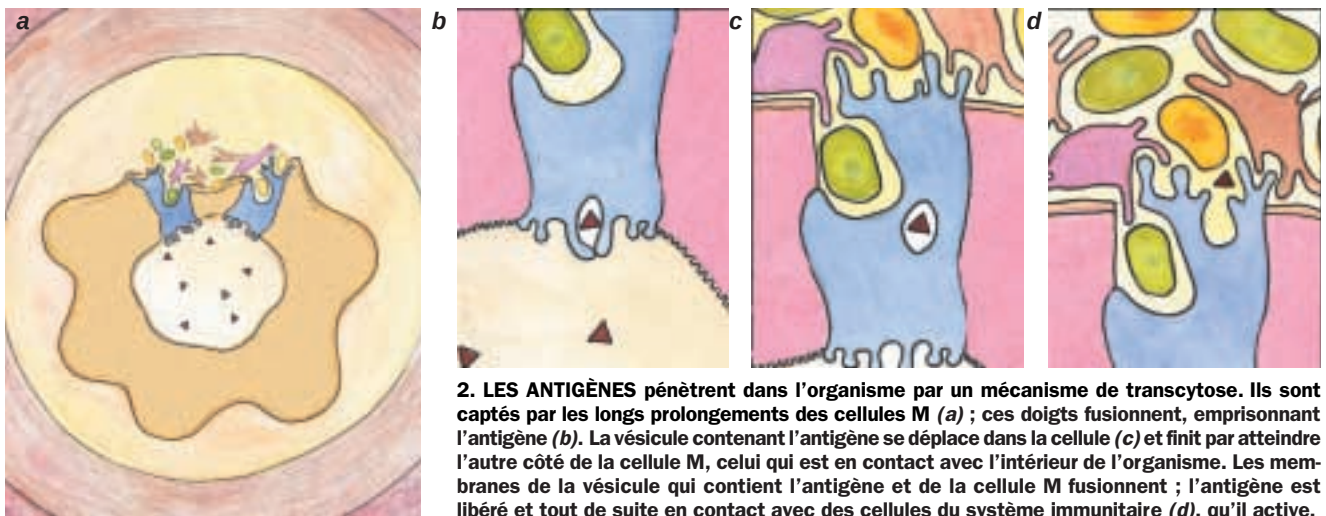




Les lymphocytes non sensibilisés qui circulent dans le sang portent, à leur surface, des molécules d'adhérence, la L-sélectine et l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Lorsqu'ils passent à proximité des cellules endothéliales des veinules qui portent les molécules MADCAM-1, ils sont piégés et quittent les veinules 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

stratifié, c'est-à-dire composé de plusieurs couches de cellules. Le système immunitaire des muqueuses uro-génitales a quelques spécificités. Il doit protéger l'homme et la femme contre des infections, mais tolérer les cellules germinales, les spermatozoïdes «étrangers», ainsi que le fœtus dont la moitié seulement des protéines sont du «soi» (identiques à celles de la mère), l'autre moitié provenant du «non-soi» (le père). Bien que des quantités notables d'immunoglobulines A et de lymphocytes soient présentes dans les muqueuses uro-génitales, l'activation de réactions immunitaires dans ces tissus est difficile : les sites inducteurs seraient situés en dehors des voies uro-génitales. Nous avons indiqué que les réactions immunitaires déclenchées à un endroit ont des effets en des régions qui peuvent être éloignées du site d'induction, mais que l'intensité est souvent maximale à proximité de ce site. Ainsi, les meilleures réactions immunitaires dans les muqueuses uro-génitales sont déclenchées par administration rectale d'antigènes. Toutefois, d'autres voies d'administration des antigènes, notamment par voie nasale, déclenchent aussi des réactions immunitaires dans les muqueuses uro-génitales.

Les différents acteurs du système des muqueuses

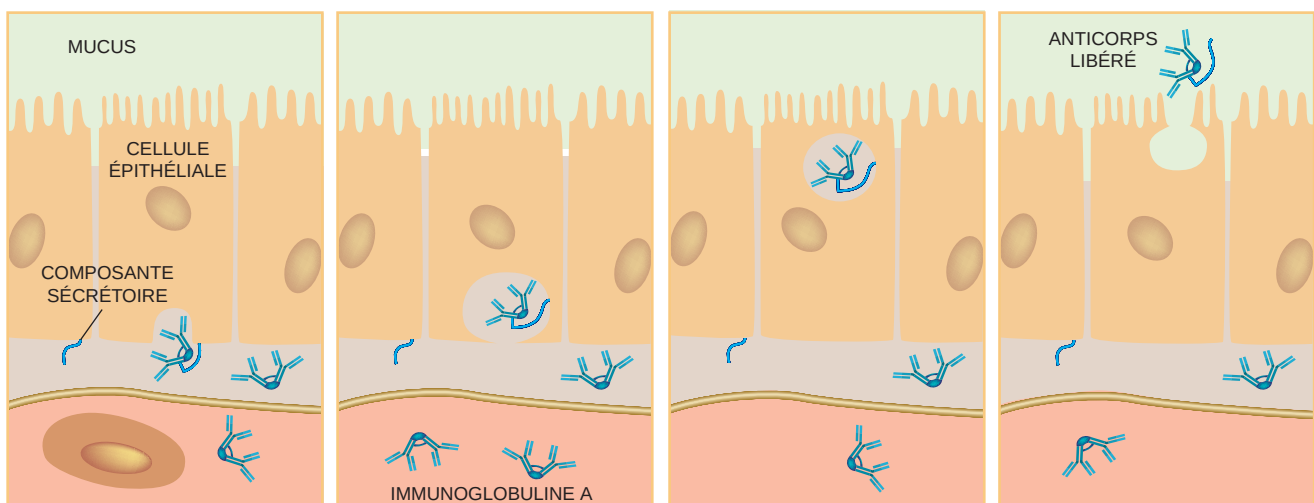
Les effecteurs du système immunitaire des muqueuses se répartissent en deux catégories : les effecteurs cellulaires (lymphocytes et macrophages) et les effecteurs humoraux, essentiellement les immunoglobulines A sécrétoires.

C'est au début du XX^e siècle que le pathologiste russe Alexander Besredka a découvert la présence d'anticorps dans les sécrétions des muqueuses. Ces anticorps étaient-ils produits localement? Provenaient-ils du sang? Si la première hypothèse a rapidement été retenue, ce n'est que dans les années 1950 que l'on a découvert que la plupart des anticorps des muqueuses sont d'un type particulier. Contrairement aux immunoglobulines A présentes dans le sérum, qui sont des monomères, celles présentes dans les sécrétions sont des dimères : deux monomères identiques sont reliés par une petite protéine, nommée la chaîne J (pour *jonction*) à laquelle se lie également une autre protéine, dite composante sécrétoire, qui participe au transport de ces anticorps à travers la couche épithéliale.

Chez l'homme, les immunoglobulines A sont incontestablement celles dont la synthèse quotidienne est la plus importante : 66 milligrammes par kilogramme de poids corporel et par jour. Elles sont présentes dans toutes les sécrétions (par exemple, les larmes, la salive, le suc intestinal, le lait). Elles sont produites par des plasmacytes, issus de la différenciation des lymphocytes B et sensibilisés, lors d'une première rencontre avec un antigène dans une plaque de Peyer ; ils ont ensuite migré via les vaisseaux lymphatiques, puis le sang, vers les sites effecteurs, où leur différenciation s'est achevée. Les immunoglobulines A forment, avec les chaînes J, des complexes qui sont excrétés et reconnus par la composante sécrétoire, exprimée à la surface des cellules épithéliales. Cette

dernière fonctionne comme un récepteur des immunoglobulines A et assure leur transport à travers les cellules épithéliales vers le milieu extérieur. Les immunoglobulines A ainsi associées à la chaîne J et à la composante sécrétoire sont résistantes, conservant leurs fonctions biologiques dans des milieux riches en enzymes. Pourtant certaines bactéries pathogènes responsables de méningites, de pneumonies ou de maladies sexuellement transmissibles ont acquis la capacité de produire des protéases qui détruisent certaines immunoglobulines A.

L'importance des immunoglobulines A dans l'immunité est d'abord attestée par le pouvoir protecteur, pour le nouveau-né, du lait maternel, riche en anticorps de type immunoglobulines A sécrétoires. Par ailleurs certaines personnes qui ne produisent pas ces anticorps sont plus sensibles aux infections des muqueuses. Les immunoglobulines A sécrétoires empêchent la pénétration des germes pathogènes à l'intérieur de l'organisme en les maintenant dans les sécrétions externes des muqueuses et en favorisant leur élimination : les micro-organismes sont capturés par les immunoglobulines A, qui, grâce à leur forme dimérique, forment rapidement un réseau imbriqué d'immunoglobulines piégeant les agents pathogènes (*voir la figure 5*). Ces agglutinations de micro-organismes et d'immunoglobulines A forment des complexes immuns éliminés avec le mucus qui recouvre les muqueuses. Les immunoglobulines A neutralisent également les virus et certaines toxines et enzymes bactériennes en se



3. LE TRANSPORT des immunoglobulines A sécrétoires se fait aussi par transcytose. Ces anticorps sont libérés par des cellules spécialisées, des plasmacytes, situés juste au-dessous de la membrane basale de

l'épithélium. Ils traversent la membrane basale, sont pris en charge par un récepteur spécialisé, la composante sécrétoire, transportés dans une vésicule à travers la cellule épithéliale et libérés dans le mucus.