

Les réactions immunitaires dans l'œil

Esterre Ph¹, Auzemery A², Godinaud P²

RESUME : L'œil ainsi que le cerveau sont généralement considérés comme des tissus possédant un statut privilégié de "sanctuaire immunologique", du fait de la présence d'une efficace barrière hémato-oculaire, de l'absence de véritable drainage lymphatique ainsi que de la quasi-absence de toute population cellulaire immunocompétente. Ce dogme est désormais remis en question à la lumière d'études récentes démontrant la présence de cellules professionnelles présentant des antigènes endogènes (comme dans les uvéites auto-immunes) ou exogènes (comme dans la cysticercose oculaire). En fait, tout laisse à penser que les réactions immunitaires locales sont régulées par des mécanismes immunosuppresseurs sophistiqués, qui limitent généralement les effets potentiellement destructeurs d'une réaction inflammatoire opérant dans un tissu fragile comme l'œil.

Mots-clés : Œil - Réponse immune - Sanctuaire immunologique.

ABSTRACT : "Immune reactions in the eye": The immunological status of the eye, like the one of the brain, is generally considered as an "immune privilege" site because of the presence of a strong blood-ocular barrier, the lack of lymphatic drainage and, last but not the least, the absence of professional antigen-presenting cells. This dogma is now challenged by recent studies indicating that presentation of endogenous (as in autoimmune uveitis) or exogenous (like in ocular cysticercosis) antigens occurs. The local immune response seems regulated by active immunosuppressive mechanisms, in order to limit the destructive effect of inflammatory reactions.

Key-words : Eye - Immune response - Immune privilege.

INTRODUCTION

Les tissus oculaires ont peu ou pas, comme le tissu cérébral, de potentialités régénératives en cas de destruction. Il n'est donc pas étonnant qu'au cours de l'Evolution se soient mis en place des mécanismes protecteurs qui ont pour principal objectif de prévenir toute réaction inflammatoire, en particulier de type réaction d'hypersensibilité retardée due à des antigènes intraoculaires.

La chambre antérieure de l'œil notamment est considérée depuis des décennies comme un site "immunologiquement privilégié", supposé séquestrer les antigènes oculaires *in situ*, du fait de la barrière hémato-oculaire et de l'absence de drainage lymphatique. Ce concept de "sanctuaire" passif est remis en question par des résultats récents qui infirment en partie les premières affirmations (barrière hémato-oculaire moins étanche qu'initialement décrite, existence d'un drainage lymphatique...) et apportent un concept nouveau (celui d'un état d'immunosuppression activement maintenu par les cellules de l'œil) expliquant le blocage habituel de la réaction immune à médiation cellulaire (mais pas humorale).

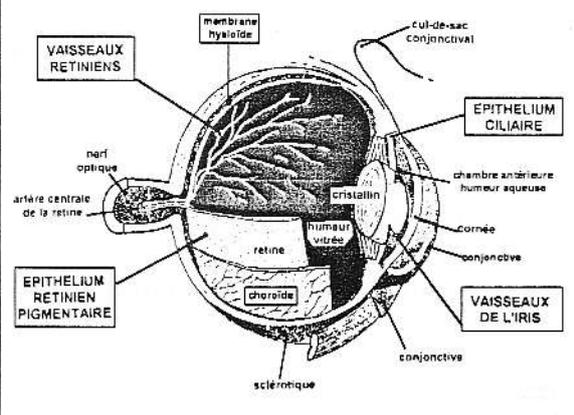
Ce n'est que lorsque tous ces systèmes de protection sont débordés qu'une inflammation se développe, avec son cortège de dommages tissulaires

aux cellules voisines (*Innocent bystander damage* des auteurs anglo-saxons). L'article suivant présentera une démonstration précise de ces phénomènes immunitaires et inflammatoires avec l'exemple de la cysticercose oculaire.

PARTICULARITES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ŒIL

Barrières anatomiques de l'œil

Figure 1 : Territoires anatomiques de l'œil montrant les principaux sites de barrières hémato-oculaires: l'épithélium ciliaire, les vaisseaux de l'iris et de la rétine, tous trois avec des formations de type *tight junctions* et l'épithélium pigmentaire de la rétine



¹ Unité de Parasitologie, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar

² Service d'Ophthalmologie, Centre Hospitalier de Soavinandriana - 101 Antananarivo - Madagascar

La barrière hémato-oculaire est physiologiquement équivalente à la barrière hémato-cérébrale, en filtrant les passages de liquides physiologiques et en contrôlant l'extravasation des leucocytes. Dans la partie antérieure de l'oeil, ce sont les vaisseaux de l'iris et l'épithélium ciliaire non pigmenté qui, de par l'existence de connexions intercellulaires fortes (*tight junctions*), assurent ce rôle de barrière hémato-aqueuse. Par contre, les corps ciliaires sont irrigués par des vaisseaux aux cellules endothéliales fenestrées, donc formant une première zone de barrière incomplète.

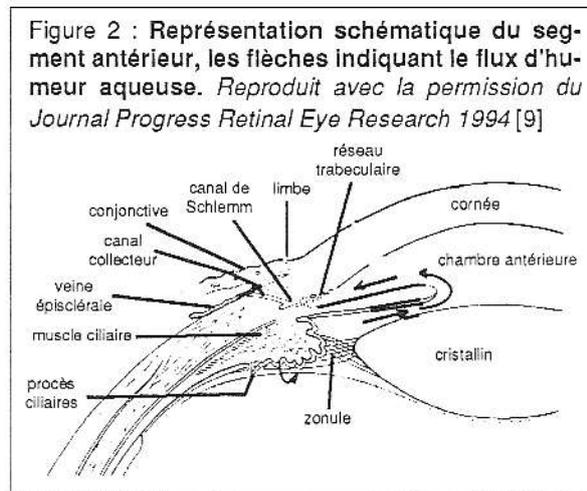
Au niveau postérieur, la barrière hémato-rétinienne est formée par l'endothélium des vaisseaux rétiniens (barrière hémato-rétinienne interne) et l'épithélium pigmentaire (barrière hémato-rétinienne externe). Cette couche monocellulaire de cellules épithéliales, fortement accolées les unes aux autres, est séparée du sang par une membrane basale (dite "de Bruch") et la paroi des vaisseaux choroïdiens. Ces derniers, contrairement aux vaisseaux rétiniens tapissés d'un endothélium continu à forte interconnexion de type *tight junction* [1], sont fenestrés, bordés de nombreux mastocytes et assurent un plus grand flux sanguin [2]. En conditions physiologiques, le trafic leucocytaire est très limité dans cette zone postérieure, le recrutement étant régulé au niveau des deux endothéliums (rétinien et choroïde). Il faut savoir que la surface de ces deux "barrières" est bien plus considérable que celle de la barrière hémato-cérébrale [3]. De plus, une population de cellules gliales (dites "de Muller") entoure les vaisseaux rétiniens et peut jouer le rôle d'une véritable "seconde barrière" post-vasculaire que doit franchir tout lymphocyte devant rejoindre le segment postérieur de l'oeil [4].

En conditions pathologiques (initiation d'une réaction inflammatoire avec libération d'amines vasoactives ou de cytokines : IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- α , par les cellules de la rétine), on peut observer un infiltrat leucocytaire sans destruction de la barrière postérieure [5]. Dans d'autres cas, l'intégrité de cette barrière hémato-oculaire peut être altérée [5] en grande partie du fait de l'activation des cellules endothéliales. Celles-ci synthétisent alors des molécules importantes pour l'initiation d'une réaction inflammatoire : molécules d'adhésion pour certains leucocytes (ICAM-1), complexe majeur d'histocompatibilité (CMH de type II), cytokine (TGF- β) et mêmes protéines matricielles dont la fibronectine [5].

Drainage lymphatique et présentation des antigènes

L'humeur aqueuse est produite par les procès ciliaires, à raison de 2 à 5 μ l/mn, et circule dans la chambre postérieure puis autour du cristallin avant de gagner la chambre antérieure à travers la pupille. La sortie de ce liquide, de formation et de compo-

sition très proche du liquide céphalo-rachidien [6], est normalement assurée par le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm, à l'angle de la cornée et de l'iris (Figure 2). Ce drainage régulier assure une fonction physiologique (maintien d'une pression intra-oculaire de 12 à 18 mmHg) et immunologique (filtre pour d'éventuels antigènes oculaires, lentement libérés dans la circulation). La présence de certains éléments caractéristiques du sérum (protéines du complément, molécules d'anticorps, α_2 -macroglobuline) résulte d'une transudation physiologique là où la barrière est la moins étanche (à la racine de l'iris).



La voie majeure d'élimination d'antigènes présents dans l'humeur aqueuse ou dans tout autre tissu oculaire à l'exception de la conjonctive, est donc en conditions physiologiques celle d'un "axe caméro-splénique" via le système veineux [2, 7]. C'est en effet au niveau splénique que sont générées des cellules suppressives, spécifiques de l'antigène qui arrive probablement sous une forme "non digérée" (*unprocessed*) sur place.

Une voie normalement mineure, dite "uvéosclérale" car elle emprunte un circuit à travers le muscle ciliaire [6], permet le drainage des antigènes présents dans la conjonctive. Elle peut être privilégiée dans certaines situations pathologiques ou iatrogènes. Le matériel antigénique court-circuite alors l'axe caméro-splénique et est directement délivré aux ganglions lymphatiques drainants. La conséquence principale de ce shunt lymphatique est l'initiation d'une réaction d'hypersensibilité retardée avec son cortège d'événements inflammatoires [7]. De plus, le chapitre suivant va nous révéler l'existence de cellules professionnelles en situation épisclérale (périvasculaire), qui pourraient capturer directement des antigènes intracaméraux pour les drainer vers les ganglions locaux [7].

On constate donc que le statut immunitaire privilégié de l'oeil dépend aussi de la qualité du flux d'humeur aqueuse, les antigènes étant entraînés

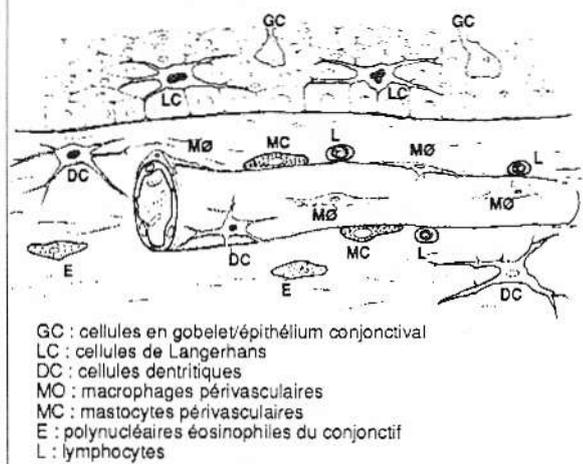
normalement dans la voie trabéculaire puis la circulation sanguine (soit sous forme soluble soit après capture par des cellules immunocompétentes) vers la rate, où ils peuvent initier une immunosuppression spécifique.

Populations cellulaires immunocompétentes dans l'œil

Beaucoup de données d'immunodermatologie telle la présentation locale de l'antigène, la migration aux ganglions drainants, la sécrétion de cytokines par des cellules épithéliales semblent aussi vraies pour la cornée, tissu avasculaire et alymphatique et donc le seul véritable tissu oculaire bénéficiant d'une véritable séquestration anatomique [4] qui explique ainsi la réussite exceptionnelle des greffes à ce site. Si la quantité de cellules dendritiques de type Langerhans cutanées est limitée dans la partie centrale (moins de 10/mm²), elles sont présentes en grand nombre dans les zones périphériques et dans le conjonctif du limbe antérieur (près de six fois plus) [8].

Zone de transition entre la conjonctive et la cornée (Figure 2), le limbe possède une riche population dendritique dans son épithélium (250 à 300/mm²). Il est soutenu par un tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux et lymphatiques, contenant des macrophages résidents, des mastocytes (plus de 1000/mm³), des éosinophiles et des plasmocytes [9]. Des collections de cellules lymphoïdes sont observées généralement en région interpalpébrale (CALT pour "*conjunctival-associated lymphoid tissue*"). Par analogie à ce qu'on observe dans la peau, la localisation périvasculaire préférentielle de cellules immunocompétentes (macrophages et cellules dendritiques) permet de définir une "unité" fonctionnelle [9] (Figure 3). Cet emplacement stratégique doit faciliter la capture d'antigènes oculaires et la phagocytose d'immuns complexes [9].

Figure 3 : Représentation schématique de l'unité périvasculaire limbique, indiquant la localisation des principales cellules immunocompétentes dans cette zone de l'œil. Reproduit avec la permission du *Journal Progress Retinal Eye Research* 1994 [9]



Véritable filtre biologique auto-nettoyant, le réseau trabéculaire agit aussi comme un filtre "immunologique" de l'œil. Outre des cellules trabéculaires natives, de phénotype CMH-II négatif donc non impliquées dans la présentation de l'antigène, y sont décrites des populations de macrophages tissulaires dans l'angle irido-scléral et de cellules dendritiques résidentes [9].

L'iris forme un diaphragme entre les chambres antérieure et postérieure et se compose de plusieurs couches cellulaires reposant sur un tissu conjonctif très innervé et vascularisé. On observe près du sphincter musculaire, des cellules pigmentées (*clump cells*) composées en fait de deux types cellulaires [9]: des macrophages riches en globules lipidiques et des cellules neuroépithéliales. Le stroma conjonctif comprend des mastocytes (environ 3/mm²) et surtout un réseau organisé de cellules dendritiques (de l'ordre de 500/mm²), avec occasionnellement quelques lymphocytes [9], formant un syncytium continu de l'iris à la rétine [2]. Ce réseau de cellules "sentinelles" a un rôle potentiel important dans l'étiologie des uvéites antérieures ou postérieures [2, 10].

Portion intermédiaire du tractus uvéal, les corps ciliaires possèdent un tissu conjonctif contenant le muscle ciliaire et, à sa face interne, les procès ciliaires qui produisent l'humeur aqueuse (Figure 2). Les analogies structurelles et fonctionnelles avec le plexus choroïde des ventricules cérébraux, zone de sécrétion du liquide céphalo-rachidien dans le cerveau, sont nombreuses [2, 9]. Le stroma contient un riche réseau de macrophages (plus de 600/mm² chez la souris) et de mastocytes, bien qu'en nombre inférieur à celui du tissu choroïde. Cette position stratégique de cellules immunocompétentes, à proximité de la barrière hémato-oculaire et des vaisseaux fenestrés des procès ciliaires, leur donne des potentialités idéales d'initiation d'une réponse immunitaire [9].

Le cristallin, quant à lui, ne contient normalement pas de cellules immunocompétentes. Signons que les cellules gliales de la rétine, les cellules de Muller déjà présentées comme faisant office de barrière à d'éventuels lymphocytes infiltrants, sont également douées de propriétés inhibitrices de la prolifération de lymphocytes T lors d'uvéorétinite expérimentale [11]. Outre cette intervention visant à empêcher le développement d'une réaction auto-immune locale, on ignore si ces cellules interviennent aussi dans des phénomènes locaux d'immunosuppression [11].

Des macrophages résidents (iris et corps ciliaires) ayant capturé un antigène soluble peuvent, après exposition à la cytokine TGF-β, migrer hors de

l'oeil jusqu'à la rate et activer, en présentant un antigène sous une forme non native (*processed*) à des lymphocytes T spléniques (de phénotype CD8+), un état de tolérance périphérique [12]. Il est fort possible que cette séquence d'évènements soit le principal mécanisme *in vivo* d'induction de cet état immunologique particulier appelé *Anterior Chamber Associated Immune Deviation* (ACAID) [12] et présenté ci-dessous.

Quant à la surface oculaire, représentée par la conjonctive, elle peut être considérée comme un élément du système immunitaire des muqueuses, avec un drainage lymphatique classique et une réponse immune liée à des anticorps de type IgA.

Existence de facteurs solubles immuno-suppresseurs

Un nombre croissant de facteurs immuno-suppresseurs a été identifié dans les liquides oculaires [7]. L'humeur aqueuse contient des quantités importantes (jusqu'à 1000 pg) de TGF- β sous son isoforme β_2 [12, 13, 14], cytokine bien connue pour son activité immunomodulatrice en particulier des réactions immunitaires de type "Th₁" où la cytokine dominante est l'IFN- γ [15]. On y a décelé également la présence des neuropeptides α -*Melanocyte Stimulating Hormone* (α -MSH) [16] et *Vasoactive Intestinal Peptid* (VIP), tous deux immunosuppresseurs, ainsi que d'un petit peptide spécifique, inhibiteur de la prolifération thymocytaire [14]. Mieux encore, lorsque l'on abroge le microenvironnement immunosuppresseur "primaire", en injectant de l'IFN- γ directement dans l'oeil, on constate avec surprise que l'oeil est capable de créer un microenvironnement suppresseur "secondaire" dépendant cette fois-ci de la sécrétion locale de prostaglandines [17]. Plusieurs niveaux de barrières immunologiques semblent donc exister dans ce territoire privilégié.

DISCUSSION

Originalité des réactions immunes de l'oeil

Même si nos connaissances en matière d'immunologie de l'oeil sont plus fragmentaires qu'en matière d'immunoneurologie ou d'immunodermatologie, les informations récentes permettent de reconsidérer le dogme de l'oeil "sanctuaire immunologique passif" [7, 18].

Nous avons vu que l'existence de barrières anatomiques tempère les réactions immunes dans l'oeil, en limitant l'afflux d'antigènes dans la circulation (rôle de "dépôt" antigénique) et en modifiant l'accès des acteurs cellulaires aux tissus oculaires : c'est la branche efférente de la réaction immune qui est ici contrôlée. Par contre, l'existence d'un drai-

nage lymphatique, même limité, permet au système immunitaire d'être informé sur la présence de matériel antigénique au niveau oculaire : la branche afférente de la réaction est possible. La présentation des antigènes oculaires par différentes populations cellulaires immunocompétentes, identifiées récemment, a bien lieu mais n'entraîne pas de réaction inflammatoire notable. Un état actif d'immunosuppression permanente, particulièrement bien caractérisé dans la chambre antérieure avec le phénomène d'ACAID, maintient l'oeil à l'abri d'une réponse immune complète : il n'y a ni réaction d'hypersensibilité retardée ni production d'anticorps fixant le complément. Par contre, des anticorps spécifiques sont bien produits, avec peut-être la possibilité d'une sécrétion locale à l'instar de ce qui est observé dans le cerveau [7, 18]. En termes immunologiques, on pense à une orientation de la réaction immune vers un profil de type CD4 + "Th₂", favorisant une immunité humorale avec activation systémique de lymphocytes T (CD8+ surtout) et B spécifiques, au détriment du versant cellulaire de type hypersensibilité retardée.

CONCLUSION

Toutes ces spécificités, anatomiques et immunologiques, font de l'oeil un territoire unique en matière de modulation locale de la réponse immunitaire [18]. Cette adaptation physiologique est probablement un avantage évolutif évitant à l'oeil de se trouver confronté aux mécanismes cicatriciel et fibrotique, habituellement associés aux réactions inflammatoires [19, 20].

Ces particularités physiologiques et immunologiques sont indispensables à connaître avant la présentation des réactions immunes et sérologiques dans la cysticercose oculaire.

REMERCIEMENTS

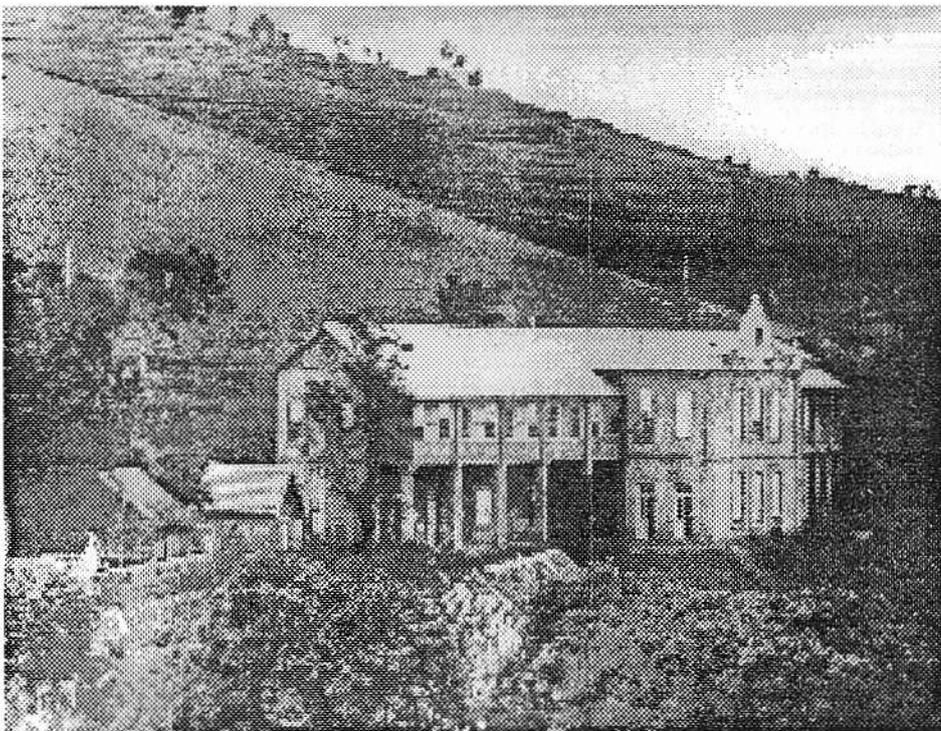
Les auteurs tiennent à remercier particulièrement les Professeurs McMenamin Paul G (University of Western Australia, Nedlands, Australie) et Streilein J Wayne (Schepens Eye Research Institute, Boston, USA) pour l'envoi de leur imposante bibliographie sur le sujet, ainsi que l'éditeur de la revue *Progress in Retinal & Eye Research* (Elsevier Science Ltd., UK) pour son aimable autorisation à utiliser les figures 2 et 3, déjà publiées par ses soins.

REFERENCES

- 1- McMenamin PG *et al.* Ultrastructural pathology of experimental autoimmune uveitis : a review. *Micron* 1993; **24** : 521-546.
- 2- McMenamin PG *et al.* Ultrastructural pathology of experimental autoimmune uveitis. *Labor Invest* 1992; **67** : 42-55.
- 3- Graton J *et al.* A quantitative comparison of blood-retinal and blood-brain barrier distribution and density in the rat using image analysis. *J Physiol* 1991; **446** : 508.
- 4- Niederkorn JY. Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv Immunol* 1990; **48** : 191-225.

- 5- Greenwood J *et al.* The blood-retinal barrier in experimental autoimmune uveoretinitis : leukocyte interactions and functional damage. *Labor Invest* 1994; **70** : 39-52.
- 6- Bill A. The role of ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation. *Exp Eye Res* 1973; **16** : 287-299.
- 7- Streilein JW. Tissue barriers, immunosuppressive microenvironments and privileged sites : the eye's point of view. *Regional Immunol* 1994; **5** : 253-268.
- 8- Williams KA *et al.* Histocompatibility antigen and passenger cell content of normal and diseased human cornea. *Transplantation* 1985; **39** : 265-269.
- 9- McMenamin PG. Immunocompetent cells in the anterior segment. *Progress Retinal Eye Res* 1994; **13** : 555-591.
- 10- McMenamin PG *et al.* Immunomorphologic studies of macrophages and MHC class II-positive dendritic cells in the iris and ciliary body of the rat, mouse and human eye. *Invest Ophthalmol Visual Sc* 1994; **35** : 3234-3250.
- 11- Caspir R *et al.* Organ-resident, nonlymphoid cells suppress proliferation of autoimmune T-helper lymphocytes. *Nature* 1987; **237** : 1029-1032.
- 12- Willbanks GA *et al.* Studies on the induction of the anterior chamber associated immune deviation (ACAID), III: induction of ACAID depends upon intraocular TGF- β . *Eur J Immunol* 1992; **22** : 165-173.
- 13- Dampel HD *et al.* TGF- β in human aqueous humor. *Curr Eye Res* 1990; **9** : 963-969.
- 14- Granstein RD *et al.* Aqueous humor contains TGF- β and a small (<3500 daltons) inhibitor of thymocyte proliferation. *J Immunol*, 1990; **144** : 3021-3027.
- 15- Cavailon JM. L'inflammation : un équilibre précaire entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. *Rev Fr Labor* 1995; **276** : 27-35.
- 16- Taylor AW *et al.* Identification of alpha-melanocyte stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous humor. *Curr Eye Res* 1992; **11** : 1199-1205.
- 17- Streilein JW *et al.* Effect of intraocular gamma-interferon on immunoregulatory properties of iris and ciliary body cells. *Invest Ophthalmol Visual Sc* 1992; **33** : 2304-2315.
- 18- Mc Menamin PG, Holt PG. "Immune privilege" in the eye. *Today's Life Science* 1992; **9** : 30-39.
- 19- Benson JL, Niederkorn JY. *In situ* suppression of delayed-type hypersensitivity : another mechanism for sustaining the immune privilege of the anterior chamber. *Immunol* 1991; **74** : 153-159.
- 20- Niederkorn JY *et al.* Efferent blockade of delayed-type hypersensitivity responses in the anterior chamber of the eye. *Regional Immunol* 1991; **3** : 349-354.

L'Institut Pasteur de Madagascar en 1927



En 1927, l'Institut Pasteur de Tananarive est devenu une filiale de l'Institut Pasteur. Il constitue une importante structure biomédicale consacrée aux domaines suivants :

- bactériologie, biochimie, hématologie, histopathologie, immunologie, parasitologie, virologie, mais aussi : entomologie, épidémiologie, herpétologie, bactériologie alimentaire et laboratoire national des eaux.

L'Institut Pasteur de Madagascar célèbrera en 1998 le centenaire de sa création (1898-1998).