

Immunité muqueuse

*Gilbert Faure, Marie Christine Béné, Sophie Hüe, Pierre Aucouturier,
Christian Genin, Estelle Seillès, Béatrice Uring Lambert*

I-Introduction.....	2
II-Organes et tissus muqueux	2
III-Muqueuses et environnement	3
IV-Sites inducteurs du MALT	3
VI-Régulation.....	5
VII-Développement.....	5
VIII-Immunité innée dans les muqueuses	6

I-Introduction

Situé aux interfaces épithéliales de l'organisme avec l'environnement, le système immunitaire muqueux est le contact de première ligne avec les agents infectieux et les antigènes.

Il couvre un très vaste territoire de plus de 600 m², l'équivalent d'un terrain de football américain. Paradoxalement, c'est un système immunitaire de connaissance beaucoup plus récente que le système immunitaire systémique, puisque son étude n'a vraiment été abordée qu'à la fin des années 1970. Il utilise les mêmes acteurs moléculaires et cellulaires, mais il présente des particularités remarquables, partagées par l'ensemble de ce grand tissu dans tous ses territoires, et visant principalement en physiologie à une tolérance active vis-à-vis de l'environnement.

Le Concept de Système Immunitaire Commun Muqueux (CMIS **C**ommon **M**ucosal **I**mmune **S**ystem) a été proposé dans les années 1970 sur les notions suivantes

- structures anatomiques communes
- effecteurs identiques = les IgA sécrétoires
- migration des cellules entre les différents sites

A la fin du XX^e siècle, une nomenclature a été adoptée, désignant ce système immunitaire par l'acronyme MALT pour **M**ucosae **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue. Par analogie, on parle aussi de GALT pour les structures associées à l'intestin (**G**ut en anglais), de NALT pour la muqueuse Nasale, de BALT pour le tissu Bronchique...

II-Organes et tissus muqueux

Le MALT inclut plusieurs structures anatomiques bien identifiables. Ainsi, au niveau de la sphère ORL, le terme de "**cercle ou anneau de Waldeyer**" regroupe les amygdales palatines, les amygdales pharyngées, les amygdales linguales, les végétations adénoïdes et le tissu lymphoïde tapissant la trompe d'Eustache en deçà de l'oreille interne.

Au niveau du tube digestif, les **Plaques de Peyer** et l'**appendice** constituent d'autres structures identifiables macroscopiquement. Apparentés aux plaques de Peyer, les nodules solitaires constituent des structures plus petites mais très nombreuses, réparties dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon.

Dans tous les autres territoires muqueux (digestifs, respiratoires, génito-urinaires), on observe par ailleurs un **tissu lymphoïde diffus** tapissant de façon plus ou moins dense la lamina propria sous-épithéliale.

III-Muqueuses et environnement

Le MALT, en contact direct avec l'extérieur, est confronté à différents types d'antigènes. Les plus importants en volume sont les **antigènes alimentaires**, représentant environ 1 tonne par an chez un humain. Ils sont dégradés, absorbés et servent à la nutrition. Le MALT développe à leur égard une tolérance active quotidienne.

Les **antigènes microbiens** sont également importants, mais essentiellement représentés par la flore saprophyte qui comporte environ 10^{14} germes dans l'intestin, et diffère selon les territoires muqueux. Les flores ORL, cutanée, génitale et digestives sont très variées mais parfaitement tolérées. Elles jouent un rôle efficace pour contrer la prolifération de microorganismes pathogènes. Les germes qui les composent sont également capables de produire des antibiotiques microbiens. Au niveau digestif, la flore intestinale participe à la dégradation des aliments, contribue au bon fonctionnement de la coagulation en produisant de la vitamine K et limite physiquement par son volume l'accès des antigènes et des germes pathogènes aux cellules épithéliales et aux muqueuses sous-jacentes.

L'environnement apporte également d'autres antigènes, comme les poussières, les acariens, les pollens et les produits chimiques.

IV-Sites inducteurs du MALT

Il faut considérer que la majorité des antigènes de l'environnement parviennent finalement dans le tube digestif. C'est le cas évidemment des antigènes alimentaires, mais également des sécrétions ORL et lacrymales, avalées constamment. Même les sécrétions bronchiques remontent grâce à la ciliature de la muqueuse vers le carrefour oro-pharyngé. De plus, tous les individus ont des contacts buccaux directs et indirects avec leur environnement, essentiellement manuportés, et conduisant toutes sortes d'antigènes vers le tube digestif.

Les plaques de Peyer et les nodules solitaires constituent ainsi les sites inducteurs majeurs du MALT. Leur épithélium particulier comporte des cellules épithéliales dédifférenciées appelées **cellules M** présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant un contact étroit avec des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale. Ces cellules sont particulièrement adhésives et captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact. Elles leur font traverser leur cytoplasme sous forme de vésicules (d'où l'aspect vacuolé de ces cellules) et les libèrent dans le microenvironnement immunocompétent sur lequel elles reposent.

Les cellules lymphoïdes naïves T et B sont ainsi informées et sélectionnées, les cellules B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules solitaires ou les plus nombreux centres

germinatifs des plaques de Peyer. Les ganglions mésentériques de voisinage peuvent aussi contribuer à cette réponse immunitaire spécifique. Les lymphocytes B produits quittent ensuite le nodule ou la plaque de Peyer par le système lymphatique efférent qui les draine, gagnent la circulation lymphatique puis se déversent par le canal thoracique dans la circulation systémique. C'est le mécanisme de recirculation mentionné plus haut comme une caractéristique particulièrement développée dans le MALT.

Ces lymphocytes B activés colonisent alors tous les territoires muqueux, par voie sanguine, en quittant la circulation périphérique au niveau des veinules post-capillaires particulières qui irriguent ces tissus. Ces veinules à haut endothélium ou HEV (**H**igh **E**ndothelial **V**enules) captent les cellules de par leurs propriétés d'adhésion spécifiques et leur permettent de gagner la lamina propria. Les lymphocytes B activés quelques heures auparavant au contact de l'antigène terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes et produisent des IgA spécifiques de cet antigène, effecteurs solubles du MALT.

V-Effecteurs solubles (Figures 28 et 29)

Les IgA sécrétoires représentent le composant humoral majeur et caractéristique du MALT. Ce sont les plus polymorphes des immunoglobulines, et les plus glycosylées. Leur production est le résultat d'une commutation de classe préférentielle pour les IgA orientée au niveau des centres germinatifs des muqueuses par le TGF-beta (**T**ransforming **G**rowth **F**actor).

La production quotidienne d'IgA est de 3 à 4 grammes, et cette quantité double par la production de la glande mammaire chez une femme allaitante.

Dans l'espèce humaine, il existe deux sous-classes IgA1 et IgA2.

Les IgA sécrétoires présentent la particularité de résulter de la combinaison d'IgA dimériques (2 molécules d'IgA et une pièce de jonction ou pièce J) synthétisées par les plasmocytes de la lamina propria des muqueuses et de la pièce sécrétoire (encore appelée poly Ig récepteur) élaborée dans les cellules épithéliales. Leur association se fait lors d'un phénomène de **transcytose dirigée** permettant aux IgA dimériques captées par la pièce sécrétoire au niveau baso latéral des cellules épithéliales, d'être internalisées et libérées au pôle apical sous forme d'IgA sécrétoires complètes.

La compréhension de ce phénomène a permis de mieux préciser les **rôles des IgA sécrétoires**. En tapissant la surface des muqueuses, elles peuvent capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu sous jacent. Leur grande taille et leurs quatre fragments Fab leur permettent de constituer de volumineux complexes immuns qui complètent ce rôle d'élimination. La taille de ces complexes leur permet également d'être captés par les cellules M, augmentant le contact du

système immunitaire avec l'antigène. Les IgA, pendant leur passage dans la cellule épithéliale, sont capables de reconnaître des virus et de les éliminer lors de leur sortie apicale dans la lumière de la muqueuse. Enfin, si elles ont reconnu dans la lamina propria un antigène ayant réussi à traverser la barrière épithéliale, elles peuvent effectuer leur transcytose sous forme d'un complexe immun, permettant là encore l'exclusion de l'antigène.

VI-Régulation

Par la mise en jeu constante des sites inducteurs et de la production d'IgA sécrétoires spécifiques, les réponses immunitaires muqueuses sont constamment adaptées à l'environnement. Elles génèrent un état physiologique de tolérance particulier de par son caractère non inflammatoire. En effet, les IgA n'activent pas le complément et sont essentiellement destinées à neutraliser les antigènes et leur empêcher de gagner l'immunité systémique. Les réponses cellulaires qui prennent place dans les plaques de Peyer et les nodules solitaires sont non seulement très orientées vers la production d'IgA (commutation de classe par le TGF-beta) mais également très fortement régulées. Les lymphocytes T activés par la présentation antigénique développent un profil cytokinique appelé Th3 caractérisé par la production importante de cytokines immunosuppressives notamment le TGF-beta.

VII-Développement

Comme dans son fonctionnement, le développement du MALT dépend de l'environnement, et est pratiquement « vide » à la naissance chez les mammifères. Chez le nouveau-né, il existe dans les muqueuses digestives et bronchiques de petits foyers de quelques lymphocytes B à IgM de membrane et quelques foyers de lymphocytes T, mais il n'y a pas d'organes lymphoïdes muqueux, de plaques de Peyer, ni de nodules solitaires. Les premiers plasmocytes produisent des IgM et apparaissent dans le tube digestif. Les IgA apparaissent ensuite et ne sont détectables dans les sécrétions qu'à 3 semaines de vie.

Pendant cette période de transition, une immunité muqueuse « passive » est transmise par le lait maternel, très riche en IgA sécrétoires et en molécules de l'immunité innée. Le colostrum produit pendant les premiers jours après l'accouchement est ainsi essentiellement un lait immun, qui sera complété un peu plus tard par les protéines et glycoprotéines en faisant un lait aliment, qui conserve ses propriétés immunitaires.

La maturation progressive du MALT, au fil des contacts de l'enfant avec son environnement, constitue une véritable éducation du système immunitaire. Ceci explique les affections de la

petite enfance, ainsi que les réponses inflammatoires aux modifications de l'environnement survenant en l'absence de mémoire immunitaire constituée.

VIII-Immunité innée dans les muqueuses

L'immunité innée joue également un grand rôle au niveau des muqueuses. Il peut s'agir d'un rôle purement physique, comme l'effet-barrière de l'étanchéité des épithéliums ou l'effet "chasse" des sécrétions muqueuses comme la salive. Ces sécrétions sont également riches en molécules antiseptiques protectrices comme le lysozyme, la lactoferrine ou les défensines. Les flores saprophytes peuvent aussi être considérées comme participant à cette immunité innée.

Les cellules de l'immunité innée, comme les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes sont également facilement sollicitées. Leurs sécrétions potentiellement très toxiques se neutralisent mutuellement, maintenant un état non inflammatoire dans les muqueuses. Les macrophages et les cellules dendritiques participent également activement à la protection de ce tissu, tout en jouant leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

Les lymphocytes T intraépithéliaux ou IEL (**I**ntra-**E**pithelial **L**ymphocytes) sont des cellules particulières des muqueuses, intermédiaires entre l'immunité innée et l'immunité cognitive et essentiellement localisées dans l'intestin. Comme leur nom l'indique, elles sont au contact direct des cellules épithéliales, réparties le long des muqueuses à raison d'environ 1 IEL toutes les 10 cellules épithéliales. Doués de propriétés cytotoxiques, ils semblent jouer un rôle de surveillance lorsque les cellules épithéliales intestinales, en constant renouvellement, passent au-dessus de ces IEL dans leur mouvement vers le sommet des villosités intestinales. Les cellules infectées par un virus ou tumorales, dont les molécules MHC de classe I présentant des antigènes anormaux, peuvent alors être éliminées par les IEL.

A retenir

- L'ensemble des muqueuses est protégé par un système immunitaire dédié appelé MALT (**M**ucosae **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue)
- Les sites inducteurs du MALT (plaques de Peyer et nodules solitaires) assurent une protection dynamique vis-à-vis des antigènes de l'environnement qu'ils captent par des cellules spécialisées, les cellules M
- Les IgA sécrétoires sont les principaux anticorps de l'immunité muqueuse et empêchent la pénétration des antigènes

- A côté de cette immunité spécifique, l'immunité innée et les flores commensales sont des éléments importants de la protection que les tissus muqueux exercent vis-à-vis de l'environnement
- Le système immunitaire muqueux est pratiquement inexistant à la naissance, protégé de façon passive par le lait maternel, et se constitue au fur et à mesure des rencontres de l'enfant avec l'environnement

Figure 28. Structure d'une IgA secrétoire.

Ce schéma montre comment le dimère d'IgA (en vert) est stabilisé au niveau des domaines constants par la pièce J (en jaune). De plus, cette structure est protégée des protéases des muqueuses par le poly-Ig récepteur ou pièce secrétoire (en orange), constitué de 5 domaines de la superfamille des immunoglobulines et fortement glycosylée.

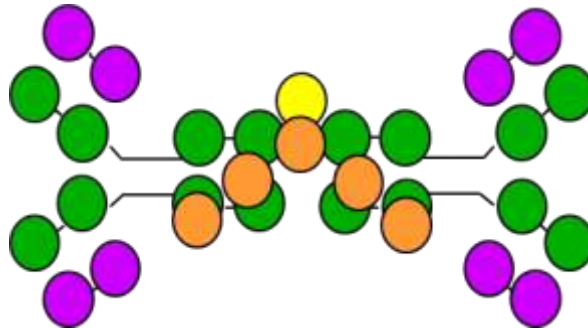


Figure 29. Fonctions des IgA sécrétoires.

Les IgA de la lamina propria (en bas) sont présentes sous forme de dimères. La pièce sécrétoire exprimée par les cellules épithéliales, permet le transport de ces immunoglobulines en se fixant à la pièce J. Cette transcytose aboutit, dans la lumière de la muqueuse à la libération d'IgA sécrétoires formant de volumineux complexes immuns avec les antigènes qui y sont présents (panel de gauche).

Le panel du milieu montre comment un antigène présent dans la cellule épithéliale peut être neutralisé au cours de la transcytose et éliminé lors de la libération dans la lumière de la muqueuse de ce complexe IgA sécrétoire/ antigène.

Le panel de droite illustre la façon dont ce mécanisme permet également de reconduire vers la lumière de la muqueuse un complexe immun formé dans la lamina propria.

