

# Les muqueuses, sources d'immunité

FRANÇOISE MASCART • CAMILLE LOCHT

*Les muqueuses, les couches cellulaires qui tapissent notamment l'intestin et les poumons, forment une barrière entre l'intérieur de l'organisme et l'extérieur. Elles empêchent l'entrée des agents étrangers et sont dotées d'un système immunitaire spécifique qui est activé quand cette barrière est franchie.*

**M**ithridate VI, sultan oriental et empereur tyrannique, fut, dans les années -100 à -60, le précurseur de l'immunité acquise par les muqueuses. À juste titre, il craignait qu'on ne l'empoisonne. Afin de se protéger contre les poisons usuels à base de plantes, il ingéra quotidiennement de faibles quantités d'extraits végétaux. Cette «vaccination orale» eut un pouvoir protecteur que lui-même n'avait pas escompté. Trahi par son propre fils, l'empereur tenta de se donner la mort avec ses filles en avalant le poison dont il avait caché une dose létale dans la poignée de son sabre. Ses deux filles succombèrent, mais lui survécut ; il demanda à son mercenaire de le poignarder, afin d'échapper à ses soldats, qui s'étaient mutinés et voulaient le capturer.

Constamment exposé à des agresseurs – virus, bactéries, parasites, champignons – présents dans l'environnement, l'organisme se défend : sa survie en dépend. Les microbes profitent de toutes les «portes d'entrée» possibles pour infecter l'organisme : les muqueuses qui tapissent le tube digestif, les voies respiratoires, le système urinaire et les voies sexuelles. La surface des muqueuses est considérable : si on les étalait, les muqueuses qui tapissent le tube digestif de l'homme recouvriraient tout un terrain de tennis (soit 400 mètres carrés) ! Les muqueuses sont pourvues d'un système immunitaire de riposte immédiate qui bloque les infections : 80 pour cent de toutes les cellules immunitaires appartiennent au

système des muqueuses. S'il est pourvu des mêmes constituants que le système immunitaire général, le système immunitaire des muqueuses contient des cellules et des molécules spécifiques sur lesquelles nous reviendrons.

La tâche du système immunitaire des muqueuses est encore plus délicate que celle du système immunitaire général, encore nommé systémique : s'il doit, comme ce dernier, distinguer les molécules propres à l'organisme – le soi – des molécules étrangères – le non-soi –, il doit aussi différencier les micro-organismes pathogènes contre lesquels il défend l'organisme et les micro-organismes inoffensifs, voire même utiles pour l'organisme, qui doivent être «tolérés» : ce sont, par exemple, les aliments ou les bactéries non pathogènes de la flore intestinale normale qui sont indispensables. Contrairement au système immunitaire systémique, le système des muqueuses a élaboré des mécanismes de tolérance vis-à-vis de divers antigènes.

Nous examinerons quels sont les acteurs du système immunitaire des muqueuses, les mécanismes de sensibilisation, d'activation et de tolérance, les maladies déclenchées par un fonctionnement anormal du système immunitaire et, enfin, les applications potentielles : puisque de nombreux micro-organismes pathogènes pénètrent dans l'organisme par les muqueuses, on pourrait utiliser cette porte d'entrée pour introduire des vaccins destinés à protéger l'organisme. En effet, le système immunitaire est doté de mémoire :

certaines infections protègent contre des infections ultérieures par le même germe, et le système immunitaire se souvient des germes qu'il a déjà rencontrés et qu'il a réussi à éliminer. La vaccination repose sur cette mémoire immunitaire spécifique de l'agent infectieux : bien qu'ils ne déclenchent pas d'infection, les vaccins apprennent au système immunitaire à reconnaître les antigènes de divers agents pathogènes. La vaccination par les muqueuses est aujourd'hui une voie d'immunisation dont on découvre les multiples applications potentielles.

## Les cellules M

Dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, les immunologistes avaient compris que les muqueuses ont leur propre système de défense, indépendant du système immunitaire systémique. Elles hébergent, dans des compartiments spécialisés qui leur sont associés, des acteurs cellulaires et moléculaires spécifiques.

**1. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DES MUQUEUSES** est activé par les molécules spécifiques, ou antigènes, de micro-organismes présents dans la «lumière» des poumons ou de l'intestin. Ces antigènes pénètrent dans l'organisme par l'intermédiaire des cellules M, interface entre le milieu extérieur et l'intérieur de l'organisme. Dès que les antigènes sont en contact avec les cellules du système immunitaire, regroupées dans les plaques de Peyer, ils les activent. Les lymphocytes activés quittent ces amas cellulaires : ils empruntent le circuit lymphatique, puis la circulation sanguine. En cheminant dans l'organisme, ils transmettent l'immunité aux autres muqueuses.

La plupart des muqueuses sont garnies d'une couche de cellules épithéliales, étroitement scellées : l'épithélium muqueux sépare le milieu intérieur de l'organisme du milieu extérieur. Cette couche suffit généralement à éviter que les germes n'atteignent les tissus sous-jacents. Les cellules épithéliales sont généralement incapables de capter les antigènes présents dans la lumière intestinale (la partie centrale de l'intestin où circulent les aliments digérés), dans l'appareil urinaire ou génital, ou encore dans l'appareil respiratoire, et de les transporter vers les cellules qui activent le système immunitaire. Comment donc l'immunité des muqueuses est-elle induite ?

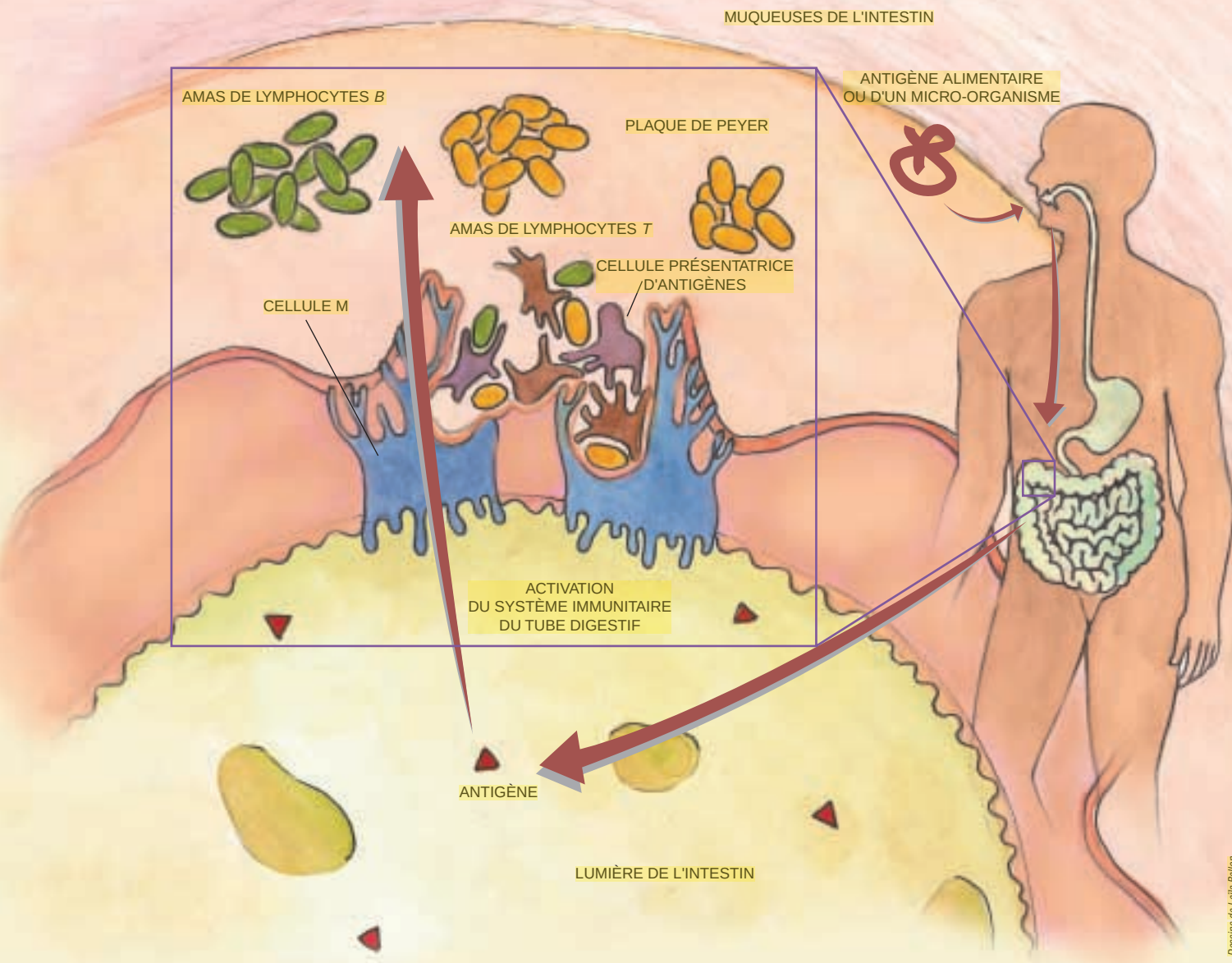
Parmi les cellules épithéliales des muqueuses sont clairsemées des cellules spécialisées, les cellules M. La

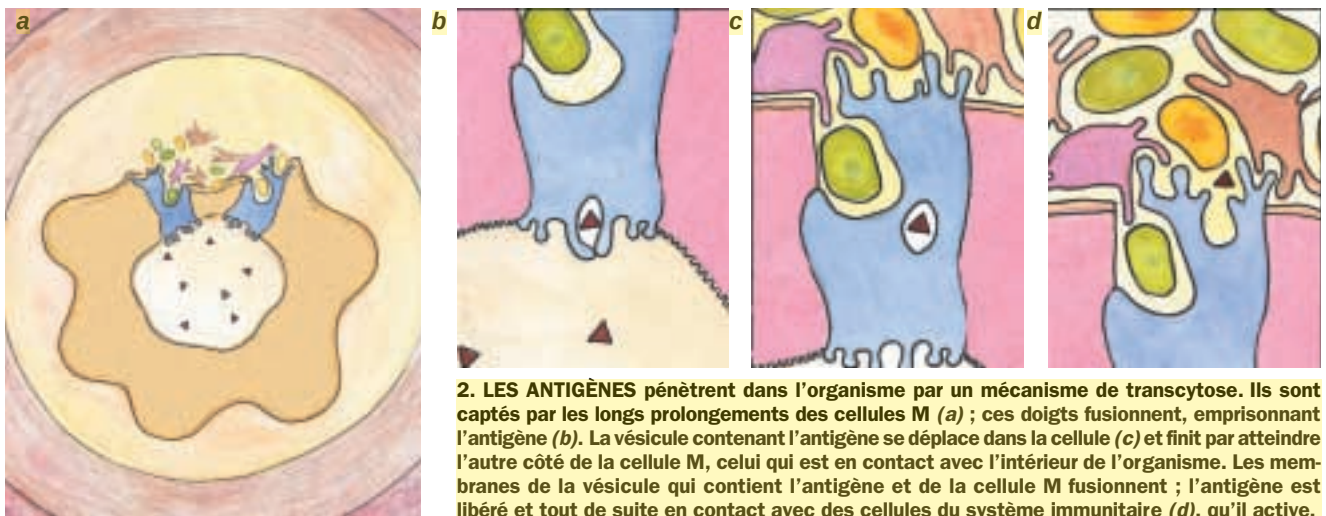
membrane des cellules M forme des microplis (en anglais *microfolds*, ce qui explique l'origine de l'initiale M) ; ces invaginations, en forme de longs doigts, sont exposées d'un côté à la lumière de l'organe, et de l'autre côté, dit baso-latéral, aux tissus de l'organisme (voir la figure 2). Les invaginations du côté baso-latéral forment des poches où se nichent les cellules immunitaires. La distance entre le côté externe (apical) et le côté interne (baso-latéral) des cellules M est courte, et les antigènes les traversent assez facilement par un mécanisme de transcytose : les antigènes externes sont enveloppés par les prolongements membranaires des cellules M, qui finissent par s'accoler et par former des vésicules qui se détachent de la membrane apicale et se déplacent dans les

cellules M. Arrivés sur l'autre paroi, ils sont déversés du côté baso-latéral, où ils rencontrent des amas de leucocytes. Les ensembles constitués de cellules M, de leucocytes et de cellules épithéliales constituent, au niveau de l'intestin, les plaques de Peyer, lesquelles activent les réactions immunitaires de l'intestin.

### La sensibilisation des lymphocytes muqueux

Les leucocytes des plaques de Peyer sont essentiellement des lymphocytes T, des lymphocytes B, des macrophages et des cellules dendritiques. Les macrophages et les cellules dendritiques captent les antigènes déversés par les cellules M, et les présentent aux lymphocytes T et B.





Les lymphocytes non sensibilisés qui circulent dans le sang portent, à leur surface, des molécules d'adhérence, la L-sélectine et l'intégrine  $\alpha_4\beta_7$ . Lorsqu'ils passent à proximité des cellules endothéliales des veinules qui portent les molécules MADCAM-1, ils sont piégés et quittent les veinules qui sillonnent les plaques de Peyer. Dans ces plaques, les lymphocytes *T* sont en contact direct avec les cellules présentatrices d'antigènes qui les activent. Les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes *T* activent également des lymphocytes *B* qui deviendront des cellules productrices d'anticorps, ou plasmacytes. Lorsque les lymphocytes parviennent dans les amas, ils se multiplient, mais ne sont pas encore totalement différenciés. Ils subissent un long processus de maturation et de différenciation entre le site où ils sont activés et le site où ils agissent réellement, qui peut être éloigné.

Avant leur rencontre avec leur antigène spécifique, les lymphocytes *B* portent généralement, à leur surface, des anticorps de la classe des immunoglobulines M. Quand ils rencontrent l'antigène dont ils sont spécifiques, les lymphocytes *B* modifient le type d'immunoglobulines qu'ils portent : des immunoglobulines A remplacent les immunoglobulines M. Les cytokines, des molécules solubles produites par les lymphocytes *T*, par les cellules épithéliales et par les cellules présentatrices d'antigènes jouent un rôle essentiel dans cette commutation.

Les lymphocytes *T* et *B* ainsi sensibilisés quittent ensuite les plaques de Peyer par les vaisseaux lymphatiques et rejoignent les ganglions, où

leur différenciation se poursuit. Les lymphocytes partiellement différenciés quittent les ganglions par la circulation lymphatique et rejoignent ensuite la circulation sanguine. Les vaisseaux lymphatiques constituent un «réseau parallèle» au système sanguin qui relie différents tissus lymphoïdes, notamment les plaques de Peyer, à la circulation sanguine. Ils contiennent des cellules du système immunitaire et de la lymphe. Ce liquide, dont la composition est proche de celle du sérum, progresse dans les vaisseaux lymphatiques grâce à la contraction des muscles squelettiques et à la pulsion des artères : les mouvements des tissus adjacents sont indispensables à la progression de la lymphe et des cellules immunitaires qu'elle véhicule.

Finalement, les lymphocytes muqueux sensibilisés quittent la circulation sanguine au niveau des différentes surfaces muqueuses grâce à leur forte affinité pour les cellules épithéliales qui tapissent les vaisseaux sillonnant les muqueuses (et qui portent les molécules MADCAM-1). Cette interaction régule la circulation des cellules immunitaires des muqueuses et assure la communication entre les différentes muqueuses : une réactivité antigénique acquise sur un site s'étend rapidement aux autres sites. Toutefois, le système immunitaire des muqueuses est plus efficace sur les sites proches de ceux de la première rencontre avec l'antigène : la réaction immunitaire y est plus vigoureuse que sur les sites éloignés. Ainsi, une stimulation antigénique par voie orale déclenche une réaction intense de l'intestin grêle et du colon ascendant, et

une réaction plus faible des segments plus éloignés du colon, de la cavité urogénitale et des amygdales. De même, une immunisation par voie nasale provoque généralement une réaction intense des voies respiratoires, et une faible réaction de l'intestin.

## Les autres muqueuses

Des structures lymphoïdes, dont la morphologie ressemble à celle des plaques de Peyer, tapissent les muqueuses respiratoires des bronches et du nez. Elles semblent peu nombreuses, mais coexistent avec d'autres structures dans les voies respiratoires, telles que les amygdales ou l'anneau de Waldeyer, des amas de lymphocytes enfouis dans le tissu conjonctif des voies aériennes supérieures et disposés en anneau entre les amygdales. Les amygdales recueillent la majeure partie des agents pathogènes qui pénètrent dans le pharynx. Les invaginations profondes – les cryptes amygdaliennes – emprisonnent bactéries et particules qui traversent l'épithélium muqueux et parviennent au tissu lymphoïde, où elles sont détruites. Les cellules immunitaires gardent le souvenir des agents pathogènes rencontrés et peuvent réactiver des défenses immunitaires spécifiques tout au long de la vie. De surcroît, les poumons contiennent des quantités notables de macrophages dans les alvéoles et de cellules dendritiques dans l'épithélium des voies respiratoires et dans les parois des alvéoles. Ces cellules captent les antigènes et les transportent directement vers les ganglions lymphatiques, où elles les présentent aux lymphocytes.

La muqueuse uro-génitale se caractérise par la présence d'un épithélium