

L'ETAT INFLAMMATOIRE PHYSIOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE DIGESTIVE

E. Louis(1), B. Servais(1), J. Belaïche(2)

RESUME

La muqueuse digestive est, chez le sujet sain, le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe. Cet état inflammatoire physiologique résulte de mécanismes régulateurs spécifiques, face aux stimulations phlogogènes et immunitaires locales. La muqueuse digestive présente une réactivité particulière aux stimuli aspécifiques tels que le LPS (lipopolysaccharide) et la réponse immune à un antigène présenté par voie digestive fait intervenir une immunomodulation complexe et des phénomènes de recirculation lymphocytaire.

INTRODUCTION

Le système immunitaire de la muqueuse digestive se distingue du système immunitaire général par des caractéristiques fonctionnelles spécifiques; celles-ci sont étroitement liées à la structure histologique du tube digestif (qui constitue un microenvironnement particulier), ainsi qu'à son contact direct avec le milieu extérieur; l'état inflammatoire physiologique de la muqueuse digestive en est la résultante.

Au niveau de la lumière du tube digestif circulent en permanence des antigènes les plus variés en provenance de l'alimentation et de la microflore.

La muqueuse et la sous-muqueuse de la paroi du tube digestif sont riches en cellules inflammatoires et immunitaires. Cette infiltration cellulaire est peu développée chez les animaux axéniques (23) et, chez le nouveau-né, elle ne prend forme qu'après un délai équivalent à celui nécessaire à l'élaboration d'une réponse à une stimulation antigénique (19, 23).

La muqueuse digestive est donc caractérisée par un état inflammatoire physiologique résultant d'une réponse finement régulée à l'exposition de substances antigéniques ou phlogogènes variées.

Dans cette mise au point, nous définirons et nous caractériserons brièvement cet état, ainsi que les mécanismes qui y conduisent.

RAPPEL HISTOLOGIQUE

La muqueuse et la sous-muqueuse de la paroi digestive sont constituées d'un tissu conjonctif lâche, à l'intérieur duquel on rencontre de nombreuses cellules libres: quelques polynucléaires éosinophiles, des mastocytes, des macrophages, des lymphocytes (B en plus grand nombre que T) et des plasmocytes (sécrétant surtout des IgA) (7).

Par endroits, les cellules immunitaires sont organisées en follicules lymphoïdes ou même, au niveau de l'iléon terminal, en groupes de follicules lymphoïdes (plaques de Peyer). Ces follicules sont riches en lymphocytes B tandis que les zones interfolliculaires contiennent surtout des lymphocytes T (7). Les follicules sont séparés de l'épithélium digestif par la zone du dôme contenant des lymphocytes T helper, des lymphocytes B, des plasmocytes ainsi que des macrophages. La zone du dôme est surmontée par un épithélium spécialisé (EAF: épithélium associé aux follicules lymphoïdes) contenant 5 à 10 % de cellules particulières: les cellules M (24), dont nous reverrons plus loin le rôle dans l'absorption du matériel antigénique.

(1) Etudiant en 4^e Doctorat.

(2) Professeur, Université de Liège, CHU, Service d'Hépatogastroentérologie.

Les zones interfolliculaires des plaques de Peyer contiennent des veinules postcapillaires permettant la diapédèse des lymphocytes (recirculation) (24). Par contre, au niveau de la *lamina propria*, les structures vasculaires permettant ce phénomène ne sont pas identifiées (13). L'afférence vasculaire de la paroi intestinale se fait vers le système porte.

Il n'y a pas d'afférence lymphatique au niveau des structures lymphoïdes de la muqueuse digestive. Le drainage lymphatique, se fait via les ganglions mésentériques et le canal thoracique pour le grêle, et via les ganglions satellites des artères du gros intestin et le canal thoracique pour le côlon (25).

La paroi digestive est richement innervée, et des fibres notamment à VIP (vasoactive intestinal peptid) et à substance P pourraient intervenir dans la régulation de l'immunologie et de l'inflammation muqueuse (17). Cet aspect particulier de l'immunorégulation hormonale fait l'objet de la seconde partie de cette mise au point (système immunitaire digestif et neuropeptides).

FONCTIONNEMENT IMMUNOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE DIGESTIVE

Les stimuli du système immunitaire digestif peuvent être divisés en deux groupes : les stimuli aspécifiques et les antigènes entraînant une réponse immune plus ou moins spécifique.

I. Réponse aux stimuli aspécifiques (immunité naturelle)

Ces stimuli aspécifiques sont notamment les lipopolysaccharides (microflore) ou les lectines (alimentation).

Les données expérimentales suivantes tendent à montrer l'existence d'une hyporéactivité de la muqueuse digestive face à ces stimuli aspécifiques (tableau I) : a) des macrophages isolés d'une muqueuse digestive normale présentent une hyporéactivité au LPS appréciée par la production d'interleukine 1, lorsqu'on les compare à des monocytes circulants (18); b) chez la souris, le LPS pourrait induire une tendance à l'immunosuppression en réponse aux antigènes administrés par voie orale (21); c) les cellules mononucléées de la muqueuse intestinale comparées à des cellules mononucléées du sang périphérique, sont de mauvais médiateurs de l'activité cytotoxique spontanée (16).

II. Réponse aux antigènes

Ces antigènes sont constitués par des éléments de l'alimentation et des microorganismes circulant dans la lumière du tube digestif.

La réponse à ces antigènes fait intervenir plusieurs étapes se déroulant successivement au niveau de microenvironnements déterminés et pouvant donner lieu à des phénomènes d'immunisation ou de tolérance (fig. 1).

1. Passage de la paroi épithéliale par les antigènes.

Les antigènes passent probablement cette paroi de manière et en quantité variables en fonction de leur nature (23). Au niveau de l'EAF, la cellule M constitue un lieu de passage privilégié. Le matériel antigénique est endocyté, peu dégradé, conduit au pôle basal de la cellule et sécrété au niveau du tissu conjonctif lâche sous-jacent; ces cellules sont localisées au niveau de l'épithélium recouvrant les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes de la muqueuse digestive (24). Les cellules M (24) et les entérocytes (12) expriment des molécules de classe II du complexe HLA ce qui laisse supposer qu'elles pourraient intervenir dans la présentation

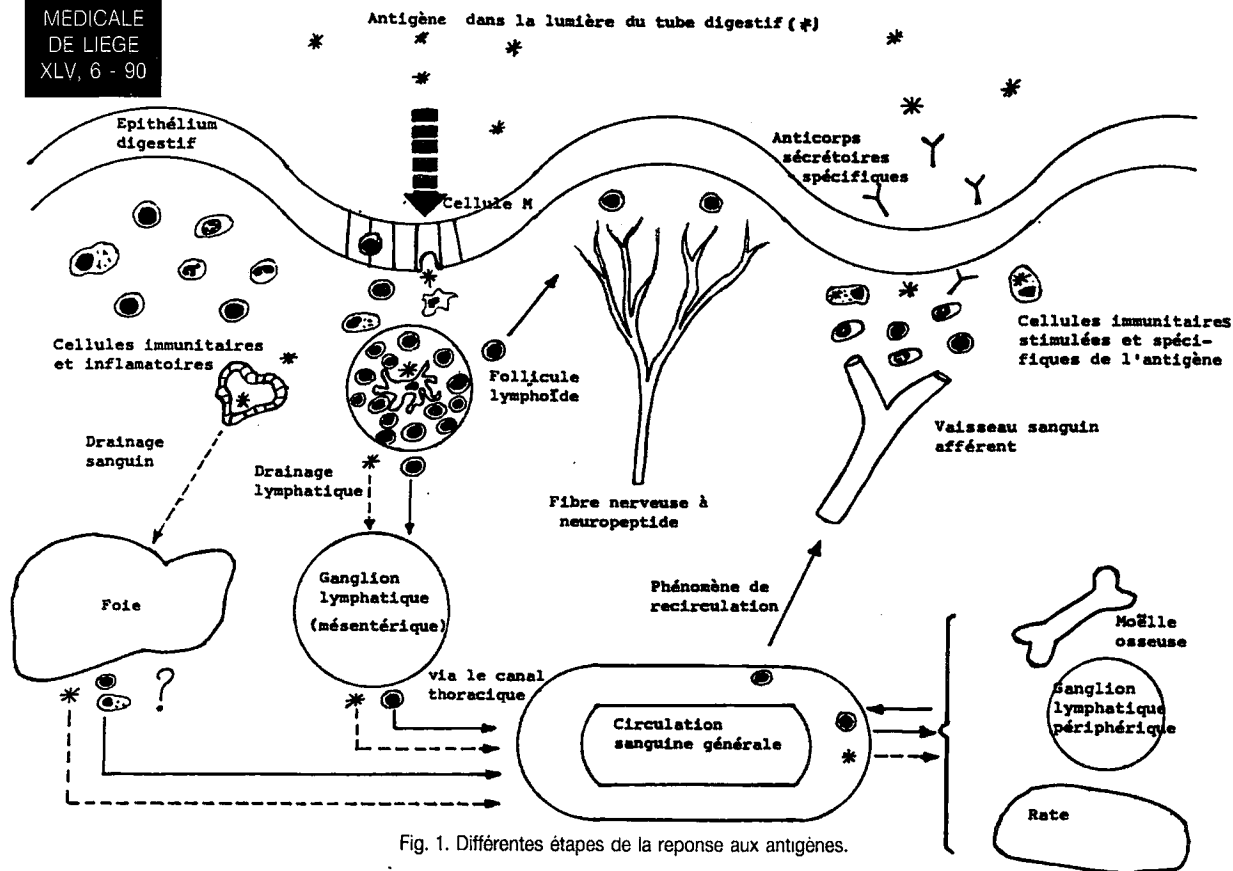


Fig. 1. Différentes étapes de la réponse aux antigènes.

de l'antigène aux cellules immunocompétentes de la muqueuse. Un épithélium intact semble être important pour une immunomodulation muqueuse normale (4).

2. Sensibilisation à l'antigène.

Cette sensibilisation peut survenir à différents niveaux sur le trajet du matériel antigénique absorbé. Les lymphocytes intraépithéliaux (principalement de phénotype CD8) pourraient déjà être des agents de l'immunomodulation muqueuse (4); l'antigène peut ensuite rencontrer des cellules immunes dans la zone du dôme sous-jacente à l'EAF (24), dans la *lamina propria*, dans les plaques de Peyer. Il semble en fait que l'ensemble du tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) peut donner naissance à des cellules immunocompétentes qui exercent leur fonction au niveau de la muqueuse digestive (3). Si l'antigène est drainé par voie sanguine, il rencontre les structures immunes du foie et, ensuite, le système immunitaire périphérique (rate, moelle hématopoïétique, ganglions lymphatiques périphériques). S'il est drainé par voie lymphatique, il rencontre les ganglions mésentériques ou d'autres ganglions de drainage et ensuite le système immunitaire périphérique. Ces différentes structures rencontrées par le matériel antigénique, constituent des microenvironnements particuliers réagissant de façon différente à la stimulation antigénique, et sont susceptibles d'intervenir dans le déclenchement et la régulation de la réponse immune muqueuse (10).

Ces phénomènes sont actuellement les mieux connus au niveau des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques.

Contrairement à ce qu'on croyait antérieurement, en ce qui concerne la régulation au niveau des plaques de Peyer, il semble bien exister une différenciation complète des lymphocytes B, jusqu'au stade de plasmocytes et ce aussi bien pour l'isotype IgA qu'IgG ou IgM (2, 3). Il semble cependant qu'un grand nombre de cellules stimulées au niveau des plaques de Peyer quittent celles-ci avant de s'être complètement différenciées en plasmocytes. Les lymphocytes B qui quittent ces plaques de Peyer pourraient, soit être déjà orientés vers la sécrétion d'IgA (2), soit être des cellules n'ayant pas encore subi la commutation isotypique et exprimant des IgM et IgD (3). Un grand nombre de cellules T sont également stimulées au niveau des plaques de Peyer. Parmi celles-ci, il existe des cellules inductrices de suppresseurs, qui migrent secondairement notamment au niveau de la rate pour y induire des cellules suppressives (10).

Les ganglions mésentériques induisent quant à eux, après stimulation antigénique spécifique, la formation de lymphocytes à IgA, IgM et un nombre non négligeable de lymphocytes à IgG (10, 23); ces cellules ont une bonne capacité de recirculation au niveau de la muqueuse digestive (14) et représentent probablement une source importante de cellules immunocompétentes de cette muqueuse.

3. *Recirculation des lymphocytes sensibilisés.*

Parmi les lymphocytes stimulés au niveau de la muqueuse digestive, certains semblent se différencier localement (2, 3), d'autres semblent migrer à courte distance sans quitter la muqueuse (23), d'autres, enfin, entreprennent une longue migration passant par les ganglions de drainage, le canal thoracique et la circulation générale pour aller se reloger au niveau de la muqueuse digestive ou d'un autre site glandulaire (4, 15, 23). Au cours du trajet qu'il va effectuer, un lymphocyte stimulé va rencontrer différents microenvironnements au niveau desquels il est susceptible de compléter sa différenciation (3). De plus, comme nous l'avons vu, le matériel antigénique étant susceptible de migrer et de déclencher des réponses immunes à différents niveaux de l'organisme, la muqueuse digestive se voit colonisée par des lymphocytes de différenciations variables et d'origines variables (3), principalement digestives, mais aussi glandulaires et, pour une contribution mineure, d'origines spléniques et lymphoïdes périphériques.

Les mécanismes qui régissent ces phénomènes migratoires sont très peu connus. Les populations lymphocytaires, en fonction de leur nature, migrent de façon préférentielle vers l'un ou l'autre site. Cette sélectivité est notamment liée à l'interaction entre des antigènes présents à la surface des lymphocytes et des récepteurs (adressines vasculaires) situés à la surface des cellules endothéliales (5). Au niveau du GALT, les lymphocytes quittent le torrent sanguin au niveau de vaisseaux spécialisés : les veinules postcapillaires (3); par contre au niveau de la *lamina propria*, il n'y a pas de structure spécifique identifiée (13) mais des adressines vasculaires pourraient être présentes au niveau de vaisseaux non différenciés (4, 8) permettant une diapédèse modérée dans des conditions normales.

4. *Différenciations terminales des cellules effectrices au niveau de la lamina propria.*

Cette étape constitue ce qui est communément appelé le « second signal », le premier étant la sensibilisation à l'antigène.

La plupart des lymphocytes B présents au niveau de la *lamina propria* de la muqueuse digestive semblent subir à cet endroit leur étape terminale de différenciation, soit après avoir migré, soit sans avoir quitté la paroi digestive (3). Cette différenciation terminale fait intervenir non seulement

le microenvironnement local qui semble en particulier moduler la qualité de la différenciation (orientation vers la production d'IgA) (3) mais aussi les antigènes de la lumière du tube digestif qui modulent l'aspect quantitatif de la réaction locale en provoquant notamment la rétention et la prolifération de lymphocytes B locaux (3). Les mécanismes exacts qui régissent ces phénomènes sont mal connus. A côté de ces antigènes, les molécules de classe II du complexe HLA exprimées par certaines cellules épithéliales (notamment au niveau du grêle) et accessoires pourraient participer aux éléments du second signal (3).

III. Régulation de la réponse aux antigènes

La régulation de la réponse immune aux antigènes franchissant la paroi digestive est caractérisée par la conjonction d'une orientation qualitative particulière de l'immunologie locale et de l'induction d'une tolérance systémique.

L'orientation qualitative particulière de l'immunologie locale aboutit à la production de clones de lymphocytes B immatures (« early memory ») producteurs d'IgA (4). Ces IgA, d'une part ont un faible potentiel phlogogène comme en témoignent l'absence d'activation du complément par la voie classique et l'absence d'« antibody dependent cellular cytotoxicity ». De plus, ces IgA en neutralisant et en favorisant la clearance des antigènes évitent la stimulation excessive des cellules B à IgG, IgE et les réactions d'hypersensibilité (4). La tolérance systémique, quant à elle, est caractérisée par une relative anergie lors de l'administration systémique d'un antigène préalablement présenté par voie digestive (9).

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer ces deux phénomènes; elles ne sont pas exclusives et il semble d'ailleurs, qu'en fonction du type d'antigène, de sa voie d'entrée au niveau du tube digestif, et de sa concentration locale, les mécanismes immunomodulateurs puissent être différents (9).

Voici quelques-uns de ces mécanismes immunomodulateurs (tableau I).

Tableau I.
La régulation
de la réponse immunitaire muqueuse.

A. Immunité naturelle

- Hyporéactivité de l'immunité naturelle
 - faible réaction des macrophages stimulés par le LPS
 - faible activité cytotoxique spontanée des cellules mononucléées

B. Réaction immune aux antigènes

- Orientation préférentielle de la réponse humorale muqueuse vers la sécrétion d'IgA
 - commutation isotypique préférentielle
 - cellules contrasuppressives agissant préférentiellement sur les lymphocytes B à IgA
 - stimulation prépondérante de la prolifération des lymphocytes à IgA au niveau de la muqueuse digestive
- Induction de suppression
 - formation au niveau des plaques de Peyer de cellules suppressives
 - formation au niveau des plaques de Peyer de cellules inductrices de supresseurs
 - stimulation au niveau intraépithélial et sous-épithélial de cellules T de phénotypes CD8 ayant une fonction suppressive spécifique de l'antigène présenté
- Rôle du foie ?

1. Induction et migration des cellules suppressives.

Il existe au niveau des plaques de Peyer un déclenchement précoce d'un rétrocontrôle suppressif lors de l'induction d'une réponse immune (9). Un animal immunisé par voie digestive semble développer aussi bien au niveau des plaques de Peyer qu'au niveau des ganglions mésentériques,

de la rate et dans certains cas du thymus et des ganglions périphériques, des cellules T ayant une fonction suppressive (10) sur l'immunité cellulaire et humorale. Mattingly (20) a montré l'existence chez la souris de cellules T inductrices de suppresseurs qui sont formées dans les plaques de Peyer et migrent vers la rate pour y induire des cellules T suppressives. Une étude cinétique des cellules suppressives chez le rat a montré l'apparition de celles-ci au niveau des plaques de Peyer deux jours après l'ingestion d'un antigène et trois à quatre jours plus tard, au niveau des ganglions mésentériques, de la rate et du thymus.

2. Les cellules contrasuppressives.

Il existe au niveau des plaques de Peyer un circuit contrasuppresseur rendant les cellules B et T réfractaires à l'influence des cellules suppressives locales (10). Ce circuit pourrait faire intervenir une cellule T inductrice de contrasuppresseurs interagissant avec une cellule transductrice pour générer une cellule T contrasuppressive effectrice (9). Plus récemment (4), l'hypothèse a été émise que des cellules T contrasuppressives présentes au niveau des tissus lymphoïdes associés au tube digestif pourraient agir de façon préférentielle sur les cellules B à IgA, permettant ainsi le développement relativement sélectif de ces populations.

3. Commutation isotypique préférentielle.

Comme nous l'avons signalé plus haut, l'orientation préférentielle de la réponse humorale muqueuse vers le développement de cellules B à IgA représente un mécanisme immunomodulateur en raison du faible potentiel phlogogène de cette immunoglobuline et de la clearance antigénique qu'elle permet (4). Certains mécanismes ont été proposés pour expliquer cette orientation préférentielle. Les cellules B subissent au niveau de la *lamina propria* une différenciation terminale préférentiellement orientée vers la production d'IgA (3). De plus, les plaques de Peyer sont enrichies en cellules T stimulant préférentiellement le développement de cellules à IgA (9). Ces cellules T interviennent probablement à différents niveaux de différenciation des cellules B (9). Elles pourraient notamment agir soit en favorisant la commutation isotypique vers le développement de cellules à IgA, soit en favorisant la prolifération de cellules B précommutées (IgA) (11). Notons en outre que certains auteurs ont avancé l'idée que c'est la stimulation antigénique importante qui, produisant des divisions successives des cellules B, aboutit au développement des cellules à IgA (22), ou encore qu'il pourrait exister des cellules accessoires spécifiques de certains isotypes (19). Différents facteurs produits par les cellules T pourraient intervenir dans la commutation isotypique (1) : a) l'interleukine 4 et l'interleukine 5 en synergie, en favorisant le développement de cellules à IgA; b) les cellules T positives pour le récepteur Fc alpha, en produisant un facteur soluble susceptible de moduler la production d'IgA c) il pourrait aussi y avoir une action synergique positive de l'interleukine 2 et de l'interféron gamma sur la production d'IgA en réponse à un polysaccharide bactérien (4).

4. La suppression intra- et sous-épithéliale.

Cette notion a été développée récemment par Brandtzaeg et coll. (4). Les lymphocytes intra-épithéliaux, principalement de phénotype CD8, stimulés par un antigène, pourraient induire la destruction des cellules B portant le même antigène au cours d'une réaction faisant intervenir les antigènes de classe II du complexe HLA, ou encore pourraient être à la base d'une anergie clonale spécifique. Les cellules CD4 de la *lamina*

propria pourraient aussi jouer un rôle dans la suppression spécifique vis-à-vis des antigènes présentés.

A côté de ces mécanismes immunomodulateurs, des expériences déjà anciennes ont montré le rôle potentiel du foie dans la modulation de la réponse immune muqueuse et plus particulièrement dans l'induction de la tolérance systémique (6). Le mécanisme qui sous-tend ce phénomène est encore totalement inconnu.

CONCLUSION

L'état inflammatoire physiologique de la muqueuse du tube digestif est la conséquence de mécanismes complexes faisant à la fois intervenir des phénomènes locaux et systémiques. L'équilibre entre ces phénomènes permet un compromis entre une fonction immunitaire locale efficace et une absence de réponse inflammatoire excessive à différents stimuli spécifiques ou aspécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BENSON, E. B., STROBER, W. — Regulation of IgA secretion by T cell clones derived from the human gastrointestinal tract. *J. Immunol.*, 1988, **140**, 1874-1882.
2. BJERKE, K., BRANDTZAEG, P. — Immunoglobulin - and J chain - producing cells associated with lymphoid follicles in the human appendix, colon and ileum, including Peyer's patches. *Clin. exp. Immunol.*, 1986, **64**, 432-441.
3. BRANDTZAEG, P. — Research in gastrointestinal immunology, state of the art. *Scand. J. Gastroent.*, 1986, **20** (Suppl. 114), 137-156.
4. BRANDTZAEG, P., HALSTENSEN, T. S., KETT, K., KRAJCI, P., KVOLE, D., ROGNUM, T. O., SCOTT, H., BOLLID, L. M. — Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa : Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*, 1989, **97**, 1562-1584.
5. BUTCHER, E. C. — Lymphocyte migration and mucosal immunity, in *Immunology of the gastrointestinal tract and liver*. Ed. Heyworth M. F., Jones A. L., Raven Press, New York, 1988, 93-103.
6. CANTOR, H. M., DUMONT, A. E. — Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature*, 1967, **215**, 744-745.
7. COUJARD, R., POIRIER, J., RACADOT, J. — *Précis d'histologie humaine*. Masson, Paris, 1980.
8. DUIJVESTIJN, A., HAMANN, A. — Mechanisms and regulation of lymphocyte migration. *Immunol. Today*, 1989, **10**, 23-28.
9. ELSON, C. O. — Induction and control of the gastrointestinal immune system. *Scand. J. Gastroent.*, 1986, **20** (Suppl. 114), 1-15.
10. ERSNT, P. B., SCICCHITANO, R., UNDERDOWN, B. J., BIENENSTOCK, J. — Oral immunization and tolerance, in *Immunology of the gastrointestinal tract and liver*, Ed. HEYWORTH M. F., JONES A. L. Raven Press, New York, 1988, 125-144.
11. HEYWORTH, M. F. — The cells and other non B lymphocytes, in *Immunology of the gastrointestinal tract and liver*, Ed. HEYWORTH M. F., JONES A. L. Raven Press, New York, 1988, 1-22.
12. HODGSON, H. J. F., JEWELL, D. P. — Immunology of inflammatory bowel disease, in *Baillière's clinical gastroenterology*. Baillière Tindal, London, 1987, 531-545.
13. HUSBAND, A. J. — Kinetics of extravasation and redistribution of IgA - specific antibody - containing cells in the intestine. *J. Immunol.*, 1983, **130**, 1097-1102.
14. JEWELL, D. P., HODGSON, H. J. F. — Autoimmune and inflammatory disease of the gastrointestinal tract, in *Immunological aspects of the liver and gastrointestinal tract*, Ed. FERGUSSON A., MACSWEEN, R. N. M. MTP Press, Lancaster, 1976, 203-250.
15. MAC DERMOTT, M. R., BIENENSTOCK, J. — Evidence for a common mucosal immunologic system. 1. Migration of immunoblast into intestinal, respiratory and genital tissues. *J. Immunol.*, 1979, **122**, 1892-1898.

16. MAC DERMOTT, R. P., STENSON, W. F. — Alteration of the immune system in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Advanc. Immunol.*, 1988, **42**, 285-327.
17. MAC DONALD, T. T., DILLON, S. B. — Chemical mediators of cellular communication, in *Immunology of the gastrointestinal tract and liver*, Ed. HEYWORTH M. F., JONES A. L. Raven Press, New York, 1988, 47-64.
18. MAHIDA, Y. R., WU, K., JEWELL, D. P. — Enhanced production of interleukin 1-beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis of Crohn's disease. *Gut*, 1989, **30**, 835-838.
19. MASTECKY, J., MAC GHEE, J. R. — Immunoglobulin A : molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Advanc. Immunol.*, 1987, **40**, 153.
20. MATTINGLY, J. A. — Immunologic suppression after oral administration of antigen. III. Activation of suppressor - inducer cells in the Peyer's patches. *Cell. Immunol.*, 1984, **86**, 46-52.
21. MICHALEK, S. M., KIYONO, H., WANNEMUEHLER, M. J., MOSTELLER, L. M., MAC GHEE, J. R. — Lipopolysaccharide regulation of the immune response : LPS influence on oral tolerance induction. *J. Immunol.*, 1982, **128**, 1992-1998.
22. MURRAY, P. D., MAC KENZIE, D. T., SWAIN, S. L., KAGNOFF, M. F. — Interleukin 5 and interleukin 4 produced by Peyer's patch T cells selectively enhance IgA expression. *J. Immunol.*, 1987, **139**, 2669-2674.
23. PARROTT, D. M. V. — The gut-associated lymphoid tissues and gastrointestinal immunity, in *Immunological aspects of the liver and gastrointestinal tract*, Ed. FERGUSSON A., MAC SWEEN R. M. MTP Press, Lancaster, 1976, 1-32.
24. ROBASZKIEWICZ, N., JARRI, A., BROUSSE, N., POTET, F. — Cellules M et épithélium associé aux follicules lymphoïdes du tube digestif. *Gastroenterol. clin. Biol.*, 1989, **13**, 473-478.
25. ROUVIERE, H. — *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Tome 2 : Tronc, Masson, Paris, 1981, 11e Ed.