

# IMMUNITE MUQUEUSE

## Table des matières

I. Introduction.....	1
II. Structure des chaînes polypeptidiques entrant dans la composition des Ig A sécrétoires.....	2
1. Structure des chaînes alpha.....	3
2. Structure des chaînes J .....	4
3. Le composant sécrétoire.....	5
III. Anatomie Fonctionnelle du GALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses digestives).....	7
1. La branche afférente.....	8
2. La branche efférente.....	10
a. Cellules de la lamina propria.....	10
b. Lymphocytes intra-épithéliaux.....	11
IV. L'écotaxie ou "homing" .....	12
1. Description.....	12
2. Bases moléculaires.....	13
V. Mécanismes effecteurs des IgA sécrétoire.....	14
1. Récepteur Fc des IgA (Fc $\alpha$ R).....	14
2. Fonction des IgA sécrétoires.....	14

## I. Introduction

Le système immunitaire muqueux est aux interfaces épithéliales de notre organisme avec l'environnement.

Il constitue la première ligne de contact avec l'élément infectieux et les antigènes.

Il couvre un territoire extrêmement important. Nos muqueuses dépliées représentent 600 m<sup>2</sup>. C'est un système de connaissance beaucoup plus récent que le système immunitaire systémique : l'étude a commencé dans les années 70.

Ils utilisent les mêmes acteurs moléculaires et cellulaires que le compartiment systémique mais avec des particularités.

Il existe 4 différences majeures entre le système immunitaire muqueux et systémique:

- **Nature des isotypes prédominants d'Ig.** Dans le SIM on a des IgA particuliers, les IgA sécrétoires qui diffèrent par leur structure.
- **Nature des populations des cellules immunocompétentes du SIM :** LB n'ont pas pour récepteur une IgM (pour le BCR) mais une IgA de surface.  
Idem pour les LT, ils vont favoriser les commutations isotypiques vers les IgA. On parle de **LT Switch à IgA spécifique**. Les LT helper ont à leur surface un récepteur pour le fragment Fc des IgA : Fc $\alpha$ R (R pour récepteur).
- **Existence de circuits de régulation importants entre les différents types cellulaires :** LB et LT.
- Caractéristique fondamentale ++++ des cellules à re-circuler après immunisation primaire pour revenir coloniser spécifiquement des territoires du même compartiment muqueux ; c'est le phénomène d'écotaxie/homing.

A la fin du XXème siècle, les immunologistes ont adoptés une nomenclature pour dénommer les différents territoires muqueux : MALT (terme générique: décliné selon le territoire muqueux concerné : GALT (système digestif), DALT, NALT (nasal, respiratoire)).

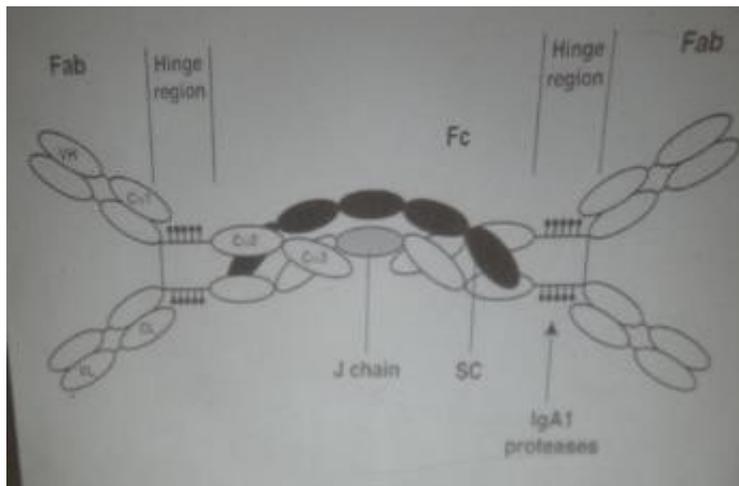
La production journalière en IgA est supérieure à celle de toutes les autres classes d'Ig: on produit **66 mg/kg/j d'IgA** dont 26 mg au niveau de la moelle et 40mg au niveau des muqueuses.

Par comparaison on produit 30 mg/kg/j d'IgG, 8 mg/kg/j d'IgM.

## II. Structure des chaînes polypeptidiques entrant dans la composition des Ig A sécrétoires

Les **IgA** sont caractérisées par une grande hétérogénéité de formes moléculaires avec des distributions tissulaire caractéristiques. Une IgA est le produit de l'association de plusieurs chaînes polypeptidiques :

- chaînes lourdes de **type  $\alpha$** ,
- chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$ ,
- pièce J (jonction) (en gris sur le schéma)
- un composant sécrétoire (en noir sur le schéma).



C'est au minimum un dimère (2 Ig A) relié par la chaîne J et le composant sécrétoire. Il peut donc y avoir des formes pentamériques avec 5 IgA associées et liées par une chaîne J. Les chaînes légères sont obligatoirement de même type, on obtient donc soit alpha 2 kappa 2 ou alpha 2 lambda 2.

### 1. Structure des chaînes alpha

Les chaînes  $\alpha$  sont composées de 4 domaines :

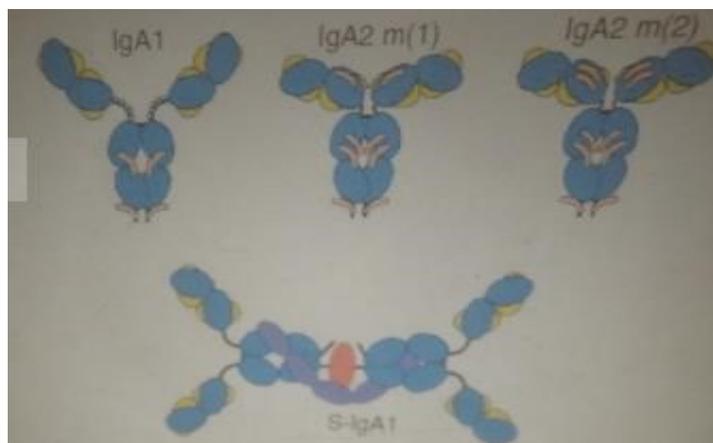
- 1 domaine variable (VH)
- 3 domaines constants (CH1, CH2 et CH3).

La partie C-terminale d'une chaîne  $\alpha$  possède, en avant dernière position, une cystéine qui permet la liaison de la chaîne  $\alpha$  à la chaîne J, par un pont S-S (disulfure).

Il y a différentes sous-classes d'Ig A : IgA1 et IgA2. Elles diffèrent par 22 AA sur les 365 qui les composent. Ces variations sont localisées sur la région charnière.

Au niveau IgA2, il y a un polymorphisme génétique, avec 2 allotypes :

- IgA2m(1) • IgA2m(2).



Ce sont des allotypes mutuellement exclusifs. Dans IgA2m(1), les chaînes légères sont reliées entre elles par un pont S-S (liaison covalente) et les chaînes lourdes sont reliées entre elles par des liaisons non covalentes. Cela confère des résistances différentes aux IgA2m(1) contre les protéases bactériennes.

Les **IgA1** sont globalement **plus sensibles aux protéases bactériennes** au niveau de la région charnière. Mais le clivage d'une IgA1 par un enzyme protéolytique (comme la papaïne) ne permet pas d'obtenir une dissociation contrairement aux IgG qui donnent des fragments identifiables (Fab et Fc). Il faut utiliser des protéases spécifiques des IgA, qui ne fonctionnent que pour les IgA1 (car liaisons covalentes chez les IgA2). Certaines bactéries peuvent produire ces protéases spécifiques (et donc altérer la fonction des IgA). C'est le seul moyen de cliver en Fab et Fc.

**IgA2** sont **plus résistante aux enzymes bactériennes**. Elles sont le plus souvent retrouvées dans l'estomac (car les conditions sont plus strictes : pH acide), dans le tractus digestif (GALT).

La concentration et répartition des différentes classes d'IgA est variable selon l'origine du LB producteur. Les LB producteurs d'IgA1 sont en général prédominants, sauf au niveau du GALT (tissu lymphoïde associé muqueuse de l'appareil digestif) où les conditions de survie sont plus difficiles en raison du pH acide de l'estomac, ce sont donc les IgA2 qui prédominent.

## 2. Structure des chaînes J

J pour jonction.

C'est une molécule de 16 kDa, synthétisée par les lymphocytes ou les plasmocytes.

Elle constitue la 3ème chaîne des IgA. On ne la trouve que dans les formes polymères. Elle **ne participe pas à la fonction Ac**.

Sa fonction primordiale est d'initier la polymérisation des IgA. En principe on a **une seule chaîne J par polymère d'IgA** (quelques soit sa taille : dimère, pentamère...).

La liaison se fait avec l'**avant dernière cystéine** (présente que dans les formes d'IgA sécrétées, pas dans les formes membranaires) de la chaîne lourde  $\alpha$ .

La polymérisation fait intervenir une enzyme membranaire (sulfuryl oxydase cuivre dépendant) retrouvée que dans les lymphocytes spécifiques producteurs. Elle permet d'assembler les monomères, intervient très peu de temps avant la sécrétion et est donc localisée dans la membrane plasmique. Elle est spécifique de la liaison entre la chaîne  $\alpha$  et la chaîne j.

La chaîne J compte 8 cystéines : 6 dans le pont S-S intra-caténaire (dans la chaîne J) et 2 dans la liaison avec le polymère d'IgA.

### 3. Le composant sécrétoire

C'est une lipoprotéine de 70 KDa, fortement glycosylée (plus de 20% de sucre)

Le composant n'est **PAS synthétisé par les plasmocytes** mais par les cellules épithéliales des muqueuses.

Le composant va pouvoir être présent sous différentes formes :

- Lié à la membrane des cellules épithéliales,
- Soluble
- Lié à un polymère d'IgA.

Le composant sécrétoire va interagir spécifiquement avec les polymères d'IgA et être le récepteur du polymère IgA. Son rôle est de stabiliser la structure quaternaire des IgA sécrétoire et d'augmenter la résistance des IgA aux enzymes protéolytiques.

C'est un récepteur unique par sa physiologie : une partie de ce récepteur est sécrétée complexée à son ligand.

*Rappel : Le plasmocyte produit les IgA sécrétoires qui se complexe avec la chaîne J et forme le dimère (ou polymère) d'Ig.*

#### ▪ Synthèse

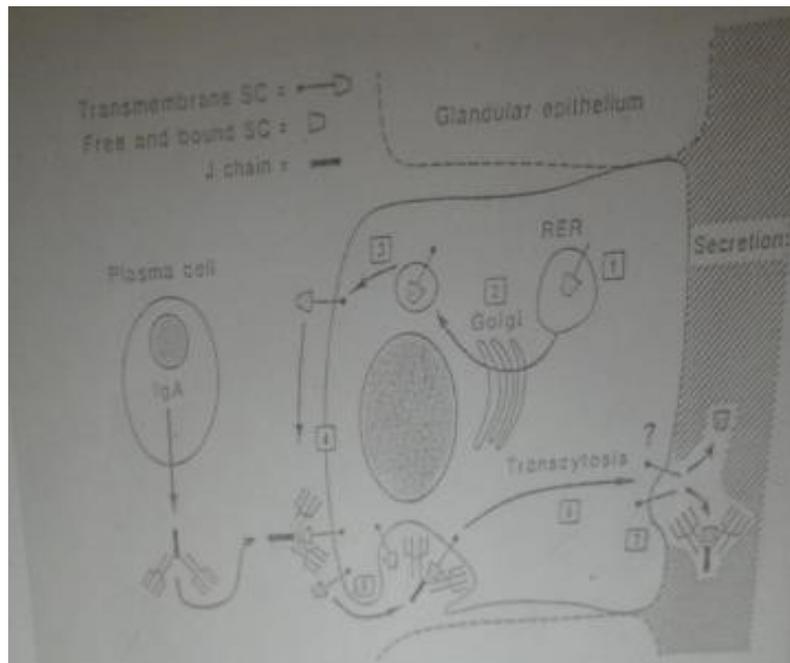
Elle se fait par la cellule épithéliale sous forme d'un précurseur transmembranaire au niveau du Réticulum endoplasmique.

Le composant suit le cheminement classique d'une glycoprotéine : ribosome libre → appareil de golgi (glycosylation) → transport par des vésicules d'exocytose qui fusionne avec la membrane basolatérale de la cellule épithéliale.

A ce stade, le composant sécrétoire est libéré et s'intègre dans la membrane plasmique de la cellule épithéliale. Sa portion extra cytoplasmique peut alors lier un polymère d'IgA.

Ensuite le composant est internalisé par endocytose dans des endosomes recouverts de glatine, qu'il soit lié ou non à une Ig. Produit indépendamment de la présence d'Ig. Migration du composant +/- Ig par transcytose, dans une vésicule, vers le pôle apical de la cellule épithéliale. La vésicule fusionne avec la membrane apicale.

Il y a protéolyse du fragment C-terminal membranaire du composant sécrétoire et libération de la portion extra cytoplasmique, liée ou non à l'Ig, dans la lumière intestinale. La portion transmembranaire reste liée à la membrane et sera dégradée. Ce composant va être un récepteur unique et il va être sacrifié.



Il y a 5 différences entre ce récepteur sacrifié et les autres récepteurs :

- ① Il n'y a pas de dissociation du ligand dans l'endosome par acidification du milieu.
- ② Il n'y a pas de dégradation du ligand ++
- ③ Libération d'un complexe ligand/récepteur (récepteur = composant sécrétoire ; ligand = IgA polymérique)
- ④ Pas de recyclage du récepteur (récepteur sacrifié)
- ⑤ Pas de régulation du récepteur par son ligand en terme de production (quel que soit le processus inflammatoire et donc la quantité d'IgA produite, il y a toujours la même quantité de composant sécrétoire produite par la cellule épithéliale).

La liaison du composant sécrétoire avec une IgA est rapide, de très forte affinité mais sans spécificité d'espèce. La présence de la chaîne J est indispensable mais il n'y a pas de liaison directe entre la chaîne J et le composant sécrétoire.

La chaîne J permet une bonne conformation du fragment Fc pour favoriser la liaison du composant sécrétoire. Le composant ne se lie qu'à **un seul monomère du polymère d'IgA**.

Par des expériences de mutagenèse dirigée, on a pu voir les différentes fonctions du composant sécrétoire :

- Les 17 AA les plus proches de la membrane sont responsables du **guidage** vers le pôle basolatéral.
- Les AA du 1/3 central intra cytoplasmique à un **rôle protecteur** contre la protéolyse des enzymes lysosomiales.
- La portion C-terminale favorise l'**endocytose** des IgA polymères.

### III. Anatomie Fonctionnelle du GALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses digestives)

Le GALT est le tissu muqueux le plus connu car il est le plus étudié.

Si on observe le tissu lymphoïde de l'appareil digestif, on observe d'abord qu'il existe un épithélium au niveau de ces muqueuses : il constitue le premier effet de barrière.

Cet épithélium a un rôle mécanique puisqu'il possède des particularités anatomiques :

- Contractilité
- Renouvellement rapide
- Présence de cellules ciliées à certains endroits

→ Ces particularités permettent d'augmenter l'efficacité du système immunitaire muqueux à chasser/éliminer la majorité des antigènes.

Mais cet épithélium possède également d'autres rôles :

Il a un rôle de transmission d'informations

- Depuis la lumière intestinale vers la muqueuse : notamment la transmission de signaux fournis par les **antigènes** vers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) situées au niveau de la lamina propria des muqueuses.
- Depuis la muqueuse vers la lumière intestinale : c'est le transport des d'**IgA** sécrétoires que l'on vient de voir.

Il y a au sein de cet épithélium des lymphocytes intra-épithéliaux qui participent activement à la réponse immunitaire locale.

*Sur la plan histologique et compte tenu de la circulation des lymphocytes, le GALT peut être représenté avec une branche afférente et une branche efférente.*

## 1. La branche afférente

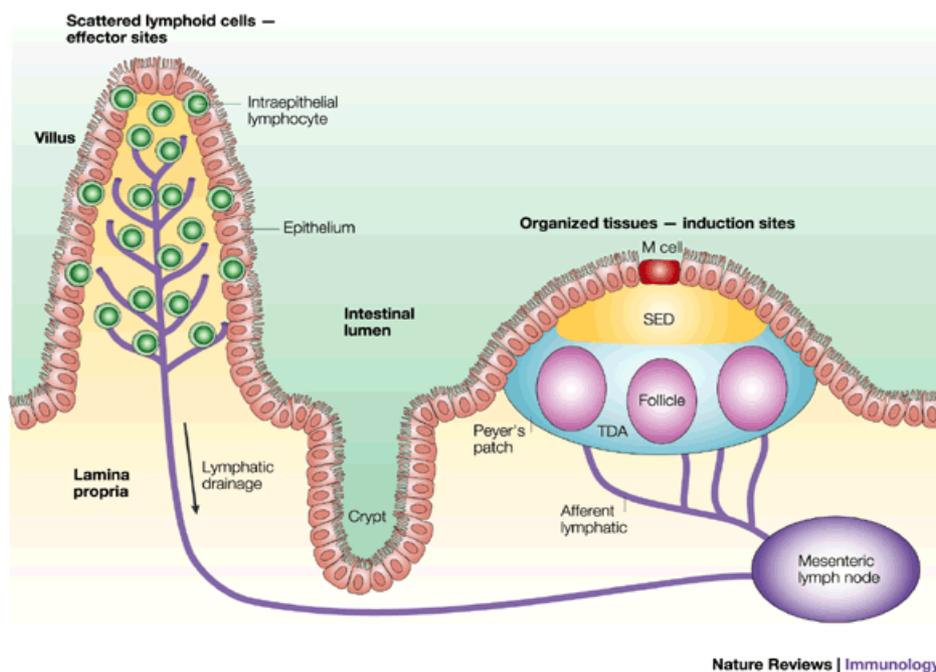
Au niveau de la branche afférente, on met en évidence des zones très spécialisées constituées de follicules lymphoïdes situés au sein d'entités anatomiques individualisées que l'on appelle les plaques de Peyer. Ces plaques sont un constituant majeur du tissu lymphoïde intestinal.

Les plaques de Peyer sont constituées d'un épithélium caractéristique qui associe des **cellules épithéliales cubiques** et des **cellules calciformes**. Se rajoute à cela au sommet des plaques des cellules particulières, les **cellules M** (M pour Microfold cells = cellules épithéliales associées aux follicules).

Ces cellules M sont capables de capter les antigènes sans les dégrader. Elles présentent des relations très étroites avec certaines cellules dendritiques : au niveau de leur pôle basal se trouvent des invaginations dans lesquelles se trouvent un certain nombre de cellules dendritiques (CPA en mesure par la suite de présenter l'Ag capté et non dégradé aux lymphocytes).

Ces cellules M ne présentent pas de CMH de classe II (caractéristique des CPA). Elles n'ont pas non plus la capacité de produire de composants sécrétoires. De plus, à leur niveau se trouve une interruption de la barrière muqueuse : le film de mucus s'interrompt et la bordure en brosse disparaît. Ces cellules sont entièrement dévouées au transport de macromolécules intactes ayant gardé leur antigénicité vers la membrane basale.

Du fait des invaginations, les cellules dendritiques sont très proches de la lumière intestinale.



En dessous de l'épithélium se trouve une zone appelée SED (pour sub-epithelial dome) où se trouvent des LT, des LB, ainsi que les cellules dendritiques.

Encore plus bas, on note la présence de **follicules lymphoïdes secondaires** pouvant former des centres germinatifs où va pouvoir avoir lieu la sélection de LB ayant reconnu un antigène à l'aide des LT. (=endroit où le LB aura reconnu son Ag spécifique, se mettra à proliférer et augmentera son affinité par rapport à l'Ag)

Les LB et LT que l'on retrouve au niveau des plaques de Peyer arrivent au niveau de ce site par voie sanguine et pénètrent dans ces follicules car ils sont attirés localement.

Globalement, ce que l'on peut mettre en évidence au niveau de cette branche afférente, c'est qu'il y a localement :

- ➔ La production de plasmocytes spécifiques de l'Ag reconnu
- ➔ La sélection de LB mémoires spécifiques de l'Ag de départ

### **Mais il n'y a pas de production locale d'IgA !!**

Après stimulation avec l'antigène, les cellules sont sélectionnées au niveau des organes lymphoïdes secondaires présents dans les plaques de Peyer. Ces cellules prolifèrent, puis migrent au niveau des ganglions mésentériques où la prolifération clonale se poursuit. C'est à ce niveau que va survenir la maturation en plasmablaste à IgA. Ces plasmablastes vont ensuite gagner la circulation, passer par le canal thoracique et gagner le compartiment vasculaire pour dans un deuxième temps revenir au niveau des compartiments muqueux (phénomène d'écotaxie).

Notre système immunitaire (ici muqueux) pour assurer l'ensemble de sa défense ne produit pas localement les IgA. Il fait en sorte qu'à partir du moment où un antigène a été reconnu, les cellules spécifiques de cet antigène prolifèrent dans les ganglions mésentériques pour que ces cellules puissent par la suite par la circulation coloniser les 600 m<sup>2</sup> de surface potentielle de contact avec les muqueuses. (grâce au phénomène d'écotaxie)

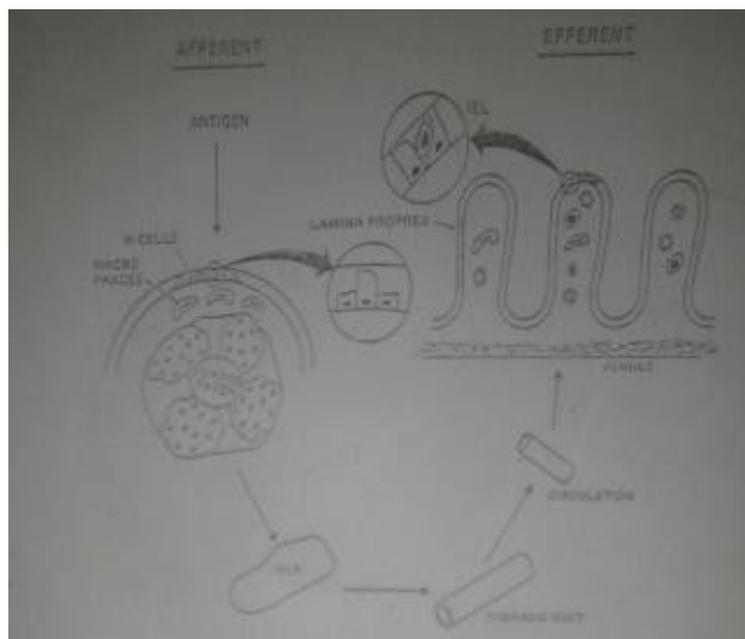
### **Types cellulaires présents dans les plaques de Peyer**

- Lymphocytes matures avec 60% de LTCD4 capables d'induire une réponse IgA-Ag spécifique
- Quelques lymphocytes TCD8 avec activité cytotoxique
- Le reste est constitué de LB

## 2. La branche efférente

Elle est représentée par deux populations de cellules à répartition anatomique différente :

- Cellules de la lamina propria
- Lymphocytes intra-épithéliaux



### a. Cellules de la lamina propria

Ce sont des cellules immunocompétentes parfaitement différenciées avec :

- ◆ 20 à 40% de plasmocytes sécréteurs d'IgA,
- ◆ 40 à 60% de LT (TCD4 et TCD8),
- ◆ quelques cellules NK,
- ◆ quelques macrophages (10%),
- ◆ quelques PNE (5%).

Les plasmocytes présents ici sont ceux qui ont recirculés et qui ont colonisés la lamina propria. Ils sont donc en mesure d'être réactifs à une stimulation antigénique déjà connue.

**b. Lymphocytes intra-épithéliaux**

Ce ne sont jamais des LB mais des LT de type NK, ayant une morphologie typique des grands lymphocytes granuleux (LGL : Large Granular Lymphocyte). Les granulations contiennent de la perforine.

Les lymphocytes ont différentes fonctions :

- Fonction cytotoxique directe du fait du contenu des granulations (perforine)
- Fonction sécrétrice car il peuvent produire des cytokines :  $TNF\alpha$ , IL-2,  $INF-\gamma$  (favorisent une réaction Th1 cytotoxique, pro-inflammatoire et assurent une stimulation locale des cellules de la lamina propria par la suite)
- Rôle écotaxique : ces lymphocytes expriment une intégrine leur permettant de se maintenir au sein de l'épithélium (entre les cellules épithéliales).
- Capacité de reconnaître un Ag par son CMH de façon classique ou sous la forme d'un super antigène (portion particulière et très stimulante d'une molécule antigénique) permettant l'activation très spécifique d'un lymphocyte B.

Les lymphocytes intra-épithéliaux constituent le 1er front défensif (= réponse immédiate).

Les cellules de la lamina propria (= cellules immunocompétentes) constituent le 2ème front (= réponse par production d'Ig) en mesure de fournir différents types de réponses immunitaires selon le stimulus antigénique perçu.

## IV. L'écotaxie ou "homing"

### 1. Description

L'élimination d'un Ag nécessite 3 étapes :

- ① Acquisition du répertoire antigénique par les lymphocytes.
- ② Rencontre lymphocytes - Ag spécifique dans un micro-environnement propice à l'expansion clonale lymphocytaire.
- ③ Migration de ces cellules spécifiques et effectrices là où elles auront le plus de chance de rencontrer l'Ag.

La situation des organes lymphoïdes secondaires sur les trajets de pénétration des Ag ainsi que la recirculation des lymphocytes permettent d'accroître la probabilité de rencontre entre un clone lymphocytaire et son Ag spécifique. Ceci pallie à l'impossibilité qu'à notre organisme d'exprimer à tout moment et en tout site l'intégralité de notre répertoire immunitaire.

Le phénomène de recirculation dépend particulièrement de phénomènes, finement régulés, d'adhérence entre les différents types cellulaires. En situation physiologique, il n'y a pas d'adhérence homo- ou hétéro-topique entre les cellules et l'endothélium. Toute interaction est donc limitée à un territoire précis.

La recirculation lymphocytaire est contrôlée par 3 mécanismes :

- Interaction lymphocyte-cellule endothéliale permettant au lymphocyte d'accéder au territoire lymphoïde.
- Maintien des lymphocytes dans le, ou les, site(s) inflammatoire(s) avant de les laisser rejoindre la circulation pour qu'il rencontre l'Ag.
- Génération et prolifération in situ de lymphocytes spécifiques.

Ceci dépend du degré de différenciation lymphocytaire. Initialement, les lymphocytes possèdent des récepteurs de homing non spécifiques de l'Ag. Puis, en cas de stimulation antigénique, ces derniers sont modifiés. De même, le processus inflammatoire induit une augmentation de la rétention lymphocytaire dans le tissu inflammatoire (taille & poids) et une augmentation du débit sanguin et lymphatique ( $\times 10$  à  $25$ ).

Le passage du lymphocyte sanguin vers l'organe lymphoïde secondaire se fait au niveau d'un endothélium spécifique : la veinule post-capillaire et via des cellules spécifiques : les cellules HEV (High Endothelial Venules). L'adhésion se fait grâce à un phénomène de contact intercellulaire spécifique, dépendant du lymphocyte et de sa localisation au niveau des cellules HEV. L'interaction

lymphocytes (7-8  $\mu\text{m}$ ) - cellules HEV est facilitée par le faible diamètre de la veinule (7 à 30  $\mu\text{m}$ ).

Les plaques de Peyer présentent un nombre important de lymphocytes (plus de 25%) prêts à adhérer aux cellules HEV (jusqu'à multiplier le nombre de lymphocytes par 10).

La liaison du lymphocyte à la cellule endothéliale fait intervenir un récepteur membranaire lymphocytaire spécifique d'un ligand endothélial.

## **2. Bases moléculaires**

3 étapes:

- ① Interaction cellule endothéliale – lymphocyte : La L-sélectine lymphocytaire (récepteur du homing constitutif du lymphocyte) se lie à une adressine endothéliale (glycam 1). Cette liaison est faible et transitoire, avec pour seul but le ralentissement et rapprochement pariétal du lymphocyte.
- ② Production de cytokines par les lymphocytes induisant l'expression, endothéliales de molécules d'adhérence, les intégrines ( $\beta 2$  et  $\alpha 4$ ). La liaison est alors forte, permettant au lymphocyte de quitter la circulation.
- ③ Diapédèse du lymphocyte au niveau de la plaque de Peyer et potentielle rencontre avec l'antigène.

Les organes lymphoïdes primaires exportent donc un faible pourcentage de lymphocytes vers les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes y sont activés avant de recirculer sous forme de lymphocytes mémoires ou effecteurs (= plasmocytes) pour retourner coloniser l'ensemble des territoires muqueux, y compris ceux dans lesquels ils auront été éduqués.

## V. Mécanismes effecteurs des IgA sécrétoire

### 1. Récepteur Fc des IgA (FcαR)

Le récepteur FcαR est présent sur la majorité des cellules immunitaires (LT, LB, monocytes, PNN) et est spécifique d'isotypes. Cette spécificité correspond au fait qu'il ne se lie qu'aux IgA, sans intervention de la chaîne J ni du composant sécrétoire.

Suivant le type cellulaire et la spécificité isotypique, la réponse induite par la fixation d'une IgA est variable (actions parfois antagonistes) :

- ◆ Activation de la réponse ADCC (Antibody Dependant Cell-Cytotoxicity) si fixation d'une IgA ou opsonisation d'un Ag qui sera fixé sur IgA)
- ◆ Régulation et inhibition si fixation d'IgA sur certains LB

Ainsi, un LT peut activer le récepteur FcαR pour supprimer ou amplifier la réponse immunitaire de manière spécifique.

### 2. Fonction des IgA sécrétoires

Les fonction des IgA sont nombreuses :

- Empêcher l'adhérence et la pénétration des muqueuses par les micro-organismes, protéines pathogènes et étrangères.
- Neutraliser les organismes infectieux et toxines en empêchant la fixation des bactéries.
- Absence de fixation du complément de la voie classique par les IgA afin de ne pas léser la muqueuse (pas de réponse inflammatoire avec IgA). On observe ni opsonisation ni dépôt de C 3D.

**NB** : Il existe des polymères d'IgA dont le rôle est d'augmenter l'avidité des anticorps IgA vis-à-vis des micro-organismes pathogènes.

Nombres de leurs fonctions sont en rapport avec leur forte hydrophilie et leur capacité de liaison au FcαR, notamment au niveau des cellules phagocytaires.

**NB** : Il existe, cependant, des protéases bactériennes spécifiques des IgA1 humaines (souvent exprimées par des germes rencontrés dans les méningites). Ces dernières induisent un clivage libérant un fragment Fab d'IgA1, qui conserve sa capacité de liaison à l'Ag, mais perd celle de fixation au FcαR (plus d'action effectrice). Les germes sont, ainsi, masqués par les Fab des IgA et échappent à la réponse immunitaire de l'organisme. Non effecteurs, les fragments Fab ne peuvent pas recruter les cellules du SI.

Grâce au composant sécrétoire l'IgA peut, par connexion avec les circuits d'exocytose, exporter des protéines virales et, par mécanisme d'endocytose, transmettre des informations antigéniques aux cellules immunitaires sous-jacentes (dans la lamina propria).

Les IgA sont, ainsi, particulièrement adaptées à la défense des muqueuses de par leur capacité à fonctionner dans des conditions spéciales de pH (IgA2 fonctionne en pH acide) et ce, malgré la présence d'enzymes protéolytiques et l'absence de l'aide du complément.