

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

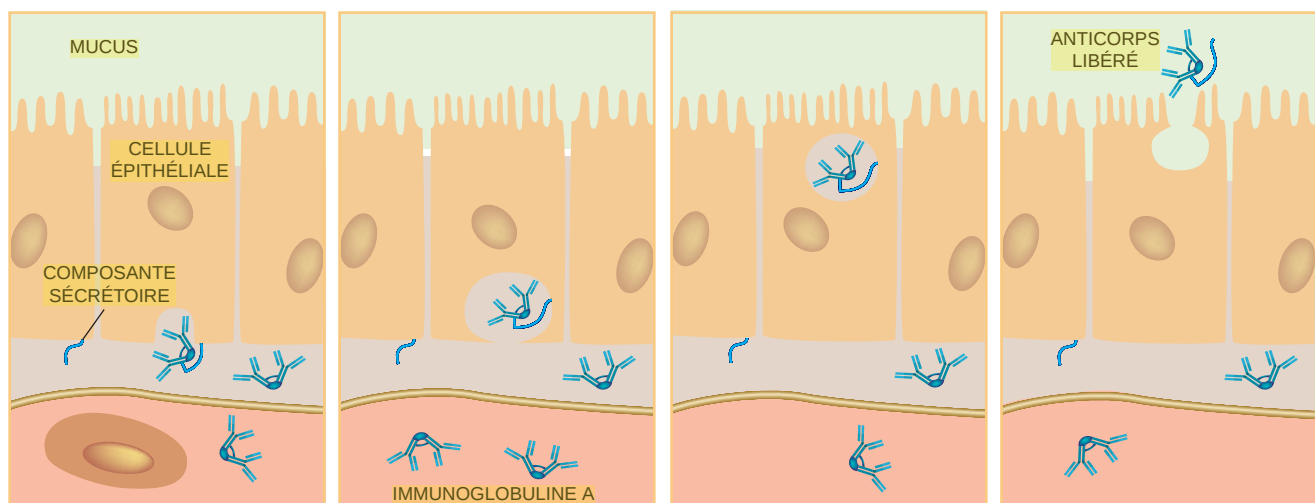
Les effecteurs du système immunitaire des muqueuses se répartissent en deux catégories : les effecteurs cellulaires (lymphocytes et macrophages) et les effecteurs humoraux, essentiellement les immunoglobulines A sécrétoires.

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

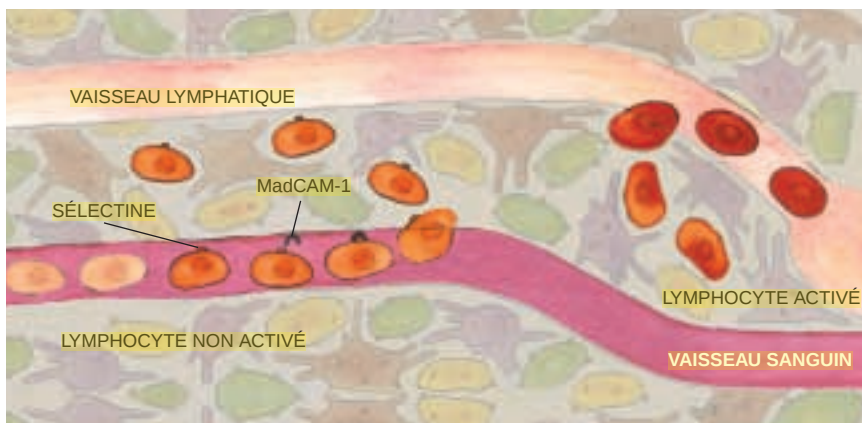
dernière fonctionne comme un récepteur des immunoglobulines A et assure leur transport à travers les cellules épithéliales vers le milieu extérieur. Les immunoglobulines A ainsi associées à la chaîne J et à la composante sécrétoire sont résistantes, conservant leurs fonctions biologiques dans des milieux 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.



4. LES LYMPHOCYTES non sensibilisés qui circulent dans le sang portent, en surface, des molécules d'adhérence : la L-sélectine et l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Les cellules des veinules où ils circulent portent des molécules MADCAM-1 qui fixent la L-sélectine et l'intégrine. Les lymphocytes ainsi captés quittent les vaisseaux qui sillonnent les plaques de Peyer. Au contact des cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes sont activés, se multiplient et poursuivent leur différenciation. Ensuite, ils quittent les plaques de Peyer par les vaisseaux lymphatiques et rejoignent la circulation générale : ils peuvent ainsi coloniser différentes muqueuses qui confèrent l'immunité acquise localement à l'organisme entier.

fixant sur leurs structures antigéniques ; de plus, elles empêchent les agents pathogènes d'adhérer aux cellules épithéliales. De surcroît, une même immunoglobuline A peut se lier à une bactérie et, simultanément, à une molécule nommée lactoferrine, qui est une sorte de pompe à fer. L'immunoglobuline fait le relais entre la lactoferrine et la bactérie, qui perd son fer vital et qui finit par être détruite.

Malgré l'importance des immunoglobulines A dans l'immunité des muqueuses, l'immunité cellulaire a un rôle notable. De nombreux lymphocytes sont présents au sein des muqueuses, surtout des lymphocytes T auxiliaires qui portent le récepteur CD_4 . Certains lymphoblastes T (les précurseurs des lymphocytes T) peuvent se rendre dans l'épithélium des muqueuses et se différencier en lymphocytes intraépithéliaux, lesquels portent souvent le récepteur CD_8 . Ils jouent un rôle dans l'immunité cellulaire cytotoxique.

Les lymphocytes des muqueuses sécrètent en permanence d'importantes quantités de cytokines, telles que l'interféron-gamma et l'interleukine-4, et maintiennent les muqueuses dans un état d'inflammation physiologique permanente, mais contrôlée. Ces cytokines semblent augmenter la production des molécules nécessaires à la présentation des antigènes, notamment les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, et améliorer le transport des immunoglobulines A.

Les réactions du système immunitaire des muqueuses contre les sub-

stances extérieures ne doivent pas être trop violentes : ainsi, les substances de l'alimentation ne doivent déclencher ni hypersensibilités ni réactions allergiques. Un mécanisme de tolérance garantit la maîtrise des réactions immunitaires.

La tolérance orale

Au début du XX^e siècle, H. Gideon Wells avait remarqué que le système immunitaire de jeunes animaux ne réagissait pas à certaines protéines injectées, à condition qu'elles aient été préalablement administrées par voie orale. Depuis, ces observations ont été confirmées pour de nombreux antigènes. Par ailleurs, cette «tolérance» serait également induite par d'autres muqueuses.

La tolérance correspond à un état d'insensibilité immunologique spécifique vis-à-vis d'un antigène qui, dans d'autres circonstances, déclencherait une réaction immunitaire efficace. L'administration orale peut induire une tolérance, ou encore une mise au repos de tous les paramètres immunitaires, que ce soit la production d'anticorps de type immunoglobulines G, M et E, les activations cellulaires ou encore la prolifération des lymphocytes. Cependant, après tolérisation par absorption orale, les lymphocytes B, producteurs d'anticorps, semblent récupérer beaucoup plus vite leur capacité de réagir à l'antigène que les lymphocytes T, et l'immunité cellulaire est plus facile à tolérer que l'immunité humorale (celle qui repose sur la production des anticorps).

Cette différence reflète probablement une sensibilité à la tolérance qui varie selon les sous-populations de lymphocytes T auxiliaires produisant des cytokines. Certaines cytokines, tels l'interféron gamma et l'interleukine 2, favorisent ce que l'on nomme la voie Th_1 , c'est-à-dire des réactions de type cellulaire : c'est la voie des réactions de défense dirigées contre certains micro-organismes pathogènes, notamment ceux qui se logent dans les cellules, avec activation des acteurs cellulaires de l'immunité. Au contraire, d'autres cytokines, telles les interleukines 4 et 5 déclenchent plutôt la production d'anticorps : c'est la voie nommée Th_2 , ou encore voie de l'allergie. Les deux voies, Th_1 et Th_2 , sont antagonistes : en présence de micro-organismes pathogènes intracellulaires, les lymphocytes activés produisent de l'interféron gamma qui inhibe la fonction des lymphocytes de la voie Th_2 . Inversement, l'interleukine 4 inhibe la fonction des lymphocytes de la voie Th_1 . Toutefois, d'autres paramètres interviennent également dans les phénomènes de tolérance différentielle.

La tolérance, par exemple aux antigènes de la flore bactérienne ou aux antigènes alimentaires, s'établit assez vite après administration orale. Un à deux jours après cette administration, les réactions immunitaires systémiques sont déjà notablement réprimées, et l'insensibilité maximale est atteinte au bout d'une à deux semaines. Certains aspects de cette tolérance peuvent perdurer pendant des mois, voire des années. La persistance de l'antigène assure, en partie, la longévité de la tolérance, laquelle dépendrait aussi de la dose initiale : l'absorption d'une dose importante déclenche une tolérance plus longue qu'une dose faible. De surcroît, de très faibles doses amorcent parfois les réactions immunitaires plus qu'elles ne les inhibent : de très faibles doses d'antigènes alimentaires prédisposent parfois certains enfants à l'eczéma. Enfin, l'administration orale répétée d'un antigène déclenche généralement une meilleure tolérance que son application unique, même à haute dose.

Deux mécanismes principaux semblent gouverner la tolérance : soit la mise au repos, ou anergie, de certaines cellules, ou bien l'autodestruction, ou apoptose, des cellules qui