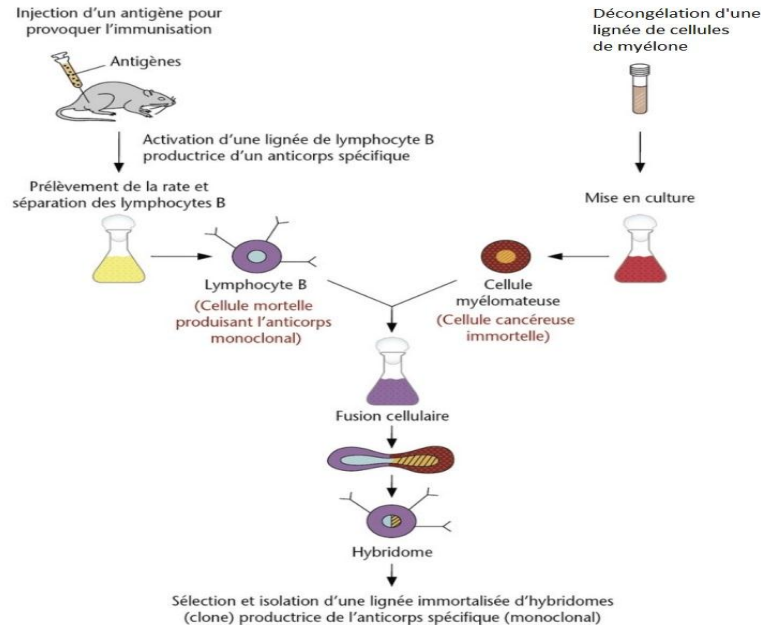


Immunologie Cellulaire & Moléculaire

Chapitre 08 : Immunopathologie et immunothérapie



1. Introduction	2
1.1. Déficiences immunitaires et immunothérapie	2
1.1.1. Déficiences immunitaires congénitales	2
1.1.2. Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).....	2
1.1.3. Anticorps monoclonaux	3
1.1.4. Utilisations cliniques des anticorps monoclonaux.....	4
1.2. Maladies auto-immunes.....	4
1.2.1. La cause des maladies auto-immunes.....	5
1.3. Hypersensibilités.....	6
1.3.1. Hypersensibilités de type I (anaphylactiques)	6
1.3.2. Hypersensibilités de type II.....	7
1.3.3. Hypersensibilités de type III.....	7
1.3.4. Hypersensibilités de type IV.....	8
2. Aspects moléculaires de la transplantation et prévention du rejet	9
2.1. Les antigènes majeurs d'histocompatibilité	9
2.2. Les antigènes du système érythrocytaire ABO.....	10
2.3. Les antigènes mineurs d'histocompatibilité.....	10
À retenir	11

Chapitre 08 : Immunopathologie et immunothérapie

1. Introduction

Dans certaines circonstances, de déséquilibres homéostatiques de l'immunité. Le système immunitaire se trouve en état d'immunosuppression ou en état d'insuffisance, ou bien agit de telle façon qu'il porte atteinte à l'organisme lui-même. La plupart de ces problèmes relèvent de déficits immunitaires, de maladies auto-immunes ou d'hypersensibilités.

1.1. Déficits immunitaires et immunothérapie

1.1.1. Déficits immunitaires congénitales

Les déficits immunitaires comprennent les affections congénitales et les affections acquises dans lesquelles la production et la fonction des cellules immunitaires, des phagocytes ou du complément sont anormales. Dus à diverses anomalies génétiques qui causent un déficit marqué en lymphocytes B et T. Une de ces anomalies génétiques entraîne une «malformation» des récepteurs de plusieurs interleukines. Une autre de ces anomalies provoque le dysfonctionnement d'une enzyme, l'adénosine désaminase (ADA) ; or en l'absence d'ADA, des métabolites qui tuent les lymphocytes T s'accumulent dans l'organisme. Les enfants atteints de SCID (déficits immunitaires combinés sévères (syndromes SCID, «sévère combined immunodeficiency»), ne possèdent qu'une faible protection.

1.1.2. Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Cette maladie affaiblit le système immunitaire en détruisant les lymphocytes T auxiliaires. Le SIDA se caractérise par une importante perte pondérale, des sueurs nocturnes, des nœuds lymphatiques gonflés et des infections opportunistes dont la fréquence va en augmentant. Les anticorps anti-VIH peuvent apparaître dans le sang deux semaines après l'infection, mais peuvent aussi se manifester seulement six mois plus tard. Par conséquent, pour chaque cas diagnostiqué, il y a probablement de nombreux porteurs asymptomatiques. Bien que, dans un premier temps, le nombre de lymphocytes B et de lymphocytes Cytotoxiques augmente considérablement en réponse à l'exposition virale, un sérieux déficit d'anticorps normaux s'installe peu à peu, et les lymphocytes cytotoxiques deviennent la proie du virus. Le système immunitaire tout entier est complètement bouleversé.

On sait aujourd'hui que le virus se multiplie de façon régulière dans les nœuds lymphatiques pendant la majeure partie de la période asymptomatique, qui peut durer quelques mois seulement ou s'étendre sur dix ans. Les symptômes se manifestent quand les nœuds lymphatiques n'arrivent plus à contenir le virus et que le système immunitaire s'effondra. Le virus envahit aussi le cerveau (ce qui explique la démence de certains patients) et la plupart des victimes du SIDA meurent en l'espace de quelques mois à huit ans après le diagnostic. La progression du SIDA est souvent funeste; débutant par les symptômes d'une grippe.

Le virus peut alors se multiplier et infecter d'autres cellules. Bien que les lymphocytes T helper soient les principales cibles du VIH, d'autres cellules de l'organisme porteuses du récepteur CD4 (comme les macrophagocytes, les monocytes et les cellules dendritiques) sont

également exposées à l'infection, la maladie évolue vers un affaiblissement extrême et la mort est provoquée par le cancer ou par une infection contre laquelle le système immunitaire est impuissant. Le virus est transmis par le sang et les sécrétions de l'organisme-notamment le sperme et les sécrétions vaginales. Il pénètre dans l'organisme par l'intermédiaire de transfusions sanguines ou d'aiguilles contaminées par le sang, ainsi qu'au cours des rapports sexuels. On le trouve également dans la salive et les larmes. Aucun remède n'a encore été trouvé pour combattre le SIDA. Toutefois, plus d'une centaine de médicaments sont actuellement évalués par la Food and Drug Administration (FDA) et on poursuit des essais cliniques sur plus de 20 vaccins, dont un qui se lie à la gp120 et un autre, T-20, qui inhibe la fusion du virus avec les cellules de l'hôte et dont la cible est la gp41.

Cependant, il est peu probable qu'un vaccin soit prêt dans un proche avenir. Plusieurs médicaments antiviraux sont disponibles. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse, sont utilisés depuis plusieurs années déjà. À la fin de 1995 et au début de 1996, des inhibiteurs de la protéase (saquinavir, ritonavir et autres) ont été approuvés. On a observé au début qu'une association médicamenteuse comprenant des médicaments de chaque classe affaiblissait le virus du VIH. Plus précisément, le traitement par association médicamenteuse retarde la résistance aux médicaments et réduit la charge virale (quantité de VIH par millimètre cube dans le sang), tout en augmentant le nombre de lymphocytes TH. Plusieurs patients soumis à ce traitement ont échappé de justesse à la mort et ont paru se remettre petit à petit. Malheureusement, environ la moitié de ceux qui suivent ce programme répondent de moins en moins bien au traitement; on assiste en effet à l'apparition de souches résistantes.

1.1.3. Anticorps monoclonaux

Comme il a été remarqué plus tôt, la plupart des antigènes possèdent de nombreux épitopes et, par conséquent, induisent la prolifération et la différenciation de toute une série de clones de cellules B, dérivés chacun d'une cellule B qui reconnaît un épitope particulier. Les anticorps sériques résultant sont hétérogènes et sont constitués d'un mélange d'anticorps, chacun d'eux étant spécifique d'un épitope. Une telle réponse anticorps polyclonale facilite la localisation, la phagocytose et la lyse médiée par le complément d'un antigène. Une telle réponse a clairement des avantages pour l'organisme *in vivo*. Malheureusement, l'hétérogénéité des anticorps qui augmente la protection immunitaire *in vivo*, réduit souvent l'efficacité de l'antisérum dans différentes utilisations *in vitro*.

Pour la plupart des applications en recherche, en diagnostic et en thérapeutique, les anticorps monoclonaux, dérivés d'un unique clone et donc spécifiques d'un seul épitope, sont préférables. La purification biochimique directe d'un anticorps monoclonal à partir d'une préparation d'anticorps monoclonal et à partir d'une préparation d'anticorps polyclonaux n'est pas réalisable. En 1975, Georges Köhler et Cesar Milstein ont conçu une méthode pour préparer un anticorps monoclonal. Cette méthode est devenue rapidement l'une des technologies clé de l'immunologie. En fusionnant une cellule B productrice d'anticorps normale activée et une cellule de myélome (qui est un plasmocyte cancéreux), ils ont été

capables de créer une cellule hybride, appelée hybridome, qui possède les propriétés d'immortalité de la cellule de myélome et sécrète l'anticorps produit par la cellule B. Les clones de cellules d'hybridome qui en résultent et qui sécrètent de grandes quantités d'un anticorps monoclonal peuvent être cultivés indéfiniment. (Figure 66).

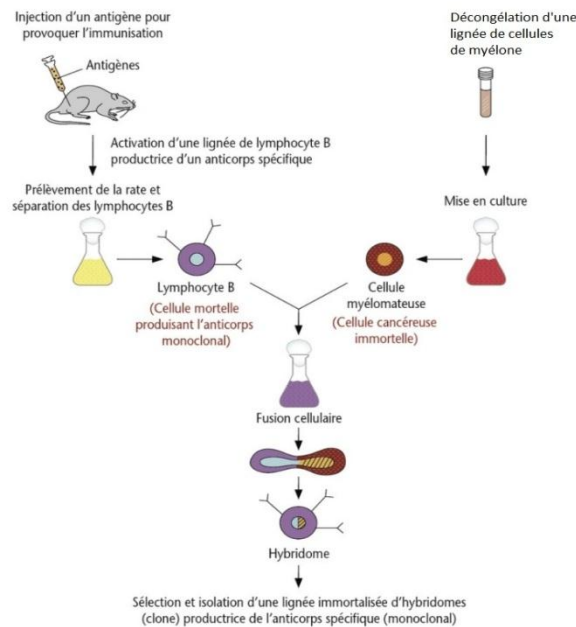


Figure 66 : Les grandes lignes de la méthode de base pour l'obtention d'un anticorps monoclonal.

1.1.4. Utilisations cliniques des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux se sont révélés être des réactifs très utiles pour le diagnostic, l'imagerie et la Thérapeutique en médecine clinique. Initialement, les anticorps monoclonaux ont été utilisés essentiellement comme réactifs de diagnostic in vitro. Parmi les nombreux réactifs de diagnostic utilisant des anticorps monoclonaux disponibles actuellement, figurent des produits pour le diagnostic de la grossesse, la détermination de nombreux micro-organismes pathogènes, le dosage des taux sanguins de divers médicaments, la détermination des antigènes d'histocompatibilité et la détection d'antigènes émis par certaines tumeurs.

1.2. Maladies auto - immunes

Il arrive que le système immunitaire perde sa capacité de distinguer le soi du non-soi (antigènes étrangers). Lorsque tel est le cas, l'organisme sécrète des anticorps (autoanticorps) et produit des lymphocytes Tcytotoxique sensibilisés qui détruisent ses propres tissus. Ce curieux phénomène, appelé auto-immunité, peut donner naissance à une maladie auto-immune. Les symptômes de l'auto -immunité diffèrent selon les tissus et les organes attaqués. En Amérique du Nord, environ 5 % des adultes (dont les deux tiers sont des femmes) souffrent d'une maladie auto-immune. Voici les plus courantes :

- La sclérose en plaques, est due à une attaque auto-immune du cerveau et système nerveux central, qui détruit la substance blanche de l'encéphale et de la moelle épinière ;
- La myasthénie, qui entrave la communication entre les nerfs et les muscles squelettiques;
- La maladie de Graves, ou maladie de Basedow, dans laquelle la glande thyroïde produit des quantités excessives de thyroxine ;
- Le diabète de type I (ou insulino-dépendant), qui détruit les cellules bêta du pancréas, ce qui entraîne un déficit d'insuline et une incapacité de métaboliser le glucose ;
- La glomérulonéphrite, un dysfonctionnement grave des reins;
- La polyarthrite rhumatoïde, qui détruit systématiquement les articulations;
- La maladie de Crohn est une attaque des tissus de l'intestin.

Les facteurs génétiques et environnementaux qui déclenchent et entretiennent les maladies auto-immunes sont l'objet d'intenses recherches immunologiques, de même que la quête de traitements améliorés. Un des traitements actuels consiste à inhiber certains aspects de la réaction immunitaire. Par exemple, les injections d'anticorps dirigés contre les récepteurs CD4 des lymphocytes TH (anticorps produits par des techniques de génie génétique) semblent stabiliser l'évolution de la maladie chez certaines victimes de la sclérose en plaques.

1.2.1. La cause des maladies auto - immunes

- Programmation inefficace des lymphocytes : Les lymphocytes T ou B qui se lient aux autoantigènes s'échappent dans le reste de l'organisme plutôt que d'être désactivés ou éliminés durant la phase de programmation dans le thymus et la moelle osseuse. On croit que c'est ce phénomène qui cause la sclérose en plaques.
- Apparition de nouveaux antigènes du soi : Des protéines du soi qui n'ont pas déjà été exposées au système immunitaire peuvent apparaître dans la circulation. Elles peuvent être engendrées :
 - par des mutations génétiques qui font émerger de nouvelles protéines sur la face externe des cellules ;
 - par des changements dans la structure des antigènes du soi, dus à l'attachement d'haptènes ou aux dommages provoqués par une infection. Ces nouvelles substances deviennent alors des cibles pour le système immunitaire.
- Antigènes étrangers qui ressemblent à des antigènes du soi : Si les déterminants d'un antigène du soi sont semblables à ceux d'un antigène étranger, les anticorps produits contre ce dernier peuvent donner lieu à une réaction croisée avec l'auto antigène. Par exemple, on sait que les anticorps générés lors d'une infection streptococcique interagissent avec les antigènes du cœur, d'où des lésions permanentes au muscle et aux valves cardiaques ainsi qu'aux articulations et aux reins. Cette maladie est connue sous le nom de rhumatisme articulaire aigu.

1.3. Hypersensibilités

Le terme hypersensibilités, ou allergies (allas : autre ; ergon : réaction), désigne ce qui se produit quand le système immunitaire cause des lésions tissulaires en combattant ce qu'il perçoit comme une « menace » (tels le pollen ou les phanères animaux) mais qui ne représenterait par ailleurs aucun danger pour l'organisme.

Le terme allergène établit la distinction entre ce type d'antigènes et les antigènes qui déclenchent des réactions protectrices normales. On ne meurt généralement pas d'allergies, mais celles-ci peuvent rendre la vie bien misérable. L'influence de l'hérédité dans leur apparition est démontrée par le fait que, lorsque les deux parents d'un enfant sont victimes d'allergies, ce dernier a 70% de risques de l'être aussi. Il existe différents types de réactions d'hypersensibilité.

1.3.1. Hypersensibilités de type I (anaphylactiques)

Une première phase, dite de sensibilisation, intervient après contact avec la source allergénique. Elle correspond à une réaction immunitaire classique. Pénétration de l'allergène à travers les barrières épithéliales; prise en charge de l'allergène par les cellules dendritiques ; Maturation et migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques.

Dans les ganglions lymphatiques il ya activation par les cellules dendritiques des lymphocytes T de spécificité correspondants et orientation dans l'allergie vers une réponse de type Th-2 excessive par l'environnement cytokinique comprenant IL-4 et peu d'IL-12 ; L'IL-4 incite les lymphocytes B à se différencier en plasmocyte et synthèse d'Ig avec commutation isotypique préférentielle dans l'allergie de type I vers les IgE.

Fixation des IgE sur leurs récepteurs de forte affinité RFcεI présents sur les mastocytes et les basophiles. Cette phase de sensibilisation est cliniquement muette, c'est-à-dire que l'individu reste asymptomatique. C'est aussi pour cette raison que la simple mise en évidence d'IgE dirigées contre un allergène donné chez un sujet asymptomatique ne doit pas conduire au diagnostic d'allergie mais de sensibilisation si le patient reste asymptomatique.

En d'autres termes, la mise en évidence d'une réponse immunitaire aux allergènes (tests cutanés positifs ou des IgE spécifiques) permet de mettre en évidence une sensibilisation mais ne définit pas l'allergie.

L'anaphylaxie se déclenche lors d'une exposition ultérieure au même antigène, qui se lie aussitôt aux anticorps IgE attachés à la membrane plasmique des mastocytes et des granulocytes basophiles. Cet événement entraîne une série de réactions enzymatiques qui stimulent la dégranulation des mastocytes et des granulocytes basophiles, faisant ainsi la libération d'un flot d'histamine et d'autres substances chimiques inflammatoires. Ensemble, ces médiateurs provoquent la réaction inflammatoire caractéristique de l'anaphylaxie. (Figure 67).

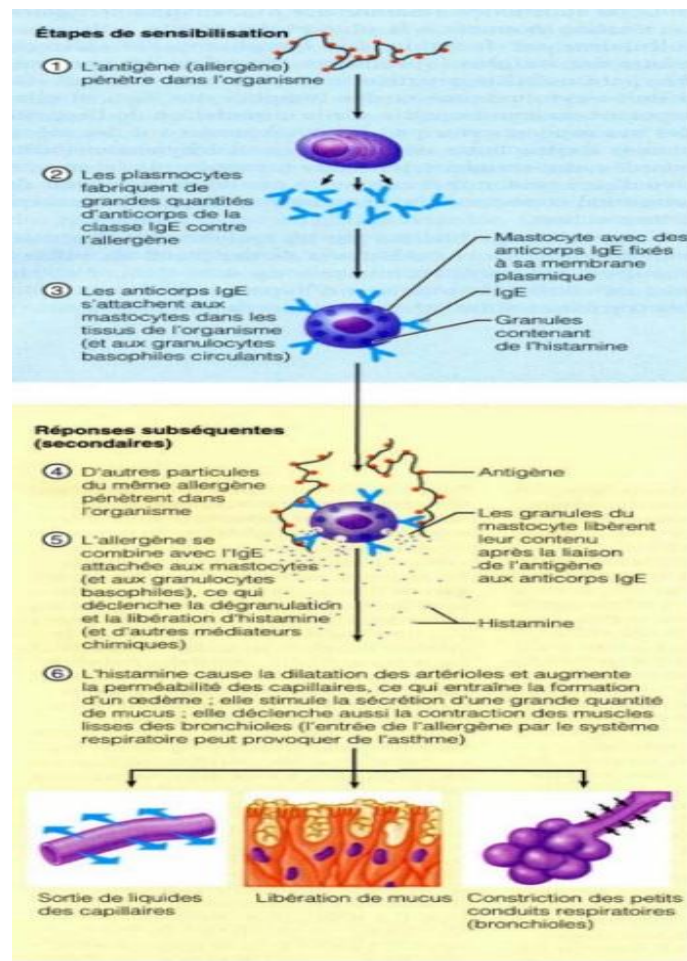


Figure 67 : Mécanisme d'une réponse allergique de type I.

1.3.2. Hypersensibilités de type II

Les hypersensibilités de type II (cytotoxiques), tout comme les hypersensibilités de type I, sont causées par des anticorps (des IgG et des IgM plutôt que des IgE) et sont transmissibles par l'intermédiaire du plasma ou du sérum. Toutefois, leur apparition est plus lente (de 1 à 3 heures après l'exposition à l'antigène) et la durée de la réaction est plus longue (de 10 à 15 heures). Les réactions de type II se déclenchent lorsque les anticorps se lient aux antigènes à la surface de la membrane plasmique de cellules spécifiques de l'organisme (ces antigènes peuvent provenir de médicaments-antibiotiques, hypersensibilité médicamenteuse par exemple) et que, par la suite, ils stimulent la phagocytose et la lyse, en présence du complément. L'hypersensibilité de type II peut apparaître lors d'une réaction à une transfusion de sang incompatible où les globules rouges étrangers sont lysés par le complément; elle est aussi responsable de la maladie hémolytique du nouveau-né.

1.3.3. Hypersensibilités de type III

Les hypersensibilités de type III (semi-retardées) surviennent lorsque les antigènes (circulants plutôt que fixés à des cellules comme dans les réactions de type II) sont répartis dans le sang et dans l'organisme, et que les complexes immuns insolubles (antigène-anticorps) formés ne peuvent pas être éliminés d'une région précise. Cette situation peut être la manifestation d'une infection prolongée ou encore d'une situation où une énorme quantité de complexes antigène-anticorps est formée. Il se produit une réaction inflammatoire intense, accompagnée de cytolysse en présence du complément et de phagocytose par les granulocytes neutrophiles ; ces derniers libèrent des enzymes qui peuvent provoquer localement de graves lésions des tissus. La maladie du poumon du fermier (due à l'inhalation de foin moisi) est un exemple d'hypersensibilité de type III. De plus, de nombreuses réactions allergiques de type III accompagnent des affections auto-immunes comme la glomérulonéphrite, le lupus érythémateux aigu disséminé et la polyarthrite rhumatoïde.

1.3.4. Hypersensibilités de type IV

Les hypersensibilités de type IV (retardées) regroupent les réactions qui apparaissent plus de 12 heures après l'exposition à l'antigène et qui persistent plus longtemps (de 1 à 3 jours ou plus) que toutes les formes d'hypersensibilités liées à la présence d'anticorps. Ce type d'hypersensibilités repose sur l'interaction entre un antigène et les lymphocytes T. Leur mécanisme est fondamentalement celui de la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Les réactions d'hypersensibilité retardée font intervenir à la fois des cellules cytotoxiques et des lymphocytes TH1, et elles reposent en grande partie sur la stimulation de l'activité des macrophages par des cytokines et sur des mécanismes destructeurs non spécifiques. L'hypersensibilité retardée aux antigènes peut être transmise de façon passive d'une personne à une autre par des transfusions de sang total contenant les lymphocytes T qui déclenchent cette réaction.

Les cytokines libérées par les lymphocytes T activés sont les principaux médiateurs de ces réactions inflammatoires ; les antihistaminiques ne sont donc d'aucun secours contre les réactions d'hypersensibilité retardée. Les corticostéroïdes procurent un certain soulagement. Les exemples les plus connus de réactions d'hypersensibilité retardée sont les cas d'eczémas de contact qui apparaissent après un second contact de la peau avec des métaux (plomb, mercure, nickel des bijoux, etc.) et avec certains produits chimiques (cosmétiques, déodorants, substances employées dans la fabrication du latex). Tous ces agents agissent comme haptènes, et après avoir diffusé à travers la peau et s'être attachés aux protéines du soi, ils sont perçus comme étrangers et attaqués par les cellules immunitaires.

Le test à la tuberculine, une épreuve cutanée destinée à détecter la tuberculose, repose sur des réactions d'hypersensibilité retardée. Il s'agit d'une protéine purifiée extraite du bacille de la tuberculose est introduite par injection intradermique dans l'organisme ; la tuberculine provoque la formation d'une petite induration, qui peut persister pendant des jours si la personne a été sensibilisée à l'antigène. L'apparition de l'induration est due à la réaction des lymphocytes T à la tuberculine. Les réactions d'hypersensibilité retardée comportent

également un grand nombre de réactions de protection, notamment : (1) la protection contre les virus, les bactéries, les mycètes et les protozoaires; (2) la résistance au cancer; et (3) le rejet de greffons étrangers ou d'organes transplantés.

2. Aspects moléculaires de la transplantation et prévention du rejet

Les greffes d'organes constituent le seul traitement efficace pour de nombreux patients en phase terminale d'une maladie cardiaque ou rénale avec rétablissement de la continuité vasculaire ; elles sont pratiquées depuis plus de 30 ans avec un succès inégal. C'est le rejet par le système immunitaire qui pose un problème particulier quand il faut doter ces patients d'organes fonctionnels prélevés sur un donneur vivant ou mort depuis peu. Selon la relation génétique liant le donneur et le receveur on distingue. Il existe quatre principales variétés de greffes :

- Les autogreffes sont des greffes de tissus (la peau, par exemple, à la suite de brûlures) prélevés dans une région de l'organisme puis transplantés dans une autre sur la même Personne.
- Les isogreffes sont des greffes dans lesquelles les donneurs sont des individus génétiquement identiques (vrais jumeaux).
- Les allogreffes sont des greffes effectuées sur des individus qui ne sont pas génétiquement identiques mais qui appartiennent à la même espèce.
- Les xéno greffes sont des greffes dans lesquelles les donneurs et les receveurs n'appartiennent pas à la même espèce (la transplantation d'un cœur de babouin à un être Humain, par exemple).

La transplantation d'organe allo génique est devenue de pratique quotidienne. Mais il subsiste un obstacle majeur : la réaction de rejet. Le devenir du greffon est lié à la réponse immunitaire du receveur contre des antigènes exprimés à la surface des cellules du greffon et différents de ceux exprimés par ceux du receveur. La probabilité de rejet augmente selon le nombre d'incompatibilité entre le donneur et le receveur.

Il y a : trois types d'allo antigènes sont particulièrement impliqués :

Les antigènes majeurs d'histocompatibilité.

Les antigènes mineurs d'histocompatibilité.

Les antigènes ABO.

2.1. Les antigènes majeur d'histocompatibilité

Les antigènes HLA (humain leucocyte Ag) ou Ag majeurs d'histocompatibilité (CMH) constituent la principale cible du système immunitaire lors du rejet de greffe. Elles sont codées par un ensemble de gènes situées sur le chromosome 6 chez l'Homme; cette région comprend différents loci, classés en gènes de classe I (HLA- A, B et C), et de classe II (HLA-DP, DQ et DR).

Une des caractéristiques majeures des gènes CMH est leur polymorphisme extrême, ce qui est traduit par la difficulté à apparier deux individus HLA identiques en dehors de la fratrie, à l'origine de déclenchement d'une réponse allogénique proliférative et cytotoxique menant au rejet de greffe.

2.2. Les antigènes du système érythrocytaire ABO

Les déterminants antigéniques du système ABO sont des oligosaccharides présents à la surface de différents types cellulaires et notamment par les érythrocytes et par l'endothélium vasculaire, interface importante entre le greffon et l'hôte..

Ils sont responsables de déclenchement d'une forte réponse humorale du fait de l'existence d'anticorps anti A et anti B pré formés.

La compatibilité ABO entre le donneur et le receveur doit être impérativement respectée pour toute transplantation d'organes.

2.3. Les antigènes mineurs d'histocompatibilité

Qualifiés de mineurs car induisent un rejet moins rapide et moins violent qu'en cas d'incompatibilité pour le CMH.

Définis comme des systèmes alléliques présentés sous forme de peptides en association avec les molécules HLA de classe I du donneur ou du receveur; capables d'activer uniquement des lymphocytes T (rejet cellulaire).

Leur existence rend nécessaire l'immunosuppression même chez les receveurs ayant bénéficié d'un greffon HLA identique.

La réponse immune, de type cellulaire et/ou humorale, dirigée contre tous ces antigènes concourent au rejet du greffon. L'expression clinique du rejet d'allogreffe est liée à la nature de l'organe greffé, l'intensité et le délai d'apparition. Le rejet peut être réversible ou irréversible.

La réussite de la transplantation dépend de la compatibilité des tissus, car les lymphocytes Tcytotoxique, les cellules NK et les anticorps réagissent fortement pour détruire tout tissu étranger à l'organisme. Dans le cas des autogreffes et des isogreffes, les tissus proviennent d'un donneur sont idéal. Pourvu que l'apport sanguin soit suffisant et qu'il n'y ait pas d'infection, ces greffes sont toujours réussies car les protéines du CMH sont identiques.

Quant aux xéno greffes, elles ne constituent rien de plus qu'une mesure temporaire. Notez qu'une greffe de cornée se fait habituellement sans problèmes de rejet puisque celle-ci n'est pas vascularisée. Avant de tenter une allogreffe, il faut d'abord déterminer les antigènes des groupes sanguins (ceux du système ABO et ceux des autres systèmes du donneur et du receveur), car ces antigènes sont aussi présents sur la plupart des cellules de l'organisme. Ensuite, il faut déterminer la compatibilité des antigènes du CMH du receveur et du donneur.

À cause de la variété considérable de CMH dans les tissus humains, une bonne compatibilité entre les tissus d'individus sans lien de parenté est presque impossible à obtenir. Après

l'intervention chirurgicale, le patient doit suivre un traitement immunosuppresseur qui fait intervenir des médicaments des catégories suivantes:

- (1) les corticostéroïdes pour réduire l'inflammation.
- (2) les médicaments antimétaboliques.
- (3) les médicaments immunosuppresseurs.

Nombre de ces médicaments détruisent les cellules qui se divisent rapidement (comme les lymphocytes activés), et tous provoquent des effets indésirables prononcés.

À retenir

- Sans les lymphocytes T auxiliaires, il n'y aurait pas de réaction immunitaire adaptative puisque ce sont eux qui dirigent ou stimulent l'activation de toutes les autres cellules immunitaires. Le rôle crucial des lymphocytes T auxiliaires dans l'immunité devient d'ailleurs cruellement évident lorsqu'ils sont détruits dans le processus de certaines maladies telles que le SIDA.

- Une autre forme de tolérance immunitaire naturelle semble être celle que la mère présente envers le fœtus qu'elle porte, même si celui-ci possède des antigènes étrangers (ceux du père); cette tolérance serait due à l'établissement d'une barrière de tissu immunogène ainsi qu'à la présence des facteurs immunosuppresseurs (TGF bêta 2, prostaglandines, hormones stéroïdes) qui empêchent les lymphocytes Tc et les cellules NK de jouer leur rôle destructeur. Cependant, on tend à considérer que la relation mère-fœtus est une symbiose complexe plutôt qu'une greffe.