

## **C. LA COMMUNICATION ENTRE LES SITES MUQUEUX**

### **1) Les systèmes de circulation**

Nous avons vu qu'au cours des différentes phases de la réponse immunitaire, les cellules immunitaires migrent des sites inducteurs vers les sites effecteurs. Au cours de leur parcours, ces cellules, principalement les lymphocytes, empruntent deux systèmes de circulation : le système lymphatique puis le réseau sanguin. En effet les lymphocytes quittent les sites inducteurs du MALT via le réseau lymphatique, gagnent les nœuds lymphatiques et rejoignent la circulation sanguine au niveau du canal thoracique, qui fusionne avec la veine cave crâniale. Les lymphocytes circulants gagnent ensuite les sites effecteurs muqueux en passant par les HEV (High Endothelial Veinules) situées dans les aires inter-folliculaires du MALT.

#### ***a) Le système lymphatique***

Les poumons, la peau et les intestins sont les organes dans lesquels le système lymphatique est le plus actif. Ce sont aussi les organes les plus exposés à l'environnement [164].

Chez le cheval, le système lymphatique muqueux a été beaucoup étudié au niveau intestinal [127, 128, 158, 159]. En effet, l'une des particularités anatomiques du cheval est d'avoir un côlon ascendant et un cæcum de très grande taille, d'où l'importance du drainage lymphatique de ces organes. On compte plusieurs milliers de nœuds lymphatiques drainant la lymphe provenant des intestins [158]. La circulation lymphatique efférente du MALT commence dans la *lamina propria* par des canaux pré-lymphatiques intercellulaires formant un plexus de sinus lymphatiques dans la *lamina propria* autour des follicules [128]. Ces sinus constituent la seule porte d'entrée à la circulation générale pour les lymphocytes qui migrent à partir du GALT. Les vaisseaux circulent dans le tissu inter-folliculaire entre les structures des ILF et des LGC (complexes lympho-glandulaires du côlon). Ces vaisseaux transportant la lymphe provenant de la paroi intestinale circulent ensuite dans la sous-muqueuse. Ils possèdent des valves [128] et aboutissent à des nœuds lymphatiques dits primaires formant des groupes [158]. Les vaisseaux lymphatiques efférents aux nœuds lymphatiques primaires forment un réseau au voisinage immédiat des groupes de NL. Dans ce réseau, on peut observer la présence de ramifications et d'anastomoses. Les vaisseaux s'enroulent les uns autour des autres et forment parfois des boucles recirculantes. De 2 à 9 vaisseaux lymphatiques [158] rejoignent ensuite les nœuds lymphatiques secondaires et les vaisseaux lymphatiques provenant d'un même groupe de NL primaires rejoignent généralement plus d'un NL secondaire. La complexité de cette circulation permet un mélange de la lymphe provenant de différentes parties de l'intestin et de plusieurs nœuds lymphatiques, potentialisant ainsi la réponse immunitaire dans les NL [158]. La paroi des vaisseaux lymphatiques est recouverte de cellules musculaires lisses et de fibres élastiques, leur conférant une capacité de contraction intrinsèque, ce qui permet la bonne circulation de la lymphe provenant des intestins du cheval.

#### ***b) La circulation sanguine : adressage spécifique des lymphocytes dans les HEV***

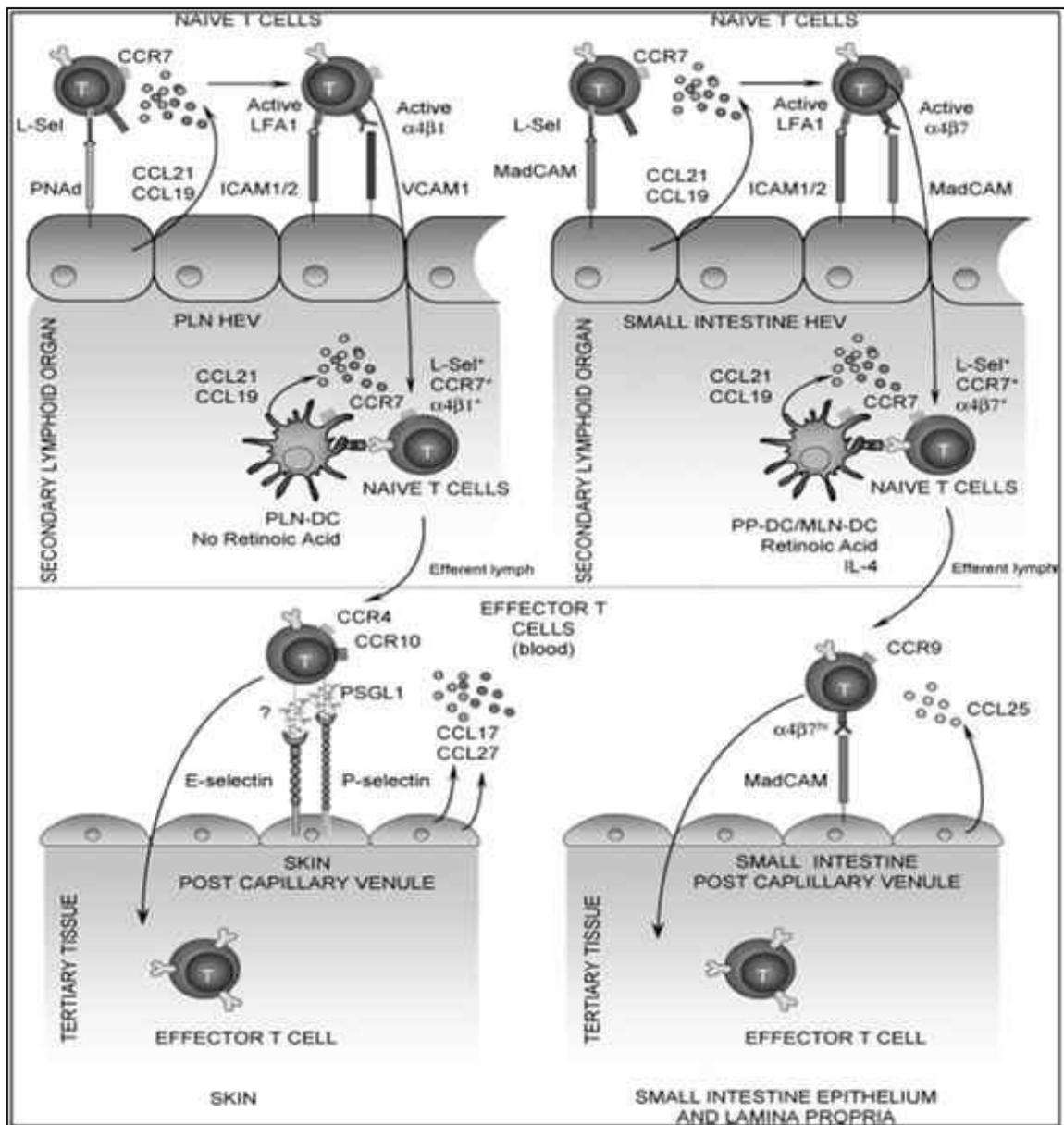
Les HEV sont situées dans les aires inter-folliculaires T dépendantes essentiellement. Les cellules endothéliales expriment à leur surface plusieurs marqueurs de ciblage tissulaire reconnus par les lymphocytes, appartenant à la famille des cytokines, des intégrines et des sélectines.

Dans les muqueuses, les interactions entre les récepteurs membranaires des lymphocytes et ces molécules d'adressage spécifiques sélectionnent les cellules qui vont pénétrer dans le site muqueux et dirigent les lymphocytes vers le site effecteur où ils seront actifs. L'expression de ces intégrines, sélectines et cytokines dépend donc du tissu.

Les lymphocytes, une fois attirés, traversent la paroi endothéliale par diapédèse, mécanisme faisant d'abord intervenir des phases de liaison, de rolling et d'adhésion avant la traversée de la paroi endothéliale.

Dans les HEV, les cellules endothéliales sécrètent les chimiokines CCL19 et CCL21 qui attirent les lymphocytes possédant le récepteur membranaire CCR7. La L-sélectine exprimée par les lymphocytes reconnaît PNAd (Peripheral Node Adressin) dans les nœuds lymphatiques périphériques (NLP), MadCAM-1 (Mucosal Adressin Cell Adhesion Molecule) dans l'intestin et VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) dans les autres sites muqueux et les sites systémiques [26]. Elle reconnaît également l'endomucine, une sialomucine sécrétée par les cellules endothéliales des HEV [102]. Ces molécules d'adressage sont exprimées à la surface des cellules endothéliales. MadCAM-1 interagit aussi avec l'intégrine  $\alpha_4\beta_7$  des lymphocytes. L'interaction des cytokines CCL19 et CCL21 avec leur récepteur active les intégrines lymphocytaires et permet une adhésion du lymphocyte. L'intégrine  $\alpha_4\beta_7$  activée se lie avec une forte affinité à MadCAM-1 au niveau intestinal. Dans les HEV des NLP, les signaux d'adressage sont différents. La figure 16 ci-dessous illustre ces interactions moléculaires en fonction du site.

Figure 16 : Interactions moléculaires intervenant dans la migration lymphocytaire, (à gauche, dans les nœuds lymphatiques périphériques et les sites systémiques et à droite dans les sites muqueux intestinaux), d'après Bono *et al.*, 2007 [26]



L'expression des intégrines à la surface des lymphocytes dépend des organes et du site inducteur où a lieu la stimulation antigénique. On comprend bien ainsi le tropisme préférentiel des lymphocytes pour tel ou tel site effecteur muqueux.

Dans l'intestin, l'interaction entre l'intégrine lymphocytaire  $\alpha_E\beta_7$  et la cadhérine E exprimée par les cellules de l'endothélium intestinal permet la rétention des lymphocytes mémoires et effecteurs dans l'épithélium [106].

## 2) Le concept de système immunitaire muqueux commun

Cette notion est née à la fin des années 70 quand McDermott et Bienenstock ont montré que des réponses immunitaires induites par un site muqueux peuvent entraîner une réponse immunitaire muqueuse à d'autres localisations de l'organisme [132, 133]

L'existence de ce CMIS (Common Mucosal Immunologic System) explique les liens entre les sites inducteurs et effecteurs muqueux et ouvre la voie à la recherche de vaccins muqueux, pour lesquels la réponse immunitaire attendue ne serait pas induite sur le site effecteur mais ailleurs dans l'organisme, pour des facilités d'administration (vaccins oraux ou nasaux ciblant l'appareil génital par exemple, ou plus communément des vaccins nasaux ciblant l'arbre pulmonaire). Ainsi, plusieurs vaccins nasaux contre des maladies touchant préférentiellement les poumons existent ou sont en cours de développement chez le cheval. On trouve ainsi des vaccins contre le virus de l'influenza [129, 208] ou contre la rhodococcose [126].

## D. LES PRINCIPALES DIFFÉRENCES D'AVEC LA RÉPONSE IMMUNITAIRE SYSTÉMIQUE

Outre quelques différences d'ordres histologique et structurel (les structures lymphoïdes muqueuses ne sont pas capsulées, contrairement aux structures lymphoïdes systémiques), il existe des différences fonctionnelles entre la réponse immunitaire muqueuse et la réponse immunitaire systémique. Ces différences sont liées principalement à des signaux différents envoyés et reçus par les cellules (marqueurs cellulaires et cytokines). Il en résulte une différence dans l'orientation de la réponse immunitaire et dans les effecteurs de celle-ci. Par ailleurs, suivant les espèces et les organes, la présence des structures lymphoïdes muqueuses est inductible par une stimulation antigénique [11] et n'est pas toujours intrinsèque.

### 1) Des différences de signalisation

Les cellules dendritiques muqueuses, nous l'avons vu, sécrètent principalement les interleukines 6 et 10, du TGF- $\beta$  [97], mais aussi de l'acide rétinoïque [134]. Les cellules dendritiques systémiques, quant à elles, sécrètent plus abondamment de l'IL-12 et du TNF- $\alpha$ , et ne sécrètent pas d'acide rétinoïque.

Les lymphocytes muqueux n'expriment pas les mêmes intégrines et les mêmes récepteurs aux cytokines que ceux induits dans le système immunitaire systémique. Les cellules endothéliales du site de diapédèse des lymphocytes n'expriment pas non plus les mêmes molécules. Le tableau 4 ci-dessous regroupe les principales différences.

**Tableau 4 : Principales différences des cytokines et molécules d'adressage tissulaire entre réponse immunitaire muqueuse et réponse immunitaire systémique, d'après Bono *et al.*, 2007 [26], Brandtzaeg et Johansen, 2005 [28], Iwasaki, 2007 [97] et MacPherson et Uhr, 2004 [134]**

SYSTEME IMMUNITAIRE MUQUEUX	SYSTEME IMMUNITAIRE SYSTEMIQUE
<b>Cytokines sécrétées par les cellules dendritiques</b>	
IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , acide rétinoïque	IL-12, TNF- $\alpha$
<b>Récepteurs cytokiniques des lymphocytes / Cytokines endothéliales reconnues</b>	
CCR9 / CCL25	CCR4, CCR10 / CCL17, CCL27
<b>Intégrines exprimées par les lymphocytes</b>	
$\alpha_4\beta_7$ , $\alpha_E\beta_7$ ( $\beta_7$ - intégrines)	$\alpha_4\beta_1$ , LFA-1
<b>Molécules endothéliales dans les HEV</b>	
MadCAM-1 *, ICAM-1, ICAM-2	PNAd, VCAM-1, ICAM-1 et ICAM-2 E-sélectine et P-sélectine dans les veinules post-capillaires

\* vrai dans l'intestin seulement. Dans les autres sites muqueux, on trouve VCAM-1.

## 2) La conséquence : une orientation et des effecteurs différents de la réponse immunitaire

Dans les conditions physiologiques, les cytokines sécrétées par les cellules dendritiques muqueuses, surtout en ce qui concerne l'intestin et les poumons orientent la réponse immunitaire vers une réponse Th2 [60, 98, 199]. Les cellules dendritiques du système immunitaire systémique ou des structures lymphoïdes secondaires non muqueuses, telle que la rate, sécrètent de l'IL-12 lorsqu'elles sont dans les mêmes conditions que les DC muqueuses [97]. La réponse immunitaire induite est donc préférentiellement de type Th1. Par ailleurs, nous avons vu plus haut que les DC muqueuses induisent un état de tolérance vis-à-vis de la flore commensale et des nutriments dans l'intestin, ou des spermatozoïdes et du fœtus dans l'appareil génital femelle.

Au niveau des muqueuses, nous avons vu que la réponse humorale est très majoritairement une réponse IgA. Au niveau systémique, c'est la réponse IgG qui domine. Dans le sérum équin, une étude de 2009 sur la répartition des isotypes d'immunoglobulines montre qu'il y a environ 200 mg/dL d'IgA contre plus de 2700 mg/dL d'IgG [64].

Cependant, nous allons voir plus loin que dans l'appareil génital de la jument, la réponse IgG semble prédominante, avec des évidences d'une production locale.