules de centaines de milliers d'antennes réceptrices des fragments antigéniques. La présentation de l'antigène ne nécessite pas la présence d'une molécule HLA de classe 1 ou 2 *(Human Leucocyte Antigen)*. La présentation de l'antigène se fait directement par contact sans intermédiaire.

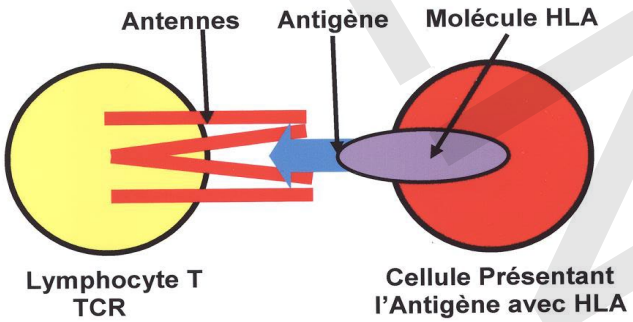


Le TCR des lymphocytes T (T- CD4, T- CD8, NKT) :

La présentation de l'antigène passe obligatoirement par la présence d'une molécule HLA. Les Cellules Présentant l'Antigène procèdent toutes de la même façon à quelques variantes près.

A titre d'exemple le Lymphocyte B : Ce dernier, bien que sous les ordres du lymphocyte T- CD4 pour produire des anticorps, est capable de présenter l'antigène aux lymphocytes T. Le lymphocyte B fait entrer l'antigène à l'intérieur de sa cellule, le transforme et le réduit à l'équivalent d'une empreinte digitale. Cette empreinte va se lier à des molécules de la Classe HLA 1 et 2. Cette association (antigène réduit + HLA) traverse la paroi de la cellule. C'est ce complexe **HLA / antigène** qui est présenté aux récepteurs extracellulaires des lymphocytes T.

Ce mécanisme permet à toutes les cellules immunitaires d'être informées sur le même antigène pour coordonner l'attaque immunologique.



2.3. Les acteurs sont :

Tous issus de la moelle osseuse avec comme origine, la **lignée lymphoïde**.

- (2.3.1.) Lymphocytes T avec deux grandes classes : TCD4 et TCD8.
- (2.3.2.) Lymphocytes B *(Bone marrow=moelle osseuse)*
- (2.3.3.) Lymphocytes NKT *(Natural Killer Lymphocyt)*

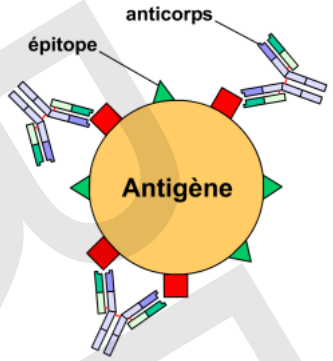
Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

2.3.1. Les acteurs lymphocytaires T :

Les lymphocytes T *(Thymus)* se divisent en deux classes :
La classe T-CD4 et la classe T-CD8. Cette différenciation se fait sur la base de molécules protéiques antigéniques de surface. **CD** signifie **C**lasse de **D**ifférenciation et le chiffre 4 ou 8 ou (autres) précise le sous-groupe.

2.3.1.1. Les lymphocytes T- CD4 sont constitués de deux groupes :

TH1 et TH2 *(TH = T Helper)*. Ce groupe de lymphocytes est connu sous différents noms : T4 – T auxiliaire *(TA)* – T amplificateur de la réponse immunitaire (des lymphocytes B) – T. helper des anglo-saxons (TH ou Th) – T. sécréteurs de cytokines.
Ces différentes désignations contribuent à installer la confusion mais désignent en fait la même classe de lymphocytes.
Ces lymphocytes ont une capacité de mémorisation, de multiplication face à un épitope *(un épitope est la fraction spatiale spécifique de l'antigène)*. Cet épitope est à rapprocher de l'empreinte digitale ou ADN de la race humaine. *(Il est représenté en moyenne par 9 à 15 acides aminés amarrés à une fraction polysaccharidique)*.



2.3.1.1.1. Parcours des lymphocytes T- CD4 :

Les lymphocytes de type T ont le même parcours. *(Ils sont appelés T pour rappeler leur passage dans le thymus)*. D'abord ils naissent dans la moelle osseuse à partir de la souche lymphoïde. Ils font un séjour dans le thymus, y deviennent matures, se déversent dans le sang périphérique (les T- CD4 représentent 80% des lymphocytes sanguins), puis gagnent les organes lymphoïdes périphériques (ganglions et rate) dans lesquels ils vont se « former » à la guerre immunologique. Ces organes lymphoïdes sont les casernes d'entrainement de cette armée. Après ce « service militaire », ils deviennent opérationnels.

2.3.1.1.2. L'armement des lymphocytes T- CD4 :

☞ Production de cytokines, molécules protéiques qui fonctionnent comme des messagers en direction de toute l'armée des globules blancs. Ces cytokines sont des activateurs de réactions en vue de la guerre immunologique.

☞ Augmentation de l'action cytotoxique des lymphocytes T- CD8 de type 1 et de type 2.

☞ Augmentation de la réaction inflammatoire sur le site de l'antigène. Cela va attirer, multiplier les Polynucléaires et les Macrophages (Monocyte du sang qui se transforme en Macrophage de combat dans les tissus).

☞ Les lymphocytes T- CD4 sont capables d'extraire la fraction spécifique de l'antigène pour la présenter aux lymphocytes B qui vont produire des anticorps et se multiplier pour augmenter leur production.

Dans la classe des lymphocytes T- CD4, on a deux groupes qui ont des actions différenciées :

- Le groupe TH1 (T. helper 1).
- Le groupe TH2 (T. helper 2).

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

Le groupe TH1 assure plus spécifiquement la production :

- De TNF α et β *(Tumor Nécrosis Factor).*
- D'IL-2 *(**I**nter**L**eukine, système protéique de communication et d'alerte entre leucocytes).*
- IFNγ *(Interféron gamma)* qui a une action anti tumorale. *(D'autres classes d'interférons gamma sont produites par les lymphocytes T – CD8, par les lymphocytes NK (Natural Killer))*. Ces interférons agissent contre les parasites, les bactéries, facilitent la présentation des antigènes, activent la production de **Radicaux Libres oxygénés (RL°)** très destructeurs pour les antigènes mais aussi pour les polynucléaires. La destruction des polynucléaires est à l'origine du pus. Il faut aussi savoir que par ses actions inflammatoires la classe des interférons gamma est un des facteurs de l'hyperperméabilité de l'intestin grêle *(Leaky Gut)* qui peut être le point de départ de nombreuses pathologies.

Le groupe TH2 assure plus spécifiquement :

- La production d'IL 3-4-5-6-10 et 13. Toutes ces Interleukines vont agir en renforçant l'action cytotoxique des lymphocytes T – CD8, en augmentant la production d'INFγ *(Interféron gamma)* chez les lymphocytes T – CD4 et les lymphocytes NK *(Natural Killer)* de l'immunité naturelle (innée).
- L'amplification de la réponse immunitaire en augmentant la production des IgE et IgA du sang (monomère) par les lymphocytes B.
- La production des Interleukines des lymphocytes T – CD4 des groupes TH1 et TH2, **a une action bénéfique car elle module la réaction immunitaire en contrôlant les dérapages.**

On voit là toute la complexité des réactions immunitaires.

Il faut retenir que les lymphocytes T – CD4 sont de véritables chefs d'Etat-major qui dirigent la bataille. On a dit d'eux aussi qu'ils se comportaient comme des chefs d'orchestre. Leurs actions conditionnent l'action des autres globules blancs.

2.3.1.2. Les lymphocytes T – CD8 de type 1 et de type 2

Parfois ils sont appelés T tueurs, T cytotoxiques (TC ou Tc) et T8.
Le passage de la situation d'attente à la situation de guerre active est déclenché par le contact avec un peptide spécifique associé à une molécule HLA *(Human Leucocyte Antigène)* du CMH *(Complexe Majeur d'Histo-immuno-compatibilité)*. *(La molécule HLA est codée par les gènes du complexe immunitaire au niveau du chromosome 6)*. Ce contact obligatoire du lymphocyte T – CD8 avec la molécule HLA spécifique est induit par une interleukine de type IL- 2, produite par les lymphocytes T – CD4.

On constate encore le rôle de chef d'orchestre des Lymphocytes T – CD4.

Le complexe (Antigène + HLA) ainsi réalisé alerte en même temps les lymphocytes T – CD4 et T – CD8. Cela permet de coordonner leurs actions contre l'antigène qui a été identifié par les deux classes de lymphocytes T.

2.3.1.2.1. Parcours des lymphocytes T – CD8 :

Le parcours des lymphocytes T – CD8 est identique à celui des lymphocytes T – CD4. Les lymphocytes T – CD8 naissent dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche lymphoïde, font un séjour dans le thymus, à maturité se déversent dans le sang périphérique (font partie des 80% des lymphocytes du sang), gagnent les organes lymphoïdes périphériques (ganglions et rate) dans lesquelles ils se préparent à la guerre immunitaire, en attendant leur mobilisation et leur multiplication.

2.3.1.2.2. L'armement des lymphocytes T – CD8 :

↳ La perforation des parois des cellules cibles : essentiellement cellules infectées par les virus et cellules tumorales. Ces cellules anormales émettent des signaux (de désespoir pour qu'on les tue) grâce à l'association d'une protéine **HLA** *(Human Leucocyte Antigen)* de classe 1 avec un peptide viral ou tumoral. La lyse des cellules cibles est obtenue par perforation de la membrane des parois grâce à l'injection à travers cette membrane d'une protéine de la famille des **perforines** proches du facteur C9 du complément. La cellule percée va mourir.
↳ Par envois de signaux aux cellules cibles qui les amènent à se suicider. C'est le phénomène d'apoptose.

Comme toujours les Macrophages Scavenger *(scavenger=éboueur)* passent faire le ménage en jouant leur rôle d'éboueurs. Les cellules mortes ont ainsi disparu….

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

2.3.2. Les acteurs lymphocytaires B :

Contrairement aux lymphocytes T – CD4 et T – CD8, on les connait sous un seul nom Lymphocytes B *(B = bone marrow = moelle osseuse)*. Cette lettre B insiste sur le fait que les lymphocytes B arriveront à une forme de maturité en séjournant dans la moelle osseuse sans faire un passage dans le thymus comme les lymphocytes T. Le passage de la cellule souche lymphoïde à la cellule B mature se fait progressivement par étapes sous l'influence de multiples molécules biochimiques.

2.3.2.1. Parcours des lymphocytes B :

Naissance dans la moelle osseuse à partir de la cellule souche lymphoïde, maturation dans la moelle osseuse. En fin de stage dans la moelle osseuse on les appelle sympathiquement : cellules B naïves ou NF *(New Formed)*. Elles se déversent dans le sang où elles constituent 10% des lymphocytes ; gagnent les ganglions périphériques et la rate pour perdre leur « naïveté » en se préparant à la guerre immunitaire.

Au sein des ganglions et de la rate, elles se diviseront en deux « régiments » :

- Les lymphocytes B à mémoire qui produisent des anticorps spécifiques cytoplasmiques : les IG *(immunoglobulines)*.
- Les plasmocytes qui retournent majoritairement dans la moelle osseuse pour terminer leur maturation. On les retrouve ensuite dans les organes lymphoïdes périphériques et la rate avec une capacité de production intense d'IG *(immunoglobulines)*. Il n'est pas rare d'en voir 2 à 5% dans le sang périphérique, signant une intense activité immunitaire, souvent antivirale.

2.3.2.2. L'armement des lymphocytes B et des plasmocytes :

- Essentiellement la production d'IG *(immunoglobulines) (anticorps)* spécifiques répondant aux antigènes qui les ont fait produire.
- Une cellule souche lymphoïde donne un lymphocyte B. En se multipliant sur le même modèle, cette famille de cellules identiques constitue un clone. On estime qu'il y a un million de clones différents de type B, un million de clones différents de type T et quelques centaines de mille pour les lymphocytes NK *(Natural Killer)*.

2.3.2.3. Action des anticorps des lymphocytes B :

Cela se passe dans le tissu sanguin et lymphatique. Le lymphocyte B et surtout le plasmocyte, qui en dérive, produisent des anticorps appelés aussi immunoglobulines (Ig). Il en existe 5 classes :
IgA, IgG, IgM, IgE, IgD.

Chaque cellule sécrète un anticorps spécifique dirigé contre l'antigène. On distingue :

- Les immunoglobulines transmembranaires : IgM et IgD.
- Les immunoglobulines circulantes : IgA, IgG, IgM, IgE

Immunoglobulines IgM et IgG. La chronologie de synthèse des immunoglobulines est la suivante : en premier les IgM et en second les IgG. Les IgM finissent par disparaitre laissant la place aux IgG. Cette évolution sert à situer approximativement l'évolution d'une maladie qui peut avoir des conséquences redoutables pour un fœtus comme la rubéole ou la toxoplasmose. Cela permet la mise en place de la thérapeutique. (cf. cours systèmes impliqués en gynécologie et pédiatrie)

Immunoglobulines IgA. Si elles sont produites aux frontières extérieures de l'organisme, en particulier au niveau des muqueuses digestives et respiratoires, on les appelle IgA sécrétoires de structure dimère, mais produites dans le sang de structure monomère.

Immunoglobulines IgE. On les retrouve dans les mécanismes d'allergies alimentaires (cf. cours sur les allergies) ou de contact avec un antigène *(œufs, piqures de guêpes, produits chimiques, …).* La répétition des contacts avec l'antigène amplifie la production d'IgE qui conduira un choc anaphylactique parfois mortel.

☞ Le mécanisme de destruction de l'antigène peut être simplifié de la façon suivante : On peut imaginer que les anticorps spécifiques avec la fraction Fab *(Fab= fraction liée à l'antigène connue sous le nom Fraction antigène binding=partie variable de l'immunoglobuline mais ayant la même affinité pour l'antigène que l'anticorps complet)* ceinturent l'antigène (virus, bactéries, etc.).

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

☞ Ensuite différents facteurs destructifs s'accrochent à la fraction cristallisable (Fc) (*Fc= est le support des propriétés biologiques de l'immunoglobuline, en particulier sa capacité à être reconnu par des effecteurs de l'immunité ou à activer le complément*) et entrainent la destruction de l'antigène.

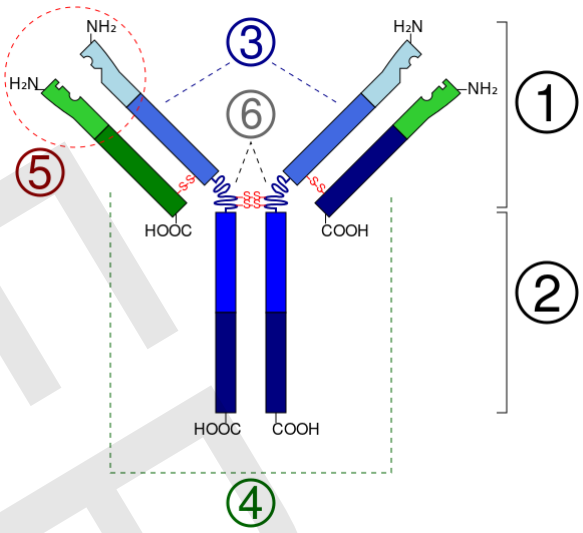


Schéma : 1. Fragment Fab 2. Fragment Fc 3. Chaîne lourde (en bleu) avec une région variable (VH) suivie d'une région constante (CH1), une région charnière, et deux autres régions constantes (CH2 and CH3). 4. Chaîne légère (en vert) avec une région variable (VL) et une constante (CL) 5. Paratope 6. Régions charnières.

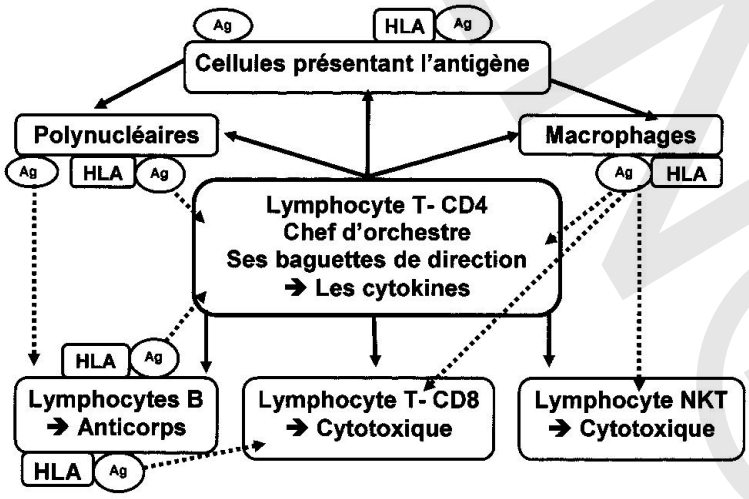
☞ Les différents facteurs du Complément C1, C2, C3, … sont impliqués dans cet accrochage. Ces facteurs se fixent les uns après les autres sur le complexe (anticorps-antigène).

☞ En dernier lieu les parois de l'antigène sont perforées par une protéine de la classe des Perforines avec le concours de la fraction C9 du Complément.

2.3.3. Les acteurs lymphocytaires Natural Killer (NKT) (voir aussi immunité innée)

Les cellules NK sont des lymphocytes historiquement appelées « cellules tueuses naturelles » en raison de leur capacité apparemment spontanée à lyser des cellules tumorales ou infectées en l'absence d'immunisation spécifique préalable. Cette propriété les distingue des autres lymphocytes tueurs, les lymphocytes T CD8 cytotoxiques, qui exercent, par l'intermédiaire de leur TCR, une cytotoxicité spécifique vis-à-vis de cellules présentant un épitope antigénique donné.

Les cellules NK sont un des composants de l'immunité dite « innée » mais intervenant également dans la hiérarchie de l'immunité dite « acquise » en synergie avec les autres lymphocytes.



Hiérarchie entre les leucocytes

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

3. Arrêt des réactions de défenses immunitaires :

Il est nécessaire que le système immunitaire sache se « désarmer » quand il n'y a plus de combat à livrer. Car dans le cas contraire, les réactions non contrôlées des anticorps, des cytokines et des radicaux libres finiraient par …. tuer le malade, cela se produit parfois….

Ce sont les globules blancs qui organisent eux-mêmes leur propre désarmement. Mais ils restent sur le qui-vive en gardant définitivement en mémoire l'antigène. Cela leur donne une capacité de réaction rapide en cas de retour du même antigène.

Il faut se souvenir de 2 mécanismes de base :

- Les lymphocytes T – CD4 activent la production des anticorps des lymphocytes B.
- Les lymphocytes T – CD4 sont activés par l'antigène qui entre en contact avec un récepteur situé à la surface des lymphocytes T – CD4 appelé TCR *(T. Cellule Récepteur)* qui est une structure protéique qui sort de l'intérieur des lymphocytes à la manière d'une antenne de réception de télévision.

☞ Pour arrêter la réaction immunitaire, on doit neutraliser l'antenne, c'est-à-dire le TCR.

☞ Ainsi les lymphocytes T – CD4 arrêteront d'activer les lymphocytes B producteurs d'anticorps et arrêteront d'activer les lymphocytes T – CD8 et toutes les autres cellules immunitaires.

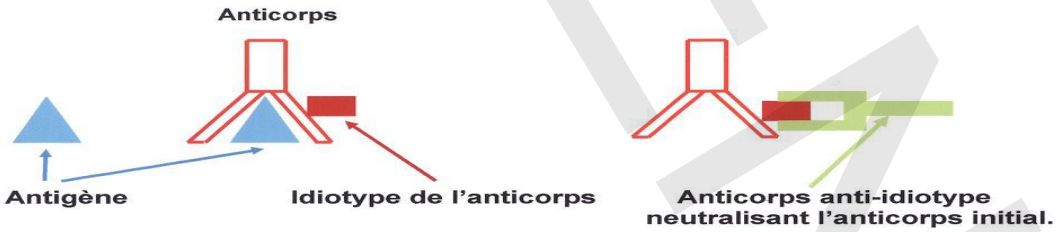
(Bien se souvenir que les lymphocytes T – CD4 sont considérés comme les chefs d'orchestre des réactions immunitaires. Si on neutralise le chef d'orchestre tout s'arrête…)

☞ Non seulement, il faut neutraliser le chef de guerre (lymphocyte T – CD4) mais aussi neutraliser les anticorps dont la durée de vie est assez importante.

☞ Il existe effectivement un mécanisme de neutralisation des anticorps. Cela fait appel à ce qu'on appelle les **idiotypes** et **clonotypes** auxquels correspondent des anticorps anti-idiotypes et des anticorps anti-clonotypes.

Idiotypes :

« Tout anticorps (Ac) arbore dans sa région variable des antigènes qui sont appelés idiotypes (Id). Ces idioptypes peuvent entrainer la production d'anticorps anti idioptypes qui neutralisent l'anticorps initial. » Une cascade de réactions va neutraliser un à un les anticorps.
En fin de neutralisation apparaîtra des types d'anticorps qui ne possèdent pas d'idiotypes, c'est-à-dire pas d'antigène sur leur structure, donc ne provoquant pas d'anticorps sur les derniers anticorps chargés de l'extinction des anticorps. Ils font partie de la classe des idiotypes X (Idx). On peut considérer que tous les anticorps ont été neutralisés et que, pour le secteur immunitaire lié aux anticorps, le calme est revenu.



Clonotypes :

« De la même façon que les idiotypes, tout TCR *(T. Cellule Récepteur)* arbore dans sa région variable (Fab) des antigènes qui sont appelés clonotypes. Des anticorps anti clonotypes peuvent se fixer sur ce TCR, bloquant la reconnaissance du peptide antigénique et par là la réponse immune ».

En effet les récepteurs des lymphocytes T – CD4 étant neutralisés, ces derniers ne peuvent plus envoyer des signaux aux lymphocytes B pour qu'ils produisent des anticorps.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

☞ Comme si les deux mécanismes précédents n'étaient pas suffisants, le système immunitaire ajoute un mécanisme supplémentaire de désarmement :

Les lymphocytes T. suppresseurs (TS) de la famille des T – CD4 et T – CD8 :

Ils vont agir de deux façons :

↳ Les TS spécifiques des antigènes vont inhiber directement les lymphocytes T – CD4 et les lymphocytes B.

↳ Les TS vont activer la production des anticorps anti-idiotypes et anti-clonotypes.

2eme partie : rôles des principaux nutriments dans la régulation de la réponse immuno-inflammatoire (RII) et leurs mécanismes d'action

1. Liens entre nutrition et réponse immuno-inflammatoire

Au cours d'une agression, l 'activation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire conduit à une augmentation des besoins en substrats et nutriments des cellules impliquées. La réponse immuno-inflammatoire à l 'agression modifie donc profondément l 'homéostasie dont le métabolisme des nutriments, donc, par conséquence, le statut nutritionnel. L'élément central de cette réponse métabolique est un statut d'hypermétabolisme, qui résulte de l 'augmentation de production de certaines hormones comme le cortisol, glucagon, hGH, etc., de facteurs de croissance comme l'IGF-1, et de médiateurs inflammatoires comme les eicosanoïdes, fractions du complément, cytokines inflammatoires, etc.

La réponse catabolique à l 'agression fait suite par exemple à l 'hypoglycémie, aux changements de volume des compartiments, à l 'acidose, à l'ischémie, à l 'hypoxie et à la douleur, responsables de l 'activation de l 'axe hypothalamo-hypophysaire et du système nerveux sympathique (axe POMC).

Il en résulte une augmentation de la production d'hormones cataboliques comme l'adrénaline, cortisol, glucagon, etc. dont les effets s'ajoutent à ceux des médiateurs inflammatoires et immunitaires, en particulier les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, TNF-a, avec pour conséquences :

1. L'épuisement des réserves hépatiques et musculaires en glycogène induisant une hyperglycémie
2. La mobilisation des graisses (lipolyse)
3. Le catabolisme protéique musculaire visant à alimenter la néoglucogenèse à partir des acides aminés (cf. cours nutrition et protéines, nutrition et SMS, nutrition et sport).

De ce fait une intervention nutritionnelle précoce est recommandée pour apporter les substrats dont la demande augmente :

↳ Les cellules immunitaires sont capables d'utiliser le glucose, les acides aminés et les acides gras comme substrat énergétique, ce qui nécessite de nombreux coenzymes, fréquemment dérivés des vitamines.

↳ La production d'ATP implique la chaine respiratoire mitochondriale dont les différents complexes intègrent des éléments comme le fer (Fe), le cuivre (Cu) ou le zinc(Zn) ; (cf. cours sur énergétique cellulaire et cours sur vitamines, minéraux, acides gras)

↳ L'activation du système immunitaire conduit a la production de protéines cytokines et leurs récepteurs, protéines de la phase aigüe, molécules d'adhérence (d'adhésion) mais également de dérivés lipidiques (prostaglandines, leucotriènes)

De plus, pour faire face au stress oxydant, donc à l 'augmentation des ROS, qui peut conduire à des dommages cellulaires et tissulaires, des mécanismes de défense sont mis en jeu :

↳ Les vitamines E et C, le glutathion et les enzymes telles que superoxyde dismutase (SOD), catalase et glutathion peroxydase (GPx) (cf. cours les AO physiologiques).

Le glutathion est un tripeptide composé de glycine, de cystéine et de glutamate, alors que les enzymes de ces systèmes antioxydants contiennent dans leur site actif des ions de métaux Mn, Cu, Zn. Fe et Sel. Donc pour une réponse adaptée à l'inflammation, les substrats nécessaires à la synthèse comme à la régulation

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

des défenseurs devront être disponibles pour la cellule. Outre leur rôle de substrat, certains nutriments peuvent aussi avoir une action directe et spécifique sur la régulation de la réponse immuno-inflammatoire.

2. Liens entre statut nutritionnel et réponse immuno-inflammatoire

2.1. Dénutrition et immunité

La dénutrition protéino-énergétique (calorique) modifie essentiellement l'immunité cellulaire induisant une diminution du nombre de lymphocytes T (en particulier ration CD4+/CD8+) par le biais d'une atrophie sévère du thymus suite à une moindre prolifération cellulaire et à l'apoptose des thymocytes.
Ceci serait lié à un déséquilibre hormonal impliquant une diminution de la leptinémie (taux de leptine dans le sang) et une élévation consécutive de la cortisolémie (taux de cortisol dans le sang), mettant en jeu les cytokines (IL-1, IL-3, IL-8) et les hormones thymiques (thymuline, thymosine). Dans les pays en voie de développement ces effets sont très marqués par la dénutrition de la mère et de son enfant qui interfère avec un développement normal de l'immunité (cf. cours sur les systèmes impliqués en pédiatrie et cours sur le surpoids et l'obésité). Dans les pays occidentaux ces effets sont observés dans les groupes de population à risque type les personnes âgées (cf. cours sur le vieillissement) ou, les personnes les plus démunies. Chez les patients dénutris ou recevant des apports insuffisants, la survenue d'infections nosocomiales est augmentée. Des effets sont aussi observés quand il existe des carences spécifiques en certains micronutriments.

2.2. Obésité et immunité

Il est désormais établi que l 'obésité est associée à un statut inflammatoire chronique infra-clinique concernant principalement le tissu adipeux blanc, caractérisé chez le sujet obèse par un infiltrat de macrophages jouxtant les adipocytes.

Cet état inflammatoire chronique est impliqué dans la survenue des complications métaboliques de l 'obésité comme l'insulinorésistance et ses conséquences, l 'intolérance au glucose voire le diabète de type2. (cf. cours surpoids et obésité et systèmes impliqués en cardiologie et diabète).

Il est caractérisé par un excès de production d'adipokines (en particulier de leptine) contribuant à une altération des capacités métaboliques et fonctionnelles des cellules immunocompétentes et, responsable d'une activation anormale de certaines voies de signalisation intracellulaire avec en conséquence l 'induction de la production de médiateurs inflammatoires, notamment TNF-a, IL-6 et MCPL-1(*monocyte chemoattractant protein-1)*, une chimiokine.

Cette activation chronique de la réponse inflammatoire diminue voire se normalise, en cas de réduction de la surcharge pondérale qui conduit également à une amélioration des paramètres métaboliques. (cf. cours sur surpoids et obésité).

Outre ses conséquences sur le métabolisme du glucose, l 'inflammation chronique du sujet obèse peut également et directement favoriser l'athérogénèse. En situation d'agression, la réponse métabolique altérée du patient obèse se traduit par un hypercatabolisme protéique, conduisant à une fonte accélérée de la masse maigre, et à une diminution de la lipolyse par rapport au sujet agressé non obèse.

3. Modulation de la réponse inflammatoire et immunitaire par les nutriments et micronutriments

3.1. Acides Aminés (cf. cours sur protéines et acides aminés)

3.1.1. La glutamine, substrat énergétique privilégié des cellules à division rapide comme les cellules immunocompétentes, est un précurseur des protéines, des polynucléotides et du glutathion, tous indispensables à la prolifération cellulaire et au maintien de l'équilibre redox. La glutamine active la prolifération des lymphocytes T, la différenciation des lymphocytes B, la phagocytose des macrophages, la production cytokinique, la production des ROS et l 'apoptose des polynucléaires neutrophiles.

Le glutamate qui est le produit du métabolisme de la glutamine par la glutaminase, joue un rôle important dans l 'approvisionnement en NADPH *(nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit)* (via l'enzyme malique) indispensable a la production des ROS (via la NADPH oxydase), du NO (via iNOS), et du glutathion (via la glutathion réductase).

Une déplétion en glutamine altère les capacités fonctionnelles des cellules immunocompétentes.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

Au contraire une supplémentation en glutamine induit l'expression des HSP *(heat schock proteins=protéines de choc thermique)* une augmentation des concentrations en glutathion et une augmentation des cellules lymphatiques. Donc une réduction de la réponse inflammatoire. La glutamine semblerait aussi cibler des composants de l'immunité innée comme les TLR (*les toll-like receptors)* vus plus avant.

3.1.2. L'arginine, acide aminé conditionnellement essentiel, est actif au niveau des lignées myéloïdes (voir plus haut) dans 2 voies.

- Celle de l 'arginase conduisant à la production d'ornithine, précurseur de polyamines modulant la prolifération cellulaire, et de proline, essentielle pour la cicatrisation.
- Celle de l'iNOS catalysant la production de NO et de citrulline. Le NO ainsi produit exerce notamment des effets immunomodulateurs cytostatiques et cytotoxiques.

L'orientation métabolique de l 'arginine vers l 'une ou l 'autre de ces voies résulte de multiples interactions métaboliques en particulier de la production cytokinique des lymphocytes Th et de la balance Th1/Th2. L'arginine inhibe également l' expression de TLR dans des modules et cet effet semble médié par le NO *(monoxyde d'azote).*

3.1.3. La citrulline en tant que précurseur de l 'arginine et source de NO pour les macrophages, pourrait exercer des effets immunomodulateurs mais qui demandent néanmoins à être précisés. *In vitro*, la citrulline exerce des effets anti-inflammatoires sur les macrophages péritonéaux de rats diabétiques, effets anti-inflammatoires confirmés dans des modules animaux. Ces données suggèrent le besoin d'études cliniques évaluant les effets d'une supplémentation *in vivo* en citrulline chez le patient agressé.

3.1.4. L'ornithine, du fait de son implication dans la synthèse de glutamine, d'arginine, de NO, et des polyamines importantes pour le fonctionnement cellulaire, et de son activité sécrétagogue GH *(hormone de croissance),* est considérée comme un acide aminé à potentialité immunomodulatrice. De fait, il a été montré qu'une supplémentation en ornithine d'une culture de polynucléaires neutrophiles *In vitro* module le pool intracellulaire des acides a-cétoniques et des acides aminés libres (notamment en augmentant les concentrations d'arginine et de glutamine) et stimule la production de H_2O_2 *(peroxyde d'hydrogène)* et l 'activité myéloperoxydasique.

3.1.5. Les acides aminés soufrés, méthionine, cystéine et, leurs précurseurs participent à la protection anti-oxydante, Notamment par la synthèse de glutathion (GPx). Dans de nombreuses situations pathologiques à composante inflammatoire et associées à un stress oxydant, la concentration intracellulaire en glutathion est sub-optimale ce qui compromet les fonctions des lymphocytes T et des cellules NK.

L'hyperhomocystéinémie augmente le risque d'athérosclérose et de maladies neurodégénératives dont la pathogénie sous-jacente, encore mal comprise, est certainement multifactorielle impliquant stress oxydant, altérations endothéliales et immunitaires. L'augmentation de l'homocystéinémie, en lien avec le déficit en vitamine B9 et B12, induit une activation et une différenciation des lymphocytes T et une stimulation de la production des ROS par les macrophages.

3.1.6. Les acides aminés à chaine ramifiée, AACR, (valine, leucine, isoleucine) ont été étudiés plus récemment comme nutriments immunomodulateurs. Des travaux expérimentaux en culture cellulaire et chez l 'animal ont montré l'importance d'un apport adéquat en AACR pour maintenir des fonctions immunitaires optimales. Le caractère essentiel des AACR ne semble pas directement lié à une utilisation énergétique mais probablement à leurs capacités de donneurs de méthyle et de précurseurs d'autres acides aminés comme la glutamine. Cependant les AACR semblent avant tout essentiels pour la synthèse protéique, élément majeur de la réponse immunitaire car indispensable à la prolifération cellulaire, à la réponse cytokinique, à la production des immunoglobulines ou encore, à l 'expression des récepteurs membranaires.

3.2. **Nucléotides**

L'intérêt d'un apport alimentaire en nucléotides, substrats de synthèse des acides nucléiques et de l'ATP, a été l'objet de multiples études, sans aboutir, à ce jour, à une totale compréhension de leurs effets, tant chez l 'homme que chez l 'animal. Les nucléotides d'origine alimentaire modulent la balance Th1/Th2 et réduisent l 'incidence des diarrhées infectieuses chez les enfants consommant des laits enrichis.

Cependant, de façon surprenante, les nucléotides d'origine exogène sont en grande partie métabolisés au niveau de l 'intestin et du foie et remplacés par des nucléotides synthétisés de novo. En pratique, le bénéfice des nucléotides n'est démontré que dans le cadre de l'immunonutrition.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

3.3. **Vitamines** (cf. cours vitamines et minéraux)

3.3.1. La vitamine A est un micronutriment essentiel pour l 'immunité, la différenciation cellulaire, le maintien des surfaces épithéliales, la croissance, la reproduction et la vision. La carence en vitamine A reste une des conséquences majeures de la dénutrition dans certains pays en voie de développement, associée à des complications infectieuses (rougeole, diarrhée, pneumonie) et ophtalmologiques (pouvant aller jusqu'à la cécité), cette carence majore le risque de surinfection, notamment dans la conjoncture du Syndrome d'immunodéficience Acquise (SIDA) endémique.

↳ La vitamine A stimule les lymphocytes T via le récepteur CD3 et favorise leur maturation, leur différenciation et leur prolifération. Le déficit modéré en vitamine A semble être associé à une relative prédominance de la réponseTh1 et à une augmentation des cellules NK, changements qui peuvent être jugés bénéfiques dans un contexte où l 'immunité acquise est compromise.

↳ La vitamine A contrôle également la maturation des neutrophiles : Un déficit en vitamine A augmente le nombre de neutrophiles mais diminue leur activité phagocytaire, aboutissant finalement à une diminution de leur propriété bactéricide.

↳ La carence en vitamine A est également associée à une rupture de la fonction de barrière intestinale et à une diminution des cellules productrices de mucus.

↳ La supplémentation en vitamine A chez des patients carencés présentant un déficit immunitaire, augmente la production d'IL-10 et réduit belle de TNF-a donc, a un effet plutôt anti-inflammatoire. Cette supplémentation majore aussi la production d'lgG et d'lgA, et la prolifération *ex vivo* des cellules mononucléées stimulées par la phytohémagglutinine. La déplétion alimentaire en caroténoïdes provitamines A réduit les fonctions des lymphocytes T (moindre production d'IL-2 et d'IL-4) et majore la production des ROS et des polynucléaires neutrophiles. Ces études montrent l 'importance d'un apport adéquat en caroténoïdes alimentaires (cf. cours sur les AO physiologiques) pour maintenir une réponse immunitaire optimale.

3.3.2. La vitamine E, antioxydant majeur, est essentielle pour le maintien de la réponse immunitaire. La régulation de la balance cytokinique, la différenciation et la prolifération des lymphocytes T et la réduction de l 'inflammation.
Ces effets s'exercent par une modulation des voies de transduction (impliquant notamment NF-kB), de la régulation transcriptionnelle via PPAR-a *(peroxisome proliferator-activated receptor-a)* et de l 'induction de l 'apoptose.

↳ Le déficit en vitamine E induit une dys-immunité touchant à la fois les réponses humorale et cellulaire avec moindre prolifération des lymphocytes T, moindre chimiotactisme et phagocytose des polynucléaires.

↳ La supplémentation en vitamine E optimise la réponse immunitaire, notamment chez la personne âgée (cf. cours vieillissement), en stimulant l 'hypersensibilité retardée et la production d'anticorps en réponse à la vaccination via une augmentation de la production d'IL-2. Elle favorise aussi la prolifération des lymphocytes T en réduisant la production de PGE2 et induit l 'activation des lymphocytes Th0. Ces effets varient avec la dose utilisée (50 à 800 mg/j selon les études) sans toutefois qu'apparaissent des signes d'immunotoxicité et apparemment même pour des apports élevés.

3.3.3. La vitamine C,
↳ Administrée à forte dose modifie la réponse des polynucléaires (diminution de l 'activité de la SOD *(superoxyde dismutase)*, augmentation de l 'expression de la molécule d'adhésion et des lymphocytes au stress oxydant induit par l 'exercice physique d'entrainement.

↳ A dose physiologique, elle augmente *in vivo* la capacité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles, stimule la réponse apoptotique lymphocytaire et réduit la production spontanée d'IL-10, de façon dose-dépendante.

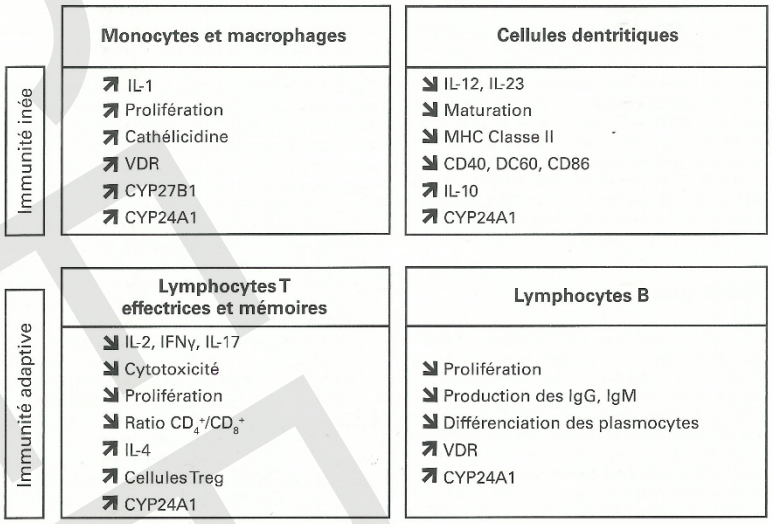
3.3.4. La vitamine D est un régulateur important du système immunitaire. Elle est produite par les macrophages activés et son récepteur est exprimé par les cellules immunocompétentes.

↳ Elle induit, à la fois *in vivo* et *in vitro*, une réponse à prédominance immunosuppressive, limitant le développement de maladies auto-immunes.

↳ Elle inhibe la réponse Th1 et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

La signification de la production de vitamine D3 par les macrophages stimulés par l'IFN-y n'est pas encore clairement élucidée mais pourrait participer par rétrocontrôle négatif à l 'ajustement de la réponse métabolique et fonctionnelle de ces cellules activées. La vitamine D3 interagit avec l 'immunité innée : elle peut inhiber la réponse inflammatoire en ciblant les PRRs (TLR-4 et NOD-2) (voir plus haut) et en induisant la production de peptides antimicrobiens (cathélicidine).



Source : Marie Paule Vasson : effets de la VitD sur les capacités fonctionnelles des cellules immunitaires

3.3.5. La vitamine B6.
↳ Le déficit en vitamine B6 a été associé à une réduction de l 'immunité à médiation cellulaire chez l 'homme et chez l 'animal. L'essentiel des données disponibles concerne la personne âgée pour laquelle une moindre capacité de prolifération lymphocytaire est observée au cours du déficit en vitamine B6. De plus, on a établi que la concentration plasmatique de phosphate de pyridoxal est un indicateur significatif de la réponse immunitaire chez les patients sous assistance respiratoire.

3.3.6. La vitamine B9 et la vitamine B12 sont essentielles pour la réplication cellulaire, donc pour le système immunitaire.
↳ Le déficit en vitamine B9 réduit *in vitro* la prolifération des lymphocytes T CD8+.

↳ De même, le déficit en vitamine B12 s'accompagne d'une réduction du nombre des lymphocytes T CD8+ et de l 'activité cytolytique des cellules NK, témoignant de l 'importance de son rôle dans l 'immunité à médiation cellulaire.

3.4. **Eléments traces** (cf. cours vitamines et minéraux)

3.4.1. Le zinc, essentiel à la croissance et au développement cellulaire intervient dans la structure et l 'activité d'un grand nombre d'enzymes (notamment les métalloprotéines). Les variations de disponibilité en zinc modifient l 'expression de gènes codant pour les protéines impliquées dans la transduction (récepteurs des lymphocytes T aux cytokines), dans la réponse au stress (HSP *(heat schock proteins=protéines de choc thermique)*), dans le potentiel redox (glutathion S-transférase) et le métabolisme énergétique (ATP synthase mitochondriale).

↳ La déplétion en zinc altère à la fois l 'immunité cellulaire et humorale, génératrice d'une moindre activité cytotoxique des cellules NK, d'une modification de la production cytokinique et d'un risque accru d'infections. Ce déficit induit aussi des modifications neuroendocriniennes, touchant notamment la production de glucocorticoïdes, ce qui accélère l 'apoptose des pro-lymphocytes, réduit la lymphopoïèse et génère une atrophie thymique. L'ensemble de ces altérations participe d'une auto-adaptation du système immunitaire (reprogrammation) surtout en situation pathologique.

↳ La supplémentation par exemple chez des patients atteints du SIDA carencés en zinc, est bénéfique en termes d'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4+ et de ralentissement de la progression de la maladie.

3.4.2. Le sélénium sert principalement d'antioxydant notamment par le biais de la GPx *(glutathion peroxydase)* dans laquelle il est incorporé sous forme de sélénocystéine. Un apport suffisant de 1µg/kg est nécessaire pour optimiser les défenses immunitaires et réduire le risque d'inflammation et d'infection.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

↳ Sa carence induit de nombreuses altérations des cellules immunocompétentes majorant ainsi le risque cardiovasculaire (augmentation de l 'agrégation plaquettaire, de la synthèse de leucotriènes), où le risque infectieux (réduction des propriétés bactéricides des polynucléaires neutrophiles, de la prolifération et de la différenciation lymphocytaire, de la production d'immunoglobulines). Ce déficit favorise la progression de certaines maladies virales, non seulement du fait de l 'immunodéficience Induite, mais aussi en raison de l 'augmentation de la virulence de l 'agent viral.

↳ A dose plus élevée, la supplémentation en sélénium (100-200 µg/j) réduit le risque de cancer en protégeant l'ADN des dommages oxydants et mutagéniques provoqués par les carcinogènes et stimule le système immunitaire en termes notamment de fonctions bactéricides des phagocytes, de prolifération lymphocytaire, et de production d'anticorps et de cytokines (augmentation d'IL-2, réduction du TNF-a et de l'IL-8) (cf. cours immunité).

↳ Attention cependant, La supplémentation en sélénium présente cependant une marge de sécurité étroite, des signes cliniques de toxicité s'observant pour des doses supérieures à 900 µg/j ce qui impose une limite maximale d'apport a 400-450 µg/j.

3.4.3. Le fer est à la fois un nutriment essentiel à la cellule et un toxique potentiel par production de radicaux libres *via* la réaction de Fenton. Il participe au transfert d'électrons les cytochromes Fe2+, Fe3+, au transport de l'O2 hémoglobine, aux réactions d'oxydoréduction, et joue le rôle de cofacteur de nombreuses enzymes comme la ribonucléotide réductase, enzyme clé de la biosynthèse de l'ADN.

↳ Le déficit en fer augmente le risque infectieux avec une moindre prolifération des lymphocytes T, réduction de la réponse oxydative des phagocytes et de l 'activité cytolytique des cellules NK. Dans ce contexte et, uniquement celui-là, la supplémentation en fer améliore le statut immunitaire et réduit l 'incidence et la gravité des infections.

↳ A l 'opposé, la surcharge en fer induit une dysimmunité, accroit l 'activité des lymphocytes T CD8+, réduit la prolifération des lymphocytes Th et altère la production d'immunoglobulines. Le fer est donc un puissant modulateur des capacités fonctionnelles des lymphocytes, à manier avec une connaissance avérée des déficits réels ou non.

3.5. **Acides gras** (cf. cours sur les acides gras)

Les modifications de la réponse immuno-inflammatoire par les acides gras (AG) sont multiples et complexes et dépendent de nombreux paramètres qu'il n'est pas toujours possible d'intégrer simultanément. Certains paramètres sont liés à l 'hôte : terrain génétique, statut nutritionnel initial, existence ou non d'une agression, nature de l 'agression, ou encore moment de l 'intervention nutritionnelle par rapport au début de la réponse immunitaire. D'autres dépendent de l 'intervention nutritionnelle : type et quantité d'AG apportés, ratio des différents AG apportés, utilisation d'AG spécifiques comme l 'acide docosahexaénoïque (DHA), l 'acide eicosapentaénoïque (EPA) ou encore l 'acide y-linolénique (GLA).

3.5.1. AGPI de la série n-6 ou omega6

↳ La réduction de l 'apport alimentaire en AGPI n-6 (acide linoléique18:2n-6, acide arachidonique 18:4n-6) modifie la réponse immuno-inflammatoire : augmentation de la prolifération des cellules mononucléées sanguines, diminution de la concentration urinaire de PGE2 et augmentation du nombre des cellules NK et de leur activité.

↳ A l 'inverse. l 'augmentation des apports alimentaires d'acide linoléique ou de son métabolite l 'acide arachidonique, si elle ne modifie ni la réaction d'hypersensibilité retardée, ni l 'activité des cellules NK, ni la prolifération des lymphocytes T et B aux mitogènes, ni la sécrétion d'IL-1ß, d'IL-2 et deTNF-a, augmente, par contre, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants et leur production de PGE2 et de LTB4 induite par le lipopolysaccharide. L'acide arachidonique étant précurseur des eicosanoïdes (pro-inflammatoires), PGE2 et LTB4. De plus, plus la concentration membranaire en acide arachidonique est élevée, plus forte est la production d'IFN-y, d'IL-2 et d'lL-4 alors que celle d'lL-6 diminue.

3.5.2. AGPI de la série n-3 ou omega3

De nombreuses études ont analysé l'effet des AGPI n-3, dérivés de l 'acide a-linolénique (18:3n-3), sur la réponse immuno-inflammatoire, après apport oral, entérale ou parentéral.

Un des premiers effets décrits a été l'impact des AGPI n-3 sur la production des eicosanoïdes :

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

↳ La supplémentation de l 'alimentation orale en huile de poisson riche en AGPI n-3, en particulier en EPA (20:5n-3) et en DHA (22:6n-3) induit une diminution de la production de PGE2, de thromboxane B2 (TXB2), de LTB4 et de LTE4 par les cellules inflammatoires, remplacée par une production de PGE3, TXA2, LTB5 et LTE5, eicosanoïdes ayant moins d'effets pro-inflammatoires que ceux dérivés de l 'acide arachidonique. Ces effets résultent d'une compétition entre les AGPI n-6 et n-3 pour les cyclo-oxygénases (COX) et la 5'-lipoxygénase (LOX), à laquelle s'ajoute l 'impact de L'excès en EPA et en DHA qui inhibe la Δ6 désaturase, enzyme clé du métabolisme des AGPI n-6.

↳ La supplémentation en EPA inhibe la migration des neutrophiles à travers l 'endothélium et les AGPI n-3 peuvent inhiber l 'expression des molécules d'adhésion. De plus, la transmigration des neutrophiles nécessite la liaison de la PGD2 synthétisée à partir de l 'acide arachidonique de la cellule endothéliale au récepteur DP1 du neutrophile alors qu'en présence d'EPA, il y a synthèse d'une autre prostaglandine la PGD3.

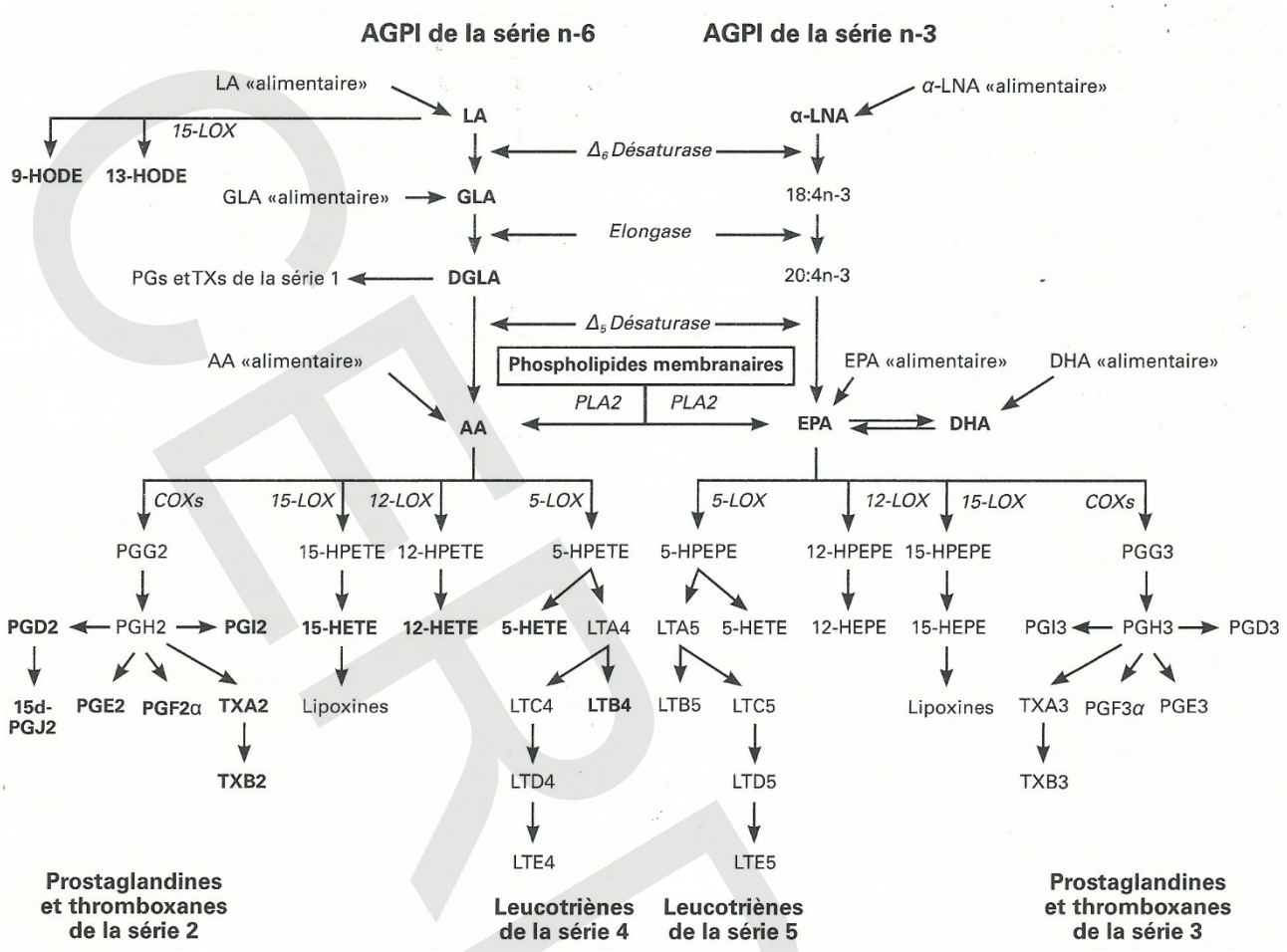
↳ A côté des conséquences directes de cette modification de la synthèse des eicosanoïdes sur la réponse inflammatoire, le moindre potentiel des eicosanoïdes dérivés des AGPI n-3 à activer la synthèse de certaines cytokines pro-inflammatoires, conduit également à une diminution de synthèse d'IL-6, d'lL-3, ou encore de TNF-a. D'autres effets ont été rapportés comme l 'inhibition de la voie TLR-NF-kB.
Il a été montré dans des modules expérimentaux d'agression intestinale que l'huile de poisson, riche en EPA et DHA, inhibe l 'expression du récepteur TLR-4. De plus, les AGPI n-3 inhibent la dimérisation du récepteur TLR-4 et l 'activation du facteur de transcription NF-kB.

L'inhibition de NF-KB pourrait résulter d'une interaction avec le récepteur nucléaire PPAR-y *(peroxisome proliferator-activated receptor-y)* qui est active par les AGPI n-3 et qui régule la réponse immuno-inflammatoire. L'inhibition de la voie NF-kB a pour conséquence de diminuer l 'expression des gènes pro-inflammatoires comme COX-2, iNOS, des cytokines TNF-a ou IL-3, et des molécules d'adhésion.

Les effets anti-inflammatoires des AGPI n-3 résultent également de la production de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires, les E- et les D-résolvines, respectivement à partir de l'EPA et du DHA. D'autres effets potentiels ont été rapportés comme par exemple la diminution de la prolifération et de l 'activation des lymphocytes T et l 'induction de leur apoptose (en vue de prévenir une inflammation chronique) par la modification de la composition en acides gras des radeaux lipidiques *(raft).*

Globalement, les AGPI n-3 diminuent l 'intensité de la réponse inflammatoire et modulent le système immunitaire.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.



Source : Marie Paule Vasson : Vue d'ensemble du métabolisme des AGPI n-6 et n-3 en eicosanoïdes

3.5.3. Acide Oléique chef de file des AG mono-insaturés de la série 9. Il a été montré que l 'acide oléique inhiberait la réponse immuno-inflammatoire en diminuant l 'activation de NF-kB, *in vitro,* dans différents types cellulaires. Pour l'heure, *in vivo,* les études ne seraient pas suffisamment convaincantes.

3.5.4. Acide linoléique conjugué. Des études *in vitro* puis *in vivo* ont suggéré que l 'acide linoléique conjugué aurait des effets inhibiteurs sur la réponse immunitaire innée et acquise. Des travaux émettent cependant des réserves concernant son innocuité, suggérant un possible rôle pro-carcinogène(?).

3.5.5. Acides gras à chaine courte (AGCC). Ils résultent de la fermentation colique des polysaccharides alimentaires par la flore intestinale.

↳ Parmi les trois principaux AGCC (butyrate, propionate. acétate), ce sont les effets du butyrate sur la réponse immuno-inflammatoire qui ont été les plus étudiés. Des effets variables ont été rapportés *in vitro* : augmentation de l 'expression d'ICAM-1 *(InterCellular Adhesion Molecule relevé avec les productions de CML Carboxy Méthyl Lysine qui constitue un produit commun de toutes les voies de dégradation des nutriments chauffés qui peuvent générer des composés multiples, de peroxydation et de la réaction de Maillard. En outre, elle semble être un épitope clé des produits de Maillard, reconnu par les récepteurs RAGE (receptors for advanced glycated end products). Elle pourrait alors initier une cascade de réactions intracellulaires à l'origine de réactions inflammatoires, pro-oxydantes et auto-immunes*.) (cf. les mécanismes de transformations du lait et leurs conséquences, texte synthèse Cerden®) et diminution de celle d'IL-6 et de COX-2, inhibition de la production d'IL-2 et augmentation de celle d'IL-10, inactivation des lymphocytes T CD4+.

↳ Les AGCC ciblent également l 'immunité innée : inhibition de l 'expression NOD-2, et augmentation de l 'expression des peptides antimicrobiens comme les ß-défensines. Cependant les études cliniques dans le cadre des pathologies inflammatoires intestinales sont, à ce jour, insuffisamment convaincantes.

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.

4. **Rôle du Microbiote intestinal** (cf. cours du microbiote intestinal)

Le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans les interactions entre nutriments et réponse immuno-inflammatoire.

↳ D'une part, il existe un dialogue constant entre le microbiote intestinal et L'épithélium intestinal

↳ D'autre part, la composition et le métabolisme du microbiote intestinal est influencé par la qualité et/ou la quantité des nutriments mais également par le choix d'une nutrition entérale ou parentérale.

5. Conclusion

Les relations entre nutrition, inflammation et immunité sont donc multiples et complexes. Compte tenu de l 'amélioration croissante des connaissances relatives à la compréhension à la fois de la réponse Inflammatoire et immunitaire (RII), des interactions avec le statut nutritionnel et des capacités immunomodulatrices et anti-inflammatoires de certains nutriments, la mise en œuvre d'un traitement (micro)nutritionnel a donc toute sa place dans la prise en charge thérapeutique.

Texte rédigé par Marc Brissat, Nutrithérapeute certifié Cerden®

Comme toute science, la médecine est en constante évolution. La nutrition et la nutrithérapie n'échappent pas à cette règle. Le lecteur doit donc prendre en compte le fait que le(s) auteur(s) a (ont) pris le plus grand soin pour que les données inscrites dans ce texte correspondent à l'état des connaissances à la date de parution.

Quelques sources :

↳ Systèmes impliqués en immunologie et inflammation : cours Cerden® de 1997 à 2019 avec les auteurs : Th Gonze, Saeid Bathaei, Philippe Danhier, Jean Marie Magnien, Nicolas Zamaria, Jean Pol Warzée, Marc Brissat

↳ Traité de Traité De Nutrition Clinique De L'adulte : Arnaud Basdevant, 2001

↳ Traité de nutrition : Didier Quillot, Ronan Thibaut, Patrick Bachmann, Esther Guex, Gilbert Zeanandin, Pauline Coti-Bertrand, 2016

↳ Biologie cellulaire Paris V - Maxime Solignat, 2017

↳ The official Journal of the Mitochondria Research Society : Cellular Metabolism : Current Biological and Clinical Aspects, 2007

↳ Les immunoglobulines et leurs fonctions : Marie-Nathalie Kolopp-Sarda MCU-PH Laboratoire d'Immunologie Centre de Biologie Lyon Sud, 2009

↳ Les lymphocytes Natural Killer NKT : Sophie Caillat Zuckman, Eric Vivier, Gilles Thibaut Paris VI, 2009

↳ Laboratoire d'Immunogénétique-Allergologie Centre de Recherche Public (CRP) de la Santé : Jacques Zimmer, Luxembourg, 2014

↳ Annals of the New York Academy of Science : Metabolic biochemistry 2004 2005 2008 2009 2012 2015 2017

↳ CMJ Clinical Science Malondialdehyde, Superoxide Dismutase, Melatonin, Iron, Copper, and Zinc Blood Concentrations in Patients with Alzheimer Disease : Cross-sectional Study, 2002

↳ PCEM2 : Biochimie Métabolique : Phosphorylation métabolique : Prof jean Rousseau, 2005

↳ Annals of the New York Academy of Science : Obesity and cancer pathogenesis, 2014

↳ Université d'été Clermont Ferrand : Déterminants des maladies chroniques : Dr Jean Michel Lecerf, Institut Pasteur de Lille, 2015

↳ In Tech Disease and Therapy (revue) : A Role for Oxidants, 1994

↳ Stress Oxydant Micronutriments et santé : Edmond Rock, INRA – CRNH, Unité des Maladies Métaboliques et Micronutriments, 2003

↳ Pouvoir pathogène des bactéries : Nicolas Barnich UMR Université d'Auvergne/Inserm U1071
Unité M2iSH « Microbes, intestin, inflammation et Susceptibilité de l'Hôte », 2013

↳ Les relations neuroimmunes et leurs conséquences : Sophie Layé Laboratoire de Neurobiologie Intégrative UMR INRA 1244 FRE CNRS 2723 Bordeaux, 2008

Copyright © CERDEN.Tous droits réservés.