

IMMUNITÉ DES MUQUEUSES

Les muqueuses représentent des écosystèmes complexes devant assurer à la fois la défense de notre organisme vis à vis des microorganismes pathogènes (bactéries, champignons, virus), mais devant également maintenir une tolérance de la flore commensale.

Les **tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)** sont les tissus lymphoïdes secondaires collectant les antigènes provenant du tractus respiratoire, gastro-intestinal et uro-génital.

1. Barrière épithéliale

Les cellules épithéliales constituent une barrière physique contre la plupart des infections.

- Les **jonctions serrées** intercellulaires empêchent la diffusion de molécules et de pathogènes.

- Le rôle du **mucus** est de protéger la surface de l'épithélium en assurant la capture et l'élimination par péristaltisme des microorganismes. Il contient des peptides anti-microbiens, des molécules cytoprotectives et les IgA sécrétoires.

- Les voies respiratoires internes et l'intestin grêle sont des sites d'échange avec l'environnement (gaz, nutriments) où la présence de microbes est à exclure. Les cellules épithéliales de ces sites sécrètent des **peptides antimicrobiens** (défensines a et b, et cathélicidines) qui bloquent la croissance des cellules bactériennes et fongiques.

2. Rôle protecteur des bactéries de la flore

Notre organisme héberge à la surface de nos muqueuses une flore bactérienne commensale impressionnante : 10^{14} bactéries, soit dix fois plus que le nombre totale de cellules constituant notre organisme.

Fonctions :

- métabolique : la flore bactérienne facilite la digestion et l'absorption des sucres non digestibles et des lipides complexes.
- barrière contre les microorganismes pathogènes (blocage de l'accès à l'épithélium, compétition avec les pathogènes, production de produits bactéricides)

3. Reconnaissance des microbes et immunité innée

(cf. cours Réponse immunitaire innée)

- motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) : motifs propres au monde des microbes et des virus.
- récepteurs de reconnaissance des motifs microbiens (PRR) : agissent comme des senseurs capables de percevoir le danger microbien. Il existe trois systèmes de perception : extracellulaire, cytosolique et internalisé (figure 1).

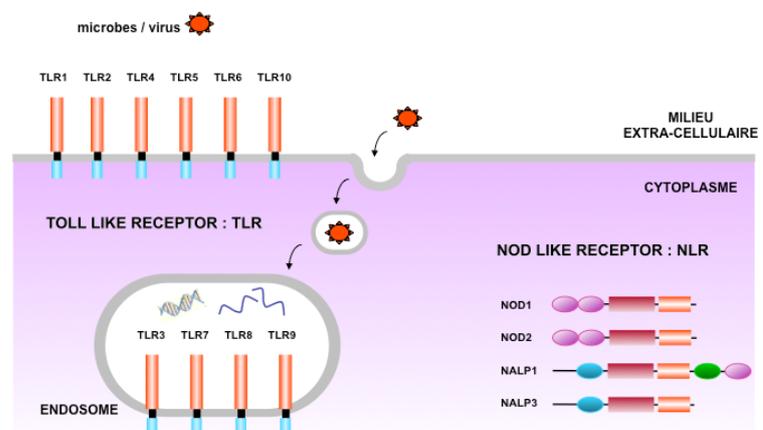


Figure 1.- Récepteurs de reconnaissance des motifs microbiens

4. Mise en route d'une réponse immunitaire

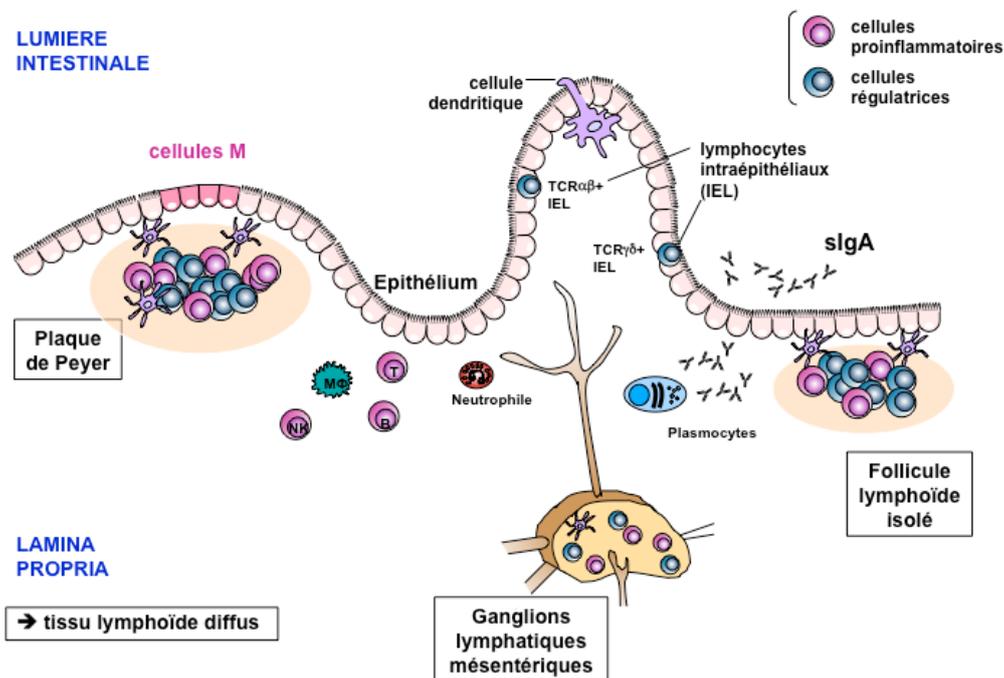
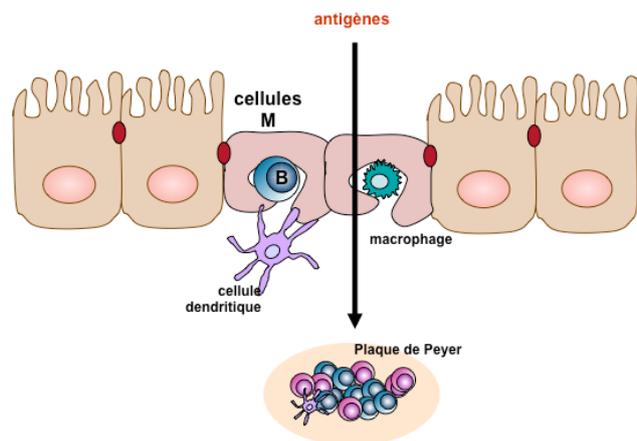


Figure 2.- Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT)

- Il existe deux modes de capture des antigènes présents dans la lumière :
 - endocytose des antigènes par les cellules M (figure 3) de la muqueuse intestinale puis capture par les cellules dendritiques sous-jacentes.
 - au niveau des villosités, des cellules dendritiques émettent des pseudopodes entre les cellules épithéliales pour sonder en permanence les microorganismes qui sont dans la lumière.

Figure 3.- Les cellules M - Les cellules M, cellules épithéliales spécialisées, transportent des antigènes à travers l'épithélium vers le tissu lymphoïde sous-jacent où se prépare la réponse immunitaire. Leur pôle basal forme des replis et enveloppe des lymphocytes T et B, et des macrophages.



- Migration des cellules dendritiques vers les follicules lymphoïdes (plaques de Peyer ou ganglions lymphatiques mésentériques) et mise en place d'une réponse immunitaire classique (figure 4) :
 - présentation de peptides antigéniques et activation de lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ spécifiques par les cellules dendritiques.
 - activation de cellules B et différenciation en plasmocytes.
- Diffusion locale et systémique de la réponse immunitaire.

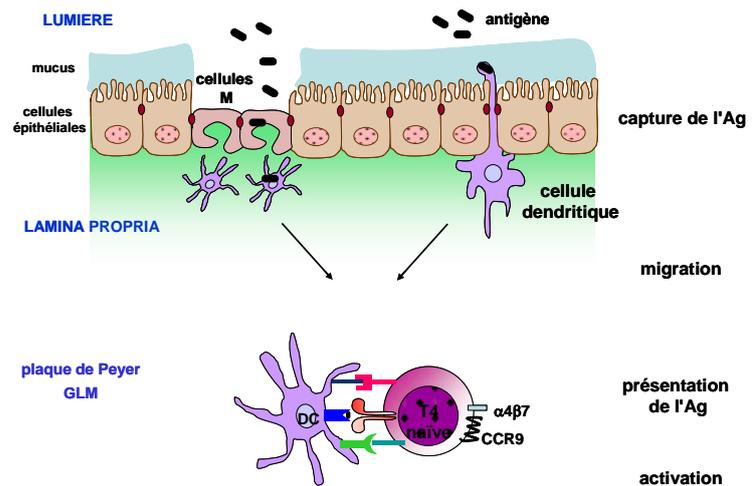


Figure 4.- Initiation de la réponse immunitaire

5. Immunoglobuline A sécrétoire (sIgA)

80% des plasmocytes présents dans la lamina propria des muqueuses sont des plasmocytes sécrétant des IgA dimériques spécifiques.

- Structure de l'IgA dimérique
- Transport des IgA à travers les cellules épithéliales des muqueuses par transcytose (figure 5).
- Fonctions des sIgA : protection des muqueuses par trois grands mécanismes : 1) blocage de l'adhésion de pathogènes à la surface des cellules épithéliales, 2) neutralisation intracellulaire des virus, 3) exclusion des antigènes qui ont franchi la barrière muqueuse. Les IgA sont également sécrétées dans la sueur, les larmes, la salive, le lait et le colostrum.

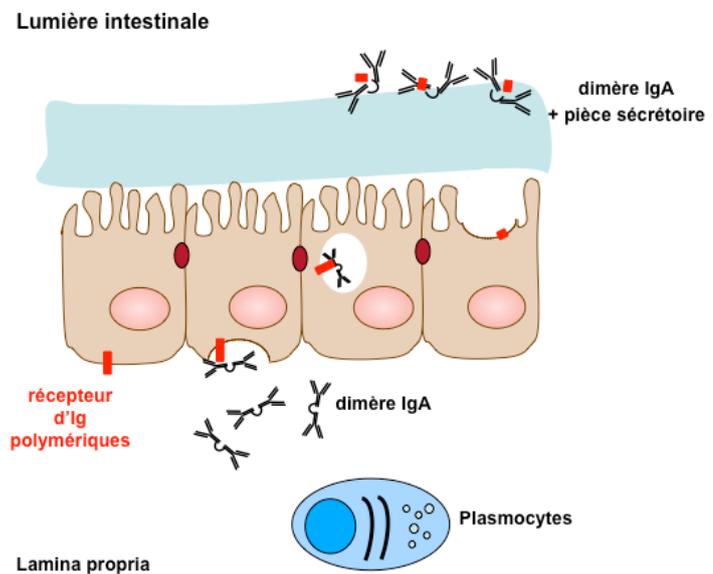


Figure 5.- Transport transépithélial de l'IgA. Les cellules épithéliales de l'intestin et des voies respiratoires expriment à leur pôle basal un récepteur des Ig polymériques. La liaison d'une IgA dimérique entraîne l'endocytose du complexe et son transport vers le pôle apical de la cellule épithéliale. Dans la lumière de l'organe, des protéases clivent le récepteur des Ig polymériques libérant l'IgA avec une partie du récepteur qui devient pièce sécrétoire.

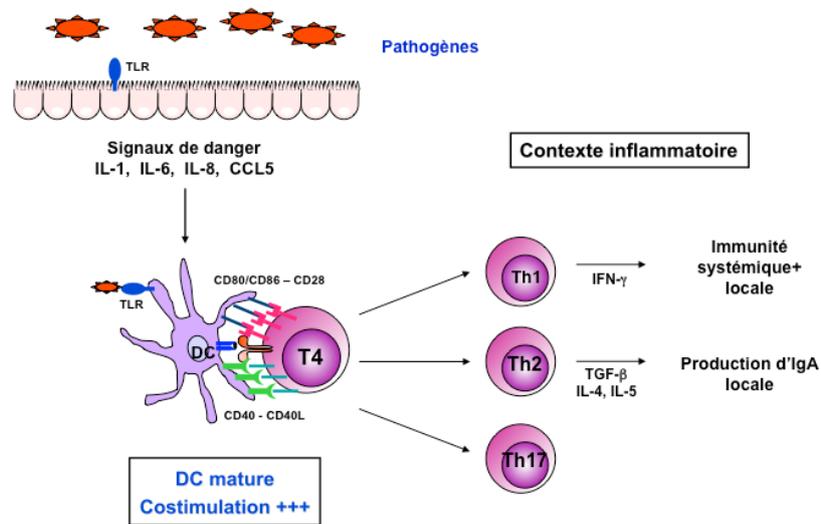
6. Lymphocytes intraépithéliaux

Des lymphocytes T intraépithéliaux (IEL) peuplent les épithéliums de l'intestin et du poumon (dans l'intestin grêle : 10 à 20 IEL pour 100 entérocytes). Leur fonction ressemble fortement à celle des cellules T CD8 : activité cytotoxique et sécrétion d'IFN- γ .

7. Immunité versus Tolérance

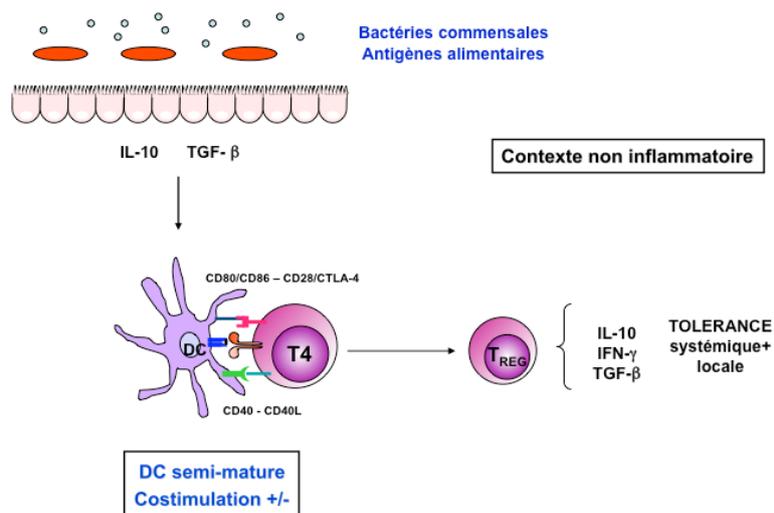
Les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans la nature de la réponse immunitaire. La nature des signaux perçus par ces cellules conditionne leur maturation et leur orientation fonctionnelle.

7.1. Réponse immunitaire dirigée contre un micro-organisme pathogène



Lors d'une infection par un pathogène, la réaction inflammatoire associée conduit à la différenciation des cellules dendritiques matures. Ces dernières activent alors les cellules T CD4 naïves et induisent leur différenciation en cellules effectrices (Th1, Th2 et TH17).

7.2. Tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou d'antigènes alimentaires



Dans un contexte non inflammatoire, la reconnaissance de bactéries commensales ou de protéines alimentaires conduit à la différenciation des cellules T CD4 naïves en cellules T régulatrices (Treg) capables d'inhiber la réponse immunitaire des cellules T effectrices..