

**PREMIÈRE PARTIE : LA RÉPONSE
IMMUNITAIRE MUQUEUSE**

Les muqueuses représentent la principale porte d'entrée des agents pathogènes dans l'organisme. Cependant, le système immunitaire est très présent au niveau de toutes les muqueuses de l'organisme sain. Le système immunitaire muqueux regroupe 80% du total des cellules immunitaires d'un individu [91] et la moitié des lymphocytes [44, 57]. Le système immunitaire muqueux revêt donc une importance capitale dans le maintien de l'intégrité de l'organisme mais il doit aussi être capable de tolérer certains antigènes pour permettre l'absorption des nutriments, la fécondation et la gestation.

On distingue deux types de muqueuses. Les muqueuses de type 1, rencontrées au niveau des appareils respiratoire et digestif, assurent les rôles physiologiques de la nutrition et de la respiration. Leur épithélium est fin pour que les échanges gazeux et l'absorption des nutriments puissent se faire. Les muqueuses de type 2 sont retrouvées dans l'appareil génital, les cavités orales et l'œsophage par exemple. L'épithélium est pluristratifié, donc plus épais, et constitue une barrière physique. Le MALT n'est rencontré que dans les muqueuses de type 1. Le tableau 1 ci-dessous montre les principales différences entre les deux types de muqueuses.

Tableau 1 : Les différences majeures entre les muqueuses de type 1 et de type 2, d'après Iwasaki, 2007 [97]

	Type 1	Type 2
Épithélium	Simple	Stratifié
Présence de MALT	+	-
Isotype d'Ig dominant	IgA	IgG
Cellules en gobelet	+	-
Cellules de Langherans	-	+

On ne détaillera ici que les mécanismes immunologiques spécifiques et acquis. En effet, il existe de nombreux autres mécanismes impliqués dans la protection des muqueuses, comme la production de mucus et la réponse immunitaire innée. Nous les détaillerons en ce qui concerne l'appareil génital de la jument dans la seconde partie.

Dans cette partie, nous verrons quelle est l'organisation cytologique et la répartition anatomique du système immunitaire muqueux avant d'aborder plus en détail les partenaires et les modes d'action de la réponse immunitaire muqueuse, ensuite nous verrons les systèmes de communication entre les différents sites inducteurs et effecteurs ainsi qu'entre différents sites muqueux. Nous terminerons en décrivant les principales différences avec le système immunitaire systémique.

A. ORGANISATION ANATOMIQUE ET CYTOLOGIQUE

DU SYSTÈME IMMUNITAIRE MUQUEUX

La répartition des cellules immunitaires dans les muqueuses est variable d'un site muqueux à un autre et dépend de plusieurs facteurs :

- l'environnement des tissus au cours du développement (antigènes et anticorps maternels, flores commensale et pathogène) [11],
- l'espèce,
- l'âge de l'individu,
- l'état du tissu (normal ou inflammé de façon chronique) [29].

On distingue en outre deux grands groupes structuraux :

- les MALT correspondent à des structures anatomiques et histologiques bien définies,
- les infiltrations disséminées de lymphocytes ou de cellules immunitaires dites accessoires (macrophages, mastocytes, etc.), qui sont présentes dans la quasi-totalité des muqueuses.

Ces deux groupes correspondent à deux fonctions distinctes : le premier concerne les sites inducteurs, où les antigènes vont stimuler les lymphocytes T et B naïfs et le second concerne les sites d'intérêts effecteurs où les cellules, après diapédèse et différenciation vont contribuer à la protection de l'organisme, en sécrétant des S-IgA (immunoglobulines A sécrétoires) par exemple [29].

Dans cette partie, nous verrons quelle est l'organisation cytologique des MALT et des follicules lymphoïdes qui les composent, leur localisation dans les différents épithéliums muqueux de l'organisme ainsi que quelques exemples de variations inter-espèces.

1) L'organisation cytologique des MALT

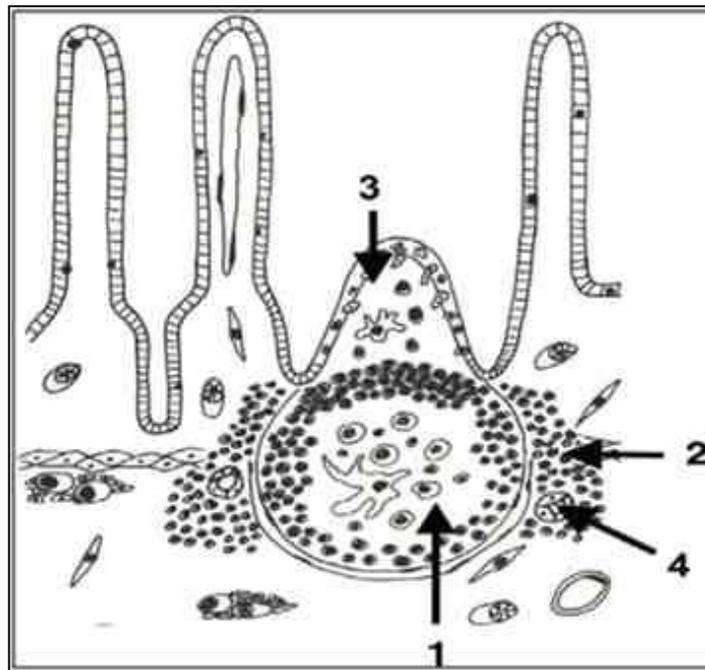
Certains critères précis permettent de définir les MALT [29, 118] :

- ils sont localisés au contact d'une muqueuse,
- ils sont organisés en follicules lymphoïdes (principalement des lymphocytes B intégrés dans un réseau de cellules dendritiques folliculaires et quelques macrophages et lymphocytes T $CD4^+$), et des aires inter-folliculaires T-cell dépendantes (LT $CD4^+$ et LT $CD8^+$). Le centre du follicule contient un centre germinatif. Les follicules contiennent environ cinq fois plus de LB que de LT,
- ces follicules sont soit isolés soit regroupés en ensemble de follicules agrégés,
- les MALT sont recouverts par un lympho-épithélium (LE) ou épithélium associé aux follicules (FAE) qui est un épithélium particulier infiltré de nombreux lymphocytes et pouvant contenir des cellules M. Ces cellules tirent leur nom de leur morphologie dans les plaques de Peyer de l'intestin (M pour membraneuse car le cytoplasme apical est réduit à une fine membrane, permettant la capture d'antigènes et leur transport vers la région du dôme sous-épithélial [156, 165]),
- l'arrivée d'antigènes aux tissus lymphoïdes se fait à travers le LE via les cellules M ou les cellules dendritiques : il n'y a pas de vaisseaux lymphatiques afférents,

- certains composants du MALT sont présents de façon constitutive sur des sites anatomiques précis (les amygdales par exemple), d'autres sont présents de façon constitutive mais à des localisations anatomiques variables (les plaques de Peyer par exemple) et d'autres enfin sont induits par l'exposition aux antigènes (Tissu Lymphoïde Associé aux Bronches – BALT – ou follicules lymphoïdes disséminés),
- les lymphocytes circulants entrent dans les MALT via des High Endothelial Venules (HEV) [10], situées dans les aires inter-folliculaires et possédant des marqueurs et récepteurs qui conditionnent la migration spécifique des lymphocytes.

La figure 1 ci-dessous montre les caractéristiques morphologiques des MALT.

Figure 1 : Caractéristiques morphologiques des MALT d'après Liebler-Tenorio et Pabst, 2006 [118]



L'exemple est ici celui d'une plaque de Peyer (voir ci-dessous). Le follicule lymphoïde (1) comprend une zone claire apicale, une zone sombre basale et une zone du manteau. On distingue l'aire inter-folliculaire (2), la région du dôme (3) et une HEV (4).

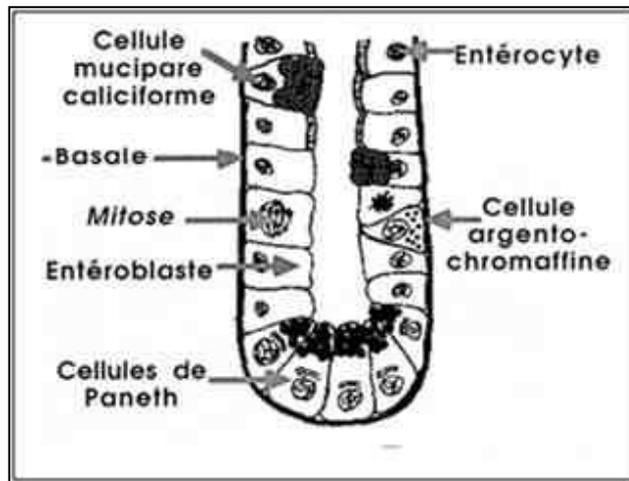
Les muqueuses sont drainées par des nœuds lymphatiques propres à chacune d'entre elles, comme les nœuds lymphatiques mésentériques pour les muqueuses digestives, les nœuds lymphatiques cervicaux, sternaux et trachéo-bronchiques pour les muqueuses trachéales et bronchiques. Nous verrons plus tard qu'ils sont impliqués dans la réponse immunitaire muqueuse.

2) Le tissu lymphoïde associé à l'intestin : le GALT

La muqueuse intestinale représente une surface considérable chez tous les mammifères et elle est en permanence exposée à des micro-organismes, des nutriments et des substances de l'environnement. Il s'agit d'une muqueuse de type 1, dont l'épithélium simple est constitué de plusieurs familles de cellules différentes ayant chacune un rôle spécifique (voir figure 2 ci-dessous) :

- les entérocytes sont très majoritaires. Ils ont pour rôle l'absorption de l'eau et des nutriments. Ils sont formés à partir des entéroblastes, cellules souches présentes dans les cryptes de Lieberkühn, et remontent progressivement à l'apex de la villosité intestinale. Ils sont habituellement renouvelés en 2 à 4 jours suivant les espèces,
- les cellules endocrines argento-chromaffines, impliquées dans la régulation de la physiologie intestinale,
- les cellules de Paneth, présentes uniquement dans l'intestin grêle au fond des cryptes de Lieberkühn. On les retrouve chez l'Homme, la souris, les ruminants et les Equidés, mais sont absentes chez le chien et le chat. Elles ont un rôle protecteur des cellules souches voisines en sécrétant des substances anti-microbiennes telles que les défensines et le lysozyme. Leur durée de vie est d'environ trois semaines,
- les cellules mucipares caliciformes sécrètent du mucus qui a un rôle protecteur pour la muqueuse.

Figure 2 : Schéma d'une crypte de Lieberkühn, d'après Bernex [20]

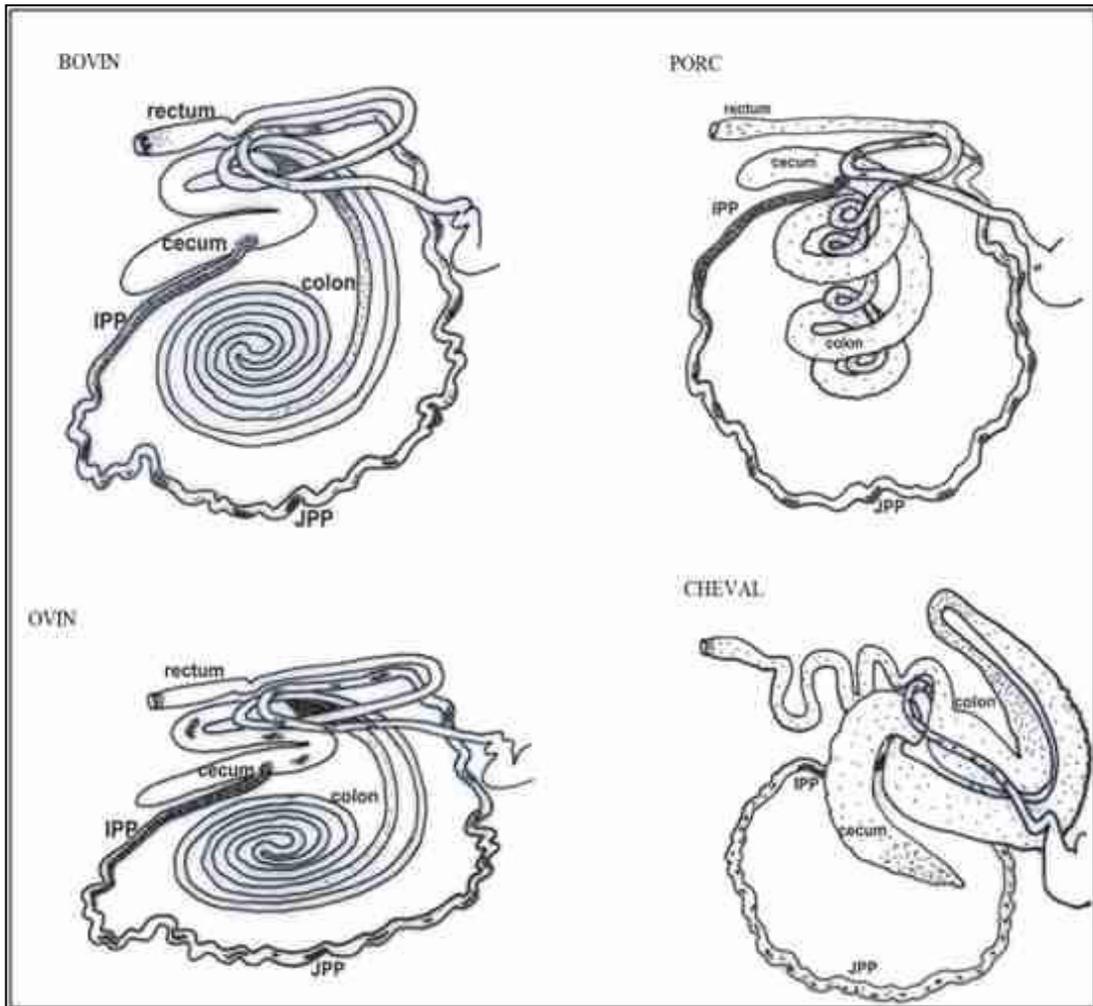


Le GALT, pour Gut Associated Lymphoid Tissue, est inclus dans cette structure histologique et illustre bien la double structure décrite plus haut, avec d'une part les plaques de Peyer, structures lymphoïdes bien organisées et de localisation précise, et d'autre part des infiltrations cellulaires lymphoïdes situées tout au long du chorion ou *lamina propria*. Il s'agit du MALT le plus étudié.

a) Les plaques de Peyer

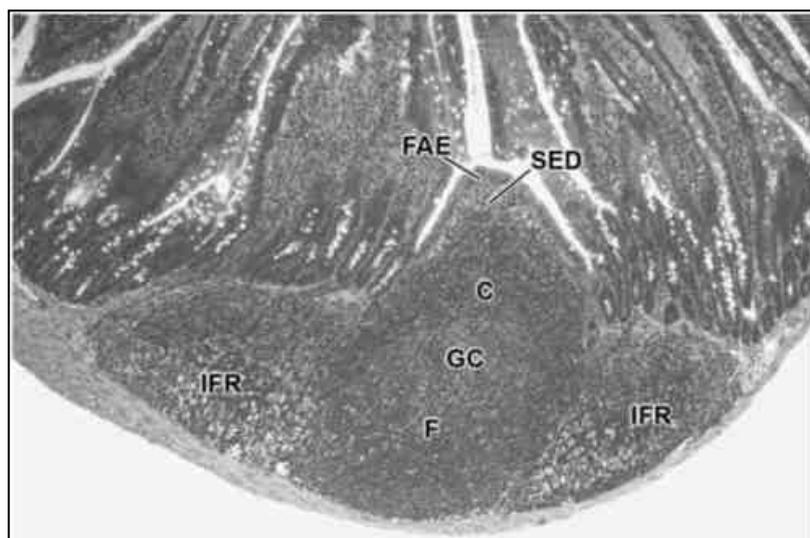
Les plaques de Peyer sont des structures lympho-réticulaires organisées et réparties dans l'intestin grêle, surtout dans le jéjunum, sur le bord anti-mésentérique. Leur nombre et leur répartition varient suivant les espèces. On en compte 12 chez la souris, 15 chez le rat, 20 chez le chien et plus de 200 chez le cheval et l'Homme [10]. Chez les ruminants, on trouve des agrégats de follicules lymphoïdes atteignant parfois plusieurs mètres. La figure 3 ci-dessous montre la répartition des plaques de Peyer pour différentes espèces.

Figure 3 : Répartition des plaques de Peyer du jéjunum (JPP), de l'iléon (IPP) et des complexes lymphoglandulaires du côlon, de structure proche des plaques de Peyer, de plusieurs espèces, d'après Liebler-Tenorio et Pabst, 2006 [118]



Les plaques de Peyer sont formées de plusieurs follicules lymphoïdes dont la structure a été évoquée plus haut. La figure 4 est une coupe au microscope d'un follicule lymphoïde d'une plaque de Peyer.

Figure 4 : Coupe histologique d'une plaque de Peyer. On reconnaît le follicule (F), son centre germinatif (GC), la zone du manteau ou couronne (C), les régions inter-folliculaires (IFR), la région du dôme subépithélial (SED) et le lympho-épithélium ou épithélium associé au follicule (FAE), d'après Cesta, 2006 [44]



Le FAE qui recouvre les plaques de Peyer présente des différences notoires avec l'épithélium intestinal classique (tableau 2). Il contient des cellules M dont les replis basaux du cytoplasme sont en relation avec des lymphocytes B et T. Nous reviendrons plus tard sur le rôle précis des cellules M.

Tableau 2 : Principales différences entre épithélium muqueux et FAE, d'après Acheson et Luccioli, 2004 [1]

	Epithélium intestinal	FAE
Epithélium polarisé et formation de jonctions serrées	OUI	OUI
Membrane basolatérale indentée	NON	OUI
Présence d'un pôle apical en brosse	OUI	REDUIT
Présence de glycocalix membranaire	OUI	REDUIT
Membranes recouvertes de clathrines	NON	OUI
Présence d'hydrolases membranaires	OUI	PEU OU PAS
Production de mucus	OUI	PEU OU PAS
Cellules de Paneth dans l'épithélium	OUI	PEU OU PAS
CMH de classe II	OUI	NON
Transport d'IgA	OUI	NON

Ces différences permettent de comprendre pourquoi les plaques de Peyer sont plutôt des sites inducteurs et non effecteurs : on n'observe pas transport d'IgA au niveau de l'épithélium des plaques de Peyer, ni de signe de la présence de réponse immunitaire innée, comme la présence des cellules de Paneth, la présence d'hydrolases membranaires ou la production de mucus.

La mise en place des plaques de Peyer au cours du développement embryonnaire et du jeune varie d'une espèce à une autre. Chez les ruminants, les plaques de Peyer se développent d'abord dans le jéjunum puis dans l'iléon. Chez les bovins, on les détecte au 5^e mois de

gestation dans le jéjunum et dès 6 à 7 mois dans l'iléon. Les follicules lymphoïdes disséminés sont présents dès le 6^e mois [118]. Chez les ovins, les plaques de Peyer primordiales sont détectées dans le jéjunum dès 60 jours de gestation [181]. Chez le cheval, les plaques de Peyer se mettent en place dans le jéjunum et l'iléon pendant la gestation et des follicules lymphoïdes isolés (ILF) sont rencontrés dans le côlon.

La disposition des plaques varie avec l'âge de l'individu. Ainsi chez le mouton, il a été montré que les plaques de Peyer de l'iléon (IPP) régressent progressivement après un an de vie, pour ne laisser que quelques follicules à 18 mois [181]. Chez le cheval, de 245 à 320 plaques de Peyer jéjunales (JPP) sont présentes à la naissance, alors que chez l'adulte, on n'en compte que 100 à 200, de forme irrégulière [118]. Chez l'Homme, elles sont présentes avant la naissance et toujours en grand nombre même à un âge avancé [168].

b) Les autres structures lymphoïdes de l'intestin

De nombreux follicules lymphoïdes non regroupés en plaque de Peyer sont également présents dans le chorion, sur le bord anti-mésentérique de l'intestin grêle. Ils sont plus petits que ceux des plaques de Peyer et forment des agrégats lymphoïdes en forme de tonneau, sur des villosités intestinales plus courtes. La composition cellulaire de ces ILF est similaire à celle des plaques de Peyer [167] :

- un ou 2 follicules de LB avec parfois un centre germinatif,
- une faible population CD4⁺,
- un FAE avec des cellules M,
- des cellules dendritiques et quelques macrophages.

Leur nombre et leur présence varient selon l'espèce, la race et l'âge de l'individu. Ainsi, ils ne sont pas présents chez la souris nouveau-née et apparaissent par la suite. On en compte plus de 30 000 chez l'Homme, avec une forte densité chez l'enfant (8 à 14 par cm²) [10].

On trouve également des « plaques des cryptes » [44] qui sont situées dans la *lamina propria* entre les cryptes dans l'intestin grêle. Ce sont des agrégats lymphoïdes de cellules T et de cellules dendritiques. Elles sont extrêmement nombreuses (plus de 1700 chez la Souris). Leur fonction est controversée mais elles seraient du tissu lymphoïde primaire impliqué dans la génération extra-thymique de lymphocytes intra-épithéliaux [70].

Dans le côlon, on trouve des complexes lympho-glandulaires [44, 166], ressemblant aux plaques de Peyer, mais en plus petits, avec moins de follicules et des centres germinatifs plus petits également. Leur distribution est aléatoire sur le bord anti-mésentérique. Les plaques rectales et caecales ont toutefois une localisation constante.

Enfin, on trouve des lymphocytes intra-épithéliaux, principalement des LB. La muqueuse intestinale est drainée par les nœuds lymphatiques mésentériques qui jouent un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire. Leur structure ne sera pas rappelée ici.

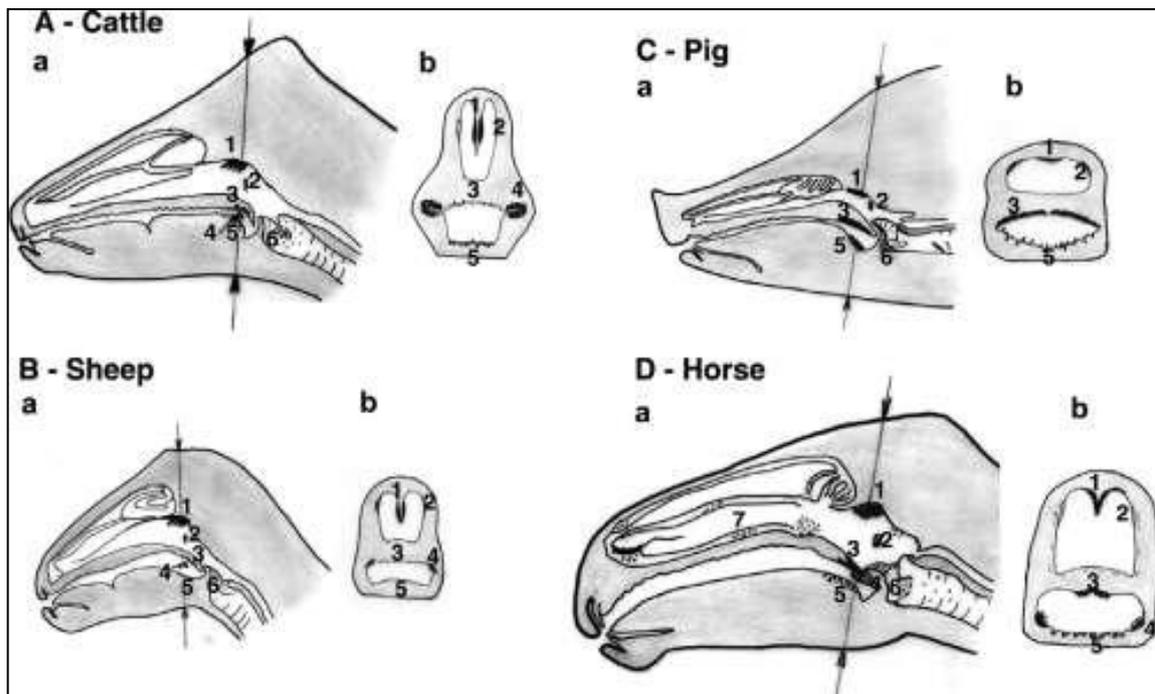
3) Le tissu lymphoïde associé à l'appareil respiratoire

Le système immunitaire muqueux de l'appareil respiratoire peut être séparé en trois parties, suivant les étages anatomiques : l'anneau de Waldeyer, le tissu lymphoïde associé au nasopharynx (NALT) et le tissu lymphoïde associé aux bronches (BALT).

a) *L'anneau de Waldeyer*

Il s'agit d'une structure située au carrefour des voies respiratoires et digestives, dans l'oro- et le nasopharynx. L'anneau de Waldeyer est formé par l'amygdale palatine, les amygdales pharyngiennes et l'amygdale linguale. Il est bien développé chez l'enfant (puis régresse vers l'adolescence), chez le porc (ce qui en fait un bon modèle d'étude pour la vaccination orale et nasale [62]) et chez le cheval, modérément développé chez les bovins, et faiblement développé chez les ovins [118]. La structure cryptique des amygdales permet d'établir une grande surface de contact entre antigènes et cellules immunitaires, ce qui fait de l'anneau de Waldeyer un site inducteur privilégié de l'organisme. La figure 5 schématise la disposition de cet anneau :

Figure 5 : Distribution du tissu lymphoïde de l'anneau de Waldeyer en coupe longitudinale (a) et transversale (b) de différentes espèces. 1-Amygdale pharyngée, 2-Amygdales tubaires, 3-Amygdale du palais mou, 4-Entrée de l'amygdale palatine, 5-Amygdale linguale, 6- Tissu lymphoïde associé au larynx et à la trachée (LTALT) et 7- Tissu lymphoïde du naso-pharynx (NALT) d'après Liebler-Tenorio et Pabst, 2006 [118]



Il faut cependant relever l'existence de quelques différences structurelles et donc fonctionnelles entre les amygdales et le MALT d'autres structures, comme les plaques de Peyer. Le tableau 3 ci-dessous expose quelques-unes de ces différences.

Tableau 3 : Différences entre le MALT des amygdales et des plaques de Peyer, d'après Liebler-Tenorio et Pabst, 2006 [118]

	Amygdales	Plaques de Peyer
Expression de PNAd* dans les HEV	Importante	Plus faible
Expression de MADCAM-1** dans les HEV	Moyenne	Importante
Proportion de LT-Helper naïfs	Importante	Plus faible
Proportion de LT-Helper mémoire B7	Moyenne	Plus importante

*PNAd : Peripheral lymph-Node Adressin, reconnaît spécifiquement sur le CD62L des LT-H naïfs.

**MADCAM-1 : Mucosal Adressin Cellular Adhesion Molecule, qui se lie préférentiellement aux LT-H mémoire B7.

Les molécules PNAd et MADCAM-1 sont des molécules d'adressage exprimées à la surface des cellules endothéliales des HEV. Elles conditionnent le trafic des lymphocytes dans les tissus. On comprend donc que les LT-Helper naïfs soient plus nombreux dans les amygdales car l'expression de PNAd est plus importante dans les HEV des amygdales que dans celles des plaques de Peyer. Nous y reviendrons ultérieurement, dans la partie concernant les systèmes de circulation.

b) Le tissu lymphoïde associé au naso-pharynx : le NALT

La présence du NALT est bien connue chez les petits animaux de laboratoire [196, 242]. Il est composé d'agrégats pairs lymphoïdes sur le plancher des cavités nasales. Le NALT a également été relativement bien décrit et étudié chez le mouton [197] et le cheval [135, 136]. Cependant, chez ces deux espèces, on ne retrouve pas les agrégats comme chez le rat et la souris, mais plutôt des ILF répartis dans la muqueuse nasale. Le NALT n'est pas décrit chez les autres espèces de mammifères domestiques mais cela ne veut pas dire qu'il n'existe pas. En effet, son étude est difficile car la dissection de la muqueuse nasale est délicate et la préparation histologique nécessite une décalcification qui perturbe par la suite les caractérisations immuno-histochimiques [118].

Les ILF sont mis en évidence grâce à une technique de traitement à l'acide acétique [136, 197]. Chez le mouton, les ILF ont une structure classique avec un centre germinatif bien développé et un FAE contenant des cellules M et sont concentrés postérieurement à l'abouchement de la trompe d'Eustache [197]. Chez le cheval, les ILF sont retrouvés de façon constante à des sites précis des cavités nasales : le vestibule nasal, les méats ventraux et moyens, le cornet nasal caudal ventral et sur les parois du naso-pharynx [136]. On y retrouve un FAE, une région du dôme, et des régions inter-folliculaires [135]. La concentration de ces follicules et leur répartition dépend de l'âge de l'animal, comme nous l'avons vu plus haut. Mair *et al.* ont montré en 1988 [136] que ces ILF sont présents dès 9 mois de gestation. Leur nombre croît jusqu'à l'âge de 5 ans, puis diminue chez les adultes plus âgés.

c) Le tissu lymphoïde associé aux bronches : le BALT

Contrairement aux structures immunitaires muqueuses de l'anneau de Waldeyer ou du GALT, le BALT n'est pas présent avant la naissance chez les ruminants, le porc ou le cheval [4, 136]. Sa présence post-natale varie beaucoup selon les espèces : on en trouve chez 100% des lapins et des rats, 33% des porcs mais est absent chez le chien [34], le chat et chez l'Homme sans affection pulmonaire [169]. Les structures lymphoïdes du BALT sont placées généralement aux bifurcations bronchiques. Leur développement, au sein des espèces pour lesquelles il n'est pas présent de façon constitutive, est vraisemblablement lié à la stimulation antigénique et le BALT est très développé chez les animaux souffrant de pneumonies. Il a été montré que le BALT est absent chez le porc non soumis à une stimulation antigénique [99].

Chez le cheval, le système immunitaire muqueux de l'appareil respiratoire revêt une importance sportive et économique particulière. En effet, 100 000 litres d'air passent chaque jour par le système respiratoire du cheval adulte [67], et quantité de matières inertes ou infectieuses peuvent donc se retrouver dans les poumons. C'est pourquoi le BALT a été si étudié dans cette espèce. Les lavages broncho-alvéolaires montrent que les poumons du poulain contiennent plus de macrophages et moins de lymphocytes que chez l'adulte [13, 15]. Cette différence liée à l'âge tend bien à montrer que le développement du BALT est lié à la stimulation antigénique dans cette espèce.

La structure du BALT diffère quelque peu des autres structures immunitaires muqueuses [194]. Les macrophages et les centres germinatifs sont moins communs que dans les follicules du GALT ou du NALT, l'épithélium contient peu de lymphocytes intra-épithéliaux. En outre, la séparation entre aires T et aires B dans les follicules est plus floue. Des similarités existent cependant : la taille des aires B et T et le ratio T/B de 0,7 sont proches de ceux du NALT [194]. Il a été montré chez l'Homme que les LT CD8⁺, bien que type cellulaire immunitaire prédominant dans l'épithélium bronchique, n'expriment que rarement le TCR (T-cell Receptor) $\gamma\delta$, à la différence de l'épithélium intestinal où les cellules majoritaires sont CD8⁺ $\gamma\delta$ ⁺ [85].

4) Le tissu lymphoïde associé à l'œil

En ce qui concerne l'œil et les structures apparentées, on retrouve du tissu lymphoïde muqueux en plusieurs localisations.

Tout d'abord, le CALT (Conjunctival-Associated Lymphoid Tissue) se trouve dans l'épithélium conjonctival. Il a été identifié chez les bovins, ovins, caprins et porcins [8, 48]. Il est composé d'un nombre variable d'ILF situés préférentiellement sur la conjonctive palpébrale. Chez la chèvre, des ILF et des agrégats lymphoïdes sont présents sur les paupières inférieures et supérieures et sur la membrane nictitante [8]. Les cellules M en tant que telles ne sont pas retrouvées, mais chez la chèvre, des cellules morphologiquement et fonctionnellement proches des cellules M ont été isolées dans le FAE des ILF [8]. Chez le mouton, le CALT revêt un intérêt diagnostique particulier pour l'identification de la tremblante (encéphalopathie spongieuse à prion du mouton), car il représente un pool de lymphocytes pouvant être aisément prélevés sans effet secondaire pour l'animal. Chez le cheval, le CALT est présent constitutivement [115]. Il comporte des ILF, des LT intraépithéliaux (principalement des LT CD8⁺) ainsi que des LT CD4⁺ et des LB dans la *lamina propria*. La présence de TLR-2 et TLR-4 est confirmée sur l'épithélium cornéen [140].

Ensuite, on retrouve du tissu lymphoïde dans la muqueuse du canal lacrymal. Il forme le LDALT (Lacrimal Drainage-Associated Lymphoid Tissue) [118]. Cependant, il reste peu étudié à ce jour.

5) Le tissu lymphoïde associé aux organes génitaux

Le système immunitaire muqueux des organes génitaux revêt une importance majeure chez l'Homme en Santé Publique à cause des Infections Sexuellement Transmissibles, et notamment la transmission du VIH. Chez les animaux domestiques, il a été également beaucoup étudié pour son implication dans les infections génitales et l'importance économique de la reproduction en élevage.

a) Chez le mâle

Nous ne développerons que succinctement cette partie, car notre étude porte sur l'appareil génital de la jument.

Le testicule peut être divisé en deux parties fonctionnellement distinctes, d'un point de vue histologique :

- les tubes séminifères, contenant les cellules germinales et assurant la fonction de spermatogénèse,
- la zone interstitielle, entre les tubules, qui contient les cellules endocrines productrices d'androgènes et les cellules du système immunitaire.

On retrouve dans le testicule des macrophages, des mastocytes, des cellules dendritiques et des lymphocytes T [73]. Du tissu lymphoïde est également présent dans les voies du tractus génital. Les précurseurs des spermatozoïdes, ainsi que ces derniers, expriment des antigènes reconnus comme étrangers par le système immunitaire. Cela est dû à la réorganisation du matériel génétique lors de la spermatogénèse et au fait que celle-ci ne commence qu'à la puberté de l'animal. Les gamètes apparaissent donc après que la reconnaissance du soi est acquise par le système immunitaire. Les cellules germinales sont « protégées » de la réponse immunitaire délétère à leur multiplication par l'existence d'une barrière hémato-testiculaire qui prévient normalement l'entrée des cellules immunitaires dans les tubes séminifères. D'autres mécanismes interviennent. Les macrophages testiculaires ont une capacité limitée à induire une réponse inflammatoire. De plus, les cellules dendritiques testiculaires, ou DC (pour dendritic cells), inhibent l'activation des LT et l'induction d'une réponse immunitaire spécifique T-dépendante. Enfin, il y a sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et les androgènes produites localement inhibent l'action des cytokines pro-inflammatoires [73].

En outre, il a été montré que des régulateurs des facteurs du complément sont excrétés dans le plasma séminal et sont exprimés par les spermatozoïdes, qui peuvent ainsi « esquiver » la réponse immunitaire dans l'appareil génital femelle et féconder l'ovocyte [87].

b) Chez la femelle

Anatomiquement et du point de vue du système immunitaire, l'appareil génital femelle est divisé en trois compartiments [174]:

- le vagin et la partie externe du col, non stériles de façon physiologique,
- la partie interne du col, qui établit une barrière physique s'opposant au passage des éléments pathogènes. Cette imperméabilité diminue en période d'œstrus et permet ainsi le passage du sperme dans l'utérus,

- le tractus génital supérieur, composé de l'utérus, des oviductes et des ovaires, stériles dans les conditions physiologiques.

Bien que faisant partie du système immunitaire muqueux, le système muqueux de l'appareil génital présente de nombreuses différences avec les structures étudiées plus haut. Il doit en effet être capable de différencier le soi du non-soi, et ce en fonction des différents stades du cycle sexuel. Le sperme représente un matériel étranger pour l'appareil génital femelle et le fœtus peut être apparenté à une allogreffe d'un point de vue immunologique. Cependant, nous ne détaillerons pas ici les mécanismes de tolérance liés à la gestation. Le système immunitaire muqueux génital est en outre soumis à l'action des hormones sexuelles.

Dans l'endomètre, on ne retrouve pas de structures lymphoépithéliales ressemblant aux plaques de Peyer comme décrites précédemment pour les autres structures [144]. Cela laisse penser que le système immunitaire muqueux génital ne contient pas de site inducteur d'une réponse immunitaire. On observe des agrégats lymphoïdes dont la présence et la concentration sont variables suivant le stade du cycle [247]. Ils sont répartis entre les glandes endométriales et le *stratum bursalis*. Leur taille s'accroît pendant la phase sécrétoire (lorsque les taux d'œstradiol et de progestérone augmentent), puis diminue pendant la phase proliférative. Chez les femmes ménopausées, ces structures lymphoïdes sont absentes. Chez la jument, il a été montré que des plasmocytes sont retrouvés à tous les étages du tractus génital mais que leur nombre diminue depuis les oviductes vers le vagin [236]. Les particularités de la réponse muqueuse chez la jument seront vues dans la partie suivante. Ici, nous avons seulement parlé de la structure histologique du tissu lymphoïde.

Le système immunitaire muqueux est complexe quant à son organisation histologique. Il est très présent à tous les niveaux dans l'organisme des Mammifères et on observe de grandes similitudes structurelles et fonctionnelles d'un site muqueux à un autre, mais également de nombreuses différences. Il existe une grande variabilité inter-spécifique ainsi qu'au sein d'une même espèce, selon l'âge de l'individu notamment.

Après nous être intéressés à l'organisation cytologique et anatomique de ce système immunitaire muqueux, nous allons maintenant nous pencher sur le rôle des partenaires de la réponse immunitaire muqueuse, ce qui comprend bien sûr les cellules du système immunitaire mais également d'autres types cellulaires, les cellules M notamment, et les molécules sécrétées.