

LES DÉFICITS IMMUNITAIRES NON INFECTIEUX ET NON PARASITAIRES DU CHAT

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Aurélie, Isabelle HERLIN

Née, le 17 juin 1979 à BOULOGNE-BILLANCOURT (Hauts-de-Seine)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Guy BODIN

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Guy BODIN
Mme Lydie BRET-BENNIS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Document fournis par l'étudiant en format ultra-propritaire de Microsoft : MDI
Mi format TIF, mi scannage.
Transformé en html, puis DOC puis PDF.
Bien sur, la mise en page s'en ressent

Service informatique de la Bibliothèque

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

| | | |
|------------------------|------|-------------------------|
| Directeur | : M. | A. MILON |
| Directeurs honoraires | M. | G. VAN HAVERBEKE |
| | M. | J. FERNEY |
| | M. | P. DESNOYERS |
| Professeurs honoraires | M. | L. FALIU |
| | M. | C. LABIE |
| | M. | C. PAVAU |
| | M. | F. LESCURE |
| | M. | A. RICO |
| | M. | D. GRIESS |
| | M. | A. CAZIEUX |
| | Mme | V. BURGAT |
| | M. | J. CHANTAL |
| | M. | J.-F. GUELF |
| | M. | M. EECKHOUTTE |

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*
M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DUCOS de LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du bétail*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
M. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*
Mlle **LE MINOR Odile**, *Epidémiologie*
M. **NOUVEL Laurent-Xavier**, *Pathologie de la reproduction*
M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VOLMER RE Romain**, *Infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Nous adressons des remerciements particuliers
A Monsieur le Professeur Henri DABERNAT,
Professeur des Universités, Praticien hospitalier,
Microbiologie,
qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
A Monsieur le Professeur Guy BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE,
Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie générale, Microbiologie et Immunologie,
qui nous a permis de réaliser de travail.
A Madame Lydie BRET-BENNIS,
Maître de conférence de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Physique et Chimie biologiques et médicales,
qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

A mes parents Marie-Claire et Patrick pour leur soutien sans faille depuis ma naissance,
A mon frère Vincent (team),
A ma soeur Elise (Ti piment Martin),
A tata Lucette pour être tata Lucette,
A mes grands parents,
Et à toute ma nombreuse famille.
7

A Lou pour son soutien et sa connaissance de la No : PDT,
A Christine, pour sa présence dans les bons et mauvais jours : AJAHJAH,
A mes amies Florence, Hélène, Justine, Sabrina, Sandra et Sophie,
Et aux Mecs (les Kass voiture, les Nordistes, ceux qui aiment rester dans les douches, les
Machos et les Chauves ou presque).
9

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABBREVIATIONS 15

TABLES DES ILLUSTRATIONS 17

INTRODUCTION 21

1ERE PARTIE : PRESENTATION GENERALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE DU CHAT 23

I. LES ORGANES ET LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE 23

A! LES ORGANES DU SYSTEME IMMUNITAIRE 23

- 10) Les organes souches 24
- 2°) Les organes lymphoïdes primaires 24
 - a. Le thymus 24
 - b. La moelle osseuse 27
- 3°) Les organes lymphoïdes secondaires 29
 - a. La rate 29
 - b. Noeuds lymphatiques 30
 - c. Le Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses (ou MALT) 32

B! LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE 33

- 10) Origine commune des cellules de l'immunité 33
- 2°) Les cellules de la réponse immunitaire non spécifique 34
 - a. Les cellules phagocytaires 34
 - b. Les plaquettes 35
 - c. Les cellules tueuses naturelles (Natural Killer ou NK) 35
- 3°) Les cellules du système immunitaire spécifique 35
 - a. Les Cellules Présentatrices de l'Antigène 35
 - b. Les lymphocytes 36

II- LES MEDiateURS CHIMIQUES DU SYSTEME IMMUNITAIRE 40

A / LE COMPLEMENT OU SYSTEME COMPLEMENTAIRE 40

- 1°) Définition 40
- 2°) Les composants du complément et leurs fonctions 40
 - a. Les activateurs du complément 41
 - b. Déroulement de la voie classique 42
 - c. Déroulement de la voie alterne 43
 - d. Déroulement de la voie commune ou lytique 44
 - e. La régulation de l'activation du complément 44
- 3°) Les rôles du complément 45

B! LES CYTOKINES 45

- 10) Définition et présentation des différentes classes de cytokines 46
- 2°) Principales fonctions des cytokines 49
- 3°) Le réseau de cytokines 52

C! LES IMMUNOGLOBULINES 55

- 1°) Structure des immunoglobulines 55
 - a. Modèle linéaire 55
 - b. Les autres formes 56
- 2°) Synthèse et origine de la diversité des immunoglobulines 57
- 3°) Propriétés biologiques des immunoglobulines 58

III. LA REponse INFLAMMATOIRE 59

11

A! LES DEFENSES DE TYPE CELLULAIRE .59

- 1°) La phagocytose 59
- 2°) Cytotoxicité naturelle ou non spécifique 64
 - a. Les cellules Natural Killer ou NK 64
 - b. Les monocytes et les granulocytes neutrophiles 65
 - c. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC 65

B! LES DEFENSES DE TYPE HUMORAL 65

C! UNE DEFENSE D'ORDRE METABOLIQUE LA FIEVRE 66

IV. LA REponse IMMUNITAIRE SPECIFIQUE 67

A! LES ANTIGENES ET LEUR PRESENTATION 67

- 1°) Antigénicité et immunogénicité 67

- 2°) Présentation de l'antigène 67
- B! LA REPOSE CELLULAIRE 68
- C! LA REPOSE HUMORALE 71

Conclusion de la 1ère partie 73

2EME PARTIE : LES IMMUNODEFICIENCES PRIMAIRES 75

I . LE SYNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI 76

- A! DEFINITION 76
- B! PATHOGENIE 77
- C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES 77
- D! LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE 78

II . L'ANOMALIE DE PELGER-HUET 79

- A! DEFINITION 79
- B! PATHOGENIE 80
- C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES 82
- D! DEMARCHE DIAGNOSTIQUE 83

III . HYPOTRICHOSE CONGENITALE ET APLASIE DU THYMUS 84

- A! DEFINITION 84
- B! PATHOGENIE 84
- C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES 85
- D! DIAGNOSTIC 86

W . ANOMALIE HEREDITAIRE DE LA GRANULATION DES NEUTROPHILES 86

- A! DEFINITION 86
- B! PATHOGENIE 87
- C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES ET DIAGNOSTIC 87

V . LA GANGLIOSIDOSE GM1 88

- A! DEFINITIONS 88
- B! PATHOGENIE 88
- CI CARACTERISTIQUES CLINIQUES 90
- D! DEMARCHE DIAGNOSTIQUE 90

VI- LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE W OU LE SYNDROME DE MAROTAUX LAMY91

- A! DEFINITION 91
- B! PATHOGENIE 91
- C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES 91
 - 1°) Signes cliniques 91
 - 2°) Signes hématologiques 91
- D! DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT 92

Conclusion de la 2ème partie 93

12

3EME PARTIE : LES IMMUNODEFICIENCES SECONDAIRES 95

I . LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES AUX MEDICAMENTS / AGENTS THERAPEUTIQUES 95

A! LES MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS NON SPECIFIQUES 95

- 10) Glucocorticoïdes et Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS) 96
 - a. Action anti-inflammatoire 96
 - b. Mécanismes d'action 97
 - c. Effets biologiques sur les leucocytes 99
- 2°) Les agents cytotoxiques / anticancéreux 105
 - a. Les agents alkylants 105
 - b. Les inhibiteurs métaboliques 106
 - c. Utilisation pratique des anticancéreux 107

B! LES AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS SPECIFIQUES DES LT 109

- 1°) La cyclosporine 109
- 2°) Les séra anti LT 111

II . LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES AUX ENDOCRINOPATHIES 113

A! LE THYMUS UN ORGANE MEDiateur 114

B! LES IMMUNODEFICIENCES SECONDAIRES LIEES AUX PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES 115

- 10) Excès de glucocorticoïdes 115
 - 2°) Déficits en hormones antéhypophysaires (cas de la GH) 116
 - 3°) Cas du diabète sucré 116
 - a. Définition du diabète sucré 116
 - b. Les effets du diabète sucré sur l'immunité 117

III . LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES AU VIEILLISSEMENT 118

A! IMPACT DE LA VIEILLESSE SUR LES FONCTIONS IMMUNITAIRES 119

1°) Morphologie des organes lymphoïdes 119

2°) Immunité spécifique 120

B! LES MECANISMES D'ALTERATION DE LA FONCTION IMMUNITAIRE 121

1°) Les cytokines 121

2°) Les changements cellulaires 122

W. LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES A UNE MALNUTRITION 125

A! PROTEINES ET PROTEOSYNTHESE 126

1°) Carence protéique 126

2°) Les acides aminés indispensables (AAI) 127

a. Les acides aminés soufrés (AAS) 127

b. Isoleucine, valine, leucine et tryptophane 127

3°) Les facteurs de la protéosynthèse 128

a. Magnésium 128

b. Zinc 128

c. Iode 128

d. Vitamine A 128

e. Vitamines du complexe B (Pastoret et al., 1990) 129

f. Vitamine C (Pastoret et al., 1990) 130

B! LES LIPIDES 130

1°) Les acides gras essentiels (AGE) 130

a. Constituants des membranes cellulaires 130

b. Formation des prostaglandines et leucotriènes 130

2°) Carence en acides gras essentiels 130

3°) Excès en acides gras poly insaturés (AGPI) 131

a. Tissu lymphoïde 131

b. Dépression de l'immunité à médiation cellulaire 131

c. Immunité humorale 131

d. Excès lipidiques et eicosanoïdes 131

e. Vitamine E et sélénium 131

C! LE FER: UN EXEMPLE PARTICULIER 132

13

1°) Carence martiale 132

2°) Fer et inflammation 132

3°) Fer et incidence des infections 132

V. DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES DIVERS 133

A! DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES A L'EXERCICE PHYSIQUE 133

1°) Cellules Naturel Killer (NK) 133

2°) Modulation de la fonction des macrophages 134

B! LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES A UN MAUVAIS TRANSFERT DE L'IMMUNITE

MATERNELLE 136

Conclusion de la 3ème partie 138

CONCLUSION 139

BIBLIOGRAPHIE 143

14

TABLE DES ABBREVIATIONS

Ac Anticorps

ACTH AdrenoCorticoTrophic Hormone

ADCC Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

Ag Antigène

CD Complexe de Différenciation

CFU Unité Formant les Colonies

CMH Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA Cellule Présentatrice de l'Antigène

CRH Corticotropin Releasing Hormone

G Granulocyte

GB Granulocyte Basophile

GE Granulocyte Eosinophile

GH Hormone de Croissance
GN Granulocyte Neutrophile
Ig Immunoglobuline
IFN Interféron
IL Interleukine
LB Lymphocyte B
LT Lymphocyte T
LTc Lymphocyte T cytotoxique
LTh Lymphocyte T helper
MALT Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses
MASP Mannose binding lectin-Associated Serine Protease
OMS Organisation Mondiale de la Santé
PRL Pro lactine
TCR Récepteur Antigénique de la cellule T
TGF Facteur de Croissance Transformant
TNF Facteur Nécrosant les Tumeurs
TSH Thyroid Stimulating Hormone
T3 et T4 Hormones thyroïdiennes
15

16

TABLES DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

- Figure 1: Ontogenèse du thymus, p.25
Figure 2 Maturation des lymphocytes T, p.27
Figure 3 Modèle de différenciation des cellules B dans la moelle osseuse, p.28
Figure 4 Coupe transversale schématique de la rate, p.29
Figure 5 Coupe transversale schématique d'un noeud lymphatique, p.32
Figure 6 Origine des cellules immunitaires, p.33
Figure 7 Fonctions des lymphocytes, p. 37
Figure 8 Expansion clonale des lymphocytes, p.38
Figure 9 Sélection clonale des lymphocytes B, p.39
Figure 10: Déroulement de la voie classique et formation de la C4b2b ou C3 convertase de la voie classique, p.43
Figure 11 : Déroulement de la voie classique et formation de C3bBb ou C3 convertase de la voie classique, p.43
Figure 12 : Voie commune du complément: formation du complexe de lyse des membranes, p.44
Figure 13 : Les différentes étapes de l'opsonisation, p.45
Figure 14 : Principales cytokines sécrétées par les cellules de type Th1, p.50
Figure 15 : Principales cytokines sécrétées par les cellules de type Th2, p.51
Figure 16 : Rôles des interleukines, p.53
Figure 17 : Rôles des facteurs nécrosant les tumeurs et des interférons, p.54
Figure 18 : Rôles des facteurs nécrosant les tumeurs et des interférons, p.54
Figure 19 : Organisation structurale d'une Ig G et effet de lapapaïne sur la structure d'une Ig, p.56
Figure 20: Structure en pentamère des Ig M, p.57
Figure 21: Les Ig A sécrétoires, p.57
Figure 22 : Caractéristiques structurales d'un GN et compositions des granules primaire et secondaire, p.60
Figure 23 : Caractéristiques structurales d'un monocyte, p.61
Figure 24 : Les différentes étapes de la phagocytose, p.63
Figure 25 : Une cellule NK au microscope électronique, p.64
Figure 26 : Schéma général des réactions immunitaires à médiation cellulaire, p.69
Figure 27 : Cytotoxicité à médiation cellulaire, p.70
Figure 28 : 3 mécanismes de cytotoxicité, p.70
Figure 29 : Les étapes de l'activation et du développement des cellules B, p.71
Figure 30 : Activation des cellules B par des antigènes T-indépendants, p.72

Figure 31 : Réponses humorales primaire et secondaire, p.73
Figure 32 : Lysosomes géants dans le cytoplasme de neutrophiles d'un chat atteint de la maladie de Chédiak Higashi, p.76
Figure 33 a : Echantillon de poil d'un chat atteint de la maladie de Chédiak Higashi: présence de granules de mélanines plus larges en périphérie, p.79

17

Figure 33 b Echantillon de poil d'un chat sain: présence de grain de mélanine de taille normale en périphérie, p.79

Figure 34: Granulocytes de chat atteints de la maladie de Pelger Huët, p.80

Figure 35 a : Noyau incurvé d'un GN sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger Huët, p.81

Figure 35 b : Noyau de la forme d'une cacahuète d'un GN sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger Huët, p.81

Figure 35 c : Noyau en forme de pince riez d'un GE sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger Huët, p.81

Figure 35 d : Noyau complètement rond GE sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger Hut, p.81

Figure 36 : Chaton homozygote pour l'anomalie de Pelger Hut, p.83

Figure 37 : Chatte de race Birman avec sa portée de 4 chatons dépourvus de poils, p.84

Figure 38 : GN d'un chat Birman atteint de l'anomalie héréditaire de la granulation des neutrophiles, p.87

Figure 39 : Section de thymus : (A) chat sain et (B) chat atteint de gangliosidose de type GM, p.90

Figure 40 : Nombreuses inclusions cytoplasmiques dans les GN d'un chat atteint du syndrome de Marotaux Lamy, p.92

Figure 41 : Autres types d'immunodéficiences pouvant exister chez le chat, p.93

Figure 42 : Structures du Cholestérol et des glucocorticoïdes (Corticostérone et Cortisol), p.96

Figure 43 : Structure des principaux AIS utilisés en médecine vétérinaire, p.97

Figure 44 : Action des glucocorticoïdes et AIS sur la formation des leucotriènes et des prostaglandines, des substances pro-inflammatoires, p.98

Figure 45 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes et AIS expliquant la neutrophilie, p.100

Figure 46 : Mécanismes d'action des glucocorticoïdes et AIS expliquant la lymphopénie, p.101

Figure 47 : Mécanismes d'action des glucocorticoïdes et AIS expliquant l'éosinopénie, p.101

Figure 48 : Action des glucocorticoïdes et AIS sur la migration des monocytes, p.102

Figure 49 : Mécanisme d'action cellulaire de la cyclosporine et du tacromillus, p.110

Figure 50 : Les sites d'action des principaux médicaments immunosuppresseurs à différentes étapes de la réaction immunitaire, p.111

Figure 51: Liste partielle des molécules ayant une action sélective vis-à-vis des cellules immunitaires p.113

Figure 52 : Le thymus un organe médiateur entre les systèmes neuroendocrinien et immunitaire, p.114

Figure 53 : Les évolutions opposées de la réponse immunitaire et du taux de mortalité au cours du temps chez l'homme, p.119

Figure 54 : Changements dans le cortex, la médulla et le tissu conjonctif du thymus en fonction de l'âge chez les humains, p.120

Figure 55 : Les différents facteurs favorisant le dépérissement du nouveau né, p.138

TABLEAUX

Tableau 1 : Les activateurs du système complémentaire, p.42

Tableau 2 : Les principales cytokines, leurs lieux de synthèse et leurs rôles, p.47

Tableau 3 : Les sous classes d'Ig chez les animaux domestiques et les humains, p.56

18

Tableau 4: Récapitulatif de l'impact des AIS sur la réponse immunitaire, p.104

Tableau 5 : Le protocole OP chez le chat pour le traitement du lymphome, p.108

Tableau 6 : Le protocole OPA chez le chat pour le traitement du lymphome, p.108

Tableau 7 : Bilan des actions sur le système immunitaire des agents thérapeutiques immunosuppresseurs chez le chat, p.112

Tableau 8 : Influence des facteurs nutritionnels sur l'immunité, p.125

Tableau 9 : Effets de nombreux types d'exercice physique sur les fonctions des macrophages, p.135

Tableau 10: Relation entre le type de placenta et le transfert d'Ig de la mère au petit par voie transplacentaire ou colostrale, p.137

19

La vie des êtres vivants dans leur milieu est rendue possible grâce au maintien des grandes fonctions de l'organisme dans les conditions physiologiques. Ainsi, une grande partie de l'énergie dépensée par un organisme sert à maintenir son intégrité c'est-à-dire à le défendre contre les agressions du milieu extérieur, grâce notamment au système immunitaire.

Le système immunitaire met en place des réactions immunitaires qui peuvent

- .soit éliminer simplement les micro-organismes pathogènes lorsque la réponse immunitaire est adaptée,

- .soit provoquer des dégâts chez l'hôte si la réponse immunitaire est trop importante, voire orientée vers les antigènes propres de l'hôte (autoantigène),

- .soit être inefficaces lorsqu'elles ne sont pas assez intenses ou absentes et, dans ce cas, le terme de déficit immunitaire peut être employé.

Les causes d'immunodépression sont multiples et celles dues aux micro-organismes, largement décrites dans la littérature, ne seront pas exposées ici.

En effet il existe aussi

- .des déficits immunitaires primaires (ou congénitaux) qui présentent un déterminisme génétique,

- .et les déficits immunitaires secondaires mais non induits par les virus, bactéries, parasites et protozoaires.

Le choix de l'espèce féline dans ce travail n'est pas aléatoire. En effet, avec près de 300 000 nouveaux chats par an dans les foyers français depuis 1999 (étude FACCO/SOFRES, 2003), cet animal est devenu l'animal de compagnie préféré des français. De plus, l'étude importante du virus de l'immunodéficience féline (FIV), souvent en tant que modèle animal de son homologue humain, éclipse les autres causes de déficits immunitaires secondaires citées cidessus.

Ainsi, après avoir brièvement rappelé les grandes lignes du fonctionnement général du système immunitaire chez les mammifères nous nous intéresserons ensuite aux immunodéficiences primaires décrites chez le chat et enfin aux immunodéficiences secondaires non infectieuses et non parasitaires.

21

22

rre partie: PRESENTATION GENERALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE DU CHAT

Notre environnement est rempli de nombreux micro-organismes (virus, bactéries, protozoaires, levures ou parasites multicellulaires) qui peuvent provoquer des maladies et dans les cas les plus extrêmes la mort si leur développement n'était pas contrôlé. En effet, la plupart des infections et des infestations guérissent rapidement et n'ont pas de conséquences graves sur l'organisme car un système de défense, le système immunitaire, leur fait face.

Toute réponse immunitaire implique d'abord la reconnaissance du pathogène ou de tout autre substance étrangère, puis le développement d'une ou de plusieurs réactions destinées à l'éliminer.

Les réactions immunitaires peuvent être classées en 2 grands groupes

1- les réponses naturelles (ou non adaptatives ou non spécifiques).

Elles sont essentiellement dues à l'action d'un groupe de leucocytes composé de macrophages et de cellules polynucléées. Ces cellules utilisent des systèmes de reconnaissance non spécifiques qui leur permettent de s'attacher à des particules très diverses. Elles représentent la première ligne de défense de l'organisme.

2- les réponses spécifiques (ou adaptatives) vis-à-vis d'un pathogène.

Ce type de réponse débute par une reconnaissance spécifique qui met en jeu des cellules particulières appartenant aussi à la famille des leucocytes, les lymphocytes, avant la mise en place des systèmes effecteurs. Elle possède une spécificité et une mémoire vis-à-vis de l'intrus et s'améliore donc après chaque contact.

Ces 2 types de réponse immunitaire sont complémentaires dans leur efficacité et dans le

temps grâce à la mise en place d'interactions humorales et cellulaires.

Dans ce chapitre complexe, les données générales sont issues des synthèses de Bach et al. (1989), de Pastoret et al. (1998), Roitt et al. (1979 et 1994) et Tizard (2000).

I LES ORGANES ET LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

A! LES ORGANES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Les organes du système immunitaires sont bien développés chez les mammifères où ils constituent 1/60ème du poids de l'animal.

23

1°) Les organes souches

Les organes souches sont communs à tout le système hématopoïétique. Il s'agit principalement du foie lors de la vie foetale puis la moelle osseuse prend progressivement le relais pour être le seul organe souche à la vie adulte.

Leur rôle est de fournir des cellules souches pluripotentes qui pourront donner naissance à différentes lignées sanguines

- . la lignée érythrocytaire,
- . la lignée mégacaryocytaire,
- . la lignée granuleuse,
- . et la lignée monocyttaire et macrophagique.

Cette différenciation s'effectue par l'intermédiaire de plusieurs facteurs de différenciation.

2°) Les organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires (thymus, moelle osseuse) sont les sites majeurs de la lymphopoïèse.

Les lymphocytes s'y différencient à partir des cellules souches lymphoïdes, prolifèrent et apprennent à tolérer les constituants de leur propre organisme c'est-à-dire à reconnaître le «soi». En effet, le système immunitaire est caractérisé par son aptitude à reconnaître spécifiquement des structures antigéniques que l'on peut schématiquement distinguer en 2 groupes:

- . les antigènes du « soi », correspondant aux propres constituants de l'organisme,
- . et les autres antigènes dits du «non soi », correspondant à des structures exogènes.

La distinction entre le «soi» et le «non soi» est essentielle.

Cette fonction de reconnaissance s'appuie sur des partenaires cellulaires particuliers comme les lymphocytes ou les cellules présentatrice de l'antigène (CPA) par exemple.

Le fonctionnement des organes lymphoïdes primaires est tributaire de l'apport constant en cellules lymphoïdes souches. Les cellules qui ont quitté un organe lymphoïde primaire n'y reviennent plus pour éviter toute confusion entre le «soi» et le «non-soi».

a. Le thymus

Ontogenèse du thymus

Le thymus dérive de la 3ème poche branchiale endoblastique. Cette dernière s'épaissit et constitue l'ébauche thymique (et l'ébauche de la glande parathyroïde inférieure qui s'individualise peu à peu).

L'ébauche thymique va se détacher peu à peu de l'épiderme pour migrer vers le médiastin. En parallèle, les cellules du tissu mésoblastique vont envahir l'ébauche thymique pour former des lobules. La vascularisation et un canal thymique

24

apparaissent ensuite. Les cellules épithéliales dégénèrent laissant place à un maillage qui va être colonisé par les lymphocytes (figure 1). Le résultat de cette ontogenèse chez le chat est la présence dans le médiastin thoracique d'un organe multilobé allongé. Chaque lobule thymique est clairement divisé en un cortex externe et une médulla interne. Le poids du thymus varie de 0,32 à 0,39 grammes chez les nouveaux nés (soit 0,4% du poids corporel). Il augmente en masse et en taille puis subit une involution progressive durant laquelle il est envahi par des tissus conjonctifs et adipeux.

canal thymique



OBLITERATION
DU CANAL
THYMIQUE

MIGAYON
vers le médiastin

Figure 1 : Ontogenèse du thymus (d'après Russe et al., 1991)

NbObEM

ébauche de la parathyroïde inférieure



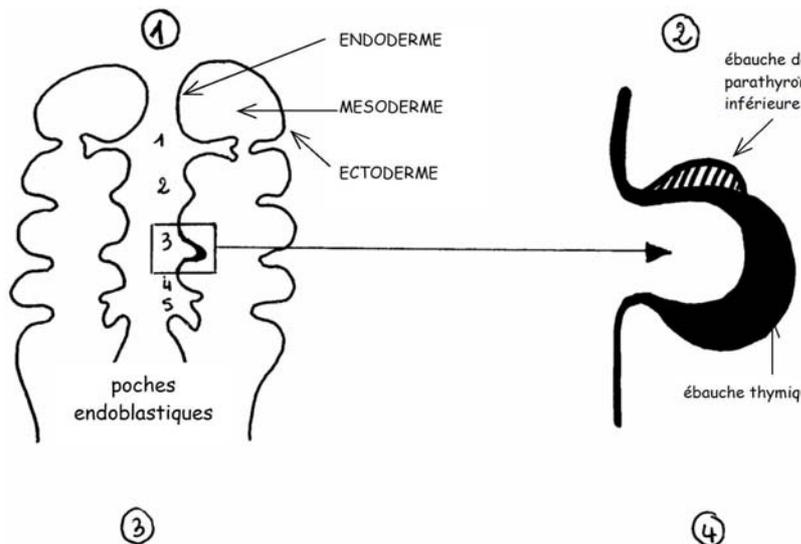
ébauche thymique

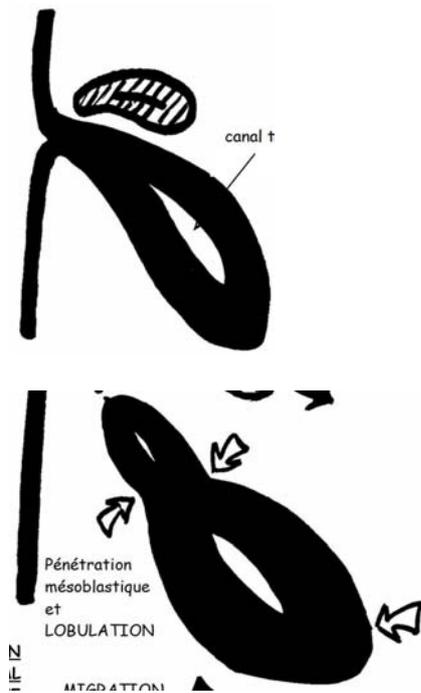
poches
endoblastiques

MIGAYON
%thYrcIdienne vers l'ébauche

Pénétration mésoblastique et
LOBULAYION

25





Physiologie du thymus

1- Colonisation du thymus par les prothymocytes

Les cellules pré-T ou prothymocytes provenant de la moelle osseuse passent dans la circulation sanguine et arrivent au thymus où une reconnaissance spécifique a lieu grâce à des récepteurs membranaires.

Les thymoblastes pénètrent ensuite dans le parenchyme pour se multiplier et mûrir.

2- Maturation des cellules T

Le but de cette maturation est d'obtenir des cellules T ayant les 2 propriétés suivantes : une tolérance vis-à-vis du «soi» pour éviter les réponses auto-immunes et une immunocompétence vis-à-vis du «non soi », ce qui implique la présence de molécules de surface d'adhésion et de stimulation.

Quand les préthymocytes arrivent dans l'organe, ils évoluent en thymoblastes doubles négatifs qui n'expriment aucun récepteur (appelé TCR ou Récepteur antigénique de la Cellule T) envers un antigène ou envers un antigène d'histocompatibilité de classe I (CD8 ou complexe de différenciation cellulaire 8) ou de classe II (CD4 ou complexe de différenciation cellulaire 4). Ils sont alors notés CD4⁻CD8⁻TCR⁻. Après une première multiplication et maturation, on trouve 2 catégories de populations qui diffèrent par leur TCR: elles sont soit TCR cLJ3 ou TCR

Les thymocytes sont les plus rares. Ils sont localisés dans les muqueuses vaginale et utérine.

Les thymocytes cLJ3 vont exprimer le CD4 ou le CD8, devenant ainsi doubles positifs (c'est-à-dire TCRc43 CD4 CD8 ou TCRc43 CD4CD8).

Une première sélection a alors lieu : les cellules ayant peu ou trop d'affinité avec le complexe majeur d'histocompatibilité sont détruites. Ainsi les cellules retenues possèdent une affinité relative, qu'elles soient CD4 ou CD8, et sont alors tolérantes (du «soi») et immunocompétentes (figure 2).

En conséquence 90% des thymoblastes sont éliminés et les 10% restants sélectionnés quittent le thymus et colonisent les zones T dépendantes des organes lymphoïdes secondaires (c'est-à-dire les zones corticales des noeuds lymphatiques et les manchons périartériels de la rate).

En bilan, le thymus permet la différenciation lymphocytaire T c'est-à-dire la formation de lymphocytes T ou thymo-dépendants (LT) naïfs en agissant de 2 façons:

- localement: les lymphocytes indifférenciés se transforment en LT naïfs en acquérant des récepteurs spécifiques T grâce à une activation par des cellules réticulaires épithéliales et des cellules interdigitées,

- à distance: il sécrète des facteurs hormonaux (par exemple: la thymosine ou la thymopoïétine) qui influencent les LT se trouvant dans les organes lymphoïdes périphériques.

2 : Maturation des lymphocytes T (d'après Roitt et al., 1994)

b. La moelle osseuse

La différenciation des cellules lymphoïdes souches en lymphocyte B (LB) s'effectue d'abord dans le foie et la rate chez le fœtus puis dans la moelle osseuse à l'âge adulte.

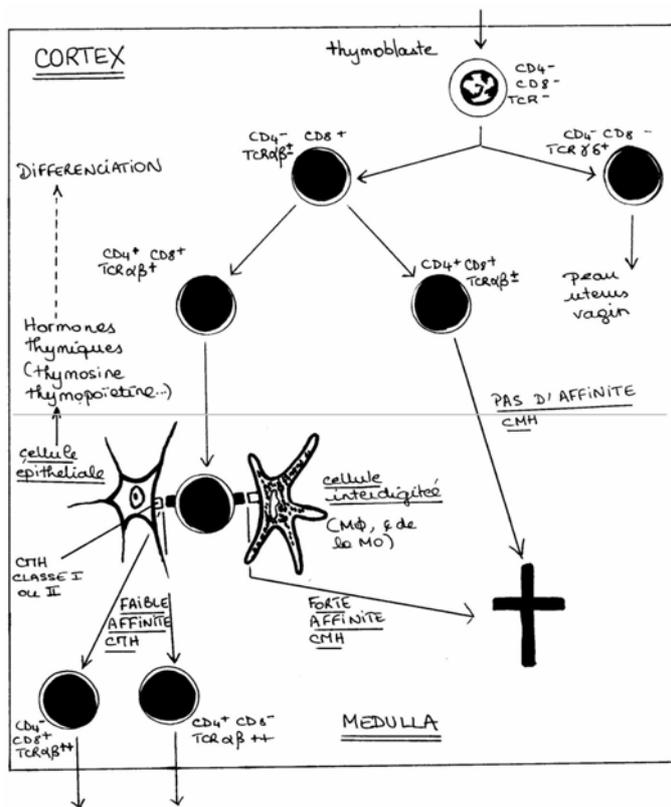
Elle s'effectue grâce à un contact étroit avec les cellules réticulées du stroma et se divise en plusieurs étapes

d'abord une sélection positive des LB,

puis une sélection négative (des cellules reconnaissant les auto-antigènes sont éliminées par apoptose et il ne reste donc plus que les cellules ne reconnaissant pas les auto-antigènes).

OcS LYC1P4-ODS S€CDt-I LES

27



A l'issue de cette maturation, les LB expriment à leur surface des immunoglobulines M (Ig M) de membrane dont la spécificité vis-à-vis d'un antigène détermine la spécificité de la cellule.

Les cellules B deviendront fonctionnelles uniquement dans les organes lymphoïdes secondaires.

Figure 3 : Modèle de différenciation des cellules B dans la moelle osseuse (d'après Roitt et al., 1994)

Plus précisément, au contact des cellules endostéales, les progéniteurs immatures se différencient en pré-LB dont la plupart meurent et sont phagocytées par les macrophages (figure 3).

Les précurseurs B se différencient ensuite en LB matures. Cette étape permet de produire différentes classes d'Ig exprimées à la surface des LB mûrs (on parle de différenciation isotypique). Elle se

produit en dehors de toute stimulation antigénique.
Au cours de cette étape, le LB passe par 2 stades différents

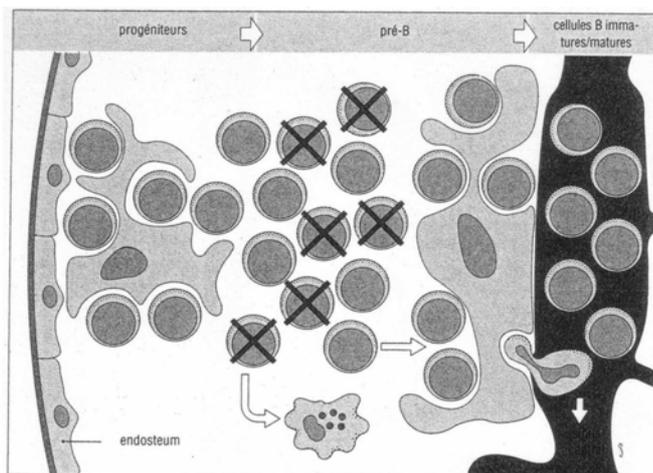
le stade cellule B immature où cette dernière exprime exclusivement des chaînes μ intracytoplasmiques à la suite des réarrangements des gènes codant pour la chaîne lourde d'Ig M,
le stade B mature où d'autres réarrangements géniques permettent à la cellule de synthétiser des chaînes légères κ ou λ de l'Ig M puis ultérieurement différents isotopes d'Ig de surface.
Au terme de cette différenciation la cellule B mature peut alors synthétiser des Ig M et quitter le tissu hématopoïétique pour se rendre dans la circulation sanguine et ensuite se répartir dans les organes lymphoïdes secondaires.

... :roaéteurs

pré-B

cellules B immatures/matures

28



3°) Les organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires, dont le développement est plus tardif, accueillent les LB provenant de la moelle osseuse et les LT provenant du thymus. En leur sein ces cellules vont exprimer leurs capacités fonctionnelles après le contact avec l'antigène spécifique de leurs récepteurs.

a. La rate

La rate est un organe branché sur la circulation sanguine et son principal rôle est l'épuration du sang (filtration de particules étrangères et élimination des érythrocytes âgés ou endommagés) ; elle ne reçoit pas de vaisseaux lymphatiques.

Chez le chat adulte, il est situé sur la grande courbure de l'estomac et sa taille est de 114 à 185 millimètres sur 14 à 31 millimètres en fonction de la quantité de sang contenue.

Elle est composée (figure 4):

Figure 4 : Coupe transversale schématique de la rate

de la pulpe blanche qui correspond au tissu lymphoïde lui-même organisé en zone thymo-dépendante (avec des manchons de LT le long des artères trabéculaires ou manchons périartériels) et en zone thymo-indépendante ou centre germinatif (avec des follicules de LB),

Capsule conjonctive et musculaire

PULPE BLANCHE

PULPE ROUGE

Sinus veineux

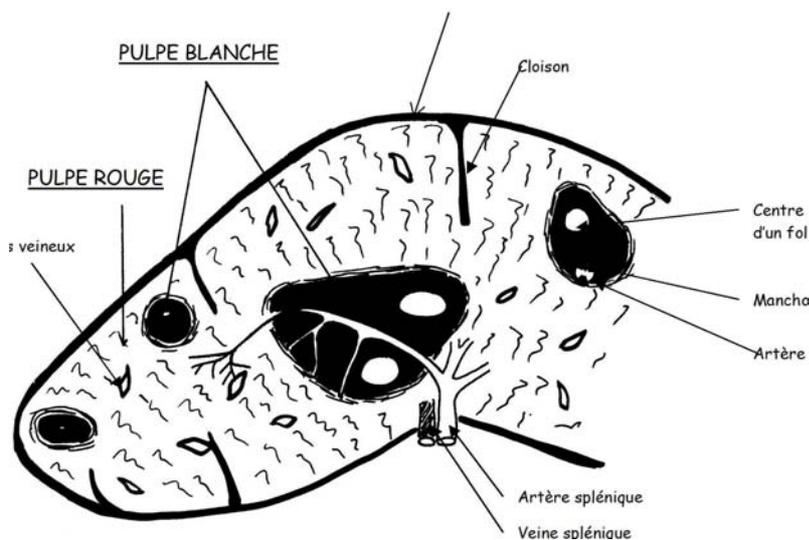
Centre germinatif d'un follicule

Manchon périartériel
centrale

Artère splénique

Veine splénique

29



. d'une zone intermédiaire d'échange avec le sang,
. et de la pulpe rouge formée de cellules réticulaires étoilées et de sinus veineux dont la fonction principale est l'élimination de différentes particules sans induction de réponse immunitaire.

b. Noeuds lymphatiques

Les noeuds lymphatiques sont des lieux de drainage de la lymphe qui permettent la surveillance de nombreux territoires dont la peau (grâce aux ganglions lymphatiques superficiels ou sous-cutanés) et les organes profonds (grâce aux ganglions lymphatiques profonds ou viscéraux).

Le parenchyme ganglionnaire comprend 3 zones successives possédant chacune des fonctions différentes (figure 5):

- . la zone corticale (ou sous capsulaire): elle contient des agrégats de LB appelés follicules primaires ou secondaires, quelques LT et des cellules dendritiques,
- . la zone paracorticale (ou paracortex): elle est formée de LT en grande quantité et de macrophages ; il s'agit de la zone thymo-dépendante,
- . et la zone médullaire : elle est composée de cordons de cellules mixtes (LB, LT, plasmocytes et macrophages) séparés par des sinus lymphatiques médullaires.

Le sinus marginal constitue un système de filtration et d'échange entre le parenchyme ganglionnaire et

la lymphe. Les voies lymphatiques passent au contact des macrophages qui capturent alors des particules étrangères, des germes microbiens et des cellules anormales cancéreuses. De ce fait, les noeuds lymphatiques sont le siège d'une possible activation et différenciation des LB et LT.

Les LB expriment à leur surface des Ig de membrane qui interagissent directement et spécifiquement avec un épitope ou déterminant antigénique (qui correspond à une structure conformationnelle d'une portion de molécule antigénique). A la suite de mécanismes complexes de coopération cellulaire, les LB stimulés par un déterminant antigénique vont se différencier en blastes puis en plasmocytes qui vont alors sécréter des Ig ou anticorps (Ac) spécifiques de l'épitope stimulant. Cet Ac circulant sanguin est identique à l'Ig du LB stimulé à l'exception d'une portion membranaire présente sur l'Ig ancrée sur le LB mais absente de l'Ac circulant.

La reconnaissance par les LT est très différente. D'abord le récepteur spécifique de l'antigène est une molécule différente des Ig et porte le nom de récepteur T. De plus ce récepteur ne reconnaît pas un épitope conformationnel de façon directe mais un peptide dérivé qui a subi un traitement de la part d'une cellule dite présentatrice de l'antigène (ou CPA). La CPA peut être un monocyte, un macrophage, une cellule dendritique ou un LB. Le traitement de l'antigène consiste en une dégradation partielle de l'antigène dans la CPA après endocytose,

30

puis à une réexpression à la surface de cette même CPA en association avec une molécule du CMH. Lors de la 1 stimulation il s'agit généralement des molécules de classe II du CMH. Le récepteur T reconnaît ensuite le duo formé par une molécule de classe II du CMH et un peptide antigénique soit une molécule du soi associée à une molécule du non soi. A la différence des Ig les récepteurs T ne seront jamais excrétés mais toujours ancrés à la membrane plasmique du LT.

En fonction de la nature de l'antigène et du lieu de capture on observera:

- . une réponse immunitaire spécifique de type humorale et thymo-indépendante dans la région corticale (avec la transformation des follicules primaire en follicules secondaires),
- . une réponse immunitaire spécifique de type cellulaire dans la région paracorticale (avec une transformation blastique des LT c'est-à-dire une augmentation de taille et une modification l'aspect de la chromatine et donc du noyau),
- . ou une réponse immunitaire spécifique de type humorale et thymo-dépendante dans la région médullaire (avec une interaction entre les LB et les LT conduisant à l'apparition de plasmocytes).

Quel que soit le type de réponse immunitaire, les cellules diffusent ensuite dans tout l'organisme grâce à la lymphe efférente.

31

Figure 5 : Coupe transversale schématique d'un noeud lymphatique (d'après Tizard, 2000)

c. Le Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses (ou MALT)

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses est composé d'un amas de tissus lymphoïdes non encapsulés retrouvés dans les régions sous-muqueuses des tractus gastro-intestinal, respiratoire et urogénital. Ils contiennent d'une part des cellules dendritiques pour la capture, le remodelage et le transport des antigènes vers les ganglions lymphatiques de drainage de la région correspondante, et d'autre part les précurseurs de plasmocytes qui sécrèteront principalement des Ig sécrétoires de type A principalement.

Certaines de ces formations lymphoïdes sont bien individualisées. Il s'agit:

- . des amygdales (palatine pharyngée et linguale) qui ont un rôle protecteur important vis-à-vis de l'arbre trachéo-bronchique,
- . et des plaques de Peyer qui sont des îlots lymphoïdes disséminés le long de l'intestin et plus particulièrement au niveau de l'appendice.

(superficiel)

(paracortex)

CaDsule Cloison

MEDULLAIRE

ZONES



Follicule primaire
Follicule secondaire (avec centre germinatif)
Bande lymphoïde
sinusale
Tissu lymphoïde
interfolliculaire

g

Lymphes

SINUS

- sous capsulaire

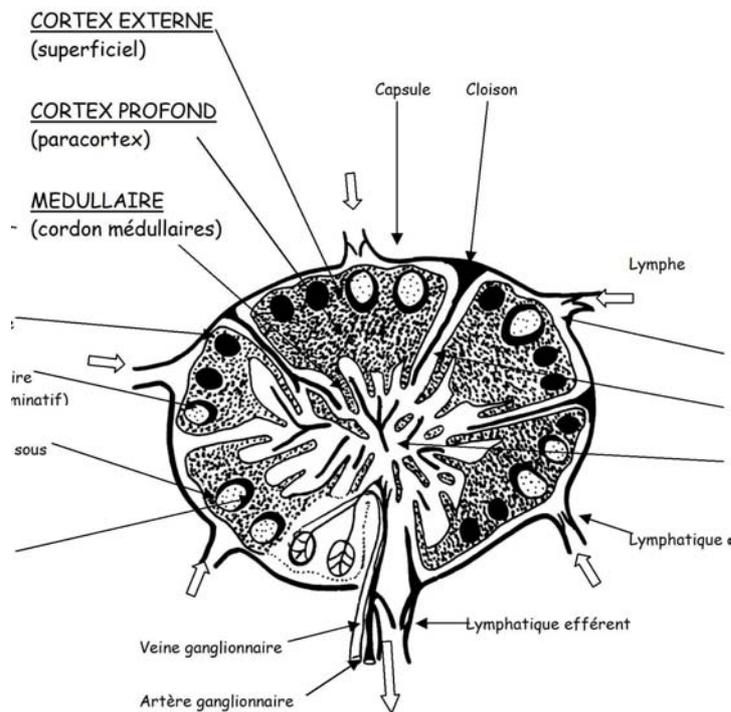
- cortical

- médullaire

Veine ganglionnaire

afférent

Artère ganglionnaire

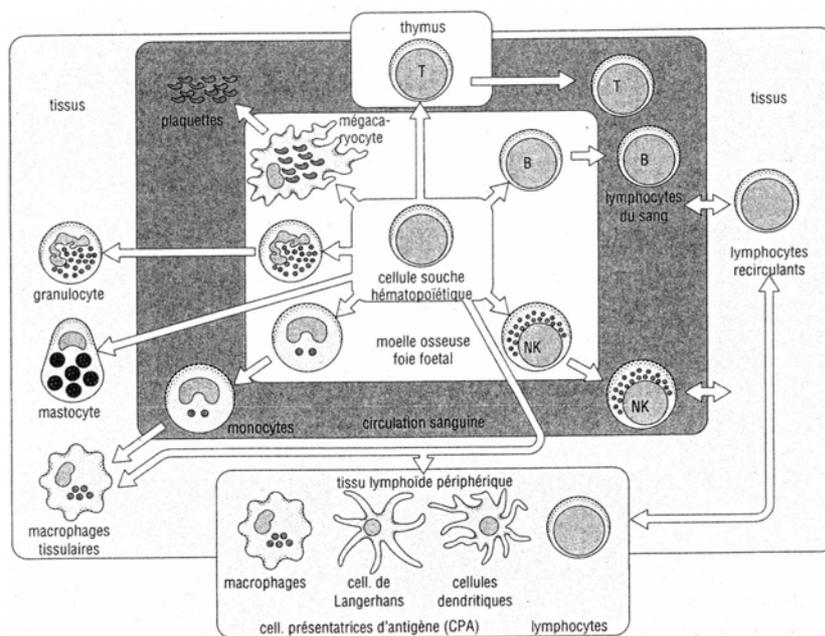


BI LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

1°) Origine commune des cellules de l'immunité

Toutes les cellules immunitaires proviennent des cellules souches hématopoïétiques (figure 6). Les plaquettes produites par les mégacaryocytes sont libérées dans la circulation. Les granulocytes et les monocytes passent de la circulation aux tissus. Les mastocytes sont détectés dans tous les tissus. Les cellules B viennent à maturité dans le foie foetal et la moelle osseuse tandis que les cellules T viennent à maturité dans le thymus. L'origine des grands lymphocytes granuleux doués de l'activité Natural Killer (ou NK) est probablement la moelle osseuse. Les lymphocytes circulent et repassent à travers les tissus lymphoïdes secondaires. Les cellules interdigitées ou cellules de Langerhans et les cellules dendritiques agissent comme des cellules présentatrices de l'antigène dans les tissus lymphoïdes secondaires.

Figure 6 : Origine des cellules immunitaires (d'après Roitt et al. 1994)



2°) Les cellules de la réponse immunitaire non spécifique

a. Les cellules phagocytaires

Les phagocytes sont composés par 2 lignées majeures : les monocytes (dont font partis les macrophages) et les granulocytes (G) anciennement dénommées polynucléaires. Ces derniers, contrairement aux monocytes possèdent un noyau plurilobé et sont classés en granulocytes neutrophiles (ou GN) les plus nombreux, éosinophiles (ou GE) et basophiles (ou GB). Les monocytes peuvent être circulants ou fixes; dans le 2^{ème} cas ils résident dans l'interstitium de certains organes, prennent une morphologie particulière et exercent des fonctions multiples.

Les phagocytes mononucléaires

On distingue 2 types de cellules ayant des fonctions bien différentes:

- . les macrophages phagocytaires dits «professionnels» dont le rôle principal est l'élimination des particules étrangères par digestion enzymatique après phagocytose,
- . et les CPA dont la fonction principale est de capter un antigène, de le remodeler en l'associant à une molécule du « soi» du CMH et de présenter l'association aux LT.

D'un point de vue morphologique ces cellules sont grandes et possèdent un noyau en forme de fer à cheval. Elles contiennent de nombreux lysosomes et un appareil de Golgi bien développé en relation avec la fonction de digestion.

Le rôle de ces cellules est d'adhérer les particules étrangères, de les phagocyter grâce à des vésicules d'endocytose puis de les digérer totalement ou partiellement (remodelage). Parfois les pathogènes sont recouverts d'Ig ou de globulines du complément (C3b par exemple) et leur endocytose est alors facilitée : on parle d'opsonisation.

Les granulocytes

Les granulocytes ont une durée de vie courte (2-3 jours) par comparaison aux cellules précédentes qui peuvent vivre plusieurs mois. Ils adhèrent aux cellules endothéliales des vaisseaux (phénomène de margination) et peuvent migrer par la suite en s'insinuant entre les endothélicytes (processus de diapédèse).

. Les granulocytes neutrophiles

Aussi appelés microphages, ces cellules représentent 95% des granulocytes circulants. D'un point de vue morphologique, outre leur noyau plurilobé, ces cellules possèdent des granules cytoplasmiques contenant un large éventail de produits antibactériens. Ceux-ci permettent la digestion des particules ingérées après leur endocytose (ou phagocytose) en formant des phago-lysosomes.

. Les granulocytes éosinophiles

Ces cellules aux noyaux bilobés contiennent de nombreux granules cytoplasmiques acidophiles. Elles représentent 2-5% des granulocytes et interviennent surtout lors d'infestation parasitaire et dans la régulation de l'inflammation.

34

Les granulocytes basophiles et les mastocytes

Ces cellules composent moins de 1% des granulocytes. On distingue les mastocytes associés aux muqueuses qui semblent dépendre des LT, et les mastocytes associés au tissu conjonctif non dépendants des LT. Leurs granules basophiles contiennent diverses substances dont l'héparine et l'histamine qui jouent un rôle important dans l'inflammation. La dégranulation est déclenchée par la fixation d'un complexe immun (ou l'association d'un antigène et d'une Ig E).

b. Les plaquettes

En plus de leur rôle majeur dans l'hémostase, les plaquettes interviennent dans la réaction immunitaire et en particulier dans l'inflammation. En effet suite à des lésions sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, les plaquettes s'agrègent entre elles puis libèrent différentes substances dont la sérotonine et le fibrinogène qui sont des molécules activatrices du complément et attractrices des leucocytes.

c. Les cellules tueuses naturelles (Natural Killer ou NK)

Ces cellules appartiennent à la famille des lymphocytes sans en exprimer les récepteurs même en étant activées. Elles représentent jusqu'à 15% de la totalité de des lymphocytes.

Elles reconnaissent et tuent non seulement les cellules tumorales mais aussi les cellules infectées par les virus. Le mécanisme de reconnaissance utilise des récepteurs d'activation et d'inhibition. Outre le fait de tuer des cellules anormales, les cellules NK peuvent se lier à des cellules cibles recouvertes d'immunoglobulines G grâce à des récepteurs spécifiques au fragment Fc des immunoglobulines, puis provoquer leur mort. On parle alors de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ou ADCC). De plus ces cellules sécrètent des facteurs hydrosolubles médiateurs de la réaction immunitaire.

3°) Les cellules du système immunitaire spécifique

a. Les Cellules Présentatrices de l'Antigène

Issues de la moelle osseuse les CPA se trouvent surtout dans les tissus lymphoïdes, la peau et les muqueuses.

Dans la peau, les CPA sont représentées par les cellules de Langerhans de l'épiderme et sont caractérisées par des granules de Birbeck en forme particulière de raquette de tennis. Ces cellules riches en molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité transportent l'antigène, migrent et deviennent les cellules «voilées» du système lymphatique. Arrivées au paracortex du ganglion lymphatique, elles se transforment en cellules interdigitées et se localisent dans les zones T du ganglion où elles présentent l'antigène remanié et associé à une molécule de classe II du CMH aux lymphocytes T auxiliaires qualifiés de CD4 (interaction avec TCR-CD4).

Les cellules dendritiques folliculaires permettent elles aussi le contact entre l'antigène et les LB dans les organes lymphoïdes secondaires.

35

Dans le thymus, les CPA sont surtout présentes dans la zone médullaire et jouent un rôle important dans la maturation et la sélection des LT.

b. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules de petit diamètre (6-8 μm) qui se retrouvent dans tout l'organisme (moelle osseuse, rate, thymus, ganglion lymphatique, tube digestif et sang). Leur rapport nucléocytoplasmique est élevé avec une chromatine dense. Cependant, si la morphologie est homogène au microscope électronique, il existe une très grande hétérogénéité des molécules de membrane en relation avec leur différenciation et reflétant plusieurs sous-populations de lymphocytes. Ces cellules peuvent être activées par des stimuli spécifiques ou non, subir une transformation blastique (c'est-à-dire augmenter de taille, modifier l'aspect de la chromatine et donc du noyau), se multiplier par division cellulaire et se différencier pour acquérir une fonction différente.

Les lymphocytes T ou LT

1- Maturation et activation des LT

Ce sont des lymphocytes dont la maturation est contrôlée par le thymus et donc thymodépendants (d'où le terme de LT). Ils constituent une population très hétérogène par leurs fonctions multiples (LT auxiliaires ou helper, LT suppresseurs, LT cytotoxiques et LT sécréteurs de cytokines).

Après leur maturation (cf supra), les LT sont capables d'être stimulés par l'antigène qu'ils reconnaissent spécifiquement grâce aux structures de reconnaissance acquises. Ils vont alors peupler les aires T dépendantes des organes lymphoïdes périphériques, circuler par le canal thoracique ou le sang vers les tissus où ils reconnaîtront un antigène donné ou regagner les organes lymphoïdes secondaires (phénomène de «homing »).

L'activation des LT est un événement initial indispensable à la multiplication clonale et à la différenciation de cette cellule. Elle peut être induite par 3 types de signaux différents

- . les antigènes : ils induisent l'activation des clones capables de les reconnaître spécifiquement en association avec des médiateurs hydrosolubles, les cytokines,
- . les lymphocytes allogéniques: ils induisent en l'absence de toute sensibilisation préalable la transformation blastique d'un grand nombre de lymphocytes histocompatibles,
- . et les activateurs polyclonaux ou super-antigènes : ce sont des substances capables d'activer un grand nombre de LT sans reconnaissance spécifique préalable.

L'activation des LT entraîne les cellules dans un cycle de division cellulaire et de différenciation et des modifications cytologiques qui aboutissent à l'expression d'antigène d'activation, à la production de lymphokines et à l'acquisition de la fonction cytotoxique.

36

2- Fonctions des LT

La fonction régulatrice

Les LT auxiliaires ou helpers (LTh) sont responsables des interactions cellulaires qui se produisent lors de toute réaction immunitaire vis-à-vis d'un antigène thymo-dépendant. Cette population cellulaire est très hétérogène sur le plan fonctionnel (figure 7):

- . elle induit les LB,
- . elle induit les précurseurs des LT cytotoxiques,
- . elle libère des cytokines,
- . et elle contrôle l'activité suppressive de certaines cellules.

Malgré cette hétérogénéité fonctionnelle, ces cellules possèdent une homogénéité cytologique car elles présentent toute des molécules CD4 sur leur membrane. De plus elles ne reconnaissent un antigène que s'il est associé aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les LT suppresseurs sont responsables des interactions cellulaires permettant le freinage de la réaction immunitaire. Certaines sous-populations inhibent la production d'anticorps spécifiques d'un antigène donné, d'autres exercent une suppression non spécifique (indépendante des anticorps produits).

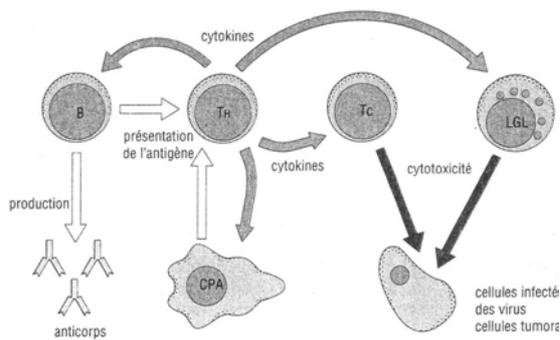
La fonction effectrice

On distingue 2 types fonctionnels de cellules intervenant dans les réponses immunitaires à médiation cellulaire

- . les LT cytotoxiques ou LTc (CD8) : grâce à leurs récepteurs spécifiques ils sont capables de reconnaître et de détruire les cellules cibles porteuses de l'antigène associé aux molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (mise

cellules infectées par des virus cellules tumorales

Figure 7 : Fonctions des lymphocytes (d'après Roitt et al., 1994)



en place d'une interaction ICR-CD8) ; ces Lic n'acquièrent de réelles fonctions cytotoxiques qu'après une exposition à l'antigène et à certaines lymphokines, et les Li' effecteurs des hypersensibilités retardées: ils sécrètent des lymphokines au contact d'un antigène cellulaire ou d'un antigène présenté par un macrophage.

La fonction mémoire

Suite à l'activation par les antigènes et les interleukines, certains LT ne se différencient pas en LI effecteurs mais en LT quiescents (réponse primaire). Ils ont une durée de vie plus longue et peuvent reconnaître ultérieurement le même antigène de façon plus rapide (réponse secondaire). Ils engendrent donc une réponse immunitaire non seulement plus rapide mais aussi plus efficace. On peut aussi parler d'expansion clonale (figure 8).

pool
de lymphocytes vierges

0G

0

cellules effectrices

ocEa

cellules effectrices

pool de cellules à mémoire

Les lymphocytes B

Figure X : Expansion clonale des lymphocytes (d'après Roitt et al. 1994)

Les lymphocytes B (ou LB) sont définis par la présence d'Ig de membrane qu'ils synthétisent. Ils représentent 5-10% des lymphocytes circulants.

1- Les étapes de la différenciation

On distingue 2 étapes qui permettent aux LB de se différencier en plasmocytes à partir des cellules souches lymphoïdes : d'abord la maturation initiale dans la moelle osseuse puis une activation spécifique par un antigène et des interleukines qui aboutit à la formation d'un plasmocyte.

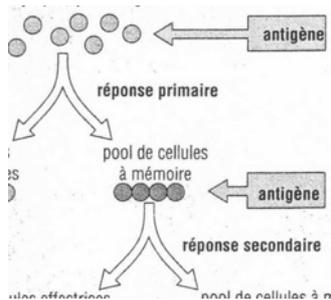
Cette différenciation progressive en cellules productrices d'anticorps se caractérise par la perte des Ig de membrane et la synthèse rapide intracytoplasmique d'Ig destinées à être sécrétées.

Les marqueurs de membrane varient au cours de cette différenciation et les LB expriment aussi à leur surface des molécules de classe I ou II du complexe majeur d'histocompatibilité.

réponse primaire

«gène

38



2- Les fonctions des lymphocytes B

La production d'anticorps

Au cours de la réponse immunitaire primaire ces cellules sécrètent des Ig M ; puis lors de la réponse immunitaire secondaire, on assiste à la transformation des cellules B en plasmocytes. Ces derniers sont surtout retrouvés dans les organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions lymphatiques et système MALT ou Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses).

Chaque cellule productrice d'anticorps est programmée pour synthétiser une seule espèce d'anticorps, présente à sa surface sous forme de récepteur d'antigène. L'antigène ne se fixe qu'aux cellules ayant le récepteur spécifique approprié. Ces cellules sont alors stimulées pour proliférer et se différencier soit en cellules sécrétrices d'anticorps soit en cellules mémoire, à longue vie toutes les deux spécifiques du même antigène (figure 9).

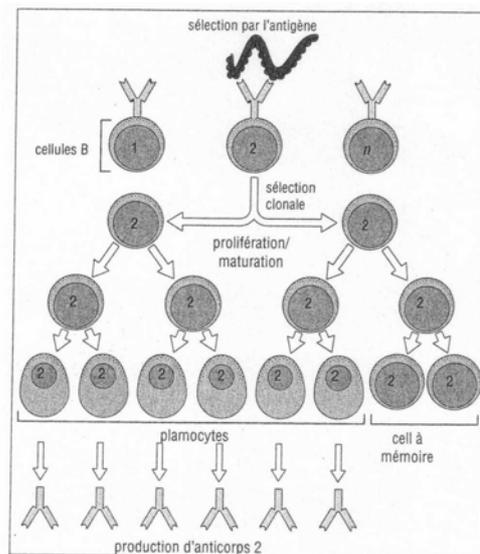
Figure 9 : Sélection clonale des lymphocytes B (d'après Roitt et al., 1994) (LB 1, LB2 et LBn désignent 3 LB spécifiques de 3 antigènes différents. Comme seul LB2 est compatible, il subit une expansion clonale et les autres pas)

La fonction mémoire

Certains LB activés restent aussi quiescents mais ils subissent des réarrangements antigéniques permettant une commutation des Ig M en Ig G et ainsi augmentant l'affinité des cellules vis-à-vis de l'antigène activateur.

La durée de vie de ce type de cellule est augmentée, ce qui leur permet d'être présente lors d'un contact ultérieur avec le même antigène. La réponse immunitaire secondaire engendrée est alors plus efficace car plus rapide et amplifiée.

39



II- LES MEDIATEURS CHIMIQUES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

A / LE COMPLEMENT OU SYSTEME COMPLEMENTAIRE

1°) Définition

Le système complémentaire a été découvert au XIX^{ème} siècle lorsque plusieurs auteurs ont constaté que le sérum des animaux convalescents d'une infection bactérienne était capable de lyser les bactéries responsables de l'infection grâce à 2 substances

. la première thermostable spécifique et immune qui se fixe sur les bactéries et les neutralise : l'anticorps,

. et la seconde thermo labile non spécifique existant en dehors de toute immunisation, qui lyse les bactéries; cette substance complétant l'action des anticorps a été appelée complément.

Tout d'abord utilisées comme des réactifs de laboratoire pour contribuer à l'étude de la sérologie, les différentes protéines formant le complément sont aujourd'hui considérées comme des substances jouant un rôle très important dans:

- . la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux (bactéries, virus et parasites),
- . la réaction inflammatoire,
- . le métabolisme des complexes immuns,
- . les interactions cellulaires (il existe des récepteurs aux globulines du complément sur les macrophages, lymphocytes et granulocytes).

Les différents composants du complément ont été identifiés chez le chat et les mécanismes en jeu semblent être identiques à ceux des autres Mammifères. Malgré le faible nombre des études, il semble jouer un rôle important dans la lutte anti-virale puisque ses concentrations varient fortement lors des infections par les virus de l'Immunodéficience Féline (FIV), de la Leucose Féline (FeLV), de l'Herpès Félin (FHV) et de la Péritonite Infectieuse Féline (PIF) (Pastoret et al., 1998).

2°) Les composants **du complément et leurs fonctions**

Le complément est formé de plus d'une vingtaine de composants et représente 5% des protéines sériques. Les différentes protéines s'activent en cascade et produisent après

40

réactions des fragments capables de se fixer sur les membranes biologiques ou possédant une réelle activité biologique (ces derniers sont de plus faible poids moléculaire).

Après un stimulus, les composants à l'état natif subissent des réactions en chaîne dans lesquelles chaque acteur acquiert des propriétés enzymatiques de type protéases leur permettant d'agir sur le

suivant.

Il existe 2 voies d'activations différentes (la voie classique et la voie alterne) aboutissant toutes deux à une voie commune.

Les composants ont été désignés par la lettre C suivie d'un chiffre (ex. : C1, C2...). Beaucoup de ces protéines sont des zymogènes c'est-à-dire des pro-enzymes qui requièrent un clivage protéolytique pour être activés.

Cx signifie que l'enzyme se présente sous sa forme active. Cxa et Cxb désignent les produits de Cx. Certaines protéines de la voie alterne sont appelés facteurs et sont désignés par une simple lettre.

a. Les activateurs du complément

L'activation de la voie classique est déclenchée par la liaison de C1 à certains domaines des Ig G ou Ig M combinés à leurs antigènes. C1 est un hétéro-pentamérique constitué d'1 molécule Clq, de 2 protéines Cir et de 2 protéines Cis (d'où la dénomination Clqr2s2).

Clq possède 6 têtes et chacune des têtes contient 1 site de fixation pour 1 domaine (appelé CH2) des Ig.

La voie des lectines ressemble à la voie classique. La molécule déclenchant la cascade est la lectine liant le mannose.

La voie alterne est en fait continuellement activée mais à un rythme très lent. Une brusque accélération peut survenir au contact des surfaces activatrices particulières comme les parois bactériennes ou fongiques ou lors d'interaction avec des lectines (liant le mannose). Ces surfaces activatrices sont dites protégées car elles ne sont pas dégradées par les enzymes protéolytiques.

41

Tableau 2 : Les activateurs du système complémentaire (d'après Bach et al., 1989)

b. Déroulement de la voie classique

Après l'association de C1 (Clqr2s2) avec les activateurs de la voie classique (Ig M ou Ig G), cette dernière est in par le clivage de Cir et Cis. Cette protéolyse conduit à l'activation des Cis notés alors Cis qui acquièrent à leur tour une activité protéasique (figure 10). Ils vont dans un 1er temps cliver la globuline C4 en 2 fragments appelés C4a et C4b. Le fragment C4b s'associe à la globuline C2 pg former un complexe, C4b2, encore inactif L'activation de ce dernier est due à l'action de Cis qui clive C2 en deux fragments notés C2a et C2b. Deux types de complexes sont alors obtenus: C4b2a et C4b2b. C4b2a devient doué d'une activité protéasique (il est donc noté C4b2a) et peut cliver la globuline C3 en C3a et C3b : c'est pour cette raison que C4b2a est souvent qualifié de C3 convertase. Ces étapes de la voie classique assurent ultérieurement le déroulement de la voie commune.

En remarque on peut signaler que C4 peut aussi être clivé par les MASP-1 (MBL Associated Serine Proteases -MBL= Mannose Binding Lectin) et MASP-2 activés par les lectines. On parle alors de la voie des lectines.

42

| | Ig | Micro-organismes | | | Autres |
|-------------------|--|--------------------|--|----------------------------|---|
| | | Virus | Bactéries | Autres | |
| Voie classique | Complexes contenant des IgM ou des IgG | | | Mycoplasmes | Polyanions surtout s'ils sont liés à des cations |
| Voie des lectines | | | Beaucoup d'organismes Gram - et Gram + | | Résidus mannosyls terminaux |
| Voie alterne | Complexes immuns contenant des IgG -IgA ou des IgE | Cellules infectées | Nombreuses souches bactériennes Gram - et Gram | Trypanosomes Leishmania | Erythrocytes hétérologues Glycosaminoglycaines |

| | | | | | |
|--|---|---------------|---|-------------|--|
| | Mode d'activation moins efficace que pour la voie classique | par les virus | + | Champignons | |
|--|---|---------------|---|-------------|--|

CI inactivé CI activé ou CIs

Figure 10 : Déroulement de la voie classique et formation de la C4b2b ou C3 convertase de la voie classique (d'après Tizard, 2000)

c. Déroulement de la voie alterne

Au cours de la voie alterne, le C3b préexistant s'associe avec la globuline ou facteur B. Le complexe résultant C3bB est activé par clivage protéolytique par le facteur D et acquiert à son tour une activité protéasique (C3bBb). Ce dernier, appelé C3 convertase de la voie alterne, est aussi capable de cliver C3 en deux fragments C3a et C3b (figure 11).

L'activation de C3 peut être spontanée (action de molécules bactériennes comme les protéases) mais peut aussi faire suite à une stimulation de la voie classique ou de la voie alterne.

Figure 11 : Déroulement de la voie classique et formation de C3bBb ou C3 convertase de la voie alterne (d'après Tizard, 2000)

4

C4 C4b (+C4c)

C2

V

C4b2 **C4b2a** (+ C4b2b)

y

C3 C3b (+ C3a)

B

C3b

préexistant

C3bB

b

4

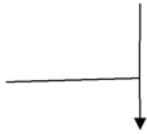
C3bBb (+ C3bBc)

4

C3

C3b ⁺(C3c)

43



d. Déroulement de la voie commune ou lytique

Les C3 convertases de la voie classique et de la voie alterne s'associent avec le fragment C3b pour former de nouveaux complexes protéasiques, appelés « C5 convertases », capables de cliver la globuline C5 en deux fragments C5a et C5b (figure 12). Les autres globulines du complément (C6, C7, C8 et nC9) vont se combiner progressivement aux fragments C5b générés pour former un complexe multi-mérique capable d'adsorber à la surface des cellules sous la forme d'un pore membranaire engendrant une lyse cellulaire par un afflux massif d'eau.

C4b2a + C3b C3bBb + C3b

ou la C5 corivertase ou la C5 corivertase

, I In ihi , Ineci, I I, I In ihi n+r.r.l

À

C5 C5b (+ C5c)

C6etC7

C5b67

C8 _____

C5b678

nC9

C5b6789n

Figure 12 : Voie commune du complément : formation du complexe de lyse des membranes (Tizard, 2000)

e. La régulation de l'activation du complément

Il existe une double régulation: intrinsèque (au niveau de la labilité de l'activité protéolytique de la C1 estérase, de la C3 et C5 convertase) et extrinsèque sous l'effet de protéines régulatrices. On distingue les protéines régulatrices de la voie classique ou Cli qui inhibe le complexe C1 activé, les protéines régulatrices de la voie alterne et la protéine S qui inhibe l'insertion des complexes d'attaque des membranes.

44

3°) Les rôles du complément

• Action contre les agents infectieux:

Le complément agit contre les agents infectieux grâce à 2 processus

. l'activité cytolytique vis-à-vis des bactéries (bactériolyse), des virus et des parasites grâce au complexe de lyse des membranes

. et les réactions d'opsonisation suite à la fixation de C3b sur les membranes cellulaires ou les complexes immuns (figure 13).

Figure 13 : Les différentes étapes de l'opsonisation (d'après Roitt et al., 1994)

Intervention dans la réaction inflammatoire

Les C3a, C4a et C5a sont des anaphylatoxines capables de provoquer la contraction des muscles lisses et la libération d'histamine à partir de mastocytes, cette dernière étant capable d'augmenter la perméabilité vasculaire tout en attirant les GN.

B! LES CYTOKINES

Les cytokines forment un groupe de médiateurs polypeptidiques transmettant des signaux entre les cellules de façon autocrine (action sur les cellules productrices) et/ou paracrine (action sur les cellules

proches). Avec d'autres substances, elles sont le support du langage moléculaire de la réponse immunitaire et de l'inflammation et participent à la formation du réseau de cytokines. Ce réseau de communication extracellulaire va ainsi contrôler chaque fonction de l'immunité naturelle et de l'immunité spécifique: l'inflammation, la défense anti-virale, la prolifération des cellules T et B et la régulation de leur différenciation. Leur action s'exerce sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques dont l'expression génétique est contrôlée.

Oponisation fixation

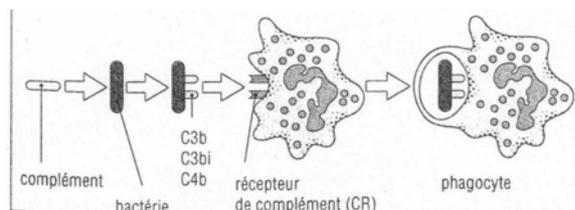
phagocytose

Complément

bactérie

récepteur
de complément (CR)

45



1°) Définition et présentation des différentes classes de cytokines

Le terme «cytokine» correspond à une appellation générale. Il regroupe des polypeptides polaires synthétisés et libérés par les leucocytes de façon prépondérante (lymphocytes, monocytes, granulocytes et cellules souches) mais aussi par des cellules périphériques (cellules endothéliales, fibroblastes, kératinocytes, astrocytes, hépatocytes...). Ils interviennent dans la réponse inflammatoire, l'hématopoïèse et le déclenchement et l'orientation de la réponse immune.

Cette définition est peu précise en raison de l'hétérogénéité structurale de ces messagers chimiques et de la multiplicité de leurs sites de synthèse.

Les premières cytokines identifiées ont été les lymphokines produites par les lymphocytes. On connaît également les monokines élaborés par les monocytes et les chémokines exprimés par les lymphocytes B, les monocytes et les cellules périphériques qui sont des facteurs chémoattractants.

Quand on veut souligner l'implication des cytokines dans la communication entre les leucocytes, le terme d'interleukine-*n* est utilisé. Comme il existe différentes interleukines la lettre *n* est remplacée par un chiffre pour les différencier.

Certaines substances comme les interférons (IFN), les facteurs nécrosant les tumeurs (Tumor Necrosis Factor ou TNF) et les hématopoïétines (Colony Stimulating Factor ou CSF) ont gardé leur dénomination originelle fondée sur leurs fonctions.

De façon générale, on distingue les interleukines, les hématopoïétines, les facteurs nécrosant les tumeurs, les interférons et les hormones de croissance (tableau 2).

Les interleukines, produites par les macrophages (M), les cellules endothéliales et périphériques sont surtout impliquées dans l'amplification de la réponse inflammatoire (tableau 2). Ils augmentent l'expression des signaux membranaires de coopération cellulaire (adhésine, CMH ...) et la synthèse d'autres messagers de l'inflammation (eicosanoïdes, protéines de l'inflammation, glucocorticoïdes...) (figure 16).

Les interleukines produites par les LI sont impliquées dans le déclenchement et l'orientation de la

réponse immunitaire ainsi que dans sa régulation (en agissant sur l'expression des protéines de membrane comme le CMH ou les récepteurs à interleukines).

Les hématopoïétines sont normalement synthétisées par les cellules souches (CFU) et accessoirement par différentes cellules périphériques (cellules endothéliales et fibroblastes). Elles assurent l'obtention de cellules sanguines différenciées en quantité suffisante et leur afflux sur le site lésionnel. Elles permettent donc l'entretien voire l'amplification de la réponse inflammatoire et immune.

Les facteurs nécrosant les tumeurs (INF) et les interférons (IFN) sont synthétisés par les leucocytes, principalement les LT, les macrophages et les cellules périphériques (par exemple, l'IFN- γ est synthétisé par les fibroblastes). Ils participent à l'activation importante des macrophages et amplifient la réponse inflammatoire puis immune car le macrophage est aussi une CPA) (figure 17).

Les facteurs de croissance (IGF-1 surtout) sont impliqués dans la régulation négative de la réponse induite : ils permettent d'éviter les effets délétères en inhibant la multiplication des principaux acteurs cellulaires, en diminuant les réponses dépendantes de IL-1 (diminution de sa synthèse et de celle de son récepteur) et en favorisant la restauration de la matrice extracellulaire (figure 18).

46

Tableau 2 : Les principales cytokines, leurs lieux de synthèse et leurs rôles

Légendes c. = cellule / CFU = Colony Forming Unit / CSF = Colony Stimulating Factor / M = Macrophage / Granulocyte / I = inhibition / S° = stimulation

47

| Classes et abréviations Lieux de synthèse Rôles principaux | | |
|--|---|--|
| Interleukines (IL) | | |
| IL-1 | LT, M, c. périphériques, c. endothéliales | S° des hépatocytes, de l'axe corticotrope, des M, des LB et des LT |
| IL-2 | LT | S° des LT, des LB, des c. cytotoxiques (c. NK et LTc) et des M |
| IL-3 | LT, CFU | S° des LB (préLB - LB) |
| IL-4 | LT | S° des LB |
| IL-5 | LT | S° des LB et des GE |
| IL-6 | LT CFU c. endothéliales | S° des hépatocytes, de l'axe corticotrope, des M, des LB et des LT |
| IL-7 | CFU | Recrutement des GN |
| IL-8 | c. périphériques, c. endothéliales, M | |
| IL-9 | LT, c. périphérique | S° des M |
| IL-10 | LT | I des LB, des LT, des M et des c. endothéliales |
| IL-11, IL-12 et IL-13 | LT | S° c. NK |
| IL-16 (LCF) et IL-18 | LT | Facteur chémoattractant des LT CD4 |
| Hématopoïétines | | |

| | | |
|--|---|--|
| GM-CSF | CFU, c. périphériques, M, (c. endothéliales et fibroblaste) | Différenciation des G, M et recrutement su le site lésionnel |
| G-CSF | | |
| M-CSF | | |
| Erythropoïétine | CFU, néphrocytes | Multiplication et différenciation des érythrocytes |
| IL-3 | CFU, LT | LB, recrutement su le site lésionnel |
| IL-6 | CFU, LT, c. endothéliale | LB et LT, recrutement su le site lésionnel |
| IL-7 | CFU | LB et LT, recrutement su le site lésionnel |
| <i>Facteurs Nécrosant les Tumor</i> | <i>eurs (TNFs)</i> | |
| TNF α | M | S ^o des M |
| TNF β | LT | |
| <i>Interférons (IFNs)</i> | | |
| IFN α | GB | S ^o des M |
| IFN β | Fibroblastes | |
| IFN γ | LT | |
| <i>Facteurs de croissance et de</i> | <i>transformation (GFs)</i> | |
| TGF β | c. périphériques | JO de la multiplication des LT, LB, c. NK, CFU J) de la production de IL-1 et de son récepteur Restauration de la matrice extracellulaire |

Les principales cytokines identifiées et bien connues chez le chat sont (Pastoret et al., 1998)

Interleukine 1

Décrit pour la première fois chez le chat par Goitsuka et al. en 1987, ces derniers ont aussi montré que IL-1 est libérée par les macrophages stimulés par les lipopolysaccharides bactériennes et par les cellules péritonéales exsudatives présentes chez les chats infectés par le virus de la péritonite infectieuse féline.

Interleukine 2

Il-2 a été d'abord désignée sous le nom de T-cell Growth Factor (ou TCGF). Elle est produite par les LT matures stimulés par les lectines ou les antigènes.

Lors d'infection par le virus de l'immunodéficience féline (ou FIV), l'expression de Il-2 est fortement inhibée. En collaboration avec d'autres analogues nucléosidiques et d'autres cytokines, l'Il-2 a été utilisée avec un certain succès dans les traitements des infections par le virus de la leucémie féline (ou FeLV).

Interleukine 4

Séquencée et clonée par Scijns et al. (1995), son taux d'expression dans la lymphé et les noeuds lymphatiques est très élevé pendant la 1^{re} phase de l'infection au FIV.

«Interleukine 6

Son expression est beaucoup plus forte chez les chats infectés par le Corona Virus Félin (FCoV) et par le FIV. Lors de ces 2 infections, la stimulation importante des lymphocytes B suggère que l'IL-6 devant conduire une activation importante de ces cellules. De plus l'IL-6 est produite par les cellules de l'exsudat péritonéal recueilli chez les chats atteints de la péritonite infectieuse féline, ce qui suggère aussi le rôle important des macrophages dans la production de cette cytokine.

«Interleukine 10

L'IL-10 est considérée comme une cytokine immunosuppressive dans les conditions *in vivo* et *in vitro*. Elle joue donc un rôle très important dans la régulation de la réponse immunitaire, dans le contrôle de la réaction inflammatoire et les maladies auto immunes ou à médiation immune. La concentration en IL-10 est significativement élevée chez les chats atteints infectés par le FIV.

«Interleukine 12

D'abord co-mu pour sa fonction de facteur stimulant les cellules NK (ou Natural Killer Cell Stimulating Factor ou NKCSF), IL-12 est une cytokine clé de la réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire (type Th1) incluant les IFN γ . Sa régulation est déficiente lors d'une infection par le FIV.

«Interleukine 16

Auparavant connu sous le terme de Facteur Chemo attractif des Lymphocytes (ou Lymphocyte Chemoattractant Factor LCF), elle est produite par les lymphocytes T CD8+ avec un effet attractif des lymphocytes T CD4+.

«Interleukine 18

Il induit l'IFN γ et agit en synergie avec les IL-16 et IL-10.

48

• Interférons

Ils n'ont pas été séquencés chez le chat. Il faut noter l'importance de IFN γ dans le traitement à succès des infections par le FeLV.

• Facteur Nécrosant des Tumeurs (TNF)

La production de TNF α est augmentée lors d'infections par le FIV et le FeLV, suggérant leur relation étroite.

2°) Principales fonctions des cytokines

La liaison d'une cytokine à son récepteur déclenche une cascade de réaction qui conduit à l'induction ou à l'inhibition de la transcription de nombreux gènes. Elle débute par l'induction de la dimérisation ou de la polymérisation du récepteur à la surface cellulaire, ce qui active les voies de signalisation intracellulaires dont l'aboutissement est la production de facteurs de transcription actifs. Ces facteurs migrent dans le noyau et se lient aux régions promotrices des gènes. La transcription est ainsi amplifiée.

La fonction unique d'une cytokine sur un type cellulaire particulier est liée aux voies de signalisation qu'elle active et aux interactions entre les différentes voies. La réponse finale à la cytokine est la libération de différentes protéines dont les effets cellulaires sont divers

- . prolifération et différenciation cellulaire,
- . inhibition de la croissance,
- . apoptose,
- . chimiotactisme et chimiokinèse,
- . résistance aux infections virales,
- . induction du phénotype d'effecteur cytotoxique,
- . induction du phénotype phagocytaire,
- . promotion de l'adhérence intercellulaire,
- . régulation de l'adhérence à la matrice extracellulaire...

Outre ces effets cellulaires, les cytokines ont pour fonctions plus générales:

- . d'amplifier la réponse inflammatoire (figure 16),
- . d'orienter la réponse immunitaire (Th1/Th2) (figures 14, 15 et 16)
- . d'activer les macrophages (figure 17),

et de réguler les réponses inflammatoire et immunitaire (figure 18).

49

Les cellules de type Th1 sécrètent IL-2, IFN γ et TNF β . Bien qu'elles stimulent la prolifération des cellules B et la sécrétion des immunoglobulines, la formation d'anticorps spécifique n'est pas activée. Ces cellules sont associées aux réactions de l'immunité cellulaire comme la cytotoxicité à médiation cellulaire (activation des cellules NK) et inflammation (activation des macrophages). Ainsi ce type de réponse est plutôt rencontré lors de résistance aux organismes intracellulaires comme les virus de l'immunodéficience féline ou les mycobactéries.

Interleukine-2

1

Interféron- γ

1

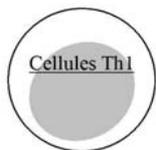
Figure 14 : Principales cytokines sécrétées par les cellules de type Th1 (d'après Tizard, 2000)

Les cellules de type Th2 sécrètent les IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 et IL-13. Elles stimulent la prolifération des cellules B, la sécrétion des immunoglobulines spécifiques et les GE. Elles n'ont pas d'effets sur l'immunité cellulaire. Ce type de réponse est rencontré lors de résistance aux pathogènes extracellulaires.

- Activation des cellules T
- Activation des cellules B
- Activation des cellules NK
- Activation des macrophages

- Inhibition des cellules Th2
- Stimulation des cellules Th1
- Activation des cellules NK
- Activation des macrophages

50



- Stimulation de la croissance et de la différenciation des LB

Figure 15 : Principales cytokines sécrétées par les cellules de type Th2 (d'après Tizard, 2000)

Les cytokines des cellules de type Th1 inhibent les activités des cellules de type Th2 et *vice versa*. C'est de cette façon qu'une réponse immunitaire tend à s'installer dans un type Th1 ou Th2. Un précurseur Th pris individuellement est capable de s'orienter vers un phénotype Th1 ou Th2. Cette décision assure

l'efficacité de la réponse immunitaire et plusieurs facteurs influent sur ce choix dont:

- le site de présentation de l'antigène,
- les molécules de co-stimulation,
- les propriétés de l'immunogène,
- la densité de peptides et l'affinité de liaison...

Interleukine-4

N

Interleukine-13

N

Suppression de la
prolifération des macrophages

1

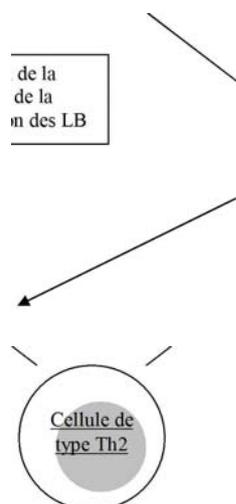
Interleukine-5 Interleukine-9 Interleukine-10

- Stimulation de la croissance des LB
- Stimulation de la croissance des GE
- Activation des GE

Facteur de croissance des cellules T

- Inhibition des proliférations cellulaires de type Th1
- Suppression de la prolifération des macrophages

51



3°) Le réseau de cytokines

Les schémas ci-dessous représentent les différents rôles des interleukines, des interférons, des facteurs nécrosant les tumeurs et des facteurs de croissance. Chaque figure, correspondant à un type de cytokine, montre la complexité des différentes actions de chaque cytokine. Par exemple IL-2 oriente la réponse immunitaire vers le type Th1 et active les macrophages. Ainsi elle participe à l'orientation de la réponse immunitaire et à l'amplification de la réponse inflammatoire.

Cette complexité est d'autant plus importante qu'un type de cytokine peut agir sur la synthèse des autres. En reprenant l'exemple de IL-2 : en activant les LT, ces derniers peuvent se mettre à synthétiser des TNF ayant eux aussi un rôle d'activateur des macrophages. Il faudrait en fait condenser les figures pour avoir une vue d'ensemble de l'action des cytokines. On parle aussi de réseau des cytokines. Cette notion est renforcée par le fait que ces dernières possèdent aussi des actions sur des fonctions non immunitaires. Par exemple IL-1, TNF α et IL-6 ont des effets directs sur l'hypothalamus et l'hypophyse (IL-1 et IL-6 contrôlent la température corporelle et IL-1 induit le sommeil à ondes lentes et supprime l'appétit).

52

N

LT

c.NK 4 IL-2

+1°%°%°%°%°%°%°%°%°%

AMPLIFICATION DE LA REponse INFLAMMATOIRE

ORIENTATION DE LA REponse IMMUNITAIRE

(Th1/Th2)

REGULATION DE LA REponse

IMMUNITAIRE ET INFLAMMATOIRE

Figure 16 : Rôles des interleukines

c. = cellule / M = macrophages

c. endothéliales c. périphériques

R

monocytes/M

_____ hépatocytes

GN axe corticotrope

+t +

IL-8

IL-1

IL-6

LB **F**

+

+

IL-4

t

lymphocytes T h

J

IL- 10

v

LT

monocytes/M

-I

IL-5

v

GE

N

-I

53

monocytes/M **ACTIVATION**
____DES
MACROPHAGES

Figure 17 : Rôles des facteurs nécrasant les tumeurs et des interférons (M=macrophage)

Le réseau de cytokines est contrôlé de nombreuses façons par

- .une production transitoire et strictement régulée,
- .une action synergique ou antagoniste,

.et une régulation de l'expression de leurs propres récepteurs.

Un exemple de la régulation de type antagoniste est l'inhibition de la synthèse de IL-1 par TGFβ3.

INHIBITION DES
REPONSES
INFLAMMATOIRE
ET IMMUNE
c. véihériiüi · TGF

multiplicatioll des LB, LT et c.NK

+ _____
paracrine

TNFCE monocytes/M

INFct leucocytes

+

+t

autocrine

+

IFN γ fibroblasts

+

paracrine

TNF α **LT activés** (IFN γ)

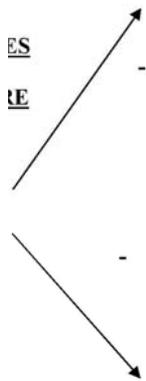
production de IL-1 (interleukine de l'amplification de la réponse inflammatoire)

+

restauration de la matrice extra-cellulaire (multiplication et activation des fibroblastes, augmentation de la synthèse des composants comme la fibronectine et diminution de celle des orotéases)

Figure 18 : Rôles des facteurs nécrosant les tumeurs et des interférons (c. = cellule)

54



CI LES IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines sont des protéines synthétisées par les LB. Elles se trouvent soit à la surface de ces dernières ou libres (Ig ou anticorps). Elles reconnaissent de façon spécifique un déterminant antigénique et le complexe antigène / anticorps ou complexe immun va neutraliser le pathogène et provoquer plusieurs réactions de la part des différents acteurs du système immunitaire.

1°) Structure des immunoglobulines

Chaque Ig présente une structure en 2 parties reflétant sa dualité fonctionnelle : une région de la molécule lie l'antigène (fonction de reconnaissance) tandis que l'autre partie assure les fonctions effectrices. Ces dernières comprennent la fixation à des tissus de l'hôte ou à différentes cellules du système immunitaire (par exemple les cellules phagocytaires) ainsi que l'activation du complément (voie classique).

a. Modèle linéaire

La molécule d'Ig G peut être considérée comme l'archétype d'un anticorps. Elle est obtenue

classiquement après une immunisation normalement conduite. Elle est composée de 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux (2 chaînes lourdes notées H ou heavy et 2 chaînes légères notées L pour light) par des ponts disulfures intercaténaires. En fait l'organisation structurale de base d'une immunoglobuline G est de type dimérique : chaque dimère est formé par une chaîne lourde associée à une chaîne légère, et les 2 dimères sont reliés par des ponts disulfures entre les chaînes lourdes (figure 19). En outre, les chaînes H et L sont disposées de façon parallèle de telle sorte que les extrémités N terminales (Nt) extrêmement variables dans leur séquence primaire, se trouvent rapprochées dans l'espace. La juxtaposition d'un domaine Nt hypervariable d'une chaîne L avec celui d'une chaîne H constitue un site de combinaison (ou de reconnaissance) avec une portion spécifique de l'antigène (ou épitope). Ce site de reconnaissance porté par l'Ig est appelé paratope. En général, les 2 paratopes définis pour une même Ig sont identiques. En revanche, les extrémités C terminales (Ct) des chaînes L et H surtout présentent des domaines constants responsables de leurs fonctions effectrices. Cette organisation structurale a été révélée par l'analyse des produits de digestion des Ig G par des protéases et notamment la papaïne. L'action de cette enzyme sur une Ig G conduit à l'apparition de 3 fragments de 50 kDa environ dont 2 fragments identiques capables de reconnaître l'Ag (fragment Fab avec ab pour antigen binding) et 1 fragment présentant des fonctions effectrices (fragment Fc avec c pour cristallisable).

55

Figure 19 : Organisation structurale d'une Ig G et effet de la papaïne sur la structure d'une Ig (d'après Tizard et al., 2000)

Les différents isotypes des chaînes lourdes sont à l'origine 5 classes d'immunoglobuline : y pour les Ig G, j pour les Ig M, α pour les Ig A, μ pour les Ig D et ε pour les Ig E. En outre, une certaine hétérogénéité des isotypes y permettent chez le chat de définir plusieurs sous classes d'Ig G (Ig Gi, Ig G2 et Ig G3) (tableau 3)

Tableau 3 : Les sous classes d'Ig chez les animaux domestiques et les humains

Ce modèle d'organisation structurale linéaire correspond aux formes circulantes des Ig G, Ig A, Ig D et Ig E et aux autres formes insérées dans les membranes cellulaires des lymphocytes pour les Ig D et des GE et des mastocytes pour Ig E. Il est à noter que dans le cas des Ig D et Ig E, les formes sériques sont ultra minoritaires.

b. Les autres formes

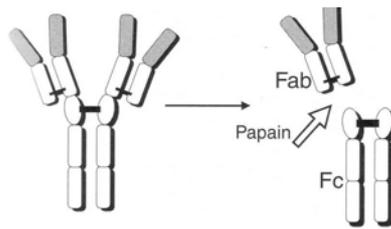
Ig M

Dans le sérum les Ig M forment des pentamères réunis par une chaîne J. Cette forme peut reconnaître 10 épitopes antigéniques. Sa valence est donc de 10 (figure 20).

56

| Species | | Immunoglobulin Classes | | | |
|---------|--------------------------------|------------------------|-----|-----|---|
| Ig | IgA | IgM | IgE | IgD | |
| -horse | Ga, Gb, Gc, G(B), G(T)a, G(T)b | A | M | E | ? |
| Cattie | Gi, G2 (G2a, G2b?) | A | M | E | - |
| heep | Gi (G1a?), G2, G3 | Ai, A2 | M | E | - |
| Pig | Gi, G2a, G2b, G3, G4 | A | M | E | - |

| | | | | | |
|------------|-------------------|-----------|--------|-------|---|
| Zog | G1,G2,G3,G4 | A | M | E1,E2 | D |
| Cat | Gi, G2, G3, (G4?) | (Ai, A2?) | M | E | ? |
| Chimpanzee | Gi, G2, G3 | A | M | E | D |
| Mouse | Gi, G2a, G2b, G3 | Ai, A2 | M | E | D |
| -luman | Gi, G2, G3, G4 | Ai, A2 | Mi, M2 | E | D |



}PT

Figure 20: Structure en pentamère des 1g M (d'après Tizard et al., 2000) (J -chaîne J / PT -paratope)

Ig A

De même, les 1g A peuvent adopter dans le sérum une forme dimérique (2 1g A sont reliées par une chaîne J) de valence 4 ou une forme sécrétoire (le dimère est associé à un composant sécrétoire) (figure 21).

[i

Composant sécrétoire

Figure 21 : Les 1g A sécrétoires (d'après Tizard et al. 2000)

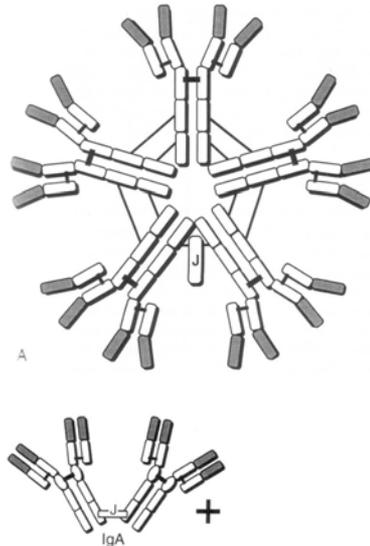
2°) Synthèse et origine de la diversité des immunoglobulines

La dualité fonctionnelle des 1g passe par un paradoxe génétique : d'une part la reconnaissance de l'antigène nécessite de disposer d'un grand nombre de régions variables pour faire face à la diversité des épitopes et d'autre part la région constante garde un même type structural pour la mise en place des fonctions effectrices.

Ainsi une chaîne d'Ig est codée par 2 ensembles de gènes distincts: les uns nombreux codant pour la région V et les autres peu nombreux codant pour la région C.

L'association des mécanismes de recombinaison et d'épissage des loci géniques est à l'origine des nombreuses régions variables et des différents types de chaînes lourdes.

1g A sécrétoire



3°) Propriétés biologiques des immunoglobulines

La fonction première d'un anticorps est de lier l'antigène. Dans quelques cas, ceci a un effet direct comme la neutralisation des toxines bactériennes ou l'inhibition de la fixation des virus aux cellules hôtes. En outre les anticorps interagissent avec les autres acteurs de la réponse immunitaire (macrophages, lymphocytes, complément...) et ces fonctions effectrices sont assurées par les domaines constants des chaînes lourdes. Ainsi ils participent à l'induction, l'entretien et la régulation de la réponse immunitaire.

La classe des Ig M est très importante car elle apparaît la première au cours de la phylogenèse, de l'ontogenèse des LB et de la réponse immunitaire. De ce fait un chaton à la naissance est capable de synthétiser des Ig M (Pastoret et al., 1998).

Dans sa forme monomérique et membranaire son rôle de récepteur à antigène est primordial et sa reconnaissance des antigènes permet d'activer les LB.

Dans sa forme pentamérique libre, elle possède 10 sites paratopes généralement tous efficaces avec les antigènes de petite taille. Si l'antigène est de grosse taille on observe 5 sites de forte affinité et 5 autres de faible affinité.

Une fois libre les Ig M ont peu de sensibilité vis-à-vis des récepteurs membranaires à part pour certains récepteurs des LT : elles ne s'accrochent donc pas aux macrophages et ne passent pas à travers la barrière transplacentaire ou à travers la muqueuse digestive des nouveaux nés. Par contre les Ig M fixent efficacement le complément : une seule molécule d'Ig M suffit à activer le système complémentaire et à provoquer une lyse cellulaire (cf supra).

La classe des Ig G est quantitativement la plus importante. Elle représente environ 80% des anticorps. Elle peut être subdivisée en fonction de leurs parties Fc en sous classes ayant des caractéristiques physiques et chimiques et biologiques caractéristiques. En grande majorité elles sont synthétisées au cours de réponses secondaires systémiques. Les Ig G peuvent agir soit librement avec ou sans l'aide du complément soit attachées aux membranes plasmiques de cellules très différentes.

Les Ig G libres peuvent agglutiner, opsoniser ou précipiter les antigènes et neutraliser les bactéries et les virus. Elles peuvent aussi agir avec l'aide du système complémentaire (cf supra).

Les Ig G ont la propriété de s'attacher aux récepteurs membranaires grâce au fragment Fc.

Les cellules qui possèdent ce type de récepteurs sont les macrophages, les granulocytes neutrophiles, les granulocytes basophiles et certains LT. Ainsi elles facilitent la phagocytose.

Les propriétés des Ig E ont été étudiées dans le cadre des observations sur les

hypersensibilités immédiates ou de type primaire.

Les membranes de nombreuses cellules (mastocytes, macrophages, granulocytes éosinophiles, plaquettes et certains lymphocytes) possèdent des récepteurs membranaires de faible affinité (FcRII) ou de forte affinité (FcRI). Une liaison de ce type provoque la libération des granules cellulaires contenant des substances vasoactives telles que l'histamine, la sérotonine qui favorise la diapédèse des granulocytes.

Les Ig A ont un rôle très particulier important dans la protection des muqueuses. Les dimères d'Ig A sécrétoires sont sécrétés dans la lumière intestinale par les cellules épithéliales. Ils ne sont pas dégradés grâce à leur composant sécrétoire et peuvent alors neutraliser des

58

pathogènes intraluminaux et les empêcher d'adhérer à la muqueuse intestinale pour ensuite y pénétrer. Le rôle des Ig D reste encore mystérieux. On la trouve sur une grande majorité (et non sur la totalité) des LB au repos où elle sert seulement de récepteurs spécifiques à l'antigène.

Elle aurait un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire.

Aucun rôle physiologique n'a été établi pour les anticorps circulants.

Après avoir vu les différents acteurs de la réponse immunitaire ainsi que leurs rôles nous allons maintenant exposer les différents types de réponses immunitaires existant et la façon dont elles se mettent en place

III LA REPOSE INFLAMMATOIRE

La réponse immunitaire non spécifique ou naturelle n'est pas spécifiquement dirigée vers l'agent infectieux et son efficacité ne dépend pas de lui.

Dans un 1^{er} temps, les défenses mécaniques et chimiques ont pour but d'empêcher l'adhésion et l'intrusion par les micro-organismes voire d'endommager leur structure. Dans le 1^{er} cas il s'agit principalement des défenses mécaniques statiques (le revêtement muqueux pluristratifié de la peau, enveloppe la plus externe de l'organisme par exemple) ou dynamiques (mouvements du péristaltisme intestinal, de l'escalator muco-ciliaire de l'appareil respiratoire ou du flux urinaire ...). Dans le 2^{ème} cas, la présence dans les conditions physiologiques de certaines substances (telles que les lysozymes des larmes ou de la salive) et d'un certain environnement chimique (pH urinaire ou gastrique) provoque des altérations ou un mauvais développement des micro-organismes.

Lorsque cette 1^{ère} ligne de défense n'est pas suffisante, le pathogène réussit à entrer dans l'organisme.

Dans ce cas, sans être reconnu de façon spécifique, il active les cellules de l'inflammation et donc les défenses de type cellulaires.

A! LES DEFENSES DE TYPE CELLULAIRE

1°) La phagocytose

La phagocytose consiste pour certains types cellulaires à incorporer dans leur enceinte cytoplasmique des particules extérieures.

Chez les animaux supérieurs, 2 groupes de cellules spécialisées ont conservé la propriété de la phagocytose : les granulocytes neutrophiles et les monocytes. Ces 2 types de cellules dérivent de cellules souches communes de la moelle osseuse qui subissent ensuite une différenciation sous l'influence de différents facteurs de différenciation (GM-CSF, M-CSF, G-CSF).

Depuis le sang ces différentes cellules vont gagner les tissus où elles exerceront leurs fonctions.

59

La durée de vie des GN est assez courte:

- .la maturation dans la moelle osseuse dure 10 jours en moyenne
- .le séjour dans la circulation générale dure 6 à 10 heures (turn over court)
- .la persistance dans les tissus dure 1 à 2 jours.

Le GN est une cellule de 12 à 15 microns dont le noyau plurilobé caractéristique reflète aussi l'âge de la cellule. En effet une cellule jeune possède 2 lobes et une cellule plus âgée 3 voire plus. Elle contient des granules primaires azurophiles contenant des lactoferrines, des collagénases et des lysozymes ainsi que des granules secondaires composés des défensines, myéloperoxydases et des hydrolases (figure

22).

Chez le chat il existerait des granules tertiaires (Pastoret et al., 1998).

Noyau

Granule secondaire



Mitochondrie

Granule primaire

Figure 22 : Caractéristiques structurales d'un GN et composition des granules primaire et secondaire (d'après Tizard, 2000)

Appareil de Golgi

Lysozymes → destruction de **la paroi** bactérienne

Défensines → morts des bactéries Gram +

Myéloxydase

→ emballement respiratoire

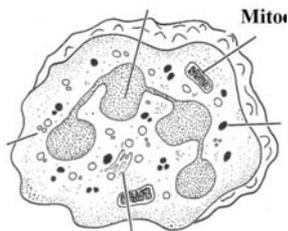
• Hydrolases acides ou neutres →

dégradation des produits bactériens

Lactoferrines → capte le fer

Collaénase → dégradation du tissu conjonctif

60



Comparativement aux cellules précédentes, la durée de vie des monocytes est plus longue

· la maturation dans la moelle osseuse dure 1 à 2 jours en moyenne,

· le séjour dans la circulation générale dure 1 à 2 jours,

· la persistance dans les tissus dure plusieurs semaines.

Cette grande cellule de 25 à 30 microns possède un noyau encoché et un appareil de Golgi bien

développé (figure 23). Dans l'espèce féline, bien que leurs noyaux ne soit pas plurilobulés, les

monocytes sont parfois confondus avec des GE du fait de leur cytoplasme éosinophile. La différence

de taille permet de les distinguer.

Appareil Mitochondrie

de Golgi

Ribosomes libres

Réticulum Lysozomes

endoplasmique

granuleux

Figure 23 : Caractéristiques structurales d'un monocyte (d'après Tizard, 2000)

Dans les tissus ces cellules peuvent se transformer en histiocytes libres ou en macrophages fixes. La concentration de ces cellules est particulièrement importante dans les endroits où la probabilité de contact avec un exo-antigène est forte : le tissu conjonctif sous-séreux, les séreuses abdominales et pleurales, les alvéoles pulmonaires, les acini mammaires, les organes lymphoïdes et le foie (où ils prennent le nom de cellules de Ktjfer).

Le rôle physiologique de la phagocytose est de débarrasser la lymphe, le sang et les tissus des vieilles cellules, des particules et des micro-organismes. Généralement les particules du sang seront phagocytées par les cellules phagocytaires du foie, celles de la lymphe par les cellules phagocytaires libres des tissus ou fixes des noeuds lymphatiques et celles des tissus par les cellules infiltrantes du foyer inflammatoire.

Ces cellules possèdent donc comme actions principales

1- l'infiltration leucocytaire (c'est-à-dire l'attraction de ces cellules vers le foyer inflammatoire),

2- l'ingestion et la digestion des particules ou la phagocytose *sensu stricto*

61

L'infiltration leucocytaire se fait grâce à un mécanisme et séquentiel

D'abord les leucocytes sanguins sont attirés sur le foyer lésionnel grâce à la présence de facteurs chémo-attractants (chémoamines et leucotriènes), ce qui entraîne un ralentissement de la progression des leucocytes dans le flux sanguin. Dans un 2^{ème} temps, les leucocytes adhèrent à l'endothélium (margination) grâce à la mise en place d'interactions privilégiées et progressives entre les molécules d'adhésion membranaires portées par les leucocytes et les cellules endothéliales. Les sélectines des cellules endothéliales (E sélectines) et les glycoconjugués membranaires très abondants s'associent respectivement aux glycoconjugués et aux sélectines des neutrophiles et des monocytes (L sélectines). Ces interactions mutuelles conduisent à rapprocher les leucocytes sanguins de l'endothélium (phénomène de «rolling») et à les y ancrer.

Puis les protéines membranaires appartenant à la superfamille des Ig présentes sur les cellules endothéliales interagissent avec les intégrines des neutrophiles et monocytes et celles des neutrophiles et des monocytes se combinent avec les intégrines des cellules endothéliales.

L'établissement de ces couples de réactions membranaires entre leucocytes et cellules endothéliales provoque une stimulation réciproque de ces différents types cellulaires caractérisée par des déformations du cytosquelette : la cellule endothéliale se rétracte et le leucocyte se déforme progressivement pour s'insinuer dans les pores endothéliaux ainsi élargis (diapédèse).

Ces mécanismes sont amplifiés lors de l'existence d'un foyer inflammatoire puisque les cytokines dites «inflammatoires» (capables de stimuler les macrophages c'est-à-dire IL-1, IL-6, TNF α et IFN γ) induisent une surexpression des molécules d'adhésion membranaires (sélectines et intégrines).

La phagocytose peut être divisée en 2 étapes (figure 24)

. d'abord l'adhérence de la particule: ce mécanisme peut être non spécifique (basé sur des critères physiques et chimiques comme l'électronégativité ou le pH) ou spécifique (lorsqu'il s'agit de particules recouvertes d'anticorps ou du complément activé C3b) ; dans le 2^{ème} cas l'absorption de la particule est facilitée : on parle d'opsonisation,

. puis l'ingestion de la particule ou la phagocytose *sensu stricto*: l'adhérence engendre un stimulus interne qui aboutit à une réaction d'endocytose de la part de la membrane plasmique et à la formation d'un phagosome.

62

Chemotaxis

Adherence

Ingestion

Digestion

Figure 24 : Les différentes étapes de la phagocytose (d'après Tizard, 2000)

Le phagosome obtenu attire les lysosomes (granule primaire ou secondaire des GN par exemple) qui fusionnent et forment un phagolysosome. Dans cette vacuole de digestion les enzymes lysosomiales bactéricides vont dégrader les composants de la particule totalement ou partiellement.

Après cette étape ultime, le phagolysosome fusionne avec la membrane plasmique (processus inverse de la phagocytose) et peut libérer en partie les enzymes lysosomiales et provoquer ainsi l'altération des cellules locales (et une inflammation). De plus les peptides issus de la dégradation de l'antigène peuvent être remodelés et associés aux antigènes du CMH (de classe I pour les GN, de classe I ou II pour les macrophages) et provoquer l'activation des cellules immunitaires, les lymphocytes (rôle de CPA).

En outre, la stimulation des neutrophiles et des monocytes conduit à la production et à la libération dans le secteur extracellulaire de messagers chimiques

- des plasmalogènes (PAF ou Platelet Activating Factor) par les GN responsables de l'activation plaquettaire et de la stimulation des monocytes,
- des cytokines (IL-1, IL-6, TNF α et IFN- γ) par les macrophages, assurant une pérennisation de l'activation des macrophages et l'induction d'une réponse immunitaire spécifique par une stimulation des lymphocytes,
- et des lipides bioactifs (prostaglandines) qui contribuent à l'entretien de la réponse inflammatoire en augmentant la perméabilité des vaisseaux et le recrutement des leucocytes.

63

Néanmoins le conflit bactérie versus macrophage ne tourne pas toujours en faveur de ce dernier. On décrit 2 types de bactéries résistantes à la phagocytose

- d'une part les bactéries extra-cellulaires: elles s'opposent à leur capture par les phagocytes grâce à une grande mobilité ou grâce à la présence de capsules extra- pariétales ; seule l'opsonisation permet d'éliminer ces bactéries,
- d'autre part les bactéries à survie intra-cellulaire après la phagocytose : elles peuvent libérer des substances cytotoxiques après l'ingestion provoquant la mort de la cellule phagocytaire ou inhiber la fusion du phagosome avec le lysosome.

L'organisme va compenser cette difficulté à la phagocytose en faisant intervenir une réponse immunitaire spécifique.

2°) Cytotoxicité naturelle ou non spécifique

La cytotoxicité est la capacité d'un facteur d'entraîner la mort de la cellule. Ce phénomène débarrasse donc l'organisme de cellules anormales telles que les cellules cancéreuses ou infectées par un agent intra cellulaire (par exemple les virus). Il existe aussi une cytotoxicité spécifique qui prend le relais lorsque celle-ci est inefficace.

a. Les cellules Natural Killer ou NK

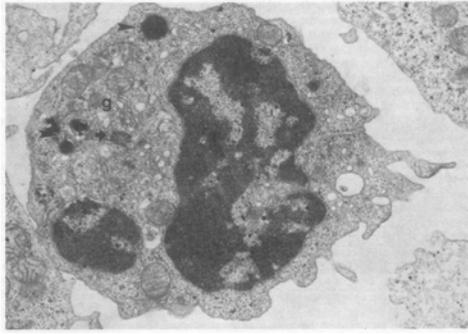
La cellule NK serait un intermédiaire entre les lignées lymphoïdes T et myéloïde monocyttaire, se rapprochant de l'une ou de l'autre selon le cas.

Chez certaines espèces, elles se présentent comme de grandes cellules mononuclées plus lymphoblastiques que monocytaires contenant de gros granules. Elles sont alors appelées cellules LGL ou Large Granular Lymphocyte (figure 25).

Les cellules NK sont capables de tuer les cellules cibles anormales sans immunisation préalable. En effet, elles possèdent une activité cytolytique envers les cellules tumorales, les cellules indifférenciées et les cellules infectées par les virus ou infestées par des parasites

Figure 25 : Une cellule NK au microscope électronique (d'après Tizard, 2000)

64



intra-cellulaires. Cette activité peut être accrue sous l'action d'interférons ou inhibée par des cellules comme les macrophages et les LT supresseurs.

La reconnaissance des cellules cibles se fait grâce à des éléments membranaires particuliers reconnus par des récepteurs spécifiques des cellules NK.

b. Les monocytes et les granulocytes neutrophiles

L'activité cytotoxique spontanée de ces cellules par induction d'un stress oxydatif sur la cellule cible a été montrée sur des cellules tumorales en culture. Cependant l'importance de cette fonction varie plus ou moins selon les espèces et est sous le contrôle de facteurs libérés par les LT auxiliaires (comme les lymphokines ou les interférons - γ).

c. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC

Lorsque les cellules cibles sont recouvertes d'anticorps, les cellules cytotoxiques les reconnaissent plus facilement car elles possèdent des récepteurs au fragment Fc des Ig appelés RFc.

B! LES DEFENSES DE TYPE HUMORAL

Les liquides organiques (sang, lymph, sécrétions et sérosités) participent au processus de défense grâce à des facteurs hydrosolubles antibactériens ou antiviraux de type anticorps, complément, bactéricidines, cytokines (interférons) et protéines inflammatoires (Protéines C réactives).

Les anticorps naturels existent dans le sérum d'individus normaux en dehors de toute immunisation spécifique d'origine infectieuse ou virale. On distingue les anticorps colostraux transmis par la mère et les anticorps naturels ultérieurement produits par l'individu avec une concentration maximale à la fin de la croissance. La synthèse de ces derniers résulte de la résorption intestinale d'antigènes de la flore bactérienne normale ou des aliments ingérés d'origine végétale généralement. Ces anticorps sont des Ig M produits par les LB. Ils ont un fort pouvoir d'agglutination des bactéries et jouent un rôle très bénéfique lorsque les bactéries pathogènes sont antigéniquement très proches des bactéries saprophytes.

Les bactéricidines sont des facteurs retrouvés dans le sérum normal qui exercent une activité bactéricide vis-à-vis de certaines bactéries. Les 2 principales sont

la lysozyme: c'est une protéine basique possédant une fonction enzymatique mucolytique pour un mucopolypeptide basal de la paroi bactérienne, la muréine. Elle est présente dans les larmes, les sécrétions nasales et le colostrum et provient de la dégranulation des granulocytes neutrophiles et des macrophages pulmonaires. Son action est beaucoup plus efficace sur les bactéries saprophytes que sur les bactéries réellement pathogènes.

65

Les β -lysines plasmatiques : elles sont libérées lors de l'agrégation des plaquettes sanguines ou de la dégranulation des leucocytes. Elles sont aussi retrouvées dans les larmes et la salive.

Les interférons sont des glycoprotéines synthétisées par toutes les cellules de l'organisme mais dont les gènes codants sont réprimés en temps normal. Dans certaines conditions, par exemple lors d'une infection virale, leurs expressions sont activées. C'est le cas des IFN α (ou de type 1) sécrétés par toutes les cellules de l'organisme sous l'influence activatrice d'acides nucléiques exogènes de virus, bactéries ou parasites intra cellulaire. Ils se fixent aux cellules voisines et ainsi bloquer l'infection virale de façon passagère. Les interférons de type 2 ou 3 sont produits par les LT auxiliaires et

interviennent dans les interactions entre réponse immunitaire spécifique et non spécifique.

La protéine C réactive est une protéine plasmatique qui possède la propriété de se lier à différents ligands exogènes présents sur de nombreuses bactéries, champignons et parasites ou à des ligands endogènes comme les phospholipides membranaires. Après la liaison aux particules, la CRP peut provoquer une agglutination, une opsonisation ou une activation du complément. Elle engendre aussi l'apparition de cellules inflammatoires nécessaires à la réparation tissulaire. Sa synthèse étant très rapide, elle intervient de façon précoce dans la défense de l'organisme.

CI UNE DEFENSE D'ORDRE METABOLIQUE : LA FIEVRE

La fièvre résulte d'une modification du contrôle homéothermique : le seuil thermique alertant est relevé ce qui provoque une hyperthermie caractéristique.

Les principaux pyrogènes sont les lipopolysaccharides des bactéries Gram . et certaines cytokines (IL-1, IL-6, TNF).

L'hyperthermie provoque l'apparition d'un milieu défavorable pour certains microorganismes d'une part et l'augmentation du métabolisme cellulaire d'autre part. Cette dernière conséquence provoque une glycolyse anaérobie et donc une acidose métabolique et une production accrue des radicaux oxygénés (induction d'un stress oxydatif) défavorables au développement d'agents infectieux.

Les GN et les macrophages éliminent partiellement ou totalement l'antigène exogène. Dans le 1er cas il peut soit être libéré dans le milieu extra-cellulaire et amplifier la réponse inflammatoire, soit être remodelé (rôle de CPA) pour être présenté avec une molécule de classe II du CMH aux cellules de l'immunité spécifique, les lymphocytes. Un lien est donc établi entre l'immunité non spécifique et l'immunité spécifique

66

IV LA REPOSE IMMUNITAIRE SPECIFIQUE

Dès son premier contact avec l'organisme, l'antigène est reconnu par les cellules du système immunitaire. Ceci entraîne, selon les cas, une réponse dirigée contre cet antigène ou une tolérance. La réponse immunitaire spécifique se manifeste sous la forme d'une réaction à médiation cellulaire ou par la production d'anticorps. Que l'immunité se tourne vers l'une ou l'autre modalité dépend de la façon dont l'antigène est présenté aux lymphocytes, même si dans de nombreux cas les réactions sont mixtes c'est-à-dire à la fois humorale et cellulaire.

A! LES ANTIGENES ET LEUR PRESENTATION

1°) Antigénicité et immunogénicité

L'antigénicité est l'aptitude d'un antigène (Ag) à contracter une liaison spécifique avec un anticorps (Ac) ou un récepteur impliqué dans la réponse immunitaire.

L'immunogénicité est la capacité à stimuler la réponse immunitaire.

2°) Présentation de l'antigène

La présentation de l'antigène joue un rôle central dans le déclenchement et le maintien de la réponse immunitaire. Elle met en jeu des cellules présentatrices de l'antigène de natures diverses et implique un apprêtement de l'antigène pour que celui-ci soit reconnu par les LT. Des molécules de co-stimulation (molécules du CMH et marqueurs membranaires CD4 et CD8) contribuent aussi à l'activation et au contrôle des LT.

Un large éventail de cellules peut présenter un antigène mais le type de réponse immunitaire qui entrera en jeu dépendra de la façon dont l'antigène sera traité et de l'endroit où se déroulera le processus.

Les cellules T reconnaissent seulement des fragments peptidiques liés aux molécules de classe I ou II du CMH. Ces morceaux de peptides sont issus de l'apprêtement de l'antigène par la CPA après sa reconnaissance spécifique et sa phagocytose par les monocytes ou les cellules B.

Les molécules de classe I du CMH lient les peptides provenant de la dégradation de protéines présentes à l'intérieur de la cellule (antigène endogène). Ce type d'apprêtement antigénique est effectué d'abord par les protéosomes qui clivent les protéines puis par les transporteurs qui

transfèrent les fragments dans le réticulum endoplasmique.

Les antigènes exogènes sont captés par phagocytose ou pinocytose puis dégradés par les CPA. Les molécules de classe II du CMH lient les peptides provenant de la dégradation de protéines.

De façon générale, les complexes antigène/CMHI interagissent avec les LT CD8 ou cytotoxiques et les complexes antigène/CMHII avec les LT CD4 ou helpers.

67

B! LA REPOSE CELLULAIRE

Ce terme a été utilisé pour décrire des réactions locales dues à des agents intra-cellulaires faisant intervenir des lymphocytes et des cellules phagocytaires plutôt que des anticorps, même s'il est difficile en conditions réelles de séparer la réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire de celle à médiation humorale.

La réponse à médiation cellulaire est induite par la présentation de l'antigène remanié par les CPA aux LTh. La stimulation des LTh peut conduire à une stimulation des LB (cf infra) et à une stimulation des autres types cellulaires (granulocytes, macrophages, cellules NK, LT cytotoxiques et LT suppresseurs) (figure 26).

Il faut distinguer les cellules T auxiliaires ou helpers (LTaux ou LTh) qui contrôlent et régulent le développement des réponses immunitaires et des cellules T cytotoxiques qui sont des cellules effectrices jouant un rôle important dans les réactions immunitaires vis-à-vis des pathogènes intracellulaires. Les différences fonctionnelles entre les sous-populations de cellules T sont donc en général reflétées par la façon dont elles reconnaissent le complexe antigène / molécule du CMH. Ainsi les LT cytotoxiques reconnaissent le complexe antigène + molécule de classe I du CMH exprimé à la surface de l'ensemble des cellules nucléées alors que les LT auxiliaires reconnaissent le complexe antigène + molécule de classe II du CMH exprimés essentiellement par les CPA et quelques LB.

Le mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire met en jeu les LT cytotoxiques mais aussi d'autres cellules de la lignée myéloïde : les cellules Natural Killer (NK).

68

Selon la nature de la cellule effectrice on distingue 4 types d'interaction ligand-récepteur capables de stimuler les cellules (figure 27)

- .une interaction spécifique entre la molécule de classe I du CMH de la cellule cible associée l'antigène avec les LT cytotoxiques,
- .une interaction spécifique entre le déterminant des cellules NK porté par la cellule cible et les cellules NK,
- .une interaction entre le récepteur du fragment Fc des Ig G porté par la cellule cytotoxique killer (K) et les antigènes membranaires de la cellule cible complexés aux Ig G dans le cas des mécanismes ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) ; en effet, selon certains auteurs, les monocytes et les polynucléaires neutrophiles peuvent aussi détruire des cellules tumorales recouvertes d'anticorps et dans ce système, les anticorps efficaces semblent appartenir aux classes d'anticorps anaphylactiques, ce qui laisse penser que les mastocytes jouent un rôle important,
- .et enfin une interaction indirecte entre des glycoprotéines de surface des 2 types de cellules.

antigène

r

A

anticorps

8

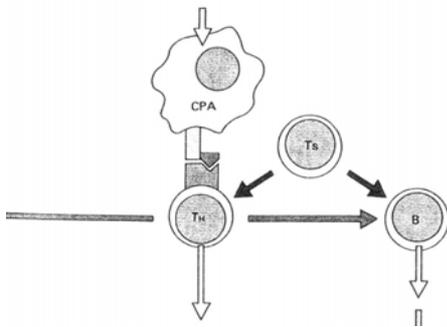
C

A

[tokuie9]

Figure 26: Schéma général des réactions immunitaires à médiation cellulaire (d'après Roitt et al., 1994)

69



cellules effectrices

Il existe 2 grands mécanismes possibles d'induction de la cytotoxicité vis-à-vis de la cellule cible aboutissant normalement à la mort de cette dernière.

La création de pores membranaires dans la cellule cible grâce à la polymérisation Ca^{2+} dépendante dans le secteur extracellulaire des monomères perforines excrétés par la cellule cytotoxique. Il en résulte une entrée massive d'eau dans la cellule cible induisant une mort cellulaire de type nécrose. Ce type de mécanisme est particulièrement performant si de nombreux pores sont formés (schéma 1 figure 28).

L'induction de lésions cellulaires dans la cellule cible est le 2^{ème} mécanisme. Il résulte de l'introduction directe d'enzymes protéasiques excrétées directement par les cellules cytotoxiques (schéma 2 figure 28) ou de la création d'une stimulation membranaire apoptogène (mécanismes de transduction membranaire induits par TNF et IFN) entraînant des lésions cellulaires caractéristiques de l'apoptose (schéma 3 figure 28).

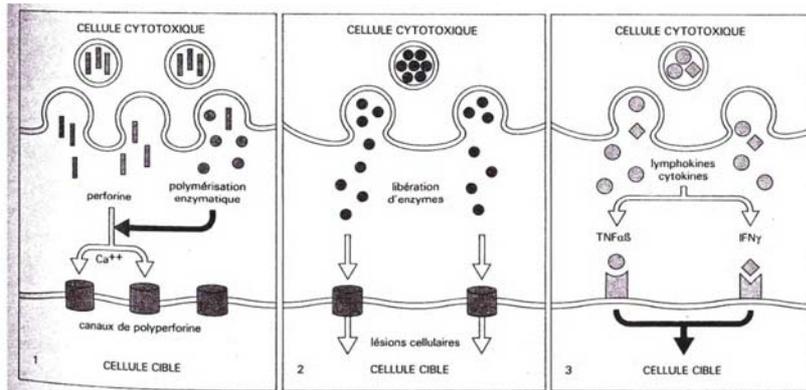
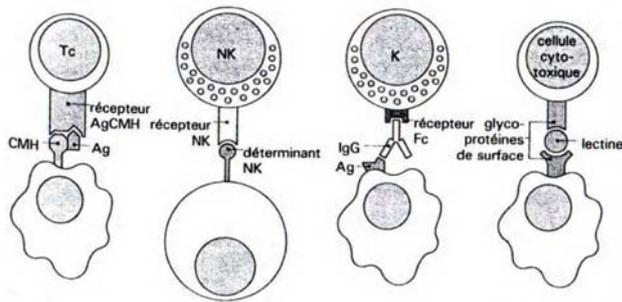
3 4 (expérimentale)

cellules cibles

Figure 27: Cytotoxicité à médiation cellulaire (d'après Roitt et al., 1998)

Figure 28 : 3 mécanismes de cytotoxicité (d'après Roitt et al., 1994)

70



CI LA REPOSE HUMORALE

Les cellules accessoires présentatrices de l'antigène impliquées dans le déterminisme d'une réponse immunitaire à médiation humorale sont les monocytes ou macrophages, des cellules dendritiques et des cellules de Langerhans (cf supra).

Les LB ainsi que toutes les cellules portant à leur surface des antigènes associés avec des molécules de classe II du CMH peuvent présenter l'antigène aux LT auxiliaires.

Chez l'adulte, il existe une population majoritaire de LB circulants. La plupart de ces cellules portent des Ig de membrane qui sont généralement des Ig M ou D. Ces cellules possèdent aussi des récepteurs spécifiques appelés RFc aux Ig G et Ig E, des récepteurs au composant C3 du complément et aux molécules de classe I ou II du CMH.

La partie variable des Ig restera pratiquement la même durant la maturation du LB et de ses descendants et le signal spécifique d'activation des LB est donné par la réticulation de plusieurs Ig de membrane.

Le 1^{er} stade de l'activation d'un LB c'est-à-dire le passage d'une phase G₀ à une phase G₁ du cycle cellulaire est induit soit par un antigène intact ou T indépendant (par exemple un complexe immunitaire) (figure 30) soit par un antigène partiellement dégradé et présenté par une cellule présentatrice de l'antigène avec une molécule de classe II du CMH (figure 29).

Dans le cas d'une stimulation par un antigène T indépendant, il semble que le rôle des CPA est limité même si certaines cellules accessoires ont un effet non négligeable la réponse immunitaire vis-à-vis de cet antigène par le biais de la production de cytokines (IL-1 et IL-6). Le 2^{ème} stade de l'activation correspond à l'initiation de la synthèse de l'ADN du LB qui normalement va se diviser. Le dernier stade est celui de la différenciation en plasmocyte.

Lors d'une stimulation par des antigènes T dépendants, les LB sont activés par l'antigène lui-même mais ils ne continuent leur différenciation et leur prolifération qu'à l'aide de facteurs libérés par les CPA, les LT auxiliaires ou les LT activés (figure 29).

ACTIVATION DIVISION

DIFFÉRENCIATION

Figure 29 : Les étapes de l'activation et du développement des cellules B (d'après Roitt et al., 1994)

71

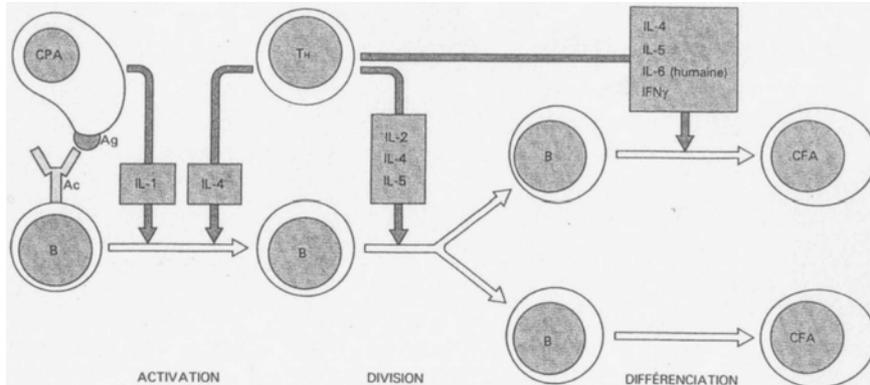


Figure 30 : Activation des cellules B par des antigènes T-indépendants (d'après Roitt et al., 1994)

Les LB activés se transforment en lymphoblastes B puis en plasmocytes. Leur morphologie change: ils acquièrent un cytoplasme abondant avec un noyau excentré. Le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi se développent abondamment. Ces cellules se mettent à synthétiser des molécules d'anticorps toutes identiques qui sont ensuite excrétées et perdent ensuite leur capacité à produire des anticorps de membrane. La $\frac{1}{2}$ vie de ces cellules est courte (de l'ordre de 2 à 3 jours). Un plasmocyte ne produit donc qu'une seule classe d'anticorps. Avant l'activation la cellule B est porteuse d'Ig M ou d'Ig D. Suite à l'activation, d'autres classes d'Ig aux fonctions effectrices sont produites grâce à une commutation isotypique qui consiste en un changement ne concernant que la chaîne lourde des Ig. Il faut souligner l'importance des LT dans la mise en place de ce mécanisme. En effet les Ig M dominant lors d'une réponse vis-à-vis d'un antigène T indépendant alors que la classe d'Ig est variable pour un antigène T dépendant.

Les LB mémoires sont responsables d'une meilleure qualité de la réaction immunitaire après une 2^{ème} introduction de l'antigène. Ces cellules sont issues d'une différenciation spécifique après la reconnaissance d'un déterminant antigénique par les sites paratopiques de l'Ig de surface. Au lieu de se différencier en plasmocyte, le LB retourne en phase G₀ du cycle cellulaire et présente des Ig D ou des Ig M de membrane.

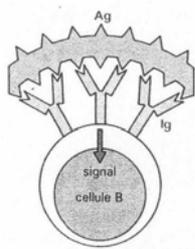
La mémoire immunologique semble être portée par les LB mémoires et les LT mémoires pour les antigènes T dépendants et uniquement par les LB mémoires pour les antigènes T indépendants. Les LB mémoires possèdent des Ig de membrane de l'isotype dans lequel ils ont été commutés (c'est-à-dire Ig A, Ig G et Ig E) contrairement aux LB naïfs qui possèdent des Ig M ou D).

À l'issue d'une 1^{ère} rencontre avec l'antigène, la réponse humorale obtenue (dite primaire) est caractérisée par une production accrue et temporaire d'Ig M (au 7^{ème} jour) puis d'Ig G (au 10^{ème} jour). Les concentrations en Ig redeviennent normales au 21^{ème} jour (figure). En revanche, lors d'une 2^{ème} rencontre ultérieure avec le même antigène, la réponse humorale est différente (réponse secondaire). Elle se distingue par (figure 31):

- une réponse plus rapide (la phase de latence est réduite à **2-3** jours), prolongée et une décroissance plus lente,
- des titres en anticorps beaucoup plus élevés (10 fois le titre primaire) et essentiellement de classe G (les anticorps de la réponse primaire sont

72

| | | |
|---------------------------|--|-------------------|
| 1. pontage des récepteurs | | 2. effet mitogène |
| | | Ag |
| | | récepteur |
| g | | miogénique |



essentiellement des 1g M tandis que la réponse secondaire est essentiellement constituée d'Ig G), et l'affinité des anticorps est plus forte lors de réponse secondaire.

La maturation de l'affinité dépend d'un processus de sélection.

D'abord faible, l'affinité des anticorps vis-à-vis d'un antigène T dépendant va augmenter avec le temps. En effet la quantité d'antigène devenant restreinte, les clones possédant la meilleure affinité vont être sélectionnés; on parle alors d'avantage sélectif. En effet, une cellule avec une forte affinité reste plus longtemps sur l'antigène et reçoit de ce fait plus de stimuli.

Figure 31 : Réponses humorales primaire et secondaire (d'après Roitt et al., 1979)

Conclusion de la 1ère partie

Lors d'un contact avec un pathogène, l'organisme se défend en mettant en place une réaction immunitaire qui est composée de 2 phases essentielles : la reconnaissance de l'antigène et le déclenchement des réactions destinées à l'éliminer. Elles mettent en jeu les acteurs de l'immunité (ou cellules de l'immunité) et leurs produits dont les rôles ont été décrits dans cette 1 partie. Parfois la réponse immune n'est pas efficace et l'organisme est alors dans un état de déficit immunitaire. Les raisons sont multiples et dans ce travail nous distinguons

les immunodéficiences primaires (congénitales) : les acteurs de la réponse immunitaire sont anormaux dès la naissance (granulocytes, monocytes et thymocytes) et montrent des fonctions immunitaires défaillantes,

les immunodéficiences secondaires (acquises) : les acteurs de la réponse immunitaire sont originellement aptes à fonctionner et à produire une réaction immune efficace (ce qui a souvent déjà été fait) mais ils subissent les conséquences de conditions particulières (telles que l'administration de médicaments, les endocrinopathies, la vieillesse ou la malnutrition) les empêchant de fonctionner correctement.

Dans le 1 cas le développement des cellules est souvent mis en cause alors que dans le 2ème cas des « situations » primaires produisent un déficit immunitaire secondaire.

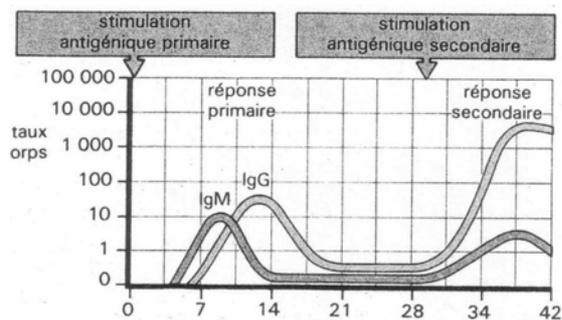
100

10 000

**taux
d'anticorps 1 000**

jours

73



74

2ème partie : LES IMMUNODEFICIENCES PRIMAIRES

Les immunodéficiences primaires regroupent les déficits congénitaux ou héréditaires du système immunitaire qui ont une base génétique démontrée ou suspectée (Perryman, 1979).

A la différence des êtres humains, les animaux n'ont pas beaucoup été étudiés lors d'immunodéficiences primaires du fait de la lourdeur des soins médicaux et de leur coût. Néanmoins, en se basant sur les maladies étudiées chez l'homme comme l'immunodéficiences combinée sévère ou encore les déficits sélectifs en immunoglobulines, il est clair que les même types de déficits immunitaires primaires peuvent exister chez les animaux domestiques même s'ils sont moins fréquemment décrits. De plus, les races félines étant moins nombreuses que les races canines et les éleveurs félines étant moins bien organisés, il est normal que les immunodéficiences primaires soient moins étudiées chez les chats. Il est aussi reconnu que la composition génétique de certaines races varie géographiquement et que les désordres génétiques apparaissant dans une région donnée pour une race donnée pourraient ne pas apparaître en d'autres lieux.

Les immunodéficiences primaires peuvent être grossièrement classées en 2 groupes : d'une part les déficits de la réponse immunitaire non spécifique et d'autre part les déficits propres au système immunitaire.

Dans le 1 cas, les désordres touchent les défenses physiques et chimiques, les phagocytes, et les cellules Natural Killer, le complément et d'autres protéines plasmatiques. Je cite pour exemple le syndrome de Chédiak-Higashi (qui touche plusieurs types cellulaires dont les cellules phagocytaires). Dans le 2ème cas, une mauvaise réponse immunitaire à médiation cellulaire ou humorale est impliquée. Certains signes cliniques et certaines données épidémiologiques peuvent faire suspecter une immunodéficiences primaire (Guilford, 1987):

- . il s'agit d'animaux jeunes non privés de colostrum présentant des infections récurrentes et prolongées qui répondent faiblement aux traitements,
- . les portées touchées présentent des liens de parenté,
- . les animaux sont touchés par des infections sévères causées par des micro-organismes normalement peu pathogènes,
- . certains animaux déclarent une maladie après une vaccination par un agent vivant atténué,
- . les animaux affectés n'arrivent pas à générer une réponse immunitaire adéquate malgré une vaccination préalable.

La plupart de ces caractéristiques cliniques existent aussi lors d'immunodéficiences secondaires. La différence se fait surtout d'un point de vue épidémiologique (c'est-à-dire le

75

nombre d'animaux touchés au sein d'une même famille et l'âge des individus atteints d'infections opportunistes).

Dans cette 2ème partie nous traiterons dans l'ordre

- .le syndrome de Chédiak-Higashi,
- .l'anomalie de Pelger-Hut,
- .l'hypotrichose congénitale,
- .l'anomalie héréditaire de la granulation des neutrophiles,
- .la gangliosidose GM1,
- .la mucopolysaccharidose de type IV ou syndrome de Marotiaux-Lamy.

I LE SYNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

A! DEFINITION

Le syndrome de Chédiak-Higashi (ou SCH) est une maladie congénitale à transmission autosomale récessive (Kramer et al., 1975 et Prieur, 1981) existant chez de nombreuses espèces animales notamment le chat et plus particulièrement les chats de race Persan possédant un pelage de couleur Blue Smoke.

Ce syndrome a également été décrit chez l'homme, le vison, la vache, la souris et l'épaulard (Kramer et al., 1977, Prieur et al., 1978, Prieur et al., 1981).

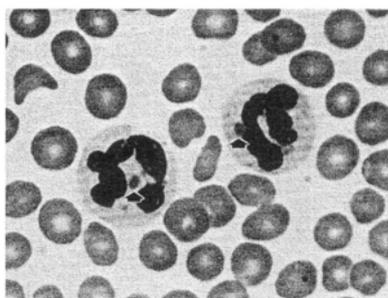
Le SCH est caractérisé par la présence d'une part de granules intracytoplasmiques géants dans plusieurs types cellulaires (dont les granulocytes neutrophiles et d'autres types de cellules phagocytaires) (figure 32) et d'autre part de grains de mélanine élargis dans les poils lors de leur observation au microscope électronique (Blume et al., 1968, Guilford, 1987, Kramer et al., 1977, Smith et al., 1983 et Tizard, 2000).

j

Figure 32 : Lysosomes géants dans le cytoplasme de neutrophiles d'un chat atteint de la maladie de Chédiak Higashi (d'après Latimer et al., 1994)

← (J

76



B! PATHOGENIE

Bien que les causes moléculaires soient inexplicées, la présence de granules élargis est accompagnée d'autres anomalies de la fonction immunitaire. Ces

dernières concernent

.la fonction microtubulaire intracellulaire et la fluidité des membranes cellulaires est anormale (d'où une fusion retardée entre les phagosomes et les lysosomes et une bactéricidie intracellulaire retardée) (Clawson et al., 1979, Padgett, 1967, Renshaw et al., 1974 et Root et al., 1972),

.la réponse chimiotactique des cellules phagocytaires est limitée en raison d'une diminution de leur motilité : il s'ensuit une accumulation moins importante de ces cellules aux sites d'invasions des micro-organismes (Brickman et al., 1984). *In vitro* la baisse de motilité des monocytes et des neutrophiles est mise en évidence par une migration défectueuse à travers des filtres membranaires et sur agarose (Colgan et al., 1992),

.l'homéostasie des nucléotides cycliques est altérée et la synthèse des protéines est alors touchée ; l'apparition de protéines bactéricides défectueuses (en nombre ou en qualité) expliquerait le retard consécutif de la mort des bactéries ingérées lors de la phagocytose (Haliotis et al., 1980, et Padgett 1967),

.les populations de différents types cellulaires (neutropénie et thrombopénie) et les cellules Natural Killer sont diminuées : il en résulte une sensibilité accrue aux tumeurs et à certains virus (Prieur et al., 1987 et Tizard, 2000),

Ces multiples déficits fonctionnels engendrent une altération de la fonction phagocytaire et antibactérienne.

C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES

De façon générale il s'agit de chats de race Persan possédant un pelage de couleur dite Blue Smoke (même si elle est un peu plus claire selon certains auteurs) et présentant une sensibilité accrue aux infections opportunistes.

Les principales manifestations cliniques sont d'ordre oculaire. Les différents auteurs (Collier et al., 1979 et Prieur et al., 1979) notent

.une photophobie (l'animal ferme souvent les yeux et les détourne de la lumière),

.une pigmentation anormale des iris due à la présence de granules anormaux de mélanine (ces derniers sont plus clairs et à la place de la couleur or ou cuivre, les iris sont ombrés de vert ou de jaune clair ou d'un mélange des deux),

.la présence d'une cataracte congénitale apparaissant chez des individus jeunes et limitant sévèrement la vision (l'explication de ce phénomène réside dans le fait que les granules leucocytaires plus fragiles se rompent spontanément et causent des dommages tissulaires notamment sur le cristallin),

77

.un fond de l'oeil anormal (une région apparemment dépigmentée avec une vascularisation choroïdale très visible est observée et le réfléchissement de la lumière apparaît de couleur rouge et non jaune vert).

En outre, on observe aussi des signes hématologiques. L'animal présente une tendance au saignement illustrée par un temps de saignement prolongé même après une chirurgie mineure et par la présence d'hématomes sous cutanés aux points d'injections (Prieur et al., 1979). Bien que les valeurs des temps de saignement de ces animaux soient supérieures aux valeurs usuelles (Schalm, 1975), les autres paramètres d'exploration de l'hémostase (c'est-à-dire les temps de coagulation et le comptage des plaquettes) restent normaux, suggérant un défaut fonctionnel des plaquettes (Meyers, 1979 et Meyers, 1981).

L'étude des frottis sanguins des animaux après coloration au Giemsa ou au Wright montre principalement des granulocytes neutrophiles avec des granules éosinophiles de taille variable pouvant atteindre 2 im (figure 32)

Néanmoins ces différents signes sont plus ou moins constants (Prieur et al., 1979) car

.il existe une grande variation de la couleur des pelages et des iris,

.les chats atteints du SCH ne présentent pas forcément de cataracte.

De plus, certains symptômes peuvent être délicats à mettre en évidence. C'est ainsi que les chats ayant des caractères himalayens et siamois possèdent un fundus oculaire dépigmenté et présentent aussi un reflet rouge du fond de l'oeil. Lors de l'examen du frottis sanguin on peut confondre les granules intra-

cytoplasmiques avec des corps de Döhle (corps basophiles présent dans les leucocytes et observés lors d'anomalies congénitales mégacaryocytaires) ou des granules toxiques ; la différenciation se fait par une coloration à la peroxydase.

Enfin la tendance au saignement peut être multifactorielle.

D! LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE (Prieur et al., 1979)

La démarche diagnostique est assurée par la mise en évidence, dans l'ordre suivant

- . des signes oculaires et de la coloration du pelage,
- . des grains volumineux de mélanine dans les poils (figures 33 a et 33 b) à l'examen microscopique,
- . des granules éosinophiliques élargis dans les macrophages et les neutrophiles ainsi que la présence d'une neutropénie,
- . d'un terrain génétique révélé par l'analyse de la généalogie (augmentation de la consanguinité).

78

Figure 33 a : Echantillon de poil d'un chat atteint de la maladie de Chédiak Higashi : présence de granules de mélanines plus larges en périphérie (d'après Prieur et al., 1979)

Figure 33 b : Echantillon de poil d'un chat sain : présence de grain de mélanine de taille normale en périphérie (d'après Prieur et al., 1979)

II L'ANOMALIE DE PELGER-HUET

A! DEFINITION

Décrite sous le nom d'anomalie héréditaire granulocytaire bénigne en 1928 par Pelger, l'anomalie de Pelger-Hut est une maladie héréditaire à transmission simple autosomale dominante (Bowles et al., 1979, Guilford, 1987, Latimer et al., 1985 et Tvedten, 1983). Elle est caractérisée par une hyposegmentation des noyaux des granulocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles (ces derniers restent ronds ou ovales ou en forme de haricot) (figure 34) malgré une taille cellulaire normale et un contenu cytoplasmique mature et/ou des monocytes présentant des pseudopodes inapparents.

Elle existe chez le chat et plus particulièrement dans la race Domestic Shorthair (Latimer et al., 1985 et Weber et al., 1981) ainsi que chez le chien (Bowles et al., 1979 et Feldman et al., 1976), l'homme et le lapin.

...

.

79

BI PATHOGENIE

L'APH est due à un défaut persistant de la morphogénèse nucléaire spécifiquement lié à certaines altérations de la synthèse de la chromatine et des nucléoprotéines. Elle touche les leucocytes et les mégacaryocytes confirmant ainsi la théorie d'une origine cellulaire commune de ces deux types de cellules ; l'anomalie de Pelger-Hut toucherait la cellule souche dans sa segmentation nucléaire ou dans son processus de lobulation. Par conséquent, les noyaux de ces cellules présentent une condensation plus marquée de la chromatine nucléaire ainsi qu'une diminution de l'intensité de la lobulation (Aznar et al., 1981 et Weber et al., 1981).

Les granulocytes ressemblent alors à des blastes par la forme de leurs noyaux avec cependant une chromatine plus dense (donc mature) et un cytoplasme mature (Feldman, 1979).

Selon l'étude de Latimer K. S. et al. (1985) on peut observer:

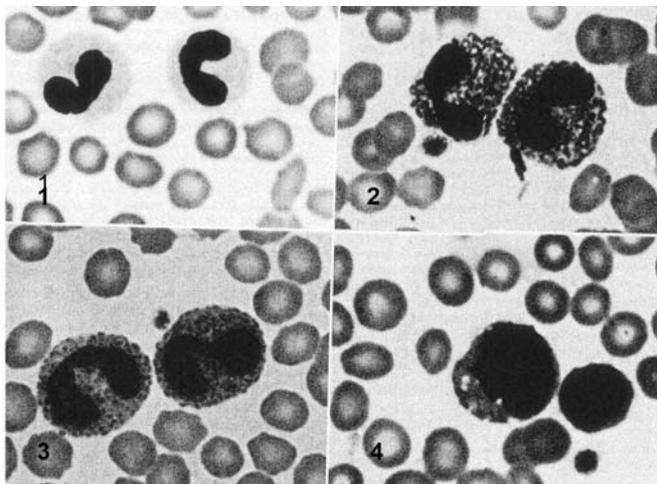
- . un noyau incurvé le plus fréquemment chez les GN (figure 35 a),

- .deux lobes nucléaires arrondis connectés par un filament (forme dite de pince-nez ou de cacahouète si le filament reste gros) occasionnellement chez les GE et les GB (figure 35 b et 35 c),
- .un noyau ovale bosselé chez le GE (figure 35 d),
- .des granules intracytoplasmiques beige gris dans les GB,

r

Figure 34 : Granulocytes de chat atteints de la maladie de Pelger Hut. 1 : GN avec une hyposegmentation nucléaire et une chromatine mature dense. 2 : GE avec des granules éosinophiles, une hyposegmentation nucléaire et une chromatine mature dense. 3 : GB avec une hyposegmentation nucléaire moins importante. 4 : Monocyte avec des pseudopodes inapparents (d'après Latimer et al., 1985)

80



.et des monocytes ronds avec des pseudopodes inapparents.

Les plaquettes, les globules rouges et les lymphocytes apparaissent normaux.

J

O

Figure 35 a : Noyau incurvé d'un GN sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger HuL!t (d'après Weber et al., 1981)

J

Figure 35 b : Noyau de la forme d'une cacahouète d'un GN sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger HuL!t (d'après Weber et al., 1981)

d

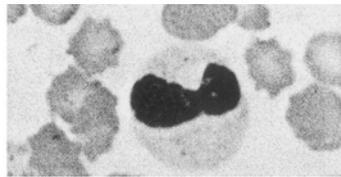
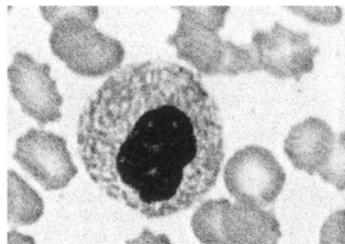
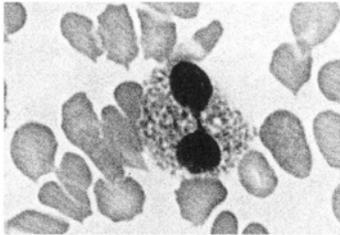
aM :a

Figure 35 d : Noyau complètement rond GE sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger
HuL!t(d'après Weber et al., 1981)

t

Figure 35 c : Noyau en forme de pince nez d'un GE sur le frottis d'un chat atteint de l'anomalie de Pelger
HuL!t(d'après Weber et al., 1981)

81



Ainsi, en comparaison avec les leucocytes des chats sains, les noyaux des granulocytes des chats malades sont significativement hyposegmentés malgré un comptage cellulaire normal. Cette diminution de la segmentation est moins importante chez les animaux hétérozygotes qui présentent le plus souvent des noyaux bilobés (par rapport aux animaux homozygotes) (Latimer et al., 1988).

Macroscopiquement, cette anomalie a peu d'effet sur la santé des animaux atteints. Cependant, les granulocytes des chats malades ont une capacité limitée de migration car leurs noyaux sont plus rigides et la réponse immunitaire médiée par les LB semble moins importante (Bowles et al., 1979 et Park et al., 1977). En effet certaines études de la transformation blastique et de l'immunisation par des globules rouges de mouton chez des

chiens de race Fox-hound suggèrent la présence d'un ou de plusieurs facteurs sériques entravant la réactivité des LB.

Les différents phénomènes engendrés par cette anomalie expliquent la plus faible proportion de nouveaux-nés sevrés chez les animaux malades (comparés aux animaux sains) soit 63% versus 81% (Bowles et al., 1979), ce qui illustre une déficience du système immunitaire.

C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Généralement le chat hétérozygote est cliniquement normal (Latimer et al., 1985, Latimer et al., 1988, Latimer et al., 1994 et Weber et al., 1981).

L'APH se découvre «par hasard» lors d'examen hématologiques après une consultation pour un motif quelconque. Ainsi le frottis sanguin révèle tout d'abord un nombre supérieur de granuloblastes et de granulocytes éosinophiles malgré un comptage cellulaire normal. Puis, lors d'une observation plus attentive des ces cellules, les cytoplasmes et noyaux apparaissent matures.

Une étude de LATIMER K.S. et al. (1988) sur une portée issue de parents tous les deux hétérozygotes (frère et soeur) montre la présence de mort-nés homozygotes présentant une hyposegmentation plus marquée ainsi qu'une chondrodysplasie à l'origine d'un squelette de forme arrondie (l'auteur note des anomalies vertébrales et des membres raccourcis avec une déviation médiale), une face aplatie et une langue protubérante (figure 36).

Ces défauts de formation du squelette semblent cependant être d'avantage dus à la consanguinité plutôt qu'à la maladie elle-même.

82

D! DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Trois caractéristiques concomitantes sont nécessaires pour diagnostiquer l'APH

- 1- une hyposegmentation persistante des granulocytes à l'examen du frottis sanguin avec une chromatine et un cytoplasme tous les deux matures,
- 2- l'exclusion des maladies infectieuses, néoplasiques ou d'une cause toxique,
- 3- et la présence d'un antécédent héréditaire: plus précisément, au moins un des deux parents doit être hétérozygote voire homozygote.

On peut souvent confondre l'APH avec une autre maladie appelée la pseudo-anomalie de Pelger-Hut (Carper et al., 1965). Cette dernière présente les mêmes caractéristiques mais de façon transitoire. Elle est observée en même temps que diverses maladies dont la leucémie granulocytaire, la métaplasie myéloïde, l'agranulocytose ou les réactions secondaires aux métastases de la moelle osseuse.

La différenciation morphologique étant impossible, la distinction est basée sur la persistance ou non de l'anomalie.

Figure 36: Chaton homozygote pour l'anomalie de Pelger Hut à gauche avec un crâne arrondi et un corps plus court par comparaison avec un chaton hétérozygote à droite (d'après Latimer et al., 1988)

83



III HYPOTRICHOSE CONGENITALE ET APLASIE DU THYMUS

A! DEFINITION

L'hypotrichose congénitale est une maladie héréditaire décrite pour la 1^{ère} fois en 1968 (Pantelouris, 1968) dont la transmission est autosomale récessive (Casal et al., 1994 et Tizard, 2000). Elle touche les chats (en particulier la race Birman) ainsi que les souris, les rats, les cobayes, les vaches et les humains (Festing et al., 1978, Leroy et al., 1983 et Reed et al., 1979).

Comme son nom l'indique, les animaux atteints naissent sans poils et sans thymus (anomalie visible uniquement lors de l'examen nécropsique) (Casal et al., 1994 et Hendy-Ibbs, 1984) (figure 37).

B! PATHOGENIE

La double présence de l'hypotrichose et de l'aplasie thymique (les deux principales caractéristiques) met en évidence un défaut de développement de l'ectoderme et un défaut de l'endoderme.

Les anomalies de développement de l'ectoderme peuvent être consécutifs à un trouble survenant durant le 1^{er} tiers de la gestation (Michel, 1977). Il s'ensuit alors un développement anormal de l'ectoderme et de ses annexes (les poils par exemple). Si le trouble a lieu pendant le dernier tiers de la gestation, seul le développement des annexes ectodermiques est touché (on note alors seulement une absence de poils).

Le dernier évènement semble être d'avantage en accord avec les descriptions macroscopiques de l'anomalie.

/

Figure 37: Chatte de race Birman avec sa portée de 4 chatons dépourvus de poils (d'après Casai et al., 1994)



Chez la plupart des animaux le thymus résulte de la fusion des poches pharyngées 3 et 4 qui sont entourées d'ectoderme. Durant le développement embryonnaire, plusieurs cellules ectodermiques migrent dans l'endoderme pour former les corpuscules de Hassal. Donc l'absence de thymus montre l'existence d'une anomalie de l'ectoderme et de l'endoderme.

Du fait de l'agénésie thymique les individus malades possèdent des lymphocytes en nombre réduit dans les régions paracorticales des noeuds lymphatiques, de la rate et plaques de Peyer. Leurs immunités spécifiques à médiation humorale et à médiation cellulaire sont alors altérées ce qui les prédispose aux infections opportunistes.

CI PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

Elles sont surtout observées chez les nouveau-nés car l'espérance de vie de des animaux atteints est généralement très faible.

L'examen clinique des chaton montre (Casal et al., 1994)

- .une absence de poils sur environ tout le corps (sauf quelques poils sur la face et la queue),
- .une absence de vibrisses,
- .une peau grasseuse,
- .des squames et des croûtes sur la face (probablement liées au léchage par la mère),
- .des griffes normales,
- .et une conformation génitale externe normale.

A l'examen nécropsique, on note (Casal et al., 1994)

- .l'absence de thymus à l'emplacement physiologique,
- .la présence d'un mélange de tissu adipeux et de tissu conjonctif à la place du thymus,
- .une localisation et une taille des autres organes normales (dont la rate et les noeuds lymphatiques).

A l'histologie, plusieurs sections du site anatomique normal du thymus ne montrent aucun parenchyme thymique ni corpuscule de Hassal (Casal et al., 1994).

Les sections cutanées montrent

- .des follicules primaires en nombre plus faible en comparaison avec les sections de peau d'un chaton du même âge sain,

85

- .une hypoplasie des follicules présents qui restent en phase télogène,
- .une raréfaction des muscles arécteurs du poil,
- .des glandes sudoripares hypoplasiées et en quantité inférieure,
- .et des glandes sébacées normales.

Les sections des noeuds lymphatiques, des tissus lymphoïdes de la rate et des plaques de Peyer montrent des follicules germinaux en nombre réduits et une diminution sévère du nombre de lymphocytes dans les régions paracorticale (dépendante des LT).

L'immunité naturelle (illustrée par la peau et ses annexes) et l'immunité spécifique (illustrée par une aplasie thymique) sont toutes deux déficientes dans le cas présent.

Ces anomalies histologiques sont aussi retrouvées chez d'autres espèces (Festing et al., 1978, Gershwin et al., 1975, Leroy et al., 1983, Mjaaland et al., 1987, Pantelouris, 1968, Reed et al., 1979 et Schwinzer et al., 1989).

D! DIAGNOSTIC

Le diagnostic est posé grâce aux observations cliniques, nécropsiques et histologiques et à la mise en évidence d'un lien génétique lors de l'examen de la généalogie des individus atteints.

IV ANOMALIE HEREDITAIRE DE LA GRANULATION DES NEUTROPHILES

A! DEFINITION

L'anomalie héréditaire de la granulation des GN est décrite chez les chats de race Birman. Son mode de transmission est de type autosomal récessif

Les chats affectés possèdent des GN avec de fins granules éosinophiliques intracytoplasmiques (Hirsch et al., 1984) (figure 38).

86

'S
C

Figure 38 : GN d'un chat Birman atteint de l'anomalie héréditaire de la granulation des neutrophiles (d'après Latimer et Robertson, 1994).

B! PATHOGENIE

L'origine de la maladie reste inconnue.

Les GN des chats malades contiennent de fins granules intracytoplasmiques éosinophiliques semblables aux granules azurophiles des promyélocytes ou semblables aux GN matures de chats atteints par des maladies de stockage des mucopolysaccharides. Tous les autres leucocytes sont normaux en apparence et l'animal atteint ne présente aucune des modifications squelettiques ou cornéennes habituellement associées aux anomalies de stockage des mucopolysaccharides (Hirsch et al., 1984 et Latimer et al., 1994).

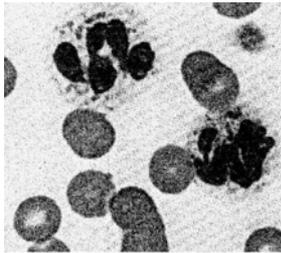
De plus, la différenciation avec cette maladie s'effectue grâce à la coloration au bleu de toluidine ou au bleu alcian. Les granules des GN des chats atteints de l'anomalie héréditaire des neutrophiles n'ont pas d'affinité pour ce colorant alors que ceux des chats atteints de mucopolysaccharidose deviennent pourpres.

L'activité bactéricide, la phagocytose et la fonction oxydative des GN ne sont pas altérées malgré la présence de granules lysosomiaux anormaux et des études complémentaires sont nécessaires pour une meilleure connaissance des conséquences de la présence de ces granules.

C! PRINCIPALES CARACTERISTIQUES ET DIAGNOSTIC

Les principales caractéristiques cliniques n'ont pas été décrites. Il semble qu'il n'y ait pas de répercussions directes. Cette anomalie est souvent découverte et diagnostiquée accidentellement lors de l'observation d'un frottis sanguin de l'animal malade venu consulter pour un motif quelconque.

87



V. LA GANGLIOSIDOSE GM1

A! DEFINITIONS

Les lipidoses sont des maladies héréditaires rares existant chez de nombreuses espèces. Elles sont classées en fonction du type de lipides stockés et de l'âge d'apparition des premiers signes cliniques. Les gangliosidoses représentent un sous groupe des lipidoses et sont caractérisés par un stockage anormal des gangliosides (ou sphingolipides glycosylés) dans le cerveau. Ces derniers sont considérés comme des constituants majeurs des membranes plasmiques de nombreux types de cellules chez les mammifères. Ils jouent aussi un rôle important dans la différenciation et la prolifération cellulaire (Zeller et al., 1992).

Svennerholm a donné les symboles GM1, GM2, GM6 aux 6 gangliosides retrouvés de façon normale dans le cerveau.

La gangliosidose la plus connue chez l'homme est la maladie de Tay-Sachs où l'on observe un excès de GM1 (Baker et al., 1979). La gangliosidose GM1 est aussi appelée gangliosidose généralisée car elle affecte non seulement le système nerveux mais aussi les autres organes. Elle a été décrite chez le chat (Blakemore, 1972, Cox et al., 1998 et Kuruhara et al., 1969).

La gangliosidose de type GM1 est une maladie métabolique héréditaire dont la transmission est autosomale récessive. Elle est caractérisée par une déficience héréditaire de l'activité des β -galactosidases lysosomiales. Par conséquent, les gangliosides riches en résidus galactosyles s'accumulent dans les lysosomes et les membranes plasmiques provoquant principalement une altération de la structure et de la fonction des neurones (O'Brien, 1989).

En plus des signes neurologiques, les chats atteints présentent une involution thymique prématurée et accélérée caractérisée par une diminution du nombre total de thymocytes et affectant principalement les sous populations CD4+ CD8+ (Cox et al., 1993 et Cox et al., 1998).

La gangliosidose GM2 a été décrite chez le chien (Bernheimer et al., 1970 et Mc Grath et al., 1968) et existe probablement chez le chat.

B! PATHOGENIE

Zhou et al. (1998), en étudiant les effets d'un ajout de gangliosides exogènes sur une culture primaire de thymocytes félines montrent que:

- .l'incorporation de gangliosides exogènes dans des membranes cellulaires de thymocytes félines produit des phénomènes apoptotiques de façon dose-dépendante,
- .l'expression de CD4 diminue abruptement après l'incorporation des gangliosides GM1 à la fois sur les thymocytes et sur les cellules des noeuds lymphatiques (même si l'apoptose n'est observée que sur les thymocytes),

88

.l'intensité de l'apoptose semble aussi être dépendante de l'âge puisque les cellules dérivant de chats de moins de 3 mois semblent être plus vulnérables que les cellules dérivant de chats de plus de 3 mois. Ce dernier point est sujet à controverse car une autre étude histologique sur des thymus de chats montre que l'involution semble plus marquée chez les animaux de plus de 210 jours et donc de plus de 7 mois (Cox et al., 1998).

L'apoptose accrue et anormale des thymocytes semble provoquer l'involution prématurée du thymus. Dans des conditions normales le processus d'apoptose est le mécanisme de nettoyage cellulaire des

cellules immunitaires lors de cytolysse provoquée ou de sélection des futurs lymphocytes. En effet, outre l'apoptose provoquée par les LT cytotoxiques ou les cellules NK, les thymocytes doubles positifs immatures, à la fois autoréactifs et non sélectionnés d'un point de vue immunologique, sont éliminés du thymus grâce à ce mécanisme.

La relation entre la modulation des CD4 induite par les GM1 et l'apoptose n'est pas claire. Dans tous les cas, le CD4 est connu pour être couplé à une tyrosine kinase cytoplasmique p56^{lck}. Cette dernière est associée à l'activation des LT par le biais du récepteur des LT (ou TCR) et à la sélection intrathymique.

La modulation des CD4 par GM1 provoquerait la dissociation de CD4 et de p56^{lck}. L'interruption de l'activité de p56^{lck} provoque un blocage du développement du thymus et pourrait être un événement important dans le mécanisme d'apoptose des thymocytes (Molina et al., 1992, Penninger et al., 1993 et Repke et al., 1992).

Cependant de façon plus générale, si le rétrocontrôle négatif médié par les gangliosides sur l'expression de CD4 est un signal apoptotique, les cellules félines y répondent de façon variable. En effet dans l'étude de Zhou et al. (1998), suite à l'inhibition de l'expression de CD4, les thymocytes immatures montrent une apoptose plus forte contrairement aux cellules matures des noeuds lymphatiques. Ce dernier point peut être mis en relation avec le changement de rôle de CD4 : de co-stimulateur dans le développement et la sélection des LT immatures au rôle d'effecteur positif suite à la reconnaissance antigénique par le TCR et au rôle de co-facteur chez les LT matures (Morrison et al., 1993 et Morrison et al., 1994).

D'autres auteurs ont montré que l'incorporation de gangliosides exogènes a aussi d'autres effets tels qu'une inhibition de la prolifération des LT et de leurs activités cytotolytiques (Chu et al., 1993 et Merrit et al., 1984) ainsi que de celles des cellules NK (Ideka et al., 1992 et Molotkovskaya et al., 1992) et une diminution de la mitogénèse des LT.

Une autre hypothèse avancée met en avant une altération des voies externes du thymus. En effet, la conséquence principale d'une gangliosidose reste principalement axée sur le système nerveux. Ainsi les défauts observés sur les membranes neuronales pourraient interrompre les voies neuro-endocriniennes hypothalamo-hypophysaires et de cette façon affecter de façon défavorable la production d'autres facteurs dont les hormones GH, prolactine et insuline considérés comme d'importants modulateurs de la fonction thymique (de Mello-Coelho et al., 1997).

89

C! CARACTERISTIQUES CLINIQUES

En général les chats atteints par la gangliosidose GM1 montrent des signes cliniques neurologiques principalement. Ainsi dans l'étude de (Blakemore, 1972), l'animal est rachitique, timide et se déplace lentement. Ses mouvements sont coordonnés même si les membres antérieurs et postérieurs présentent un léger tremblement. Son crâne est arrondi. Cependant, aucune prédisposition aux infections opportunistes n'a été répertoriée.

D! DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Souvent l'examen clinique mène surtout à une suspicion d'aplasie cérébelleuse.

Le diagnostic final ou définitif se fait d'une part lors de l'examen nécropsique (le chat possède une hypoplasie thymique, des sections du cortex cérébral anormales et des organes viscéraux de couleur anormale) et d'autre part lors de l'examen histologique du thymus atrophié.

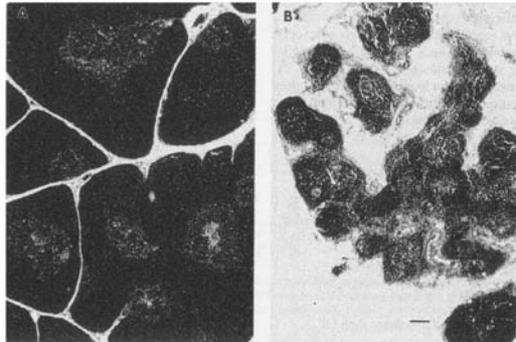
Cox et al. (1998) observent une réduction des lobules thymiques (il s'agit surtout d'une diminution de la couche corticale) sans aucune modification de la densité cellulaire dans le cortex et la médulla alors que la jonction corticomédullaire n'est pas très visible et la présence de corpuscules de Hassal dans les aires médullaires (figure 39).

oesidose de type **GM1** (d'après

Certains auteurs notent aussi des modifications dans les macrophages comme un aspect mousseux (Cox et al., 1998) ou la présence de corps cytoplasmiques membranaires (Gonzales-Licea et al., 1978) ces granules mesurant entre 0,2 μ m et 9 μ m de diamètre et apparaissant plus denses au microscope électronique.

Figure 39: Section de thymus : (A) chat sain et (B) chat atteint de gang Cox et al., 1998)

90



le thymus : (A) chat sain et (B) chat atteint de gangliosidose d

VI- LA MUCOPOLYSACCUARIDOSE DE TYPE IV OU LE SYNDROME DE MAROTAUX LAMY

A! DEFINITION

La mucopolysaccharidose de type IV est une maladie de stockage lysosomiale décrite chez les chats de race Siamois. Son mode de transmission est de type autosomal récessif (Cowell et al., 1976, Haskins et al., 1980 et Haskins et al., 1981).

BI PATHOGENIE

Cette maladie métabolique est causée par l'absence d'une partie ou de la totalité d'une enzyme spécifique: l'aryl-sulfatase B. Les individus homozygotes ne possèdent pas ou très peu de cette enzyme tandis que les individus hétérozygotes montrent une activité enzymatique diminuée d'environ 50% (Haskins et al., 1981).

L'arylsulfatase B est responsable avec d'autres enzymes de la dégradation de molécules larges et complexes appartenant à la matrice du tissu conjonctif appelées glycosaminoglycannes (Glew et al., 1985 et Haskins et al., 1980). Ainsi un moins bon fonctionnement de cette enzyme provoque l'accumulation des glycosaminoglycannes dans les lysosomes (d'où le nom de maladie de stockage lysosomal). La surcharge en glycosaminoglycannes entraîne d'abord un dysfonctionnement de ou des organes atteints puis progressivement la mort des animaux malades.

CI PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

1°) Signes cliniques

Les individus homozygotes montrent des anomalies physiques telles que des têtes et des oreilles de taille réduite, un dimorphisme facial, des cornées troubles et des malformations squelettiques (la colonne vertébrale et les os longs sont les plus touchés) (Haskins et al., 1980, Haskins et al., 1983 et Latimer et al., 1994). Ces signes aident à suspecter la maladie.

Les individus hétérozygotes apparaissent cliniquement normaux.

2°) Signes hématologiques

Les frottis sanguins montrent de gros granules éosinophiles cytoplasmiques dans 90% des GN

et quelquefois dans les GB (où les fins granules basophiles ne sont alors plus présents) (Cowell et al., 1976 et Haskins et al., 1980) (figure 40)

91

Figure 40 : Nombreuses inclusions cytoplasmiques dans les GN d'un chat atteint du syndrome de Marotaux Lamy (d'après Latimer et al., 1994)

D! DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

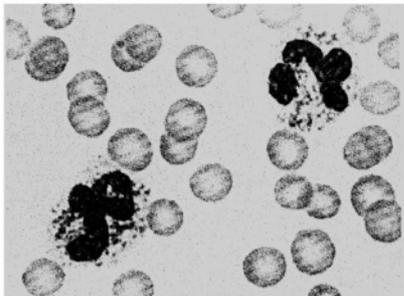
Il repose sur une analyse biochimique d'échantillons de fibroblastes ou de leucocytes (pour illustrer le déficit en aryl-sulfatase B et donc l'accumulation de glycosaminoglycannes), la présence de malformations physiques chez les animaux homozygotes et l'hérédité de la maladie.

Il faut faire la différence avec un même type de granulation retrouvé dans les GN lors d'intoxication ou de la maladie héréditaire de la granulation des GN. La distinction entre ces affections est fondée sur les critères suivants

- . la race (Siamois et non Birman),
- . la présence de malformations physiques,
- . l'absence d'infection,
- . et des différences de comportement vis à vis de la coloration au bleu de Toluidine.

A moins d'une transplantation de moelle osseuse qui a pour effet de réduire certaines complications, il n'existe aucun traitement. De plus, les individus hétérozygotes doivent être écartés de la mise à la reproduction.

92



Conclusion de la partie

Les immunodéficiences primaires citées ci-dessus concernent surtout des défauts atteignant les cellules granulocytaires, c'est-à-dire les cellules de la lignée myéloïde. Elles ne reflètent donc qu'une petite partie des déficits immunitaires héréditaires pouvant être rencontrés chez le chat car ils sont déjà décrits chez d'autres espèces animales (par exemple le syndrome d'ImmunoDéfiance Combinée Sévère ou SCID du cheval ou le déficit sélectif en Ig A ou Ig M du chien).

Ainsi, au regard du mode de développement des cellules immunitaires, les autres types d'immunodéfiance primaire comme les agammaglobulinémie ou le syndrome d'immunodéfiance combinée peuvent aussi exister chez le chat sans avoir été spécifiquement décrits dans la littérature (figure 41)

Figure 41 : Autres types d'immunodéficiences pouvant exister chez le chat (d'après Tizard, 2000)

Immunodéfiance combinée

/

Développement thymique

Précurseurs lymphoïdes

Cellules
T

Immunité à médiation
cellulaire

Aplasie du thymus

Cellules souches

Développement bursique

A Cellules Anticorps B

Agammaglobulinémie

Précurseurs myéloïdes

+ PNN

Déficits neutrophiliques

93



94

3EME PARTIE: LES IMMUNODEFICIENCES SECONDAIRES

Plusieurs immunodéficiences secondaires peuvent être induites par des agents thérapeutiques ou le statut métabolique du sujet et ne sont pas dépendantes de l'exposition à des microorganismes (non envisagés dans ce travail). Dans ce chapitre, nous analyserons comment des médicaments peuvent altérer la réponse immunitaire et comment cette dernière est influencée directement (endocrinopathies, vieillissement) ou indirectement (cas des malnutritions) par le statut métabolique du sujet.

I LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES AUX MEDICAMENTS / AGENTS THERAPEUTIQUES

Les déficits immunitaires ou immunosuppressions engendrés par les médicaments peuvent être des effets recherchés (dans un cadre thérapeutique lors de traitement de maladies auto-immunes, d'allergie ou lors d'une chimiothérapie) ou au contraire être des effets secondaires

indésirables. Quelque soit le type de médicament utilisé, il est certain que l'effet recherché dépend aussi de la dose administrée.

Il est important de faire la distinction entre

les médicaments immunosuppresseurs non spécifiques qui agissent sur n'importe quel type de cellule,

et les médicaments immunosuppresseurs spécifiques qui éliminent sélectivement les LT ou les LB.

La liste des molécules impliquées étant longue nous nous contenterons de citer celles qui sont le plus souvent utilisées en médecine vétérinaire.

A! LES MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS NON SPECIFIQUES

Les médicaments immunosuppresseurs non spécifiques réduisent la réponse des cellules sensibles aux antigènes en inhibant de façon générale la division cellulaire. Ce mode d'action ne permet pas de faire la différence entre les cellules cibles (dans le cas d'une utilisation thérapeutique) et les autres cellules de l'organisme. Ainsi, les populations cellulaires à prolifération rapide comme les cellules de l'épithélium intestinal ou de la moelle osseuse sont sévèrement touchées avec des conséquences potentiellement désastreuses.

Les principaux médicaments immunosuppresseurs non spécifiques sont composés d'une part des glucocorticoïdes (dont on redoute souvent les effets indésirables), et d'autre part de principes actifs utilisés en chimiothérapie (anticancéreux).

95

1°) Glucocorticoïdes et Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS)

Les glucocorticoïdes sont des hormones apolaires sécrétées par la zone fasciculée des corticosurrénales qui exercent des effets hyperglycémisants et hyperlipémisants. Ces composés dérivés du cholestérol ont aussi des actions anti-inflammatoires et immunosuppressives. L'industrie pharmaceutique a développé par synthèse chimique des analogues structuraux qui présentent essentiellement des actions pharmacologiques et très peu, voire aucun, effets hormonaux (Méthyl-Prednisolone, Dexaméthasone...).

Les doses administrées induisent des concentrations plasmatiques très supérieures aux valeurs physiologiques avec, en contrepartie, de nombreux effets dont l'immunosuppression.

a. Action anti-inflammatoire (Katzung et al., 1998)

Les AIS et les glucocorticoïdes (cortisol, corticostérone) présentent un noyau stérane (à 17 carbones) retrouvé dans le cholestérol avec des positions privilégiées hydroxylées en 11, 21, et 17 (sauf pour la corticostérone), ainsi que des substituants variés dont la présence et la nature déterminent les effets hormonaux et pharmacologiques (figure 42).

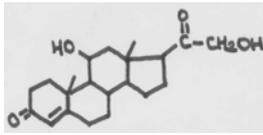
140

Cholestérol Corticostérone Cortisol

Figure 42 : Structures du Cholestérol et des glucocorticoïdes (Corticostérone et Cortisol) (d'après Katzung et al., 1998)

De part leur analogie structurale avec les glucocorticoïdes, les AIS se combinent avec les récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes avec une affinité variable et se comportent comme des agonistes partiels. En effet le caractère aromatique du cycle A et la présence de substituants en positions 6 (Fluor -F ou Méthyle -CH₃), 16 (Méthyle -CH₃ ou Hydroxyle -OH) ou 9 (Fluor -F) inhibent fortement les effets génomiques sur les gènes codant pour les enzymes des métabolismes glucidique et lipidique mais au contraire amplifient les effets anti- inflammatoires (et immuno suppresseurs) (figure 43).

96



21CH₂OH

20_o CH₂OH CH₂OH₂

CII C=O C0

O_{1b} 5CH₀H

Cortisol 0

(Hydrocortisone) Predmsolone Dexamethasone Fléthasone

CH₂OH

Cortisone

Figure 43 : Structure des principaux AIS utilisés en médecine vétérinaire (d'après Ferguson et al., 1995)

b. Mécanismes d'action

Les glucocorticoïdes sont transportés dans la circulation sanguine par des protéines de transport plasmatiques. Arrivés aux organes cibles, ils diffusent passivement vers leurs récepteurs cytosoliques du fait de leur liposolubilité (Maddison, 1997 et Boothe et al., 2001). Ces récepteurs sont associés dans leur forme native à des Heat Shock Proteins (ou HSP) hsp90, hsp70, et à des immunophilines responsables de la transduction des signaux chez les LT. Ce complexe se réorganise en un transportosome (perte de hsp 90) après sa liaison au glucocorticoïde qui permet l'acheminement du complexe ligand/récepteur jusqu'au noyau.

Le complexe ligand/récepteur se fixe sur des régions « enhanceurs » / « silenciers » des gènes visés et interagit avec le complexe d'initiation de la transcription soit en le stabilisant (amplification) soit en le dissociant (répression de la transcription).

Il en résulte des modifications de la transcription des gènes et donc une induction ou une répression de la synthèse des différentes protéines.

Par exemple (Boothe et al., 2001)

.INDUCTION: de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des lipocortines, des transaminases, des phosphatases alcalines, des enzymes de la néoglucogenèse

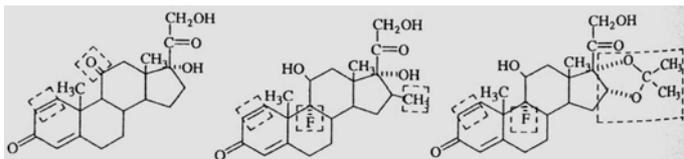
.REPRESSION: de certaines cytokines, des récepteurs aux cellules NK, de COX2, de la phospholipase, des collagénases, des enzymes de la glycolyse, des transporteurs cellulaires du glucose...

Dans ce paragraphe nous ne développerons pas la mise en place des effets hormonaux des glucocorticoïdes. Seuls les effets anti-inflammatoires seront décrits.

Triamcinolone

Prednisone Betaméthasone (acétonide)

97



Les glucocorticoïdes sont aussi capables d'inhiber la synthèse de l'ADN et la mitose dans les cellules de nombreux tissus dont l'épiderme, le cerveau et le foie ainsi que dans les fibroblastes et les lymphocytes (Thrower et al., 1979).

L'effet anti-inflammatoire est dû à l'inhibition de la phospholipase A2 (ou PLA2) via les lipocortines

et à la répression la cyclo-oxygénase 2 (ou COX2). En effet, PLA2 entraîne normalement la conversion des phospholipides membranaires en acide arachidonique précurseur des substances pro-inflammatoires (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes).

Les COX2 induisent de leur côté la production de prostaglandines (figure 44).

Phospholipides membranaires

GLUCOCORTICOÏDES

.1

Lipocortine

-V

Phospholipase A2

Acide arachidonique

Li po-oxygénases Cyclo-oxygénases

Rad kaux Nbres

Leucotriènes Prostaglandines

Figure 44 : Action des glucocorticoïdes et AIS sur le formation des leucotriènes et des prostaglandines, des

substances pro-inflammatoires (d'après Courouge, 2004)

Les glucocorticoïdes empêchent la formation de ces substances pro-inflammatoires.

De plus l'action stabilisatrice des glucocorticoïdes sur les membranes cellulaires provoque l'arrêt de la libération d'enzymes lysosomiales dans le foyer inflammatoire et limite la peroxydation des radicaux libres, par conséquent (Boothe et al. 2001).

98

Les glucocorticoïdes diminuent la vasodilatation et la perméabilité membranaire (en empêchant la libération de TNF par les mastocytes et les leucocytes). Un plus petit nombre de cellules immunitaires arrivent alors sur le lieu d'invasion par les micro-organismes. Ils limitent aussi l'activité des fibroblastes et des leucocytes par dépression de leur pouvoir amoiboïde en réprimant l'expression des protéines d'adhésion membranaires, de leur adhérence et de leur communication intercellulaire (ou coopération intercellulaire). Le phénomène de cicatrisation est alors altéré car les fibroblastes et les leucocytes sont alors atteints à la fois dans leur nombre et dans leurs fonctions (Boothe et al., 2001, Fox-Valensi, 1989 et Grogny, 1994).

c. Effets biologiques sur les leucocytes (tableau 4)

Formule leucocytaire

Les variations de la formule leucocytaire sont identiques à celles retrouvées lors d'hypercorticisme spontané. L'administration de glucocorticoïdes provoque différents changements résumés sous le terme de leucogramme de stress (ou «hémogramme blanc »)

Ainsi différents auteurs notent:

.une neutrophilie dans 24 à 57 % des cas due à une augmentation de la libération des GN par la moelle osseuse et une diminution de leur migration vers les tissus car leur adhérence aux parois vasculaires et leur diapédèse sont inhibées ; cette inhibition serait liée à l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes qui empêche la synthèse de facteurs pro-inflammatoires chimiotactants (prostaglandines et leucotriènes) et l'expression des protéines membranaires d'adhésion (intégrines, sélectines...) (Joubert, 2002 et Scellier, 1998) (figure 45),

99

Moelle osseuse

Glucocorticoïdes

Figure 45 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes et AIS expliquant la neutrophilie (d'après Courouge, 2004)

une lymphopénie (Joubert, 2002) dans 20 à 80 % des cas provoquée par (figure 46):
une redistribution des lymphocytes circulants (en particulier des LT) dans les compartiments lymphoïdes (noeuds lymphatiques, rate, vaisseaux lymphatiques et moelle osseuse),
une action anti-mitotique.

Les LT sont les plus touchés.

La lymphopénie est maximale 4 à 6 heures après l'administration de glucocorticoïdes par voie intraveineuse et son intensité ne dépend pas de la dose administrée. De plus, elle est réversible (Ruckebusch, 1984a).

Glucocorticoïdes

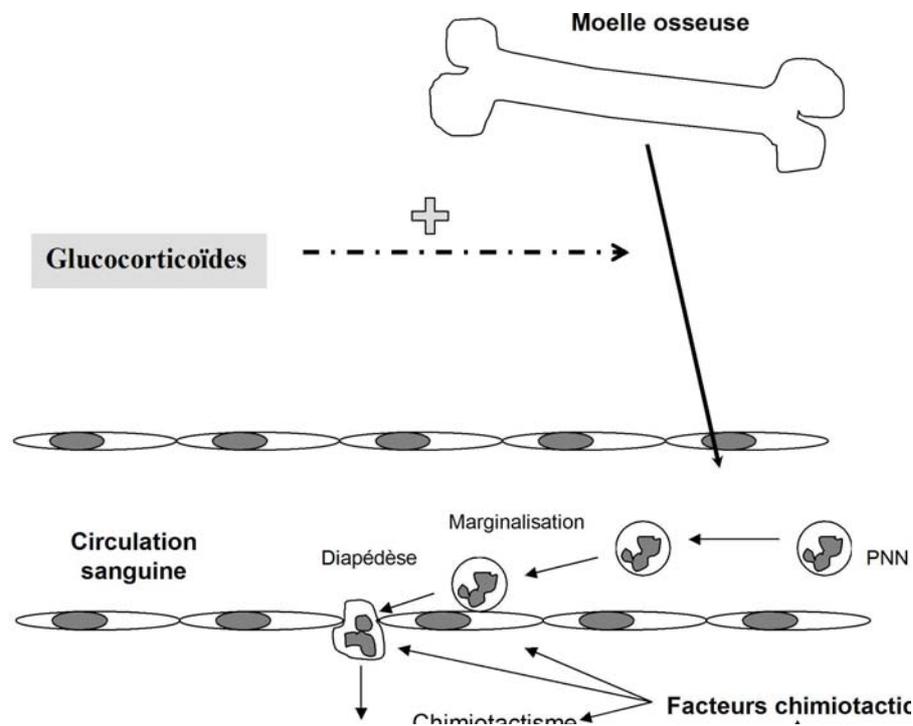
.....)

iotactisme **Facteurs chimiotactiques**

A

Tissus cibles

100



Glucocorticoïdes

Division cellulaire

Circulation sanguine

+ Compartiments lymphoïdes

Lymphocyte

Figure 46 : Mécanismes d'action des glucocorticoïdes et AIS expliquant la lymphopénie (d'après Courouge, 2004)

une éosinopénie dans 80 % des cas secondaire à la séquestration des GE dans la moelle osseuse et à leur destruction périphérique (Joubert, 2002) (figure 47),

Glucocorticoïdes

Destruction périphérique

4%

4%

4%

Séquestration
dans la moelle osseuse

Granulocyte éosinophile

Figure 47 : Mécanismes d'action des glucocorticoïdes et AIS expliquant l'éosinopénie (d'après Courouge, 2004)

O

/
/
/
/

Action toxique :

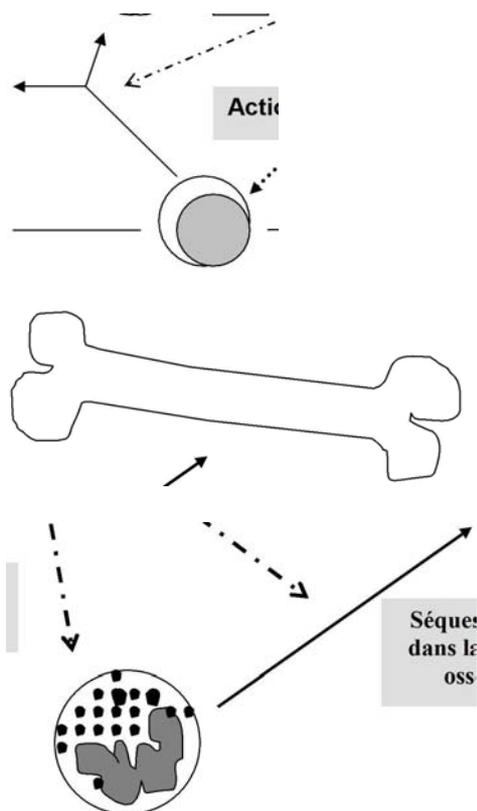
4%

4%

4%

V

101



une monocytose modérée provoquée par l'inhibition de leur migration vers les foyers lésionnels et par une redistribution vers les foyers lymphoïdes ; elle est modérée chez le chat car il fait parti des espèces qualifiées de corticorésistantes (Joubert, 2002) (figure48).

Glucocorticoïdes

Foyer inflammatoire

Figure 48 : Action des glucocorticoïdes et AIS sur la migration des monocytes (d'après Courouge, 2004)

Les chiffres précédemment énoncés concernent surtout des résultats de travaux sur l'espèce canine.

Une étude de Scott et al. (1978) sur des chats traités avec des AIS montre

- . une neutropénie chez 50% des chats traités,
- . une lymphopénie chez 25% des chats traités,
- . une éosinopénie chez 50% des chats traités.

A Itération des fonctions phagocytaires

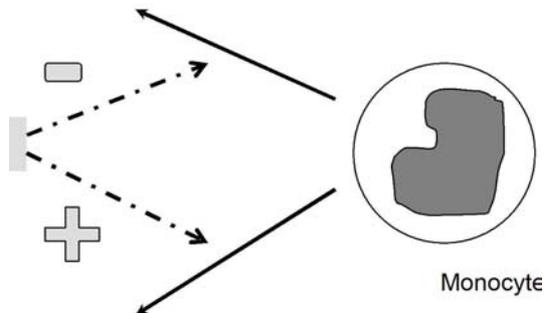
Les AIS agissent sur toutes les étapes de la phagocytose

- . ils empêchent la migration des GN et des monocytes vers les foyers inflammatoires par une inhibition de la libération de substances chimiotactiques (principalement les chémokines, les leucotriènes et les prostaglandines), et par une rigidification des membranes qui sont moins déformables (Joubert, 2002),
- . ils inhibent l'adhésion des GN sur les parois endothéliales, en diminuant l'expression des protéines membranaires d'adhésion et en provoquant par conséquent une diminution de la diapédèse et du nombre de ces cellules immunitaires sur le lieu de l'inflammation (Colin, 1997 et Scellier, 1992) ;
- d'autres auteurs proposent l'hypothèse d'une inhibition de l'entrée du glucose dans la cellule et donc l'installation d'un déficit énergétique qui ne permet pas à la cellule d'effectuer sa marginalisation (Ruckebusch, 1984b),

Foyers lymphoïdes

Monocytes

102



- .ils diminuent la production de certaines globulines du complément et agissent sur les récepteurs de la fraction C3b du complément et du fragment Fc des immunoglobulines ancrées sur les phagocytes, ce qui a pour effet une diminution de l'intensité de l'opsonisation (Joubert, 2002),
- .ils stabilisent les membranes lysosomiales et empêchent la dégranulation des lysosomes et la fusion du phagosome et du lysosome ce qui déclenche normalement les cascades de réactions oxydatives aboutissant à la destruction de l'antigène (Joubert, 2002),
- .ils inhibent la synthèse de la substance activatrice de la phagocytose, encore appelée Macrophage Activating Factor ou MAF (Joubert, 2002).

Action des AIS sur l'immunité spécifique à médiation cellulaire (Boothe et al., 2001 et Joubert, 2002)

Les glucocorticoïdes agissent par l'intermédiaire de différents mécanismes

- .ils diminuent la capacité de prolifération des LT en ayant d'une part un effet antimitotique direct en diminuant l'activité des ARN polymérase et des ATPases et d'autre part en réprimant les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6 et IFN- γ) favorisant la multiplication des LT et des cellules NK,
- .et ils inhibent l'expression des molécules du CMH à la surface des macrophages et diminuent le nombre de ces derniers, ces deux phénomènes étant importants pour l'activation des LT.

Action des AIS sur l'immunité spécifique à médiation humorale (Boothe et al., 2001, Joubert, 2002 et Ruckebusch, 1984a)

Seules des doses très élevées de AIS entraînent une action cytolytique directe sur les LB. L'injection des AIS à dose thérapeutique ne modifie (ou peu) les concentrations circulantes en immunoglobulines. Une corticothérapie de longue durée par contre diminue toutes les classes d'immunoglobulines et la probabilité de formation des complexes anticorps/antigène. Il existe une inhibition de la diminution de production des anticorps par les LT suppresseurs mais cette dernière n'est pas importante puisque les LT dont les LT suppresseurs voient leur capacité de division diminuée (cf supra).

Atrophie des organes lymphoïdes

Les AIS peuvent provoquer une hypoplasie des organes lymphoïdes associée à une diminution du nombre de cellules lymphoïdes (Luton et al., 1978). Le thymus semble être l'organe le plus touché. Chez les espèces cortico-résistantes (dont fait partie le chat), cet effet est beaucoup moins net mais existe tout de même.

103

Ainsi les AIS diminuent les défenses locales et générales par leur action sur les leucocytes et les fibroblastes. De ce fait ils favorisent le développement des maladies infectieuses (augmentation des risques pro-infectieux) ce qui a poussé le praticien à associer leur administration à celle d'un antibiotique de façon quasi-systématique.

ALTERATION DE LA PHAGOCYTOSE:

Inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et des monocytes vers le foyer

inflammatoire

Inhibition de l'adhérence entre le phagocyte et l'antigène

Inhibition des phases d'ingestion et de digestion

ALTERATION DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE:

Action anti mitotique sur les lymphocytes

4. Production de cytokines

4. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T

4. Prolifération et activité des lymphocytes T

ALTERATION DE L'IMMUNITE A MEDIATION HUMORALE:

A doses élevées: effet lytique sur les lymphocytes B

4. Production d'Ig dépendante de la dose et de la durée d'administration

A dose élevée: capacité du complexe anticorps-complément à détruire l'antigène

4. Absorption du colostrum chez les nouveaux-nés

Mais: inhibition de la baisse de production d'anticorps par les lymphocytes T

suppresseurs

ATROPHIE DES ORGANES LYMPHOIDES

AUTRES EFFETS > RISQUES PRO INFECTIEUX:

Dilution des urines et glycosurie

Retard à la cicatrisation, calcinose cutanée

Altération de l'intégrité vasculaire

Réaction pyrogène

Tableau 4 : Récapitulation de l'impact des AIS sur la réponse immunitaire (d'après Courouge, 2004)

104

2°) Les agents cytotoxiques *I* anticancéreux

La majorité des agents cytotoxiques empêchent la division cellulaire par leur action sur de nombreuses étapes de la synthèse des acides nucléiques. Ils ont donc pour cibles les cellules et plus particulièrement les cellules à division rapide dont font partie les cellules immunitaires.

Leur utilisation en chimiothérapie doit être accompagnée d'une surveillance hématologique. En effet une numération et une formule sont généralement effectuées (Lanore et al., 2002) le premier jour du traitement pour vérifier si celui-ci peut être commencé. Les valeurs en nombre absolu doivent être les suivantes

.Globules blancs > 4000/mm³,

.GN>2500/mm³.

Au septième jour une 2^{ème} numération et formule explorent le risque de neutropénie ou nadir. Le nadir correspond au moment où la numération des granulocytes est la plus basse après une chimiothérapie.

Pour les GN, et avec la plupart des molécules utilisées en médecine vétérinaire, cette valeur est obtenue en général une semaine après l'administration. La plupart du temps elle persiste 3 à 5 jours puis la moelle osseuse connaît une phase de récupération (Lanore et al., 2002) Elle permet aussi de contrôler une éventuelle anémie et une thrombopénie.

Seuls les principaux agents utilisés seront mentionnés dans ce chapitre..

a. Les agents alkylants

Le principal représentant utilisé est le cyclophosphamide (Endoxan®). Après une activation enzymatique hépatique, il agit en effectuant une alkylation des bases azotées de l'acide nucléique. Il induit une liaison covalente inter ou intra brins qui empêche la duplication et la réplication de l'ADN.

Les agents alkylants sont surtout toxiques pour les cellules immunocompétentes en altérant les réponses immunitaires des LT et des LB : ils bloquent la production de médiateurs hydrosolubles comme l'IFN- γ et empêchent les LB de renouveler leurs récepteurs cellulaires. Les LB sont plus touchés que les LI et donc l'immunité à médiation humorale est plus sensible (Diaso et al., 1998).

Selon Miller (1997) la toxicité est plus marquée vis-à-vis des CD4 ou helper et les fonctions des macrophages et des GN sont réduites suite à l'inhibition de la production de IFN- γ .

La cyclophosphamide est moins bien tolérée chez le chat que chez le chien. Son utilisation peu fréquente chez le chat nécessite des fonctions hépatique et rénale normales et provoque une anorexie et une toxicité myéloïde chez cette espèce. Elle est indiquée dans le traitement des lymphomes, des sarcomes et des carcinomes.

105

b. Les inhibiteurs métaboliques

1°) Les analogues des purines

Ces molécules entrent en compétition avec les bases purines ou pyrimidiques. Ce sont des analogues structuraux dont la structure est proche de celle des composants naturels de l'ADN. Cette similitude permet leur incorporation dans une molécule d'ADN ce qui interfère avec son métabolisme. Seule la prolifération cellulaire est affectée (et non la synthèse de protéines) et elles sont de ce fait considérées comme moins immunosuppressives. Les réponses immunitaires primaires et secondaires sont réduites et l'action des macrophages est inhibée. Par contre, ce type de molécule n'a pas d'effets sur les médiateurs hydrosolubles.

Azathioprine

Cette molécule a surtout été étudiée chez le chien lors du traitement de dermatites auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (Harvey et al., 2000). Son utilisation chez le chat est contre-indiquée du fait de sa forte toxicité myéloïde dans cette espèce (Nelson et al., 2003). En effet, Beale et al. (1992) ont montré que les chats traités avec 2,2 mg/kg un jour sur deux pendant 9 semaines sont atteints d'une neutropénie importante (moins de 600 cellules par ml). L'examen cytologique de la moelle osseuse révèle une réduction de la lignée des neutrophiles.

En toute connaissance de ces risques cette molécule peut être utilisée chez en dermatologie pour le traitement d'une thrombocytopenie primaire à médiation immune où l'azathioprine est accompagnée de la dexaméthasone et de la vincristine (Tasker et al., 1999).

5-FluoroUracile ou 5-FU

Cet analogue de la base pyrimidique Uracile diffère de ce dernier par un atome de fluor remplaçant un atome d'hydrogène en position 5.

Utilisé auparavant dans le traitement des épithélioma spino-cellulaires sous forme de pommade chez le chat, son utilisation a été aujourd'hui abandonnée car toute ingestion accidentelle par léchage dans cette espèce entraîne la mort de l'animal (conséquence d'une neurotoxicité importante engendrant des troubles nerveux en hyper). En outre une toxicité myéloïde a aussi été observée (Lanore, 2002).

Cytarabine (Aracytine®)

Considérée comme un analogue de la base pyrimidique, la cytarabine est indiquée à la dose de 100mg/m² en voie sous-cutanée dans le traitement des tumeurs du système nerveux central car la molécule passe la barrière hémato-méningée (traitement des formes nerveuses de lymphosarcomes par exemple), de leucémies aigues et de différents désordres myéloprolifératifs chez le chat. Une toxicité vis-à-vis des GN avec une neutropénie a été observée (Lanore et al., 2002).

2°) Les antagonistes de l'acide folique

Les antagonistes de l'acide folique (méthotrexate) se lient à une enzyme, la dihydrofolate réductase, qui est indispensable à la réduction des nucléotides en déoxynucléotides et donc à la synthèse de l'ADN. Il est utilisé aux doses de 2,5 à 5 mg/m²/jour par voie orale et de 2 mg/m²/semaine par voie intraveineuse. Le méthotrexate est indiqué en 1^{ère} intention lors du traitement de lymphome et d'ostéosarcome et en 2^{ème} intention lors du traitement de syndrome

106

myéloprolifératif Son action préférentielle sur les cellules à division rapide explique sa toxicité myéloïde (Lanore et al., 2002).

3°) Les alcaloïdes mitostatiques

Les alcaloïdes mitostatiques inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent ainsi le fuseau achromatique. La cellule est alors bloquée en mitose et seule la prolifération cellulaire est affectée.

Vincristine (Oncovin®)

Très utilisée en polychimiothérapie aux doses de 0,5 à 0,75 mg/m², elle nécessite une voie intraveineuse stricte lors du traitement du lymphome malin, des leucémies aigues lymphoblastiques, des sarcomes et des carcinomes. Sa toxicité myéloïde quoique modérée demande la surveillance de la lignée leucocytaire et érythrocytaire grâce à un hémogramme de contrôle (Lanore et al., 2002).

Vinblastine (Velbe®)

Il fait parti du traitement de choix du mastocytome. A la dose de 2mg/m² par voie intraveineuse, son utilisation nécessite les mêmes précautions que pour la Vincristine. Il faut noter toutefois une myélotoxicité plus importante et donc un risque de neutropénie plus grand (Lanore et al. 2002).

4°) Les antibiotiques

L'adriamycine (Adriblastine®) est considérée comme la molécule la plus intéressante en médecine vétérinaire par Lanore et al. (2002). Elle est indiquée dans le traitement de plusieurs cancers dont le lymphome malin et les leucémies aigus lymphoblastiques, les carcinomes (mammaire et épidermoïdes) et des sarcomes (spléniques et ostéosarcomes). La dose utilisée est de 25 mg/m² par voie intraveineuse stricte.

Les effets secondaires sont

- . le choc histaminique,
- . une néphrotoxicité chez le chat (et toxicité du myocarde chez le chien),
- . une toxicité gastro-intestinale,
- . une toxicité hématologique: une aplasie médullaire dose dépendante réversible touchant principalement la lignée granulocytaire est notée.

c. Utilisation pratique des anticancéreux

Plusieurs protocoles existent chez le chat. On retiendra dans ce paragraphe les protocoles OP et OPA utilisés par Lanore et al. (2002) pour le traitement du lymphome chez le chat (tableaux 5 et 6). O correspond à Oncovin® ou Vincristine, P correspond à un AIS et A correspond à l'Adriblastine® ou adriamycine.

107

On observe une période d'induction puis une période de maintenance.

Tableau 5 : Le protocole OP chez le chat pour le traitement du lymphome (d'après Lanore et al., 2002)

Tableau 6 : Le protocole OPA chez le chat pour le traitement du lymphome (d'après Lanore et al., 2002)

En pratique, si après chaque séance de chimiothérapie la numération des globules blancs est inférieure à 4000/mm³ ou si le nombre de GN est inférieur à 2500/mm³, la séance suivante est

108

| | | |
|--|---|--|
| Semaine Vincristine Prednisone 0,75 mg/m ² IV stricte 0,5 à 2 mg/kg VO | | |
| Induction | | |
| Si | . | |
| S2 | . | |
| S3 | . | |
| S4 | . | |
| Maintenance: Si maintenance = S7 induction | | |
| Si | . | |
| S2 = S4 pour 6 mois de traitement (soit une séance toute les 4 semaines) S2 = S5 pour 12 mois de traitement S2 = S6 pour 18 mois de traitement S2 = S7 pour 24 mois de traitement | | |

| Semaine | Vincristine 0,75 mg/m ² IV stricte | Adriamycine 25 mg/m ² IV stricte | Prednisone 0,5 à 2 mg/kg VO |
|--|--|--|--------------------------------|
| Induction | | | |
| Si | . | | |
| S2 | . | | |
| S3 | . | | |
| S4 | . | | |
| Maintenance: Si maintenance = 57 induction | | | |
| Si . | | | |
| S2 - S4 (soit une séance toute les 4 semaine) avec un maximum de 8 séances | | | |

reportée d'une semaine. Si on observe la présence d'une neutropénie sans fièvre, une antibiothérapie par voie orale est mise en place. Si au contraire la fièvre est présente, l'animal est hospitalisé et mis sous perfusion pour administrer des antibiotiques par voie intraveineuse.

B! LES AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS SPECIFIQUES DES LT

1°) La cyclosporine

La cyclosporine est un polypeptide dérivé de 2 espèces fongiques: *Tolypoclodium inflatum* et *Cylindrocarpon lucidum*. Elles produisent plusieurs formes naturelles de cyclosporine dont les A, B, C, D, E et H. La cyclosporine A est la plus utilisée.

Sa structure est composée de 2 surfaces distinctes qui se lient chacune à une protéine simultanément.

La cyclosporine diffuse facilement dans les cellules cibles. Parmi les voies qu'elle inhibe se trouve celle de la transduction du signal d'activation du récepteur de la cellule T.

En temps normal, l'activation du récepteur du LT augmente la concentration intracellulaire de Ca² qui active à son tour une enzyme phosphatase Ca² dépendante, la calcineurine. Le substrat cytosolique de la calcineurine est NFATc (Facteur Nucléaire Cytosolique des cellules T Activées). NFATc migre dans le noyau où il va s'associer à des NFAT nucléaires ou NFATn. L'ensemble régule la transcription de nombreux gènes dont ceux codant pour IL-2, GM-CSF (ou facteur de stimulation des colonies de macrophages et de granulocytes), TNF α et IFN γ .

La cyclosporine associée à sa protéine fixatrice cytosolique forme un complexe stable avec la calcineurine, empêchant ainsi la déphosphorylation de NFATc et son association avec les NFATn (figure 49). Par conséquent, l'activation du récepteur de la cellule T ne provoque aucune réaction de cette dernière et la production des médiateurs de l'immunité à médiation cellulaire ou de type Th1 est alors bloquée.

Figure 49 : Mécanisme d'action cellulaire de la cyclosporine et du tacromillus (d'après Diasio et al., 1998)
 NFATc Facteur nucléaire Cytosolique des cellules T activées / NFATn autres composants nucléaires de

NFAT / CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité / CaM Calmoduline / FKBP tacromillus Bindmg

Protém / PKC PhosphoKinase C

Chez le chat, la cyclosporine est utilisée

. en dermatologie pour le traitement de maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, pemphigus érythémateux, pemphigus foliacé), l'atopie féline, l'alopécie féline acquise, l'adénite sébacée et les fistule anales (Robson et al., 2003),

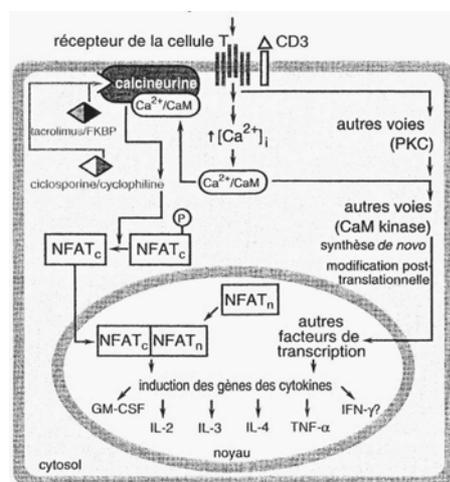
. en médecine générale, il entre dans le traitement de l'aplasie de la lignée rouge (caractérisée par une anémie sévère non régénérative avec dans cette étude précise un hémocrite à 8,6% et un taux de réticulocyte de 1/1000) à la dose de 6,25 mg/kg 2 fois par jour jusqu'à la normalisation des paramètres sanguins puis 5 mois supplémentaires à la même dose 1 fois par jour (Mische, 1998) et dans le traitement d'une infection par le virus de l'immunodéficience féline (la cyclosporine inhibe la réplication virale de l'apoptose cellulaire dans l'étude de Mortola et al. en 1998),

. et en chirurgie pour éviter les rejets lors d'allogreffes rénales où les doses utilisées sont de 5 à 7,5 mg/kg 2 fois par jour (Halling et al., 2004).

Aucun effet bénéfique de l'utilisation de la cyclosporine pour d'autres maladies auto-immunes telles que les glomérulonéphrites ou les polyarthrites n'a été noté.

CMH de classe II antigène4 récepteur de la cellule

110



Outre les effets thérapeutiques, 3 cas d'immunodéficience sévère corrélée à une toxoplasmose systémique aigu ont été reportés chez des chats traités avec la cyclosporine pour des problèmes dermatologiques (Beatty et al., 2003 et Last et al., 2004).

L'immunodépression suspectée grâce à la toxoplasmose systémique sévère (reflet d'une importante déficience de l'immunité cellulaire) est illustrée par une transformation lymphoblastique affaiblie (Latimer et al., 1986).

2°) Les sera anti LT (Diasio et al. 1998)

Le sérum anti lymphocytaire (ou Anti lymphocytic Serum ALS) est un sérum spécifique des LT qui supprime la réponse spécifique à médiation cellulaire tout en laissant la réponse spécifique à médiation humorale relativement intacte.

Chez la souris, il peut avoir pour cible les molécules CD3 présentes sur les LT (on parle de sérum

monoclonal anti CD3) ou les récepteurs à IL-2 présents uniquement sur les lymphocytes actifs. Ainsi, les anticorps bloquent l'accès du récepteur à antigène de la cellule T. Chez le chien, il a pour cible les molécules CD8 et CD4.

Il est souvent utilisé en synergie avec la cyclosporine pour diminuer le risque de rejet de greffe.

antigène
000

YYY X inhibiteur

Figure 50 : Les sites d'action des principaux médicaments immunosuppresseurs à différentes étapes de la réaction immunitaire Abréviation: GTA: Globuline Anti Thymocyte (se fixe à la surface des LT circulant) et

OKT3 : anticorps monoclonal de souris anti CD3 plus spécifique que GTA (ou globuline anti-thymocyte)

(d'après Diasio et al. 1998)

La figure 50 illustre les étapes clés de la réaction immunitaire pouvant être spécifiquement bloquées pour obtenir une immunosuppression. Elle montre que les immunosuppresseurs agissent à différents niveaux efficacement. Certains d'entre eux ont des effets relativement spécifiques (par exemple l'anticorps anti CD3 ou OKT3 et les globulines antithymocytes qui réduisent les populations de LT) alors que d'autres, comme les médicaments anticancéreux, en ayant des mécanismes d'action plus globaux, ont un effet inhibiteur sélectif sur la prolifération des cellules de la lignée blanche dont les cellules B et T.

- 1 reconnaissance de l'antigène
- 2 stimulation de IL-1
- 3 expression de IL-2 et d'autres cytokines
- 4 prolifération et différenciation

IL-2

cellules T

CD3

auxiliaires

CD4

activées

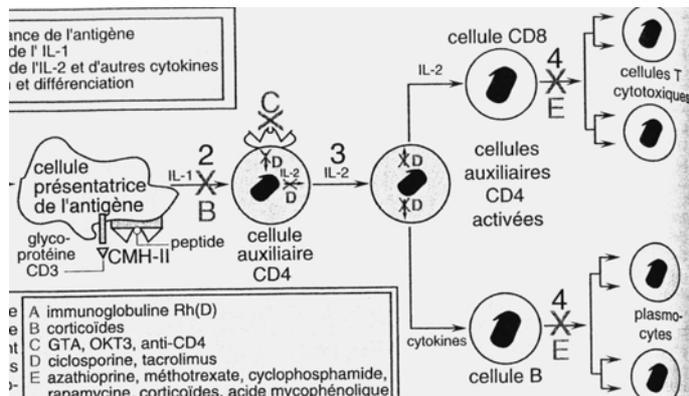
cellule auxiliaire

CD4

plasma.
cytes

111

| | | |
|---|--|--------|
| de | A immunoglobuline Rh(D) | |
| chaque étape agissant en tant que composés immunosup- presseurs | B corticoïdes C GTA, OKT3, anti-CD4 D ciclosporine tacrolimus E azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide, rapamycine, corticoïdes, acide mycophénolique | I I |



L'étape A montre que la réponse d'un anticorps primaire contre un antigène (ici D) peut être bloquée si un anticorps spécifique anti D est administré passivement lors de l'exposition à l'antigène. Cette technique est utilisée lors de la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par exemple.

MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS NON SPECIFIQUES

1°) Les AIS

Principales molécules: la prednisolone et la dexaméthasone

Principales actions sur l'immunité:

- . altération de la phagocytose
- . altération de l'immunité à médiation cellulaire par diminution de la prolifération des LT
- . altération moins importante de l'immunité à médiation humorale
- . atrophie des organes lymphoïdes
- . augmentation des risques pro-infectieux

Principales indications thérapeutiques

- . syndrome inflammatoire
- . allergie
- . choc

. maladie auto immune

2°) Les agents cytotoxiques

Principales molécules:

- . les agents alkylants: altération de l'immunité à médiation humorale surtout et diminution des fonctions des macrophages
- . Les inhibiteurs métaboliques: inhibition de la multiplication cellulaire dont celle des LT, des LB et des macrophages

Principales indications thérapeutiques: anticancéreux

AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS SPECIFIQUES DES LT

1°) La cyclosporine A

Principales actions sur l'immunité: inhibition du signal d'activation du récepteur de la cellule T

Principales indications thérapeutiques:

- . maladies auto-immunes (lupus, pemphigus ...)
- . atopies
- . diminution du risque de rejet des greffes rénales
- . traitement d'une infection par le virus de l'immunodéficience féline plus anecdotiquement

2°) Séra anti LT

Tableau 7 : Bilan des actions sur le système immunitaire des agents thérapeutiques immunosuppresseurs chez le chat

112

Les molécules étudiées dans ce paragraphe (tableau 7) sont celles qui sont le plus couramment utilisées en médecine vétérinaire. Il existe aussi d'autres molécules délétères pour le système immunitaire dont l'usage reste cependant accidentel et toxique : elles sont énumérées dans le tableau ci-dessous.

Benzène
 Diéthylstilostrol
 Hydrocarbures aromatiques halogénés
 Biphényles polychlorés
 Biphényles polybromés
 Hexachlorobenzène
 Isocyanates
 Isocyanate de méthyle
 Diisocyanate de toluène
 Métaux
 Chrome
 Plomb
 Nickel
 Organophosphorés
 Parathion
 Malathion

Figure 51 : Liste partielle des molécules ayant une action sélective vis-à-vis des cellules immunitaires (d'après Miller et al. 1999)

II LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES AUX ENDOCRINOPATHIES

Si le système immunitaire a longtemps été considéré comme une branche indépendante du système de communication intercellulaire, de nombreuses études ont montré par la suite qu'il est en fait intimement lié à d'autres systèmes importants dont le système neuro-endocrinien (Angioni et al., 1991, Cooper et al., 1990 et Saxon et al., 1978).

Le système endocrinien est composé des glandes endocriniennes sécrétrices d'hormones ou messagers sanguins agissant à distance sur d'autres cellules de l'organisme.

Un modèle simplifié des interactions entre ces deux systèmes a été proposé mettant l'accent sur la présence de nombreuses hormones impliquées dans la modulation de l'activité des cellules de l'immunité. Il s'agit principalement des hormones sécrétées par le thymus (thymosine, thymuline, thymopoïétine et facteur humoral thymique) qui agissent directement sur les cellules immunitaires mais aussi des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) et corticosurréaliennes (glucocorticoïdes) qui modulent l'activité du thymus et donc indirectement influencent la réaction immunitaire.

113

En contrepartie, de nombreuses cellules immunologiquement actives peuvent aussi sécréter des monokines et des lymphokines actives sur la sécrétion hormonale. On distingue alors d'une part les syndromes auto-immuns provoquant des endocrinopathies par sécrétion d'auto anticorps (lors de diabète sucré insulino-dépendant provoqué par des auto-anticorps dirigés contre les îlots β du pancréas par exemple) et d'autre part la présence d'un excès ou d'un déficit hormonal altérant la fonction immune et pouvant être à l'origine d'une immunodépression (lors de nanisme hypophysaire où un déficit en hormone de croissance provoque une altération de la fonction immune) (Nelson et al. 2003).

A) LE THYMUS : UN ORGANE MEDiateUR

En plus d'être un organe lymphoïde secondaire indispensable à la maturation des LT, le thymus fait aussi partie du système neuro-endocrinien puisqu'il est lui-même sécréteur d'hormones et que son activité est modulée par les autres glandes endocriniennes (Good, 1983, Monoe et al., 1986 et Piepaoli et al., 1967). On peut donc le considérer comme un organe jouant le rôle de médiateur ou d'interface entre ces deux systèmes (figure 52).

Antéhypophyse
 TSH GH ACTH
 PL
 Thyroïde / A
 Corticosurrénales

J

THYMUS⁴¹ Glucocorticoïdes

Hormones thymiques

Sélection des LT

Thymosine Thymuline Thymopoïétine Facteur humoral thymique

LT¹¹⁰¹¹ autoréactifs Productifs Activatifs Différenciateurs des LTsup et LTh des LT

Figure 52 : Le thymus un organe médiateur entre les systèmes neuroendocrinien et immunitaire (d'après

Grcco et al. 1994) (ACTH -Adrenocorticotrophique Hormone / CRH -Corticotropin Releasing Hormone / GH

-Growth Hormone ou hormone de croissance / PRL -prolactine / T3 et T4 -hormones thyroïdiennes / TSH -

Thyroid Stimulating Hormone / LTsup -LT suppresseur / LTH -LT helper) Les flèches en pointillés reflètent

une activation et les flèches pleines barrées reflètent une inhibition.

114

L'importance immunologique du thymus est très bien illustrée par l'expérience de Miller (1961) où une thymectomie néonatale conduit à un déficit immunitaire, à la fois cellulaire (diminution des rejets de greffes, altération du développement des nœuds lymphatiques et de la rate et durée de vie inférieure à la moyenne) et humorale (aptitude plus faible à produire des anticorps ...).

Plus précisément, le thymus sécrète différentes hormones modulatrices de l'activité immunologique des LT (figure 52):

-la thymosine (surtout la fraction 5) qui induit la production de LT suppresseurs et de LT helpers (Good, 1983),

-la thymuline qui stimule la plupart des fonctions T dépendantes (Monroe, 1986),

-la thymopoïétine qui induit les allo antigènes des cellules T chez les cellules souches (Monroe, et al. 1986),

-et le facteur humoral thymique qui favorise la maturation et la compétence immunitaires des cellules T (Monroe, et al. 1986).

D'autre part, le thymus est contrôlé par les hormones hypophysaires (GH, PRL, TSH et ACTH), surrénaliennes (Glucocorticoïdes) et thyroïdiennes (T3 et T4).

Ainsi, un désordre touchant une ou plusieurs de ces glandes peut avoir des conséquences sur le thymus et donc sur la compétence immunologique.

LES IMMUNODÉFICIENCES SECONDAIRES LIÉES AUX PATHOLOGIES

ENDOCRINIEM'IE5

1°) Excès de glucocorticoïdes

Ce paragraphe traitera succinctement l'hypercorticisme d'origine endogène car l'influence d'un excès de glucocorticoïdes a déjà été développée dans le paragraphe des déficits immunitaires secondaires aux médicaments (cf supra).

L'hypercorticisme d'origine endogène peut survenir à la suite d'une altération de l'hypophyse ou des glandes surrénales (souvent il s'agit d'une tumeur).

Dans le 1^{er} cas, le plus fréquent chez les carnivores domestiques dont le chat, une tumeur de l'hypophyse provoque un excès d'ACTH et donc un surdéveloppement des deux glandes surrénales conduisant à une surproduction de glucocorticoïdes.

Dans le 2^{ème} cas, une tumeur du cortex surrénalien souvent unilatérale provoque directement une sécrétion excessive de glucocorticoïdes.

Chez le chat, 75% des cas ont pour origine une tumeur hypophysaire (le plus souvent un micro ou un macro-adénome ou encore un carcinome). D'un point de vue clinique, il s'agit d'une maladie du vieux

chat (environ 10 ans) et une forte corrélation existe avec l'existence
115

d'un diabète sucré. Le signe le plus fréquent et le plus marquant est la présence d'une polyurie / polydipsie. Les autres caractéristiques cliniques (alopécie symétrique, peau fine, comédons, distension abdominale et léthargie) ne sont pas aussi fréquemment observées que chez le chien.

L'hypercorticisme est souvent suspecté lorsque le vétérinaire cherche à comprendre l'inefficacité d'une insulinothérapie lors d'un diabète sucré. Le diagnostic est difficile à poser car les tests hormonaux ne sont généralement pas conclusifs (Nelson et al., 2003).

L'excès de glucocorticoïdes a plusieurs effets sur l'immunité (cf supra) qui sont illustrés principalement par une sensibilité accrue aux infections pulmonaires, cutanées et urinaires et la présence d'un leucogramme de stress.

2°) Déficiences en hormones antéhypophysaires (cas de la GH)

L'importance de l'hypophyse et de ses produits de sécrétion peut être démontrée par plusieurs expériences dont l'hypophysectomie (Monroe et al., 1986). Chez le rat cette dernière provoque une atrophie du thymus et une dépression de la réaction immunitaire qui sont restaurées lors d'un traitement à la prolactine et/ou à la GH. Ces hormones maintiennent aussi une réponse immunitaire efficace chez l'adulte en augmentant les ingestions de métabolites par les thymocytes, en stimulant la prolifération sanguine périphérique des lymphocytes et en activant les cellules de la rate.

Il est aussi important de noter que le déficit immunitaire secondaire à la vieillesse semble être lié intimement à une atrophie thymique provoquée par une diminution physiologique en GH (Fabris et al. 1982).

Un autre exemple de l'importance de GH est l'association d'une immunodéficience avec le nanisme (malformation reflétant un manque de GH chez plusieurs espèces dont l'homme, le chien et le poulet) (Bartke, 1965, Duquesnoy, 1972, Marsh et al. 1984, Pelletier et al. 1976, Roth et al., 1980 et Roth et al., 1984).

L'altération de la sécrétion de GH peut être d'origine

endogène : il s'agit d'une anomalie de l'hypophyse,

ou exogène: le manque d'hormones thyroïdiennes iodée et l'excès d'hormones corticosurréaliennes exercent un effet d'inhibition (Roth et al., 1980).

Le déficit en GH peut être congénital et l'animal est alors atteint de nanisme hypophysaire congénital. Dans ce cas précis, l'anomalie la plus souvent rencontrée est une atrophie du lobe ant de l'hypophyse due à une mauvaise différenciation de l'ectoderme cranio-pharyngé. Une (la GH) ou plusieurs hormones hypophysaires peuvent être déficitaires.

3°) Cas du diabète sucré

a. Définition du diabète sucré

Selon l'OMS, le diabète sucré est une maladie multifactorielle, caractérisée par une hyperglycémie chronique, due à des facteurs endogènes et exogènes conduisant à un déficit absolu (insulinopénie) ou relatif (insulinorésistance) en insuline. Les déficits absolus en

116

insuline correspondent à une absence de sécrétion d'une insuline normale et active : le diabète sucré résultant est qualifié d'insulinodépendant (ou DID). Les déficits relatifs en insuline correspondent à la synthèse d'une insuline normale mais qui ne parvient pas à exercer des effets biologiques sur les cellules cibles : le diabète sucré résultant est qualifié de non insulinodépendant (ou DNID).

L'insulinorésistance est liée

à la formation de complexe circulants insuline/auto-anticorps,

à une diminution du nombre de récepteurs fonctionnels de l'insuline,

à une diminution de l'intégrité des voies de transduction du signal insulinique, à une diminution du nombre d'effecteurs intracellulaires fonctionnels.

Le diabète sucré est une des dysendocrinies les plus fréquentes : elles affecte entre 1 chat sur 100 et 1 chat sur 400 (Rand, 1997). Comme chez l'homme, le type de diabète le plus fréquemment rencontré est le DNID (Rand, 2000). Ces données m'ont incitée à décrire les effets du diabète sucré sur l'immunité même si les données chez le chat ne sont pas très fournies.

b. Les effets du diabète sucré sur l'immunité

Les effets du diabète sucré sur l'immunité sont illustrés par une augmentation de la sensibilité aux infections bactérienne, fongique et virale (Thornton, 1971 et Younger, 1965).

Les individus malades montrent des titres significativement plus faibles en Ig G ainsi qu'en Ig A et Ig M de façon plus anecdotique (Hoddinott et al., 1982). Leurs GN présentent une adhérence diminuée provoquant une diapédèse moins intensive et donc une apparition retardée de ces cellules au site d'invasion des micro-organismes (Bagdade et al., 1980, Latimer et al., 1984 et Perillié et al., 1962). La sensibilité accrue aux infections fongiques laisse penser qu'il existe un défaut de l'immunité cellulaire illustrée par une mauvaise réponse de transformation lymphocytaire (Plouffe et al., 1978). Plusieurs explications peuvent être avancées

.la diminution du glucose intracellulaire dans les granulocytes et les lymphocytes diminue les activités cellulaires,

.les acides aminés sont utilisés à des fins de néoglucogenèse et non plus en vue de la synthèse des protéines dont les immunoglobulines.

En conclusion, ce paragraphe souligne l'importance du thymus dans la relation entre les 2 systèmes. Les déficits immunitaires secondaires aux endocrinopathies montrent la complexité des rapports inter cellulaires au sein de l'organisme puisque les cellules immunitaires, en plus de sécréter et d'être sous le contrôle de leurs propres produits, sont aussi influencées par des acteurs extérieurs à leur propre système. Ainsi un mauvais fonctionnement du système endocrinien peut conduire à une immunodéficience.

117

III LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES AU VIEILLISSEMENT

L'impact du vieillissement sur l'organisme a été un sujet largement développé depuis les années 70 suite aux prévisions démographiques de l'époque qui montraient une augmentation certaine de l'espérance de vie chez l'Homme. Pour mieux faire face aux problèmes de prise en charge médicale et socio-économique, beaucoup de chercheurs ont étudié les effets de l'âge sur plusieurs grands systèmes dont le système immunitaire (Makinodan, 1978). Ce dernier est majoritairement choisi pour plusieurs raisons

.la compréhension des processus de différenciation et de développement au niveau cellulaire, moléculaire et génétique est très poussée,

.l'accès facile aux cellules naturellement mobiles et aux autres organes rend les études *in vitro* possibles,

.le lien entre immunité et vieillesse semble bien établi,

.et enfin la connaissance des différentes voies par lesquelles l'âge agit sur la fonction immune aide à lutter contre les maladies chez les personnes âgées et à mieux les prévenir.

Les effets de la vieillesse sur le système immunitaire du chat ont été peu voire pas étudiés. Il me semble cependant important de faire un parallèle avec les études faites chez l'Homme en attendant des données plus spécifiques car la population féline voit son nombre et son espérance de vie augmenter au cours de ces dernières années.

Le lien entre le déclin des fonctions immunitaires normales et l'âge peut être illustré par un modèle d'étude sur la relation entre l'intensité de la réaction immunitaire et le taux de mortalité aux cours du vieillissement.

118

j; 400

(l)

g .j. 300

o 200—

zr8 j

75

D

—8°r

;625

b O

> 0
 50
 1.375 20
 25 10
 >>
 r b
 1a5 5
 w /-
 t
 0 _____ 3
 HUMAN
 (YEARS)
 MOUSE o
 (MONTHS)
 REL.MEEAN
 (1IFESFN)^o 0.25

Figure 53 : Les évolutions opposées de la réponse immunitaire et du taux de mortalité au cours du temps chez l'homme (d'après Makinodan, 1978). • Titrage sérique; A taux de mortalité chez l'homme; pic de répoilse en anticorps à une stimulations par des globules rouges de mouton (Mortality rate per 10,000 in humans

taux de mortalité pour 10 000 chez l'Homme / Relative immtme activity -activité immunitaire relative / Human -Homme / Mouse -souris) / Life span -espérance de vie / Years -années / Mollths -mois)

La figure 53 montre que plus l'âge augmente plus le titre en anticorps diminue (même s'il reste cependant important et tend à se stabiliser) et moins le réponse à une stimulation antigénique est correcte.

A! IMPACT DE LA VIEILLESSE SUR LES FONCTIONS IMMUNITAIRES

Cette partie majoritairement descriptive, résume les observations faites par différents auteurs sans entrer dans la compréhension des mécanismes ; ces derniers seront décrits dans la deuxième partie.

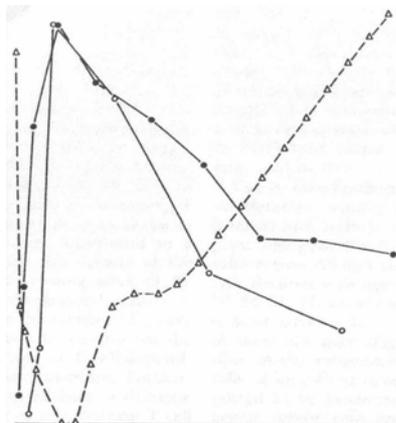
1°) Morphologie des organes lymphoïdes

La première observation d'une diminution des fonctions immunitaires normales avec l'âge a été réalisée par des anatomistes (figure 54). En effet, ils relatent une réduction de la masse thymique avec l'âge suite à une atrophie primitive du cortex à la fois chez l'homme et les animaux. Par la suite la diminution du nombre de cellules épithéliales et des taux décroissants d'hormones thymiques ont été observés. Le début de ce déclin correspond avec l'atteinte de la maturité sexuelle (Santisteban, 1960).

D'un point de vue histologique le cortex d'un thymus involué est peu abondamment peuplé de lymphocytes car ils sont remplacés par des macrophages remplis de granules lipoïdes. Une

f75 35 525 70
 15 22.5 30
 050 075 1.0
 AGE

119



infiltration par des plasmocytes et des mastocytes peut aussi être observée aussi bien dans le cortex que dans la médulla (Hirokawa, 1977).

Figure 54: **Changements dans le cortex, la médulla et le tissu conjonctif du thymus** en fonction de l'âge chez les humains (d'après Kay, 1978) (Connective tissue -tissu conjonctif! Fat -graisse / Component parts of thymus -parties composant le thymus / Prenatal age in months -age avant la naissance en mois / Postnatal age

in years -age après la naissance en années)

La taille de la rate et des noeuds lymphatiques ne change pas chez les individus adultes qui ne présentent pas de néoplasies lymphatiques. Cependant, la composition cellulaire de ces tissus est différente : le nombre de centres germinatifs diminue alors que la quantité de macrophages, de plasmocytes et de tissu conjonctif augmentent (Kay, 1978).

2°) Immunité spécifique

L'immunité à médiation cellulaire a été analysée *in vivo* et *in vitro* (Kay, 1978 et Miller, 1996). De façon générale les différentes études montrent que les fonctions dépendantes des LT déclinent avec l'âge.

Les fonctions immunitaires des LT sont étudiées *in vivo* grâce au test d'hypersensibilité retardée cutanée lors d'un contact antigénique et à l'observation du rejet de greffe et de la résistance aux tumeurs. Les résultats varient selon les auteurs même si de façon générale une diminution de l'intensité de l'hypersensibilité retardée cutanée après injection d'antigènes communs (comme des protéines purifiées dérivées de la tuberculine chez l'homme) est observée. D'autres études chez la souris montrent une réduction forte de la résistance aux tumeurs et un rejet de greffes moins important.

Les fonctions immunitaires des LT sont étudiées *in vitro* en mesurant la capacité de prolifération cellulaire (ou transformation blastique) après un contact avec des lectines comme la concavaline A (ConA) ou la phytohémagglutinine (PHA).

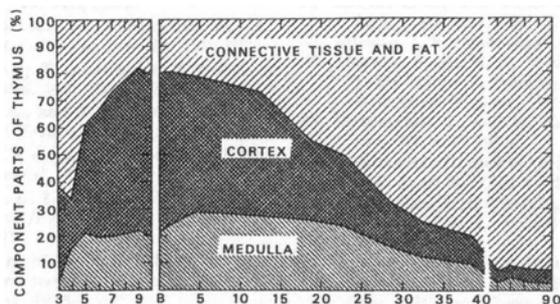
Même si les résultats sont controversés, on note une diminution de la réactivité immunitaire car la prolifération cellulaire décroît avec l'âge.

Les fonctions cellulaires B, reflets de l'immunité à médiation humorale, sont également altérées avec l'âge (Miller, 1996).

30
Z 20
o
o
35791
PRENATAL AGE IN MONTHS

POSTNATAL AGE IN YEARS

120



Même si le nombre total de LB ne change pas ou augmente dans certains tissus selon les espèces étudiées, leur distribution varie ce qui est illustré par une diminution du nombre de LB dans les noeuds lymphatiques compensée par une augmentation dans la moelle osseuse. Ainsi cette dernière devient la principale source des cellules B chez les individus âgés.

Parfois chez l'homme on note une paraprotéinémie idiopathique ou gammopathie idiopathique en absence de tumeur des LB qui touche les Ig E ou les Ig G. On observe en outre que les auto-anticorps

deviennent plus nombreux malgré l'absence de maladies auto-immunes.

Les rongeurs utilisés initialement pour l'étude de l'efficacité des anticorps montrent une réponse anticorps primaire plus faible que celle des congénères jeunes alors que la réponse secondaire reste normale. Ce déclin de la réponse anticorps primaire débute en même temps que l'involution du thymus, suggérant que la vieillesse affecte aussi indirectement la réponse en anticorps par son action sur les LT régulateurs. De plus la diminution du nombre d'Ig G et d'Ig A (toutes dépendantes de la fonction des LTh) montre que le déclin de la fonction humorale est lié au déclin de la fonction cellulaire.

B! LES MECANISMES D'ALTERATION DE LA FONCTION IMMUNITAIRE DUS A LA VIEILLESSE

Le déclin de la capacité du système immunitaire chez la souris vieillissante pourrait être la conséquence de changements affectant les cellules immunitaires et/ou leur milieu extra cellulaire (Makinodan et al., 1980).

Pour différencier ces deux types de changements, la méthode de transfert cellulaire a été employée. Des donneurs d'âge différents fournissent des cellules immunocompétentes à des receveurs d'âges variés.

Les résultats montrent que les deux types de changements ont lieu mais la majorité du déclin de la réponse immunitaire semble être due aux modifications cellulaires.

Parmi des substances variées composant le milieu cellulaire, les cytokines et les hormones sont celles qui sont le plus étudiées et les plus souvent rencontrées.

Dans ce paragraphe, seules les cytokines seront développées car l'effet des hormones est décrit dans le paragraphe sur les immunodéficiences secondaires aux endocrinopathies. De plus même si les cytokines font partie du milieu cellulaire, elles sont aussi liées aux cellules immunologiques qui les produisent. Ainsi un changement au niveau du milieu cellulaire peut être la conséquence d'une altération au niveau des cellules immunologiques.

1°) Les cytokines

Des travaux ont montré que les changements dus au vieillissement dépendent de l'altération de la production de cytokines et de la réponse des cellules cibles à ces substances.

L'interleukine-2 (IL-2) conduit à l'expansion clonale de ces cellules, phénomène important durant les premiers stades de la réponse immunitaire puisqu'il permet de fournir un nombre adéquat de lymphocytes.

Plusieurs observations ont été relevées

la production d'IL-2 diminue avec l'âge chez l'Homme et la souris (Gillis et al., 1981, Huang et al., 1992, Miller et al., 1981, Nagel, 1988 et Thoman et al., 1981),

121

la production de l'ARNm d'IL-2 diminue (et donc d'IL-2) avec l'âge chez l'homme et la souris (Nagel, 1988),

le nombre de cellules T capables de produire IL-2 décroît (Miller, 1984),

et les récepteurs à IL-2 (R IL-2) sont défectueux ou le signal de transduction intracellulaire est altéré (Ernst et al., 1989, Negoro et al., 1986, Orson et al., 1989 et Vie et al., 1986).

IL-2 est produite par les LTh qui sont des clones de type Th1 (ou cellulaire). Une diminution de sa production peut de ce fait être le reflet d'un problème survenant chez les LT.

Les R IL-2 (récepteurs à IL-2) ne sont pas présents chez les LT au repos. Ils sont synthétisés après un contact avec un agent activateur. Par conséquent soit les R IL-2 sont moins nombreux à la surface des LT activés soit les LT activés sont eux-mêmes en nombre inférieur. Les 2 cas peuvent survenir en même temps.

Les clones de type Th2 (ou humoral c'est-à-dire touchant les LB) ne produisent ni l'IL-2 ni l'IFN mais les IL-4 et IL-5. Ces cytokines sont importantes pour la stimulation des LB et la production d'anticorps. En général la production des IL-4 et IL-5 augmente avec l'âge chez la souris (Ernst et al., 1990). En mettant ces données en parallèle avec celles concernant IL-2, il semble que la réponse de type Th2 prend le dessus sur la réponse de type Th1.

L'IL-10 dont la production dépend des macrophages voit sa production augmenter avec l'âge (Hobbs et al., 1994). En induisant la synthèse de cytokines de type Th2, elle contribue à l'exacerbation d'une réponse de type Th-2.

2°) Les changements cellulaires

Les cellules souches de la moelle osseuse sont à l'origine de tous les types cellulaires rencontrés lors d'une réaction immunitaire puisqu'elles sont à l'origine de leurs précurseurs.

Les deux principales conséquences de la vieillesse sur les cellules souches sont la diminution de l'intensité de la division cellulaire et de l'expansion clonale (Kay, 1979) et une plus mauvaise capacité à réparer des dommages cellulaires (après une irradiation aux rayons X par exemple) (Chen, 1971). Dans le premier cas, la diminution de l'intensité de la division cellulaire ralentit la colonisation des différents organes lymphoïdes secondaires par les précurseurs des cellules immunitaires. Cet événement est illustré par un nombre moins important de CFU-S (ou Spleen Colony Forming Unit) qui reflète l'aptitude à coloniser la rate.

Dans le deuxième cas, la plupart des cellules souches se trouvent dans un état quiescent non cyclique quelque soit le moment et une partie d'entre elles pourrait ne jamais être appelée à se diviser (Epifanova et al., 1969 et Lajtha et al., 1971). De ce fait les cellules qui sont dans un état quiescent constant vont être vulnérables aux dommages génétiques réparés la plupart du temps pendant une phase de réplication qui n'est jamais atteinte dans ce cas précis. La perte de leur aptitude à réparer des altérations génétiques affecte leur performance de prolifération et de différenciation et peut engendrer, si la division reprend malgré une anomalie génétique non réparée, des clones défectueux de cellules effectrices.

122

Le seul changement observé dans la fonction des macrophages a été mis en évidence lors d'une expérience sur l'évaluation indirecte de l'aptitude des macrophages à remanier l'antigène en présence de doses variables de globules rouges de mouton. Dans cette expérience on évalue la fonction de coopération cellulaire avec les L_T et les L_B. Les résultats montrent qu'il faut une dose plus importante d'antigène (ici les globules rouges de mouton) pour avoir une réponse immunitaire maximale (Price et al., 1971). Ces résultats peuvent être expliqués par un mauvais remaniement antigénique de la part de macrophages et donc une mauvaise coopération cellulaire avec les cellules de l'immunité spécifique. Le déclin de l'immunité à médiation humorale est reflété par la diminution du nombre total d'immunoglobulines et l'incapacité à former des anticorps ayant une forte affinité pour l'antigène (I_g A et I_g G). La production d'anticorps de forte affinité étant dépendante des L_{Th}, ces derniers semblent être liés au déclin de la fonction humorale. Deux cas sont possibles : soit la fonction L_B n'arrive pas à répondre aux stimuli envoyés par les L_{Th} soit les L_{Th} sont déficients et cette déficience se répercute sur les L_B. On peut citer l'exemple de IL-2, normalement produite par L_{Th} qui promeut l'expansion clonale des L_B mais qui est déficitaire chez les individus âgés (cf supra) (Hirokawa, 1977 et Miller, 1996).

Les cellules B de souris âgées produisent des taux élevés d'anticorps anti-idiotypes qui réagissent avec les I_g de la surface d'autres L_B et qui ainsi diminuent la réactivité des L_B (Klinman, 1992). L'origine de l'augmentation des titres en auto-anticorps ne peut pas être la diminution du contrôle effectué par les L_T suppresseur selon Weigle et al. (1978). Une autre hypothèse est la possible altération des structures du soi (par les médicaments, les infections....).

Trois types de changements peuvent être à l'origine du déclin de la fonction des L_T

- .une diminution du nombre de L_T,
- .un changement dans les proportions des sous populations de L_T,
- .et un changement qualitatif des L_T.

Au niveau tissulaire on observe une diminution du nombre de L_T qui varie en fonction de l'organe et de la souche de souris étudiée. Dans tous les cas elle concerne surtout le thymus (Kay, 1979 et Stutman, 1974).

Au niveau sanguin, le nombre de L_T circulants régresse progressivement (Carosella et al. 1974) (avec un nombre de CFU L_T circulants qui décroît en parallèle) ou reste stable (Inkèles et al. 1977).

Les L_T sont composés de sous-groupes qui peuvent être différenciés par des molécules de surface. On distingue les L_T naïfs (qui vont migrer pour la première fois du thymus vers le sang périphérique) et les L_T mémoires (qui ont subi un ou plusieurs stades de prolifération). Ces lymphocytes T naïfs et mémoires existent à la fois chez le L_T CD4 (ou helper) et chez les L_T CD8 (ou cytotoxiques).

De nombreux laboratoires ont montré une augmentation des L_T mémoires et une diminution des L_T naïfs et cette modification des proportions provoque une immunodéficiência car les L_T mémoires

répondent plus rapidement mais de façon moins intense à une exposition antigénique (Ernst et al., 1990, Tielen et al., 1993 et Utsuyama et al., 1992).

D'autres études suggèrent que les LT naïfs et les LT mémoires peuvent aussi être subdivisés en sous groupes fonctionnellement différents. Ainsi les vieilles souris montrent une quantité de LT CD4 et CD8 portant un plus fort taux de glycoprotéine P que ceux des souris plus

123

jeunes (Juranka et al., 1989 et Witkowski et al., 1993). Or, à l'intérieur du groupe des LT mémoires, seules les cellules ayant de faibles taux en glycoprotéines P sont capables de répondre à une stimulation par les anticorps ou par IL-2 en se multipliant ou en sécrétant IL-4 (Witkowski et al., 1994). D'un point de vue qualitatif, la démonstration selon laquelle certains LT de vieilles souris n'arrivent pas à répondre aux stimuli qui activent normalement les LT provenant de jeunes a poussé les chercheurs à analyser les bases biochimiques de ce manque de réponse. En effet la conversion des LT au repos en blastes très prolifératifs puis en cellules effectrices différenciées est un processus complexe qui met en jeu de façon séquentielle (Miller, 1996):

. une augmentation des concentrations intracellulaires en calcium et des phosphorylations grâce aux protéines kinases dans les premières minutes,

. puis l'activation de gènes spécifiques pour une prolifération cellulaire rapide incluant des proto-oncogènes dans les 60 premières minutes,

. et enfin l'activation d'autres types de gènes (à caractère fonctionnel cette fois ci) dont ceux de IL-2 et de son récepteur dans les 6 heures.

Les LT de souris âgées peuvent montrer des défauts à plusieurs de ces niveaux qui ont des répercussions sur la qualité de la réponse immunitaire.

La population minoritaire des cellules NK est capable de reconnaître un large éventail de cellules tumorales ou infectées par des virus.

Contrairement aux études sur les cellules humaines, celles concernant les cellules spléniques et les cellules de noeuds lymphatiques de souris âgées montrent un déclin de l'activité des cellules NK (Lanza et al., 1982). Cette diminution fonctionnelle peut être mise en parallèle avec l'augmentation de la sensibilité aux maladies néoplasiques.

En conclusion, on pourrait se poser la question du facteur déclencheur du vieillissement c'est-à-dire à quel moment commence-t-on à vieillir. Il semble qu'une des réponses est avancée suite à l'observation du thymus et de ses fonctions au cours du temps. En effet, comme l'involution du thymus précède le déclin des fonctions immunitaires dépendantes des LT lié à la vieillesse, une relation de cause à effet a été suspectée : l'involution du thymus serait-elle responsable du déclin des réactions immunitaires à médiation cellulaire ?

Cette suspicion est appuyée sur les observations suivantes (Makinodan et al., 1980):

. les souris ayant une durée de vie plus longue possèdent un ratio masse du thymus / masse corporelle plus élevé que chez ses congénères qui vivent moins longtemps,

. l'involution du thymus est associée à une perte des lymphocytes corticaux et à une atrophie des tissus épithéliaux sécréteurs d'hormones thymiques,

124

. la thymectomie chez des souris accélère le déclin des réponses immunitaires spécifiques, réduit l'espérance de vie de ces animaux et augmente le risque de maladies auto-immunes.

Le thymus est un organe pouvant être qualifié d'horloge de la vieillesse des cellules T.

IV. LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES A UNE MALNUTRITION

La résistance aux maladies est en général améliorée grâce à une bonne nutrition. Cependant, les interactions entre nutrition et immunité sont multiples et complexes et toute erreur de nutrition par excès ou carence peut diminuer les réponses immunitaires (Wannemacker, 1980).

Pour simplifier, il faut principalement considérer

. d'une part les facteurs de la protéosynthèse nécessaire à la production des immunoglobulines

et à la multiplication cellulaire,
 et d'autre part les effets négatifs des excès lipidiques ou martiaux.

AAI acides amnés indispensables; AGE acides gras essentiels; AGPI acides gras polyinsaturés; FTS facteur thymique serique; HSR hypersensibilit retard&; LB lymphocytes B; Ac anticorps.

Tableau 8 : Influence des facteurs nutritionnels sur l'immunité (d'après Pastoret et al., 1990).

Le tableau 8 résume les effets positifs des acides aminés, oligoéléments (Mg, Zn, Se et Fe) et des vitamines (A, C, E) et les effets négatifs des acides gras poly-insaturés sur l'immunité.

125

| | | Immunité non | spécifique | | | | | Im | immunité spécifique | | |
|------------------|------------|-----------------------|------------|--------------|------------------------|-----------------|-----|---------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | Tissu lymphoïde | | | Immunité cellulaire | | Immunité humorale |
| | Epithélium | Complément interféron | Mobilité | Bactéricidie | Corticoïdes circulants | Tissu lymphoïde | FTS | Blasto-génese | Résistance infection, rejet greffés | I-ISR lympho-kines | Nombre Productioi LB dAc |
| AAI | | + | | | - | + | + | + | + | + | O+ |
| Mg | | + | | | | | | | -t- | | + |
| Zn | + | | | | - | | + | | + | | |
| Vit.A 3-carotène | + | - + | + | + | - | + | | + | | | ++ |
| Vit.N | | | | | + | | | | + | | |
| Vit.C | | ++ | -t- | + | | | | + | + | + | + |
| Iode | | | | | | | | | | | +(13) |
| AGE | + | | | | | + | | | | | |
| Excès AGPI | | | - | | | - | | - | - | - | - |
| Vit.E,Se | | | + | + | | | | | + | | |
| Fe | | | -l+ | | | ++ | O | + | ++ | + | |

A! PROTEINES ET PROTEOSYNTHESE

La protéosynthèse est un phénomène indispensable pour le système immunitaire du *fait* de la nature protéique des anticorps, de l'intensité des phénomènes de multiplication cellulaire (lors d'expansion clonale par exemple) et de l'intervention de nombreuses enzymes au cours des réactions immunitaires.

1°) Carence protéique

L'organisme accorde une la priorité importante au système immunitaire pour l'utilisation des acides aminés afin de synthétiser des 1g. Par conséquent, les fonctions immunitaires sont affaiblies uniquement lors de carences durables et importantes.

La concentration plasmatique du complément est très sensible à une baisse de la synthèse de ses composants ou à une augmentation de son activation (Gross et al., 1980).

Pendant sa genèse, le tissu lymphoïde est très sensible à une carence en protéines. Ainsi une sous-alimentation de la femelle gestante va avoir des répercussions néfastes et irréversibles sur les capacités immunologiques futures du nouveau-né car une réalimentation normale de ce dernier ne restaure pas

complètement la fonction immunitaire (Chandra, 1981).

Chez les adultes, un régime sans protéines provoque une involution thymique réversible avec une diminution importante du nombre de LT dans le thymus et une mauvaise délimitation entre la médulla et le cortex. Ces modifications structurales sont retrouvées par la suite dans les autres organes lymphoïdes.

L'involution du thymus est accompagnée par une baisse de la sécrétion d'une hormone thymique appelée facteur thymique sérique (FTS) ou thymuline. La principale fonction de cette hormone étant la différenciation des futurs LT, la diminution de sa concentration voire sa disparition entraînent un déficit de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (Jambon et al., 1986).

La population lymphocytaire est affectée dans son ensemble lors d'une carence protéique. Le chercheur Cormier-Jouys (1987) observe

- . une diminution de la blastogénèse,
- . une raréfaction des LT CD4 ou helper,
- . une augmentation du nombre de LT suppresseurs,
- . une altération de l'activité cytotoxique (reflétée par une baisse du nombre de rejet des greffes et de la résistance aux tumeurs),
- . et une réaction d'hypersensibilité retard moindre.

La synthèse des anticorps est directement liée aux apports protéiques car les immunoglobulines sont des macromolécules protéiques.

126

Chez l'adulte la carence protéique affecte seulement la production d'anticorps sériques et non le nombre de LB.

L'apport protéique doit être suffisant en quantité et en qualité pour permettre un bon fonctionnement des défenses de l'organisme.

Parfois, même si l'apport protéique est suffisant, la fuite excessive des protéines lors de maladies chroniques (insuffisance rénale chronique, les entérites) ne permet pas une réponse immunitaire adaptée (Cormier-Jouys, 1987).

Du fait du métabolisme glucidique particulier du chat, la carence protéique a des conséquences plus rapides et plus marquées dans cette espèce. En effet, ne possédant pas de fructokinase et peu de glucokinase, le glucose est obtenu majoritairement grâce à une néoglucogénèse très active qui va utiliser le glycérol, l'acide lactique et surtout les acides aminés (Migianu-Melot, 2004).

2°) Les acides aminés indispensables (AAI)

La synthèse des différents composants immunitaires est principalement perturbée par les carences en acides aminés soufrés ainsi qu'en isoleucine, valine, leucine et tryptophane (Cormier-Jouys, 1987, Griebel et al., 1987 et Gross et al., 1980).

Chez le chat on dénombre 11 acides aminés indispensables : la leucine, l'isoleucine, la lysine, la valine, la phénylalanine, la thréonine, l'histidine, la méthionine, le tryptophane et l'arginine et la taurine car certains auteurs la considèrent comme un AAJ chez le chat (Migianu-Melot, 2004).

L'arginine est considéré comme un AAJ car elle est abondamment utilisée pour éliminer sous forme d'urée les molécules d'ammoniac issues de la néoglucogénèse.

La taurine est issue de la dégradation de la cystéine. Elle sert à la formation de taurocholates servant à la tauroconjugaison dans le cycle entéro-hépatique. Elle est considérée comme un AAJ car les produits de la dégradation de la cystéine sont formés en faible quantité de taurine et en grande quantité de félinine (présent dans l'urine pour le marquage du territoire).

Les autres acides aminés sont indispensables car ils ne sont pas synthétisés par l'organisme à partir d'autres molécules. Ils sont donc obligatoirement apportés par l'alimentation sous forme de protéines qui seront digérées par des endo et exo-peptidases.

a. Les acides aminés soufrés (AAS)

Les AAS (cystine et méthionine) sont nécessaires à l'intégrité des barrières (peau et poils), à la lymphogénèse et à la synthèse d'anticorps (par exemple ils forment les ponts disulfures). La cystine et la méthionine entrent dans la composition des immunoglobulines. Leurs carences diminuent la concentration en anticorps même si cette conséquence est ressentie tardivement car la synthèse d'Ig est prioritaire au maintien de la masse corporelle ou à sa croissance.

b. Isoleucine, valine, leucine et tryptophane

127

L'isoleucine et la valine contribuent à la formation des cellules de la lignée blanche et à la production de protéines sériques. La leucine agit en antagoniste et provoque donc des effets inverses.

Le tryptophane conditionnerait l'élaboration des anticorps.

3°) Les facteurs de la protéosynthèse

Les facteurs de protéosynthèse sont composés des oligoéléments et des vitamines principalement.

a. Magnésium

Le magnésium participe à de nombreuses réactions enzymatiques (il joue le rôle de cofacteur) et plus particulièrement il permet l'activation de l'ARN polymérase, donc le déroulement de la transcription et in fine l'expression des protéines.

b. Zinc

Essentiel au développement et au maintien de l'immunité, le zinc intervient aussi directement dans le métabolisme des acides nucléiques comme co-facteur des ADN et ARN polymérases. Sa liaison à la thymuline permet son activation, cette hormone étant importante dans la différenciation lymphocytaire (Jambon et al., 1986).

Une carence en zinc provoque:

- .une augmentation des RNAses et donc une diminution de la durée de vie des ARN messagers,
- .un développement moins important du thymus,
- .une sévère immunodéficience se manifestant sous la forme de pyodermite.

La carence en zinc est souvent liée à un déficit en vitamine B6 puisque cette dernière conditionne la conversion du tryptophane en acide picolinique, acteur important de l'absorption intestinale du zinc.

c. Iode

L'iode, par l'intermédiaire de la thyroxine (T4), est nécessaire à la synthèse d'anticorps mais un excès devient immunosuppresseur (Zel'Tser et al., 1972).

d. Vitamine A

En plus de son rôle de protection des épithéliums, la vitamine A est indispensable au maintien et à la synthèse de structures normales des membranes comme les glycoprotéines de surface qui sont des récepteurs de surface cellulaire pour beaucoup d'effecteurs biologiques (comme

128

les mitogènes ou les antigènes). Ces glycoprotéines de surface participent à la distribution des lymphocytes dans les organes lymphoïdes (Chew, 1987).

La vitamine A est importante pour l'immunité non spécifique. En effet par elle favorise la mobilité des granulocytes grâce à ses propriétés anti-oxydantes et elle améliore la bactéricidie en fragilisant les membranes lysosomiales.

La vitamine A favorise l'immunité spécifique par différentes façons (Porter et al., 1987 et Wolter et al., 1987):

- .elle permet le maintien d'un nombre adéquat de cellules dans les organes lymphoïdes,
- .elle augmente les titres d'anticorps sériques et le nombre de cellules spléniques sécrétrices d'anticorps,
- .et elle renforce l'immunité locale intestinale.

La carence en vitamine A s'accompagne logiquement d'une réduction des propriétés précédemment décrites.

De plus, à fortes doses la vitamine A devient toxique (Whiteley et al., 1987).

Il est intéressant de faire remarquer qu'il existe des interactions entre certains composés. En effet la conversion du carotène en vitamine A est dépendante de la thyroxine et donc de l'iode et son transport plasmatique s'effectue grâce à une protéine de transport appelée la Retino Binding Protéin (RBP) tributaire du zinc pour sa synthèse. De plus la RBP est associée à la Thyroxine Binding Pre Albumine (TBPA) qui transporte T4. Ainsi iode, zinc et vitamine A sont liés.

e. Vitamines du complexe B (Pastoret et al., 1990)

Le défaut de vitamines B provoque une atteinte grave du tissu lymphoïde. La vitamine B6, l'acide folique et la cyanocobalamine (vitamine B 12) sont directement impliqués dans la synthèse protéique

et le métabolisme des acides nucléiques.

La vitamine B6 ou pyridoxine

Elle est essentielle à l'élaboration d'anticorps par l'intermédiaire du métabolisme du tryptophane qui intervient largement dans la synthèse de globulines. Elle est importante aussi lors de la synthèse d'acides nucléiques.

L'acide folique et la cyanocobalamine (vitamine B12)

Les carences en acide folique et en cyanocobalamine entraînent une anémie mégalo-blastique résultant d'une perturbation de la synthèse d'ADN dans les cellules hématopoïétiques.

La carence en folates n'a pas beaucoup de conséquence sur l'activité bactéricide des leucocytes alors qu'une carence en vitamine B12 provoque une diminution de la phagocytose et de l'activité bactéricide.

129

f. **Vitamine C** (Pastoret et al., 1990)

La vitamine C participe directement à la synthèse des anticorps. L'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique constituent un système d'oxydoréduction indispensable dans un premier temps à la réduction de la cystine en cystéine et, plus tard à l'oxydation des groupements sulfhydryle en ponts disulfures qui relient entre elles les chaînes légères et les chaînes lourdes des immunoglobulines.

La vitamine C entre en jeu dans la mise en place de membranes nécessaires à la mobilité des macrophages.

BI LES LIPIDES

Les excès alimentaires globaux et surtout lipidiques accompagnés d'un amaigrissement rapide provoquent une hyperlipémie et sont de ce fait immunodépresseurs. Ces excès tendent aussi à diminuer l'espérance de vie.

1°) Les acides gras essentiels (AGE)

Les AGE sont nécessaires à l'immunité mais un excès ou un déséquilibre est néfaste.

Les AGE tels que l'acide linoléique précurseur de l'acide arachidonique (série w6) et l'acide α-linoléique (série w3) ont un rôle structural dans les membranes biologiques et un rôle fonctionnel plus spécifique dans la synthèse de prostaglandines (PG) et leucotriènes. Par ces deux fonctions les AGE participent à l'immunité (Roche-Fondeur et al., 1986).

a. Constituants des membranes cellulaires

La fonction immune des membranes cellulaires est mesurée par leur degré de fluidité plus que par les interactions spécifiques entre les acides gras et les protéines.

Néanmoins cette fluidité membranaire affecte l'activité de certaines protéines membranaires par son encombrement spatial plus ou moins important reflétant le niveau d'insaturation de l'acide gras (Bérégiat et al., 1988 et Lands, 1986).

Ainsi la composition alimentaire en acide gras module le métabolisme des cellules dont les lymphocytes, car elle a des conséquences sur l'intensité des divisions cellulaires, sur la production d'anticorps et sur la réponse spécifique aux antigènes.

b. Formation des prostaglandines et leucotriènes

Ces molécules pro-inflammatoires issues des AGE polyinsaturés w3 et w6 induisent bon nombre de réactions immunes bénéfiques ou néfastes selon l'intensité de leur mobilisation.

2°) Carence en acides gras essentiels

Les symptômes d'une carence en AGE sont : un ralentissement de la vitesse de croissance, une peau squameuse et des pertes hydriques transcutanées exagérées.

130

Du **fait** de leur rôle **constitutif** une carence en AGE est à l'origine de lésions cutanées qui altèrent la barrière naturelle que constitue la peau. Par modification des membranes, elle perturbe la stimulation et la réponse lymphocytaire ce qui provoque une diminution de la

synthèse des anticorps et une mauvaise mémoire immunitaire (Dewille et al., 1979).

3°) Excès en acides gras poly insaturés (AGPI)

Les effets d'un excès en lipides sont identiques à ceux d'une carence en protéines.

a. Tissu lymphoïde

L'administration prolongée d'un excès d'AGPI provoque une cytolysse partiellement réversible au niveau de la rate et du thymus. L'acide arachidonique possède l'action thymolytique la plus importante, ce qui est à mettre en relation avec son fort taux d'insaturation (Pastoret et al., 1990).

b. Dépression de l'immunité à médiation cellulaire

La blastogénèse est réduite non pas par action directe des AGPI sur les lymphocytes mais par l'apparition dans le sérum d'éléments qui retardent la prolifération (de Deckers, 1988).

La diminution de l'activité cytotoxique ouvre la voie aux processus infectieux et tumoraux.

Ainsi chez les obèses les fréquences des septicémies, des affections respiratoires et des cancers du colon sont plus importantes (Whiteley et al., 1987).

c. Immunité humorale

Elle est secondairement affectée par une perte de la reconnaissance et du traitement de l'antigène plutôt qu'une action directe sur la synthèse d'anticorps.

d. Excès lipidiques et eicosanoïdes

Un excès en PGE₂ déprime aussi bien la fonction T que la fonction B. Les PG synthétisées par les macrophages activés exercent une action antagoniste sur les lymphocytes provoquant alors la diminution de la production de lymphokines. Cette rétroaction correspond à un rôle immuno modulateur des PG mais on comprend bien qu'un excès en acide arachidonique insaturé aura des conséquences désastreuses sur l'immunité. Les acides de la série ω₃ auraient un effet inhibiteur dans la conversion des arachidonates en PGE₂ (Chew, 1987).

e. Vitamine E et sélénium

La vitamine E et le sélénium grâce à leurs propriétés anti oxydantes préviennent la dégradation des AGPI et protègent les membranes cellulaires. Ils ont aussi un rôle modérateur de la synthèse des PG et participent à l'activité bactéricide des macrophages.

Utilisés à des doses supérieures aux besoins zootechniques, ils élèveraient la production d'anticorps et stimuleraient la phagocytose (Nockels, 1979).

Ils sont beaucoup utilisés pour renforcer des défenses immunitaires.

131

C! LE FER : UN EXEMPLE PARTICULIER

Coenzyme de nombreuses enzymes, le fer joue un rôle majeur dans les réactions immunitaires.

1°) Carence martiale

Les effets de la carence en fer sur la réponse immune apparaissent avant toute dépression des teneurs sanguines en hémoglobine ou même en fer. Ils sont voisins de ceux de la carence protido énergétique qui est souvent associée.

Cependant l'atteinte de la fonction non spécifique des macrophages est plus grave, la réponse cellulaire est plus fortement réprimée et la cytotoxicité des LTc plus réduite (Kuridibilla, 1986).

L'atrophie du thymus affecte essentiellement les thymocytes et non l'épithélium ce qui permet de conserver une sécrétion normale de thymuline.

2°) Fer et inflammation

Lors d'une réaction inflammatoire de Sousa (1988) montre que la concentration en fer circulant est abaissée par

- . un accroissement de sa capture par le système des phagocytes mononucléés,
- . une augmentation de l'haptoglobine,
- . et une diminution de l'absorption intestinale.

Ceci est attribué à la production d'interleukine 1 dans le foyer inflammatoire et à l'oxydation de la ferritine et de l'hémossidérine (formes de stockage du fer) qui réduit la disponibilité des réserves

(Brugère, 1988).

3°) **Fer et incidence des infections**

Les micro-organismes exigent beaucoup de fer pour leur métabolisme. Par conséquent, en cas d'infection, la diminution de la concentration de fer circulant apparaît comme un moyen efficace de priver les bactéries du fer et de défendre l'organisme. Ainsi en cas d'inflammation ou d'infection, le système des phagocytes mononucléés bloque la libération du fer et provoque ainsi une anémie (Brugère, 1988a et Brugère, 1988b).

Le moyen de résister aux infections par une baisse de la concentration du fer circulant est à prendre avec précaution. En effet, une carence très modérée en fer semble rendre l'animal et l'homme plus résistants mais une carence trop importante provoque une raréfaction des cellules immunitaires et une diminution de leur activité.

A l'opposé, un apport excessif de fer (par exemple lors du traitement des porcelets nouveaux nés) accroît la concentration sanguine en fer et favorise les invasions par les microorganismes en inhibant les systèmes anti-oxydants et en induisant un stress oxydatif pour les cellules hôtes (granulocytes, macrophages et lymphocytes)..

132

L'immunité est perturbée aussi bien par des carences des sous alimentations que par les abus de la suralimentation. L'équilibre est de règle : préjudiciable par son déficit (AAJ, zinc, fer, vitamine A, E et B) un élément le sera aussi par ses excès (leucine, AGPI, zinc, vitamine A et vitamine C...).

L'immunocompétence est un baromètre sensible et fonctionnel de la nutrition, et le rôle de la diététique en matière de prévention ou à des fins thérapeutiques d'immunorestauration n'est pas négligeable.

V. DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES DIVERS

A! DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES A L'EXERCICE PHYSIQUE

Plusieurs publications indiquent que différents types d'agents stressants dont l'exercice physique peuvent influencer la fonction immunitaire bien que les mécanismes spécifiques soient encore loin d'être élucidés. Ce phénomène implique des interactions complexes entre les systèmes nerveux, immunitaires et endocriniens avec pour support organique l'axe hypothalamo-hypophysaire, le système nerveux et les glandes surrénales.

Hans Selye a été un des premiers auteurs à montrer que certains facteurs dont l'exercice physique excessif, peuvent conduire à un certain nombre de réponses de l'axe hypothalamohypophysaire ayant un impact sur le système immunitaire (par stimulation de l'axe corticotrope par exemple).

Il est ainsi connu que l'exercice physique peut fortement influencer la fonction immunitaire et récemment Hoffmann, Goetz et Pedersen (Hoffman-Goetz et al., 1994b) ont débattu sur une possible interaction entre exercice physique et immunité en considérant l'activité physique comme un facteur du stress immunologique. Ils se basent sur l'observation selon laquelle un exercice physique intense cause de grands changements dans les concentrations des cellules immunitaires et les hormones. Ces variations semblent être plus importantes que celles rapportées lors de stress psychologique.

D'autres études, nombreuses, s'intéressent à l'influence de l'exercice physique sur la résistance aux infections. Cependant, selon Cannon (1993), il faut aussi prendre en compte les réactions complexes entre l'hôte et le pathogène ainsi que la nature variée de l'exercice physique. C'est pour cette raison que je me contenterai de décrire uniquement les effets de l'exercice physique sur les fonctions immunitaires et non les mécanismes et les voies d'action.

1°) Cellules Naturel Killer (NK)

Les cellules NK constituent un groupe hétérogène de larges lymphocytes granuleux. Elles sont spontanément cytotoxiques pour les cellules tumorales variées et les cellules infectées par les virus, ce qui signifie que leur cytotoxicité n'est pas réduite au CMH (O'Shea et al.,

Elles sont régulées par une multitude de cytokines dont IFN α , IFN γ , IL-2 et par les prostaglandines.

Lors d'exercice physique aigu, les cellules NK sont rapidement recrutées dans la moelle osseuse pour parvenir ensuite dans la circulation sanguine, ce qui provoque une lymphocytose à cellule NK (Hoffman-Goetz and Pedersen, 1994). Outre une augmentation du nombre de cellules on observe aussi généralement une augmentation de leur activité (Tvede et al., 1993 et Hoffman-Goetz et al., 1994a). Dans certaines études cette augmentation est transitoire (Nielsen et al., 1996) voire inexistante (Randall Simpson et al., 1990 et Espersen et al., 1996) et ensuite suivie d'une immunodéficience si l'exercice physique est trop acharné.

Quand la durée de l'exercice est longue, la concentration sanguine des cellules NK et l'activité cytolytique augmentent puis déclinent en dessous des valeurs originelles. Cette suppression persiste 2 à 4 heures après l'exercice chez l'homme. Les mécanismes n'ont pas encore été élucidés. Une des explications avancées serait l'existence d'un rétrocontrôle positif de la cytolyse des cellules NK par les prostaglandines de type E2 (Pedersen et al., 1988) car l'administration d'inhibiteurs des cyclo-oxygénase restaure l'activité cytolytique des cellules NK (Pedersen et al., 1990). D'autres substances neuro-endocriniennes dont l'adrénaline, la GH et les β -endorphines semblent aussi contribuer à la régulation du nombre de cellules NK et de leurs fonctions (Hoffman-Goetz et al., 1994b et Hoffman-Goetz, 1996).

En plus des rétrocontrôles par différentes substances neuro-endocriniennes, il existe une régulation des cellules NK par les molécules d'adhésion intracellulaires (Frisina et al., 1994).

2°) Modulation de la fonction des macrophages (Woods et al., 2000)

Les effets de l'exercice physique semblent provoquer des altérations du système nerveux sympathique ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une variation des concentrations plasmatiques des hormones de stress pouvant être corrélées avec une fonction altérée des macrophages. Par exemple l'augmentation de la concentration en corticostérone plasmatique induite par l'exercice physique est inversement liée à l'expression réduite des molécules de CMH de classe II dans les macrophages péritonéaux.

Il faut être prudent et ne pas limiter les effets de l'exercice physique sur les macrophages à une variation de la concentration des hormones. En effet il est connu que d'autres mécanismes potentiels comme un dommage du tissu musculaire, une augmentation de la température corporelle, le changement de biodisponibilité des sources énergétiques et l'endotoxémie altèrent aussi la fonction immunitaire. Plusieurs études menées sur les changements dans la fonction des macrophages et les différents résultats sont décrits dans le tableau 9 suivant.

134

Tableau 9 : Effets de nombreux types d'exercice physique sur les fonctions des macrophages (d'après Woods et al., 2000) M = macrophage / p = péritonéal / t = augmentation / = diminution

135

| Fonctions des Macrophages | Modèle d'étude | Résultats |
|---------------------------|---------------------------------|--|
| Phagocytose | <i>pM murins</i> Nage intensive | de la capacité phagocytaire après un exercice aiguë et chronique |

| | | |
|---|--|--|
| <i>pM murins</i> Exercice dans la roue | des activités phagocytaires et enzymatiques (exercice modéré) | |
| <i>M de tissu conjonctif humain</i> avant et après 15 km de course | des activités phagocytaires et enzymatiques en post-exercice | |
| Cytotoxicité tumorale | <i>pM murins</i> Course pendant une durée courte (3 ou 7 jours) dans la roue de façon modérée ou aiguë | t cytotoxicité anti-tumorale (exercice modéré et aigu) pour 7 jours d'exercice cytotoxicité anti-tumorale (exercice modéré) pour 3 jours d'exercice |
| <i>M alvéolaires murins</i> Exercice dans la roue modéré et aigu | t cytotoxicité anti-tumorale (exercice modéré et aigu) Effet persistant au moins 8 heures après l'exercice | |
| Présentation de l'antigène | <i>pM murins</i> Course dans la roue aiguë de 4 jours | , { . de la présentation antigénique aux LT |
| Expression du CMH II | <i>pM murins</i> Exercice dans la roue modéré et aigu (7 jours) | , j. de l'expression du CMH |
| Activité antivirale | <i>M alvéolaires murins</i> Un seul exercice dans la roue modéré ou aiguë | , { . de la résistance antivirale |
| Chimiotactisme | <i>pM murins et de cochons d'inde</i> Nage intensive | du chimiotactisme des M |
| <i>pM murins et de cochons d'inde</i> Nage intensive | du chimiotactisme des M | |

Le tableau nous montre les effets de différents exercices sur l'immunité. Ainsi Woods et al. (2000) ont répertorié plusieurs résultats d'études qui montrent

- une augmentation de la phagocytose, de la cytotoxicité tumorale et du chimiotactisme des macrophages,
 - une diminution de la présentation de l'antigène, de l'expression du CMH II et de l'activité anti-virale.
- Ainsi l'exercice physique aigu ou chronique peut altérer plusieurs fonctions des macrophages à des sites différents. Les manifestations de ces effets dépendent de plusieurs facteurs dont l'intensité et la durée de l'exercice, de la fonction mesurée et du type de stimulus activant les macrophages. En conclusion, l'exercice physique a des effets stimulateurs potentiels sur plusieurs fonctions effectrices des macrophages dont la phagocytose, l'activité anti tumorale, les métabolismes nitrogéné et oxydatif et le chimiotactisme. Une exception notable est illustrée par une baisse de la résistance antivirale. Cette activation fonctionnelle des macrophages est accompagnée d'un rétrocontrôle négatif sur la présentation de l'antigène pour les molécules du CMH de classe II. Ces effets contrastés soulignent la nécessité d'autres études pour explorer les effets mécanistiques et fournir une documentation sur la signification physiologique de ces changements.

B! LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES A UN MAUVAIS TRANSFERT DE L'IMMUNITÉ MATERNELLE

Le chat nouveau né vient au monde avec des titres en immunoglobulines très faibles et seule la synthèse des Ig M est fonctionnelle.

Dans le but de protéger le nouveau né contre les infections dans la période pendant laquelle son système immunitaire est immature, la mère transfère la majorité des anticorps aux chatons par l'intermédiaire du colostrum (Chappuis, 1998) (tableau 10) et il semble que seuls 1/3 des anticorps sont transmis par voie transplacentaire (Harding, 1961).

Espèces Type de placentation Transfert placentaire Transfert colostral

Cochons, chevaux Epithéliochorial O +++

Ruminants Sdesmochorial O +++

Chiens et chats Endothéliochorial ++++

Primates Hémochorial +++

Rongeurs Hémoendochorial ++++

Tableau 10 : Relation entre le type de placentation et le transfert d'Ig de la mère au petit par voie transplacentaire ou colostrale (d'après Chappuis, 1998)

Le colostrum, est riche en Ig A et Ig G mais contient très peu d'Ig M.

136

Deux explications concernant l'absence d'Ig M existent (Pastoret, 1998)

Les Ig M ne sont pas nécessaires car le système des Ig M est totalement fonctionnel à la naissance, si les Ig M étaient présents ils inhiberaient la production normale d'Ig M pour le chaton de la même façon que les Ig G maternels inhibent les Ig G de l'hôte.

L'aptitude des chatons à produire des Ig M depuis la naissance est un important soutien à l'immunité maternelle. De plus il faut noter que l'activité de Ig M est à la fois systémique et sécrétoire.

Remarque : La maturité précoce du système des Ig M est un reflet de l'ontogenèse et de la phylogenèse car les Ig M apparaissent très tôt dans l'évolution des chordés suivie de Ig G puis Ig A. L'épithélium intestinal des chatons nouveaux nés est ouvert à l'absorption des Ig A et des Ig G durant les 24 premières heures (Pastoret, 1998) voire les 12 premières heures (Casal et al., 1996). Passées ces périodes, même si les titres en Ig G et Ig A restent sensiblement les mêmes dans le colostrum et le lait (Casal et al., 1996 et Harding, 1961), aucune Ig n'est plus absorbée à partir de la lumière intestinale. Donc, plus le colostrum est riche en Ig, plus le chaton recevra un taux adéquat d'anticorps à partir de sa mère.

En plus de la perméabilité de l'épithélium intestinal, un autre facteur, l'inhibiteur colostral de la trypsine (CTI) joue un rôle important. Il a pour fonction de protéger les anticorps colostraux de la digestion pour qu'ils soient absorbés sous une forme biologiquement active. Son activité disparaît à l'âge de 1 à 1,5 jours chez les chatons (Baintner, 1972).

Ce premier jet d'anticorps provenant de la mère constitue l'immunité passive systémique.

Cette immunité n'est pas éternelle. En effet selon Casal et al. (1996) les $\frac{1}{2}$ vies des Ig A et des Ig G sont respectivement de 1,93 \pm 1,94 jours et de 4,4 \pm 3,57 jours. La synthèse des IgM surtout, des Ig A et des Ig G débute petit à petit en parallèle mais reste faible. Ainsi Yamada et al. (1991) montre que les titres en anticorps sont minimaux à 20-25 jours pour l'Ig G, à 14- 20 jours pour l'Ig A et à 8-10 jours pour l'Ig M. Ils augmentent progressivement ensuite pour atteindre à 90 jours 80% de la concentration adulte pour les Ig G, 7% de la concentration adulte pour les Ig A et 100% de la concentration adulte pour les Ig M.

La production active par le chaton d'Ig M est détectable dès la naissance, celle d'Ig G vers 4 à 6 semaines et celle d'Ig A vers 6 à 8 semaines (Pastoret, 1998).

En plus de l'immunité passive systémique, la mère continue à fournir des quantités considérables d'Ig A et d'Ig G dans le lait après les 24 premières heures. Bien que les Ig G soient dégradées largement dans l'estomac après ces 24 premières heures, elles jouent un rôle important dans la prévention des infections de l'oropharynx. En effet, la plupart des pathogènes entrent par la voie orale et l'oropharynx ainsi que les amygdales sont souvent les premiers tissus infectés. De même les Ig A consommés dans le lait entrent dans l'intestin sous une forme intacte et constituent en partie le film protecteur revêtant l'intestin. Ainsi les anticorps fournis par le lait depuis les 12-24 heures jusqu'à 6 à 8 semaines sont à l'origine de l'immunité locale passive.

137

En conclusion, une immunodéficience secondaire à une mauvaise immunité maternelle peut provenir principalement:

. d'un défaut de production d'Ig par la mère (dans le cas d'un mauvais apport quantitatif ou qualitatif en acides aminés essentiels),

. et/ou d'un défaut d'absorption.

Dans le second cas, soit le chaton n'a pas été mis en contact assez tôt avec le colostrum (chaton trop faible n'arrivant pas assez rapidement aux mamelles ou mère rejetant le chaton), soit l'épithélium intestinal ou l'ensemble du tractus alimentaire du chaton est défectueux suite à une malformation congénitale.

De façon concrète un mauvais transfert de l'immunité maternelle prédispose à une moins bonne croissance et à une sensibilité accrue aux infections opportunistes ; et dans les cas les plus sévères il contribue au syndrome de dépérissement du nouveau né (Fisher, 1982) (figure 55).

Nouveaux nés en bonne santé à la naissance

Hypothermie



Ingestion de lait insuffisante

1f

Déficit immun



Infection

Figure 55 : Les différents facteurs favorisant le dépérissement du nouveau né (d'après Fisher, 1982)

Conclusion de la 3^{ème} partie

L'administration de médicaments, les endocrinopathies, le vieillissement et la malnutrition sont les principales sources de déficits immunitaires secondaires. Elles touchent principalement les immunités spécifiques à médiation cellulaire et humorale et les fonctions des macrophages. Il est certain que la multiplicité des causes engendre une immunodéficience secondaire plus marquée avec des interactions plus complexes entre les différents systèmes.

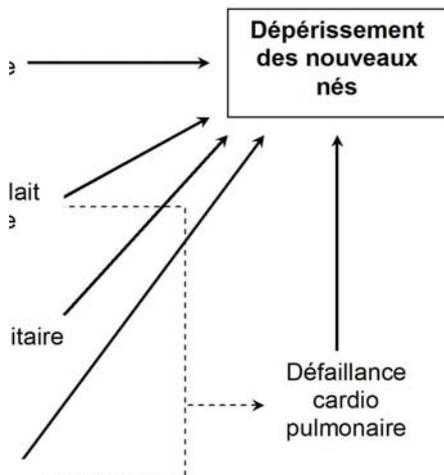
Il faut aussi garder à l'esprit que ce type de déficit immunitaire secondaire est minoritaire par rapport à ceux provoqués par les agents infectieux et parasitaires.

Dépérissement des nouveaux nés

*

Défaillance cardio pulmonaire

138



CONCLUSION

Les déficits immunitaires primaires existent malgré une description peu importante dans la littérature. Même si celles énumérées ici touchent principalement les cellules polynucléaires, il semble logique que les autres anomalies congénitales touchant le système du complément ou les immunoglobulines puissent aussi être rencontrées. Cette hypothèse est confortée par le fait que d'autres types d'immunodéficiences ont été décrits chez un autre carnivore domestique, le chien. D'autres études semblent être bienvenues.

L'utilisation des corticoïdes et des agents de chimiothérapie ainsi qu'un mauvais transfert des anticorps colostraux semblent être les principales causes d'immunodéficiences secondaires non induites par les micro-organismes chez le chat en médecine vétérinaire. La malnutrition est aussi un facteur à prendre en compte mais elle touche une catégorie bien particulière de la population c'est-à-dire les chats errants.

Quelque soit le type d'immunodépression rencontré, un terrain immunologique incertain et décadent apparaît et l'organisme semble alors en danger. En effet, pour exemple, alors que seulement 1 à 6 % de la population des chats sains d'Amérique du Nord et d'Europe de Grande Bretagne est touché par le FIV (Virus de l'Immunodéficiences Féline), cette proportion augmente à 10 voire 19 % selon les pays chez les animaux malades immunodépressifs pour une raison quelconque (Grindem et al., 1989, Hopper et al., 1991, Hosie et al., 1989 et O'Connor et al., 1991). Ceci illustre tout à fait la phrase de Claude Bernard selon laquelle «le microbe n'est rien, le terrain est tout ». Ainsi un terrain immunodépressif facilite l'invasion par les micro-organismes eux-mêmes pouvant engendrer une immunodépression. Un cercle vicieux s'installe alors et il est difficile de faire la part des choses ou de trouver l'origine du déficit immunitaire.

139

140

141

BIBLIOGRAPHIE

- 1. ANGIONI, S., PETRAGLIA, F. et GENEZZANNI, A.R.**
Immune-neuroendocrine correlations : a new aspect in physiology.
Acta Eur Fertil, 1991,22, 167-170.
 - 2. AZNAR, J., et VAYA, A.**
Homozygous form of the Pelger Hut leukocyte anomaly in man.
Acta Haematology, 1981, 66, 59-62.
 - 3. BACH, J.F. et LESAVRE, L.**
Immunologie. 2eme édition.
Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1989, 378 pp.
 - 4. BAGDADE, J.D. et WALTERS, E.**
Impaired granulocytic adherence in mildly diabetic patients : effect of ozalamide treatment.
Diabetes, 1980, 29, 309-311.
 - 5. BAINTRNER, K. Jr**
The physiological role of colostrum trypsin inhibitor : experiments with piglets and kittens.
Acta Veterinaria Academiae Scientiarum Hungaricae, 1973, 23, 247-261.
 - 6. BAKER, H.J., REYNOLDS, G.D., WALKEY, S.U. et al.**
The gangliosidoses : comparative features and research applications.
VetPathol, 1979, 16, 635-649.
 - 7. BARTKE, A.**
The response of 2 types of dwarf mice to growth hormone, thyrotropin and thyroxine. *Gen Comp Endocrinol*, 1965, 5, 4 18-426.
 - 8. BEALE, K.M., ALTMAN, D., CLEMMONS, R.R. et BOLON, B.**
Systemic toxicosis associated with azathioprine administration in domestic cats. *AmJVetRes*, 1992, 53, 7, 1236-1240.
 - 9. BEATTY, J. et BARRS, V.**
Acute toxoplasmosis in 2 cats on cyclosporin therapy.
Aust VetJ 2003, 14, 1, 339.
 - 10. BEREGL&T, G., CHAMBRAJ, J., COLARD, O. et WOLD, C.**
Les multiples fonctions des phospholipides cellulaires.
Médecine/Sciences, 1988, 4, 1, 8-15.
 - 11. BERHEIMER, H. et KARBE, E.**
Morphological and neurochemical investigations of 2 types of amaurotic idiocy in the dog. Evidence of a GM2-gangliosidosis.
Acta Neuropathol (Berlin), 1970, 16, 243-61.
- 143
- 12. BLAKEMORE, W.F.**
GM1 gangliosidosis in a cat.
JCompPathol, 1972, 82, 179-185.
 - 13. BLUME, R.S., BENNETT, J.M., YANKEE, R.A. et WOLFF, S.M.**
Defective granulocyte regulation in the Chédiak-Higashi Syndrome.
NEnglJMed, 1968, 279, 1009-1015.
 - 14. BOOTHE, D.M. et MEALEY, K.A.**
Glucocorticoid therapy in dog and cat.
In: Small animal clinical pharmacology and therapeutics.
Boothe DM eds, WB Saunders Company, Philadelphia, 2001, 3 13-329.
 - 15. BOWLES, C.A., ALSAKER, R.D. et WOLFE, T.L.**
Studies of the Pelger Hut anomaly in Foxhounds.

Am JPathol, 1979, 96, 237-245.

16. BRICKMAN, T.J., KIER, A.B. et COLLIER, L.L.

In vivo demonstration of defective neutrophil chemotaxis in Chédiak-Higashi affective cats.

Fed Proc, 1984, 43, p.390.

17. BRUGERE, H.

Rôles biologiques du fer. Le fer dans l'organisme des mammifères.

Rec Med Vet, 1988a, 164, 4, 279-286.

18. BRUGERE, H.

Rôles biologiques du fer. Aspects physio-pathologiques.

Rec Med Vet, 1988b, 164, 5, 347-355.

19. CANNON, J.G.

Exercise and resistance to infection.

JAppiPhysiol, 1993, Mar, 74, 3, 973-8 1.

20. CAROSELLA, E.D., MOCHENKO, K. et BRAUN, M.

Rosette-forming T cells in human peripheral blood at different ages.

CellImmunol, 1974, 12, 323.

21. CARPER, H.A. et OEHLER, P.

Pseudo Pelger Hut neutrophils in the cow.

VMISAC, 1965, 60, 997-998.

22. CASAL, M.L., JEZYK, P.F. et GIGER, U.

Transfer of colostral antibodies from queens to their kittens.

AmJVetRes, 1996, 57, 11, 1653-1658.

23. CASAL, M.L., STRAUMANN, U., SIGG, C., ARNOLD, S. et RUSCH, P.

Congenital hypotrichosis with thymic aplasia in nine Birman kittens.

JAm Anim Hosp Assoc, 1994, 30, 600-602.

144

24. CHANDRA, R.K.

Immunodeficiency in indernutrition and overnutrition.

NutRev, 1981, 39, 6, 225-23 1.

25. CHAPPUIS, G.

Neonatal immunity and immunisation in early age : lessons from veterinary medicine. *Vaccine*, 1998,

14/15, 1468-1472.

26. CHEN, M.G.

Age-related changes in haematopoietic stem cell populations of a long-lived hybrid mouse.

JCellPhysiol, 1971, 78, 225-232.

27. CHEW, B.P.

Symposium. Immune function: relationship of nutrition and disease control. *JDairy Sc* 1987, 70,

2732-2743.

28. CHU, J.W.K. et SHAROM, F.J.

Gangliosides inhibit T-lymphocyte proliferation by preventing the interaction of interleukin-2 with its surface receptors.

Immunology, 1993, 79, 10-17.

29. CLAWSON, C.C., WHITE, J.G. et REPINE, J.E.

The Chédiak-Higashi Syndrome : evidence that defective leukotaxis is primarily due to an impairment by giant granules.

AmJPathol, 1978, 92, 745-75 1.

30. COHN, L.A.

Glucocortico steroids as immuno suppressive agents.

Semin Vet Mcd Surg (SmallAnimal), 1997, 12, 3, 150-156.

31. COLGAN, S.P., BLANCQUAERT, A.M.B., THRALL, M.A. et BRUYNINCKX,

W.J.

Defective in vitro mobility of polymorphonuclear leukocytes of homozygote and heterozygote Chédiak-Higashi cats.

Vet Immunol Immunopathol, 1992, 31, 205-227.

32. COLLIER, L.L., PRIEUR, D.J. et BRYAN, G.M.

Ocular abnormalities in animals with the Chédiak-Higashi Syndrome.

Fed Proc, 1979, 39, 962.

33. COOPER, E.L. et FAISAL, M.

Phylogenetic approach to endocrine-immune interactions.

J Exp Zool, 1990, 4, 46-52.

34. CORMIER-JOUYS, P.

Alimentation et immunité.

Thèse pour le doctorat vétérinaire, Maison-Alfort, 1987, 132pp.

35. COUROUGE, C.

145

Les effets indésirables des glucocorticoïdes chez le chien et le chat.

Thèse pour le doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard Lyon1, Lyon, 2004, 259pp.

36. COWELL, K.R., JEZYK, P.F., HASKINS, M.E. et al.

Mucopolysaccharidosis in a cat.

J Am Vet Med Assoc, 1976, 169, 334-339.

37. COX, N.R., ESWALD, S.J. et BAKER, H.J.

Alterations of thymic development in feline gangliosides.

J Immunol, 1993, 150, p.170A.

38. COX, N.R., ESWALD, S.J., MORRISON, N.E., GENTRY, A.S. et al.

Thymic alterations in feline GM1 gangliosidosis.

Vet Immunol Immunopathol, 1998, 63, 4, 335-353.

39. de DECKERE, E.A.

Effects of type and amount of dietary fat on rabbit and rat lymphocyte proliferation in vitro.

J Nutr, 1988, 118, 11-18.

40. de MELLO-COEHLO, V., VILLA-VERDE, D.M., DARDENNE, M. et SAVINO, W.

Pituitary hormones modulate cell-cell interactions between thymocytes and thymic epithelial cells.

J Neuroimmunol, 1997, 76, 39-49.

41. de SOUSA, M.

Le fer et l'immunité.

La recherche, 1988, 19, 763-773.

42. DEWILLE, J.W., FRAKER, P.J. et ROMSOS, D.R.

Effects of essential fatty acid deficiency, and various levels of dietary polyunsaturated fatty acids, on humoral immunity in mice.

J Nutr, 1979, 109, 6, 1018-1027.

43. DL&SIO, R.B. et LOBUGLIO, A.F.

Immunomodulateurs : médicaments immuno supresseurs et immunostimulants.

In: Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} édition. 1^{ère} édition française.

Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W. et Goodman Gilman, A.

Ed Mc Graw Hill International, Londres, 1998, 1677pp.

44. DUQUESNOY, R.J.

Immunodeficiency of the thymus dependent system of the Ames dwarf mouse. *J Immunol*, 1972, 108, 1578-1590.

45. EPIFANOVA, O.I. et TERSKIKH, V.V.

Periods of rest and active proliferation in the life cycle of the cells.

46. ERNST, D.N., HOBBS, M.V., TORBETT, B.E. et al.

Differences in the expression profiles of CD45RB, Pgp-1, and 3G1.1 membrane antigens and the patterns of lymphokine secretion by splenic CD4⁺ cells from young and aged mice.

J Immunol, 1990, 145, 1295-1302.

47. ERNST, N.D., WEIGLE, W.O., Mc QUITTY, D.N. et al.

Stimulation of murine T-cell subsets with anti CD3 antibody: age-related defects in the expression of early activation molecules.

J Immunol, 1989, 142, 1413-1421.

48. ESPERSEN, G.T., ELBAEK, A., SCHMIDT-OLSEN, S. et al.

Short-term changes in the immune system of elite swimmers under competition conditions.

Scand J Med Science Sports, 1996, 6, 156-163.

49. FABRIS, N. et PLANTANELLI, L.

Thymus-neuroendocrine interactions during development and aging.

Endocrine and neuroendocrine mechanisms of aging.

Boca Raton, FL, CRC Press, 1982, 167-181.

50. FELDMAN, B.F.

Pelger-Hut anomaly: spontaneous animal models of human diseases.

American College of Laboratory Animal Medicine Series.

New-York: Academic Press, 1979.

51. FELDMAN, B.F. et RAMANS, A.U.

The Pelger-Hut anomaly of granulocytic leukocytes in the dog.

Canine Practice, 1976, 3, 22-30.

52. FERGUSON, D.C. et HOENIG, M.

Glucocorticosteroids, mineralocorticoids and steroid synthesis inhibitors.

In: Veterinary pharmacology and therapeutics. 7^{ème} édition.

Adams, R.

Edition Iowa University Press, Ames, 1995, 622-643.

53. FESTING, M.F.W., MAY, D., CONNORS, T.A., LOVELL, D. et SPARROW, S.

An athymic nude mutation in the rat.

Nature, 1978, 274, 365-366.

54. FISCHER, E.W.

Neonatal diseases of dogs and cats.

Br Vet J 1982, 138, 4, 277-283.

55. FOX-VALENSI, V.L.

La prednisone par voie orale: indications et intérêts en dermatologie des carnivores domestiques.

Etude personnelle de 96 cas.

Thèse pour le doctorat vétérinaire. Faculté de Médecine de Créteil, 1989, 220pp.

147

56. FRISINA, J.P., GAUDIERE, S., CABLE, T. et al.

Effects of acute exercise on lymphocyte subsets and metabolic activity. *Int J Sports Med*, 1994, 15, 36-41.

57. GOITSUKA, R., HIROTA, Y., HASEGAWA, A. et TOMODA, I.

Feline interleukin-1 derived from alveolar macrophages stimulated with lipopolysaccharide.

Jap J Vet Sc 1987, 49, 4, 631-636.

58. GERSCHWIN, M.E., AHMED, A., IDEKA, R.E., SHIFRINE, M. et WILSON, F.

Immunobiology of congenital athymic-splenic mice.

Immunology, 1975, 34, 631-642.

59. GILLIS, S., KOZAC, R., DURANTE, M. et al.

Immunological studies of aging. Decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans.

J Clin Invest, 1981, 67, 937-942.

60. GLEW, R.H., BASU, A., PRENCE, E.M. et al.

Biology of disease: lysosomal storage disease.

Lab Invest, 1985, 53, 250-269.

61. GONZALES-LICEA, A., CARRANZA-PORTOCARRERO, A. et ESCOBEDO, M.

Duodenal gangliosidoses in a cat : ultrastructural study.

Am J Vet Res, 1978, 39, 8, 1342-1347.

62. GOOD, R.A.

The thymus and its hormones.

Clin Immunol Allerg, 1983, 3, 3-7.

63. GRECO, D.S. et HARPOLD, L.M.

Immunity and the endocrine system.

Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1994, 24, 4, 765-782.

64. GRIEBEL, P.J., SCHOONDERWOERD, M. et BABIUK, L.A.

Ontogeny of the immune response : effect of protein energy malnutrition in neonatal calves.

Can J Vet Res, 1987, 51, 428-435.

65. GRINDEM, C.B., CORBETT, W.T., AMMERMAM, B.E. et TMKINS, M.T.

Seroepidemiologic survey of FIV infection in cats in Wake County North Carolina.

J Am Vet Med Assoc, 1989, 194, 226-229.

66. GROGNY, M.

Corticothérapie.

Encyclopédie vétérinaire. Pharmacologie.

148

Elsevier, Paris, 1994, 5, 0200, 1-8.

67. GROSS, R.L. et NEWBERNE, P.M.

Role of nutrition in immunologic function.

Physiological Review, 1980, 60, 1, 188-306.

68. GUILFORD, W.G.

Primary immunodeficiency diseases of dogs and cats.

Compendium Small Animal, June, 1987, 9, 6, 641-650.

69. HALIOTIS, T., RODER, J.C., KLEIN, M. et ai.

Chédiak-Higashi gene in humans. I. Impairment of Natural Killer function. *J Exp Med*, 1980, 151, 1039-1048.

70. HALLING, K.B., ELLISON, G.W., ARMSTRONG, D. et ai.

Evaluation of oxidative stress markers for early diagnosis of allograft rejection in feline renal allotransplant recipient with normal renal function.

Can Vet J 2004, 45, 83 1-837.

71. HARDING, S.K., BRUNER, D.W. et BRYANT, I.W.

The transfer of antibodies from the mother cat to her newborn kittens. *Cornell Vet*, 1961, 51, 531-539.

72. HARVEY, R.G. et Mc KEE VER, P.J.

Manuel de dermatologie canine et feline.

Manson Publishing Ltd, 1998.

Traduit par Masson, Paris, 2000, 100-103.

73. HASKINS, M.E., AGUIRE, G.D., JEZYK, P.F. et ai.

The pathology of the feline model of mucopolysaccharidosis VI.

AmJPathol, 1980, 101, 657-674.

74. HASKINS, M.E. BINGEL, S.A., NORTHINGTON, J.W. et ai.

Spinal cord compression and hindlimb paresis in cats with mucopolysaccharidosis. *JAm VetMedAssoc*, 1983, 182, 983-985.

75. HASKINS, M.E., JEZYK, P.F., DESNICK, R.J. et ai;

Mucopolysaccharidosis VI Maroteaux Lamy Syndrome : Aryl-sulfatase B deficient mucopolusaccharidosis in the Siamese cat.

AmJPathol, 1981, 102, 191-193.

76. HENDY-IBBS, P.M.

Hairless cats in Great Britain.

JHered, 1984, 75, 506-507.

77. HIROKAWA, K.

In: Immunology and aging.

T. Makinodan and E. Yunis eds, New York, 1977, p.51.

78. HIRSCH, V.M. et CUNNINGHAM, T.A.

149

Hereditary anomaly of neutrophil granulation in Birman cats.

AmJVetRes, 1984, 45, 2170-2174.

79. HOBBS, M.V., WEIGLE, W.O. et ERNST, D.D.

Interleukin-10 production by splenic CD4+ cells and cell subsets from young and old mice.

CellularImmunology, 1994, 154, 264-272.

80. HODDINOTT, S., DORNAN, J., BEAR, J.C. et al.

Immunoglobulin levels, immunodeficiency and HLA in type-1 (insulin dependent) diabetes mellitus.

Diabetologia, 1982, 23, 326-329.

81. HOFFMAN-GOETZ, L.

Exercise and immune function.

Boca Raton CRC Press, 1996, 1-266.

82. HOFFMAN-GOETZ, L, ARUMUGAN, Y. et SWEENEY, L.

Lymphokine activated killer cell activity following voluntary physical activity in mice.

JSports MedFitness, 1994a, 34, 83-90.

83. HOFFMAN-GOETZ, L. et PEDERSEN, B.K.

Exercise and immune system: a model of stress response?

Immunology Today, 1994b, 15, 382-387.

84. HOPPER, C.D., CRIPPS, P.J.HOWARD, P.E. et al.

The epidemiology of FW infection in cats in the United Kingdom.

In: Proceedings of the society for veterinary epidemiology and preventive medicine.

London, 17-19 April 1991, 67-74.

85. HOSIE, M.J. et JARETT, O.

Serological responses of cats to feline immunodeficiency virus.

AIDS, 1990, 4, 2 15-220.

86. HUANG, R.A.

In vivo T-cell activation, in vitro defective IL-2 secretion and response to influenza vaccination in elderly women.

JImmunol, 1992, 148, 715-722.

87. IDEKA, T., NAKAKUMA, H., SHIONOYA, H. et al.

Ganglioside-induced inhibition in in vivo immune response in mice.

Lfe Science, 1992, 51, 847-851.

88. INKELES, B., INNES, J.B., KUNTZ, M.M. et al.

Immunological studies of aging. III. Cytokinetic basis for impaired response of lymphocytes from humans to plant lectins.

JExpMed, 1977, 145, 1176-1187.

89. JAMBON, B., ZIEGLER, O., et DUHEILLE, J.

150

Fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus et malnutrition protéinoénergétique.

Les malnutritions dans les pays du Tiers Monde.

Colloque INSERM, 1986, 136, 333-340.

90. JOUBERT, E.

Modifications biologiques induites par l'hypercorticisme chez le chien. Synthèse bibliographique.

Thèse pour le doctorat vétérinaire. Université de Paul Sabatier, Toulouse, 2002, 677pp.

91. JURANKA, P.F., ZATOWNY, R.L. et LING, V.

P glycoprotein: multidrug resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins.

FASEB Journal, 1989, 3, 2583-2592.

92. KATZUNG, B.G. et LAGIER, G.

Pharmacologie fondamentale et clinique. 7^{ème} édition.

Piccin Nuova Libreria, Padoue, 1998, 1150pp.

93. KAY, M.M.B.

Effect of age on T cell differentiation.

Fed Proc, 1978, 37, 5, 1241-1244.

94. KAY, M.M.B.

Parainfluenza infection of aged mice results in auto-immune disease.

Clin Immunol Immunopathol, 1979, 12, 301-315.

95. KLINMAN, D.M.

Similarities in B cell repertoire development between auto-immune and aging normal mice.

J Immunol, 1992, 149, 1353-1357.

96. KRAMER, J.W., DAVIS, W.C. et PRIEUR, D.J.

An inherited condition of enlarged leukocytic and melanine granules in cats : probable homology with the Chédiak-Higashi Syndrome.

Fed Proc, 1975, 34, p861.

97. KRAMER, J.W., DAVIS, W.C. et PRIEUR, D.J.

The Chédiak-Higashi Syndrome of cats.

Lab Invest, 1977, 36, 554-562.

98. KURIBIDILLA, S.

Atteinte de l'immunité à médiation cellulaire par carence en fer dans le modèle animal (la souris).

Les malnutritions dans les pays du Tiers Monde.

Colloque INSERVI, 1986, 136, 319-332.

99. KURUHARA, Y. et MOCHIZUKI, H.

Feline cases of cerebral lipidosis resembling Tay-Sachs disease.

Adv Neurol Sci (Tokyo), 1969, 13, p.260.

151

100. LAJTHA, L.J. et SCHOFIELD, R.

Regulation of stem cell renewal and differentiation : possible significance in aging. *Adv Gerontol Res*, 1971, 3, 131-146.

101. LANDS, W.E.

Renewed questions about polyunsaturated fatty acids.

Nut Rev, 1986, 44, 6, 189-195.

102. LANORE, D. et DELPRAT, C.

Chimiothérapie anticancéreuse. Abrégés vétérinaires.

Masson, AFVAC, Paris, 2002, 14Opp.

103. LANZA, E. et DJEU, J.Y.

Age-independent natural killer cell activity in murine peripheral blood.

In : NK cells and other Natural Effectors

Herberman R.B.

R.B. Herberman Ed, Academic Press, New York, 1982, p.335-340.

104. LAST, R.D., SUZUKI, Y., MANNING, T. et al.

A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporine A for feline atopy.

VetDermatol, 2004, 15, 3, 194-198.

105. LATIMER, K.S. et MAHAFFOY, E.A.

Neutrophil adherence and movement in poorly and well-controlled diabetic dogs.

AmJVetRes, 1984, 45, 1498-1500.

106. LATIMER, K.S., RAKICH, P.M. et THOMPSON, D.F.

Pelger-Huet anomaly in cats.

VetPathol, 1985, 22, 370-374.

107. LATIMER, K.S., RAKICH, P.M., PURS WELL, B.J. et KIRCHER, I.M.

Effects of cyclosporine A administration in cats.

VetimmunolImmunopathol, 1986, 11,2, 161-173.

108. LATIMER, K.S., ROWLAND, G.N. et MAHAFFEY, M.B.

Homozygous Pelger-Huet anomaly and chondrodysplasia in a stillborn kitten. *VetPathol*, 1988, 25, 325-328.

109. LATIMER, K.S. et ROBERTSON, S.L.

Consultations in Feline Internal Medicine. 2ème édition.

Philadelphia : W.B. SAUNDERS Company, 1994, 2, 61, 503-507.

110. LEROY, P., DOURW, N. and DETILLEUX, P.H.

Hypotrichose associée à une hypothermie chez un veau.

Ann Med Vet, 1983, 127, 375-380.

111. LUTON, J.P., HAUTECOUVERTURE, M., THIEBLOT, P. et al.

Glucocorticoides.

In: Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. Volume 1.

152

Giroud, J.P., Mathé, G., et Meyniel, G. (eds)

Expansion scientifique française, Paris, 1978, 773-793.

112. MADDISON, J.E.

Rational use of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in small animal practice.

In: Proceedings of the North America Conference.

Orlando, Florida, 1997, 11-15, 11, 521-524.

113. MAKINODAN, T.

Mechanism of senescence of immune response. Introductory remarks. *Fed Proc*, 1978, 37, 5, 1239-1240.

114. MAKINODAN, T. et KAY, M.M.B.

Age influence on the immune system.

Advances in Immunology, 1980, 287-330.

115. MARSH, J.A., GAUSE, J.S. et SANDHU, S.

Enhanced growth and immune development in dwarf chickens treated with mammalian growth hormone and thyroxine.

Froc Soc Exp Biol Med, 1984, 175, 351-360.

116. Mc GRATH, J.T., KELLY, A.M. et STEINBERG, S.A.

Cerebral lipodosis in the dog.

JNeuropathol Exp Neurol, 1968, Jan, 27, 1, p.141.

117. MERRIT, W.D., BAILEY, J.M. et PLUZNI, D.H.

Inhibition of interleukin-2 dependent cytotoxic-T-lymphocyte growth by gangliosides.

Cell Immunol, 1984, 89, 1-10.

118. MEYERS, K.M., HOLMSEN, H., SEACHORD, C.L. et al.

Characterization of platelets from mink and mink with the Chédiak-Higashi Syndrome.

AmJHematol, 1979, 7, 2, 137-146.

119. MEYERS, K.M., SEACHORD, C.L., HOLMSEN, H. et al.

Evaluation of the platelet storage pool deficiency in the feline counterpart of Chédiak-Higashi syndrome.

AmJHematol, 1981, Nov, 11, 3, 241-253.

120. MICHEL, G.

Kompendium der Embryologie der Haustiere.

New York: Gustav Fischer Verlag, 1977, 196-200.

121. MIGL&NU-MELOT, C.

L'alimentation parentérale totale par voie veineuse centrale chez le chien et le chat.

Synthèse bibliographique et application au SIAMU, unité de soins intensifs de l'ENVL.

Thèse pour le doctorat vétérinaire, Université de Claude Bernard, Lyon 1, 2004, 150pp.

153

122. MILLER, E.

The use of cytotoxic agents in the treatment of immune mediated diseases of dogs and cats.

Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal), 1997, 12, 3, 157-160.

123. MILLER, J.

Immunological function of the thymus.

Lancet, 1961, 2, 748-749.

124. MILLER, K. et MEREDITH, C.

Immunotoxicology.

In: General and applied toxicology. Volume 2. 2ème édition.

Ballantyne, B., Marrs, T. et Syversen, T.

Grove's dictionaries inc edition, 1999, 997-1015.

125. MILLER, R.A.

Age associated decline in precursor frequency for different T-cell mediated reactions, with preservation of helper or cytotoxic effect per precursor cell.

J Immunol, 1984, 132, 63-68.

126. MILLER, R.A.

Aging and the immune response.

In: Handbook of the biology of aging. Chap. 16.

Schneider E.L. et Row J.W.

Ed Academic Press, 1996, 355-392.

127. MILLER, R.A. et STUTMAN, O.

Decline in aging mice of the anti-TNP cytotoxic T-cell response attributable to loss

Lyt-2, IL-2 producing helper cell function.

Eur J Immunol, 1981, 11, 751-756.

128. MISCHKE, R.

Cyclosporin A therapy in a cat with pure red cell aplasia.

BerlMunch Tierartzl Wochenshr, 1998, 111, 11-12, 432-437.

129. MJAAJAND, S. et FOSSUM, S.

The localisation of antigen in lymph node follicles of congenital athymic nude rats.

Scand J Immunol, 1987, 26, 141-147.

130. MOLINA, T.J., KISHIHARA, K., SIDEROVSKI, D.P. et al.

Profound block in thymocyte development in mice lacking *561ck*

Nature, 1992, 357, 161-164.

131. MOLOTKOVSKAYA, I.M., SVIRSCHEVSKAYA, E.V., LITVINOV, I.S. et al.

Immunosuppressive activity of glycosphingolipides : a study of the interactions of interleukin-2 with gangliosides using cells and model systems.

Biol Memb, 1992, 6, 169-181.

154

132. MONROE, W.E. et ROTH, J.A.

The thymus as part of the endocrine system.

Comp Contin Educ Pract, 1986, 8, 24-32.

133. MORRISON, W.J., OFFNER, H. et VANDERBARK, A.A.

Enhanced T helper cell function following CD4 modulation.

Cell Immunol, 1994, 153, 392-400.

134. MORRISON, W.J., YOUNG, K., OFFNER, H. et VANDERBARK, A.A.

Ganglioside (GM1) distinguishes the effects of CD4 on signal transduction through TCR/CD3 complex in human lymphocytes.

Cell Mol Biol Res, 1993, 39, 159-165.

135. MORTOLA, E., ENDO, Y., OHNO, K. et al.

The use of two immunosuppressive drugs, cyclosporin A and tacrolimus, to inhibit virus replication and apoptosis in cells infected with feline immunodeficiency virus. *Vet Res Commun*, 1998, 22, 8, 553-563.

136. NIELSEN, H.B., SECHER, N.H., CHRISTENSEN, N.J. et al.

Lymphocytes and natural killer cell activity during repeated bouts of maximal exercise.

Am J Physiol, 1996, 40, R222-R227.

137. NAGEL, J.E., CHOPRA, R.K., CHREST, F.J. et al.

Decreased proliferation, interleukin-2 synthesis and interleukin-2 receptor expression are accompanied by decreased mRNA expression in phytohemagglutinin-stimulated cells from elderly donors.

J Clin Invest, 1988, 81, 1096-1102.

138. NEGORO, S., HARA, H., MIYATA, S. et al.

Mechanisms of age-related decline in antigen specific T-cell proliferation response IL-2 receptor expression and recombinant IL-2 induced proliferative response of purified TAC positive T-cells.

Mechanisms of Ageing and Development, 1986, 223-241.

139. NELSON, W.N. et COUTO, G.C.

Small animal internal medicine. 3^{eme} édition.

Edition Mosby, Missouri, 2003, 1362 pp.

140. NOCKELS, C.L.

Protective effects of supplemental vitamin E against infection.

Fed Proc, 1979, 38, 7, 2134-2138.

141. O'BRIEN, J.J.

The metabolic basis of inherited diseases.

New-York: McGraw-Hill, 1989, p1797.

142. O'CONNORS, T.P., TONELLI, Q.J. et SCARLETT, J.M.

Report of the national FeLV/FIV Awareness Project.

J Am Vet Med Assoc, 1991, 199, 1348-1353.

155

143. O'SHEA, J. et ORTALDO, J.R.

The biology of natural killer cells: insight into the molecular basis of dysfunction.
The natural killer cells.

LEWIS, C.E. et Mc GEE, J.O. (eds)

Oxford University Press, 1996, 1-40.

144. OGILVIE, G.K. et MOORE, A.S.

Manuel pratique de cancérologie.

Masson, Paris, Editions du Point Vétérinaire, Maisons-Alfort, 1997.

145. ORSON, F.M., SAADEH, C.K., LEWIS, D.E. et al.

Interleukin-2 receptor expression by T-cells in human aging.

Cellular Immunology, 1989, 124, 278-291.

146. PADGETT, G.A.

Neutrophilic functions in animals with the Chédiak-Higashi Syndrome. *Blood*, 1967, 29, 906-915.

147. PANTELOURIS, E.M.

Absence of thymus in a mouse mutant.

Nature, 1968, 217, 370-371.

148. PARK, B.H., DOLEN, J. et SNYDER, B.

Defective chemotactic migration of polymorphonuclear leukocytes in Pelger-Huet anomaly.

Froc Soc Exp Biol Med, 1977, 155, 51-54.

149. PASTORET, P.P., GRIEBEL, P., BAZIN, H. et GOVAERTS, A. Handbook of vertebrate immunology. Chap. VIII.

Ed Academic Press, 1998, 289-335.

150. PASTORET, P.P., GOVAERTS, A. et BAZIN, H.

Nutrition et réponse immunitaire.

Immunologie animale.

Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1990, 740 p.

151. PEDERSEN, B.K., TVEDE, N., HANSEN, F.R. et al.

Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J Immunology*, 1988, 27, 673-678.

J Immunology, 1988, 27, 673-678.

152. PEDERSEN, B.K., TVEDE, N., KLARLUND, K. et al.

Indomethacin in vitro and in vivo abolishes post-exercise suppression of natural killer cell activity in peripheral blood.

Int J Sports Med, 1990, 11, 127-131.

153. PELLETIER, M., MONTPLAISIR, S., DARDENNE, M. et al.

Thymic hormone activity and spontaneous autoimmunity in dwarf mice and their littermates.

Immunology, 1976, 30, 783-788.

156

154. PENNINGER, J., KISHIHARA, K., MOUNA, T.J., et al.

Requirement for tyrosine kinase *src* for thymic development of transgenic gamma delta T cells.

Science, 1993, 260, 358-361.

155. PERILLIE, P.E., NOLAN, J.P. et FINCH, S.C.

Studies in the resistance to infection in diabetes mellitus: local exudative cellular response.

J Lab Clin Med, 1962, 59, 1008-1015.

156. PERRYMAN, L.E.

Primary and secondary immune deficiencies of domestic animals.

Adv Vet Sci Comp Med, 1979, 23, 23-52.

157. PIERPAOLI, W. et SORKIN, E.

Relationship between thymus and hypophysis.

Nature, 1967, 215, 834-837.

158. PLOUFFE, J.F., SILVA, J., FEKELY, R. et al.

Cell mediated immunity in diabetes mellitus.

Infect Immunol, 1978, 21, 425-429.

159. PORTER, B. et BARRATT, M.E.J.

Immunity, nutrition and performance in animal production.

Recent advances in animal nutrition, 1987, 107-116.

160. PRICE, G.B. et MAKINODAN, T.

Immuno logic deficiencies in senescence.

J Immunol, 1972, 108, 403-427.

161. PRIEUR, D.J. et COLLIER, L.L

Chédiak-Higashi Syndrome in animals.

AmJ Pathol, 1978, 90, 533-536.

162. PRIEUR, D.J. et COLLIER, L.L

Inheritance of Chédiak-Higashi Syndrome in cats.

J Hered, 1981, 72, 175-177.

163. PRIEUR, D.J. et COLLIER, L.L

Neutropenia in cats with Chédiak-Higashi Syndrome.

CanJVetRes, 1987, 51, 407-408.

164. PRIEUR, D.J., COLLIER, L.L., BRYAN, G.M. et al.

The diagnosis of feline Chédiak-Higashi Syndrome.

Feline Practice, Sept-Oct, 1979, 9, 5, 26-32.

165. RANDES, J.S.

Understanding feline diabetes.

Aust VetPract, 1997, 27, 17-26.

166. RANDES, J.S.

157

Understanding feline diabetes and *its* management.

Proceeding 20th ACVIM Forum, Denver, TX, 2002, 29-34.

167. RANDALL SIMPSON, J. et HOFFMAN-GOETZ, L.

Exercise stress and murine natural killer cell function.

Froc Soc Exp Biol Med, 1990, 195, 129-135.

168. REED, C. et O'DONOGHUE, J.L.

A New Guinea Pig mutant with abnormal air production and immunodeficiency. *Lab Anim Invest*, 1979, 29, 744-748.

169. RENSHAW, H.W., DAVIS, W.C., FUDENBERG, H.H. et PAGDETT, G.A.

Leukocyte dysfunction in the bovine homologue of the Chédiak-Higashi Syndrome of humans.

Infect Immunol, 1974, 10, 928-937.

170. REPKE, H., BARBER, E., ULBRICHT, S., BUCHNER, K. et al.

Ganglioside induces CD4 endocytosis occurs independent of serine phosphorylation and is accompanied by dissociation of p56^{lck}

J Immunol, 1992, 149, 2585-2591.

171. ROBSON, D.C. et BURTON, G.G.

Cyclosporin: applications in small animal dermatology.

VetDermatol, 2003, 14, 1, 1-9.

172. ROCHE-FONDEUR, S., ROMDANE, N. et MOUTHON, G.

Au sources de la cascade des eicosanoïdes : les acides gras essentiels.

Rec Mcd Vet, 1986, 132, 10, 1067-1079.

173. ROITT, I.M., BROSTOFF, J. et MALE, D.

Immunologie. 2^{ème} édition.

De Boek Ed., 1979, 405pp.

174. ROITT, I.M., BROSTOFF, J. et MALE, D.

Immunologie. 3^{ème} édition.

De Boek Ed., 1994.

175. ROOT, R.K., ROSENTHAL, A.S. et BALESTRA, D.J.

Abnormal bactericidal, metabolic and lysosomal functions of Chédiak-Higashi Syndrome leukocytes.

JClinInvest, 1972, 51, 649-665.

176. ROTH, J.A., KAEBERLE, M.L., GRIER, R.L. et al.

Improvement in clinical condition and thymus morphologic features associated with growth hormone treatment of immunodeficient dwarf dogs.

AmJVetRes, 1984,45, 1151.

177. ROTH, J.A., LOMAX, L.G., ALTSZULER, N. et al.

Thymic abnormalities and growth hormone deficiency in dogs.

158

AmJVetRes, 1980,41, 1256-1262.

178. RUCKEBUSCH, Y.

Stéroïdogénèse et propriétés générales des corticoïdes.

Prat Med Chir Anim Comp, 1984a, 19, suppl au n°4, 13-22.

179. RUCKEBUSCH, Y.

Les dermocorticoïdes.

Prat Med Chir Anim Comp, 1984b, 19, suppl au n°4, 37-42.

180. RISSÉ, I. et SINOWATZ, F.

Lehrbuch der Embryologie der Haustiere.

Editions Verlag Paul Parey, Berlin et Hambourg, 1991, p. 350-352.

181. SANTISTEBAN, G.A.

The growth and involution of lymphatic tissue and its interrelationships to aging and to the growth of the adrenal glands and sex organs in CBA mice.

AnatRec, 1960, 136, 117-126.

182. SAXON, A., STEVENS, R.H., RAMER, S.J. et al.

Glucocorticoid administered in vivo inhibit human suppressor T lymphocyte function and diminish B lymphocyte responsiveness in in vitro immunoglobulin synthesis. *JClinInvest*, 1978, 61, 922-930.

183. SCELLIER, C.J.F.

Les effets secondaires des médicaments sur les paramètres et constituants hématologiques du chien et du chat.

Thèse pour le doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 1992, 24Spp.

184. SCHLAM, O.W., JAIN, N.C. et CARROLL, E.J.

Veterinary haematology. 3ème édition.

Philadelphia : Lea & Febiger, 1975.

185. SCHWINGER, R., HEDRICH, H. et WONIGEIT, K.

T cell differentiation in athymic nude rats (rnu/nu) : demonstration of distorted T cell subset structure by flow cytometry analysis.

EurJimmunol, 1989, 19, 1841-1847.

186. SCHIJNS, V.E., WIERDA, C.M., VAHLENKAMP, T. et al.

Molecular cloning of cat interleukin-4.

Immunogenetics, 1995, 42, 5, 434-435.

187. SCOTT, D.W., KIRK, R.W. et BENTINCK-SMITH, J.

Some effects of short term methylprednisolone therapy in normal cats. *Corneli Vet*, 1978, 69, 104-115.

188. SMITH, G.S. et LUMSEN, J.H.

Review of neutrophil adherence, chemotaxis, phagocytosis and killing. *Vet Immunol Immunopathol*, 1983, 4, 177-236.

189. STUTMAN, O.

159

Cell-mediated immunity and aging.

Fed Proc, 1974, 33, 2028-2032.

190. TASKER, S., MACKIN, A.J. et DAY, M.J.

Primary immune-mediated thrombocytopenia in a cat.

JSmallAnimPract, 1999,40,3, 127-131.

191. THOMAN, M.L. et WEIGLE, W.O.

Lymphokine and aging : interleukin-2 production and activity in aged animals. *JImmunol*, 1981, 127, 2101-2106.

192. THORNTON, G.F.

Infections and diabetes.

Med Clin NorthAm, 1971, 49, 1005-1013.

193. THROWER, K.J. et YOXALL, A.T.

Corticoids II. Chemistry and biochemistry.

In: Pharmacology basis of small animal medicine. 1ère édition.

Yoxall, A.T. et HIRD, J.F.R. (eds).

Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979, 105-118.

194. TIELEN, F.J., VAN VLIET, A.C., de GEUS, B. et al.

Age-related changes in CD4+ T cell subsets associated with prolonged skin graft survival in aging rats.

transplantation Proceedings, 1993, 25, 2872-2874.

195. TIZARD, I.R.

Veterinary Immunology an Introduction. 6ème édition.

Philadelphia : W.B. SAUNDERS Company, 2000, 482 pp.

196. TVEDE, N., KAPPEL, M., HALKJFR-KRISTENSEN, J. et al.

The effect of light and severe bicycle exercise on lymphocytes subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin-2 production.

Immunology, 1993, 14, 275-282.

197. TVEDTEN, H.W.

The Pelger Hut anomaly, hereditary hypo segmentation of granulocytes. *CompPatholBull*, 1983, 15,3-4.

198. UTSUYAMA, M., HIROTAWA, K., KURASHIMA, C. et al.

Differential age-change in the numbers of CD4+ CD45RA+ and CD4+ CD29+ T cell subsets in human peripheral blood.

Mechanisms of Ageing and Development, 1992, 63, 57-68.

199. VIE, H. et MILLER, R.A.

Decline with age in the proportion of mouse cells that express IL-2 receptors after mitogen reulation.

Mechanisms of Ageing and Development, 1986, 33, 3 13-322.

200. WANNEMACKER, R.W.

160

Revue de l'influence des acides aminés alimentaires.

Fedstuffs, 1980, 52, 33, 16-20.

201. WEBER, S.E., FELDMAN, B.F. et EVANS, D.A.

Pelger Hut anomaly of granulocytic leukocytes in two feline littermates. *Feline Practice*, 1981, 11, 1, 44-47.

202. WEIGLE, W.O. et PARKS, D.E.

Effects of ageing on immune and tolerant states.

Fed Proc, 1978, 37, 5, 1253-1257.

203. WELSH, R.M. et VARGAS-CORTES, N.

Natural killer cells in viral infection.

The natural killer cells.

LEWIS, C.E. et Mc GEE, J.O. (eds)

Oxford University Press, 1996,108-150.

204. **WHITELEY, H.E. et WILLARD T.R.**

Dog, diet and cancer: exploring the connections

Vet Med, 1987, 892-902.

205. **WITKOWSKI, J.M., LI, S.P., CORCAS, G. et MILLER, R.A.**

Extrusion of the P-glycoprotein substrate rhodamine-123 distinguishes CD4 memory

T cell subsets that differ in IL-2 driven IL-4 production.

J Immunol, 1994, 153, 658-665.

206. **WITKOWSKI, J.M. et MILLER, R.A.**

Increased function of P-glycoprotein in T lymphocytes of aging mice. *J Immunol*, 1993, 150, 1296-1306.

207. **WOLTER, R. et HENRY, N.**

Bactéries lactiques et alimentation animale.

Bull d'Inf Station Exp d'Aviculture de Ploufragan, 1987, 27, 4, 108-119.

208. **WOODS, J.A., LU, Q., CEDDL, M.A. et ai;**

Exercise-induced modulation of macrophage function.

Immunology and Cell Biology, 2000, 78, 545-553.

209. **YAMADA, T., NAGAI, Y., et MATSUDA, M.**

Changes in serum immunoglobulin values in kittens after ingestion of colostrum. *Am J Vet Res*, 1991, 52, 3, 393-396.

210. **YOUNGER, D.**

Infections in diabetes.

Med Clin North Am, 1965, 1005-1013.

211. **ZEL'TSER, M.E. et NIKOV, P.S.**

Antibody formation on iodine-deficient diet.

Voprosy Pitaniya, 1972, 31, 5, 25-28.

161

212. **ZELLER, C.B. et MARCHASE, R.B.**

Gangliosides as modulators of cell function.

Am J Physiol, 1992, 262, C1341-C1355.

213. **ZHOU, J., COX, N.R., EWALD, S.J., MORRISON, N.E. et BASKER, H.J.**

Evaluation of GM1 ganglioside-mediated apoptosis in feline thymocytes.

Vet Immunol Immunopathol, 1998, 66, 25-42.

162

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mlle HERLIN Aurélie, Isabelle

a été admis(e) sur concours en : 1999

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : **09 JUL. 2004**

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, G. BODIN, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

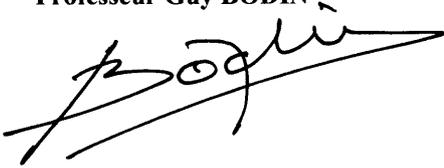
autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle HERLIN Aurélie, Isabelle

intitulée :

« *Les déficits immunitaires non infectieux et non parasitaires du chat.* »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Guy BODIN**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Henri DABERNAT**



**Vu le : 23 FEV. 2006
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU**



Toulouse, 2005

NOM : HERLIN

PRENOM : AURELIE

TITRE : LES DEFICITS IMMUNITAIRES NON INFECTIEUX ET NON PARASITAIRES DU CHAT

RESUME :

Les déficits immunitaires du chat provoqués par les virus tels que le virus de la leucose féline (FeLV) ou celui du sida du chat (FIV) ont largement été décrits dans la littérature du fait des enjeux médicaux (étude des rétrovirus) et économiques (fabrication de vaccins contre la leucose féline). Cependant, il ne faut pas oublier que d'autres types de déficit immunitaire existent aussi chez cet animal. Ainsi ce travail, après avoir décrit de façon générale le système immunitaire, propose une revue des immunodéficiences primaires ou congénitales du chat suivie d'une étude des immunodéficiences secondaires non infectieuses et non parasitaires.

MOTS-CLES : CARNIVORE DOMESTIQUE / CHAT / SYSTEME IMMUNITAIRE / DEFICIT IMMUNITAIRE

ENGLISH TITLE : NON-INFECTIOUS AND NON-PARASITIC IMMUNE DEFICIENCY DISEASES IN CAT

ABSTRACT :

Because of medical (study of the retroviruses) and economic (generation of vaccines) stakes, immunodeficiency diseases of cat caused by the viruses such as the Feline Leukaemia Virus (FeLV) or the Feline Immunodeficiency Virus (FIV) have been widely described in the literature. However, other types of immunodeficiency diseases should not be left out and they also exist in this specie. So, after having described in a general way the immune system, we first propose a review of the primary or congenital immune deficiency diseases of the cat and then a study of the non-infectious and non-parasitic secondary immune deficiency diseases.

KEY WORDS : DOMESTIC CARNIVORE / CAT / IMMUNE SYSTEM / IMMUNE DEFICIENCY