

Le système immunitaire muqueux commun en pathologie respiratoire

B. WALLAERT

RÉSUMÉ

Le système immunitaire des muqueuses a pour fonction essentielle la protection des muqueuses contre les agressions exogènes. Il est également caractérisé par le phénomène de recirculation lymphocytaire qui permet aux lymphocytes activés en un site, par exemple au niveau des bronches, de recirculer et coloniser les autres sites du système immunitaire des muqueuses. Ainsi dans l'asthme, l'analyse des autres sites du système immunitaire commun des muqueuses montre des modifications inflammatoires « de type asthmatique » au niveau des glandes salivaires accessoires et du tube digestif : infiltrat lymphocytaire, activation mastocytaire, épaississement de la membrane basale, accumulation et activation des éosinophiles (tube digestif), activation des cellules endothéliales qui expriment l'ICAM-1. Au niveau digestif on observe également une expression accrue de l'IL-3, IL-5 et GM-CSF. La similitude des anomalies observées au niveau du BALT et du GALT suggère l'implication de l'ensemble du système immunitaire des muqueuses au cours de l'asthme.

MOTS-CLÉS : Lymphocytes – Muqueuse – Asthme – Poumon – Tube digestif – Immunologie.

SUMMARY

The common mucosal immune system in respiratory disease. – The essential function of the mucosal immune system in the protection of mucous membranes against exogenous aggressions. It is also characterized by the lymphocyte recirculation phenomenon which allows lymphocytes activated in one site, for example in the bronchi, to recirculate and colonize other sites of the mucosal immune system. In asthma, analysis of the other sites of the common mucosal immune system shows « asthmatic-like » inflammatory changes of accessory salivary glands and gastrointestinal tract: lymphocyte infiltrate, mast cell activation, thickening of the basement membrane, accumulation and activation of eosinophils (gastrointestinal tract), endothelial cell activation which express ICAM-1. Increased expression of IL-3, IL-5 and GM-CSF is also observed in the gastrointestinal tract. The similarity of the abnormalities observed in BALT and GALT suggest the involvement of the entire mucosal immune system in asthma.

KEY-WORDS : Lymphocytes – Mucosal immune system – Asthma – Gastrointestinal tract.

Le système immunitaire muqueux commun comporte 3 sortes de tissus lymphoïdes qui sont compartimentalisés, et en grande partie distincts sur le plan fonctionnel [12]. Le premier type comporte les tissus lymphoïdes centraux ou organisés comme les plaques de Peyer ; le second type comprend un tissu situé de façon diffuse dans la lamina propria du système muqueux ; le troisième type est composé par les cellules présentes entre les cellules épithéliales et appelées : lymphocytes

intra-épithéliaux. Le système immunitaire muqueux commun peut également être séparé en plusieurs compartiments en fonction de l'organe. Au niveau du tube digestif, il est connu sous le nom de GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). On retrouve dans le GALT les 3 sortes de tissus lymphoïdes précédemment décrits. Au niveau du tractus respiratoire, le BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue) présente une organisation proche de celle du GALT avec des agrégats

Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital A.-Calmette, CHU et INSERM U 416, Institut Pasteur, LILLE, France.

Tirés à part : Pr B. Wallaert.

WALLAERT B. – Le système immunitaire muqueux commun en pathologie respiratoire. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (8), 1052-1056.

gats lymphoïdes et des cellules lymphocytaires présentes au niveau de l'épithélium et dans la Lamina propria. Il faut encore citer le NALT (Nasopharyngeal Associated Lymphoid Tissue), les glandes salivaires, les glandes mammaires, les organes génito-urinaires, l'oreille interne [8, 11].

Le système immunitaire commun des muqueuses est caractérisé sur le plan fonctionnel par la sécrétion locale prédominante d'IgA et par le fait que les lymphocytes activés au niveau d'un site muqueux ont la propriété de recirculer et coloniser d'autres sites muqueux [2, 3]. Cette connection fonctionnelle entre les différents sites du système immunitaire commun des muqueuses permet de provoquer une réaction immunitaire à un site anatomique pour protéger d'autre sites [7, 9, 10, 13].

Ce phénomène de circulation des lymphocytes met en jeu des interactions complexes et encore incomplètement définies entre lymphocytes et cellules endothéliales ; il est médié par les molécules d'adhérence présentes à la fois sur les lymphocytes et les cellules endothéliales assurant les phénomènes de diapédèse des cellules adéquates. Ainsi les lymphocytes activés au niveau du tractus respiratoire sont théoriquement capables de recirculer pour coloniser par exemple la lamina propria du tube digestif.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches. Le rôle du lymphocyte T dans la physiopathologie de l'asthme est aujourd'hui mis en exergue : les lymphocytes jouent un rôle prépondérant sur la synthèse des Immunoglobulines E par le biais de l'IL-4 et l'IL-10 ; les lymphocytes T, en particulier CD4⁺ sont présents en nombre augmenté sur les biopsies bronchiques réalisées chez des patients asthmatiques ; les lymphocytes régulent et amplifient la réaction inflammatoire asthmatique par la sécrétion de cytokines diverses, en particulier IL-3, IL-5 et GM-CSF qui sont nécessaires au recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles et basophiles. Nous rapportons dans cet article la démonstration d'une participation de l'ensemble du système immunitaire commun des muqueuses dans l'asthme, exemple de maladie inflammatoire chronique des bronches à médiation lymphocytaire.

ANOMALIES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES DANS L'ASTHME

Les glandes salivaires accessoires (GSA) représentent un site particulièrement accessibles à une biopsie simple, permettant une approche des modifications du système immunitaire commun des muqueuses. Les résultats rassemblés dans le tableau I montrent qu'il existe chez 75 p. cent des patients asthmatiques des anomalies des GSA [16].

Tableau I. – Caractéristiques anatomopathologiques des glandes salivaires accessoires (Pourcentage de cas présentant l'anomalie)

	Infiltrat lymphocytaire	Mastocytes activés	Épaississement membrane basale	Éosino-philés	Cédème vasculaire
Asthme allergique	31 %	44 %	37 %	3 %	3 %
Asthme non allergique	86 %	93 %	89 %	3 %	44 %
BPCO	6 %	2 %	6 %	0 %	0 %
Témoins	6 %	2 %	0 %	0 %	0 %

Ces anomalies sont plus fréquentes dans l'asthme intrinsèque que dans l'asthme allergique. Elles imitent ce qui a été décrit au niveau bronchique : infiltrat lymphocytaire, accumulation de mastocytes activés (fig. 1), épaississement de la membrane basale et activation des cellules endothéliales avec expression d'ICAM-1. Par contre il n'était jamais observé d'infiltrat éosinophile. Les anomalies observées sont présentes quel que soit le stade de sévérité de la maladie asthmatique et ne sont pas influencées par les thérapeutiques antiasthmatiques, y compris la corticothérapie générale. Le nombre de cellules exprimant l'ARNm pour IL-4 est augmenté chez les asthmatiques sans différence entre asthme allergique et non allergique [14]. Aucune cellule positive pour IL-5 n'était observée. Quelques cellules étaient positives pour l'interferon γ , tant chez les asthmatiques que les témoins.

Bien que ces anomalies anatomopathologiques n'aient pas de traduction clinique chez les patients asthmatiques, elles suggèrent que les lymphocytes activés au niveau bronchique recirculent et colonisent les glandes salivaires. A cet égard la dysrégulation observée entre IL-4 et IFN γ est à rapprocher des concepts sur la régulation de la synthèse d'IgE qui est étroitement dépendante des interactions entre les signaux antagonistes de l'IL-4 et l'IFN γ . L'absence d'éosinophiles est cohérente avec l'absence d'expression de l'IL-5 mais n'est pas clairement expliquée.

ANOMALIES DUODÉNALES DANS L'ASTHME

Étude en scintigraphie de perméabilité intestinale

La scintigraphie de perméabilité au Cr EDTA est une méthode simple, fiable et non agressive pour étudier d'une façon globale l'intégrité du

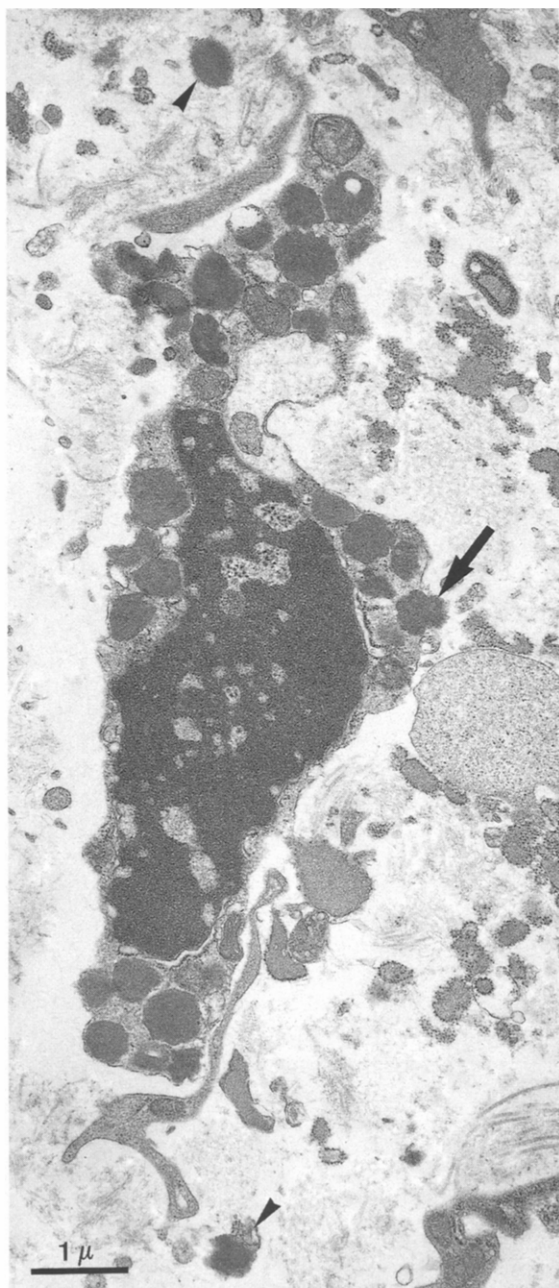


Fig. 1. – Glande salivaire accessoire chez un patient asthmatique. Mastocyte activé avec présence de granules extracellulaires. Microscopie électronique, Pr A. Janin.

tube digestif [4]. Le pourcentage de Cr EDTA recueilli dans les urines traduit le passage du marqueur à travers la barrière intestinale. Les résultats rassemblés dans la figure 2 montrent que le pourcentage de Cr EDTA recueilli dans les urines est significativement plus élevé dans l'asthme que chez les sujets témoins ou présen-

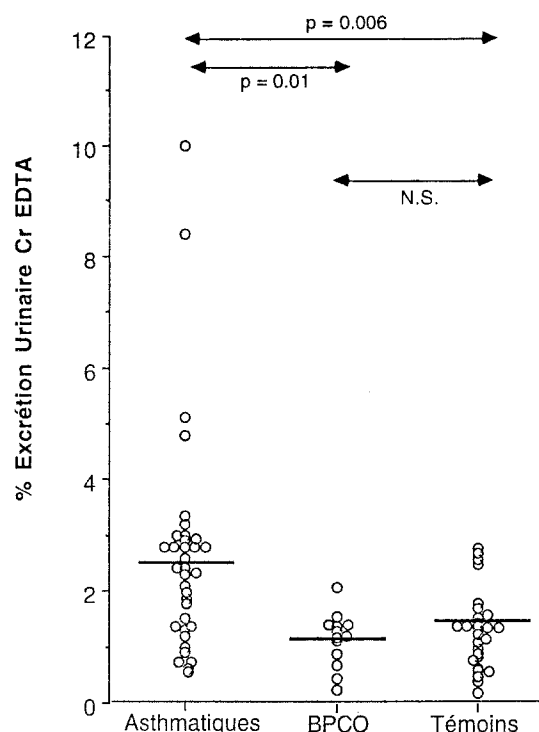


Fig. 2. – Excrétion urinaire du Cr-EDTA chez des patients asthmatiques, des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive non asthmatique et des sujets témoins.

tant une bronchopneumopathie chronique obstructive non asthmatique [1]. Il n'y a pas de différence entre sujets allergiques et non allergiques. Il n'y a pas de corrélation avec la sévérité de la maladie asthmatique ni les thérapeutiques. Les valeurs observées sont remarquablement stables dans le temps, indépendamment du statut respiratoire et des thérapeutiques, y compris la corticothérapie générale, suggérant que les anomalies observées sont indépendantes de l'évolution de l'asthme.

Étude anatomo-pathologique du duodénum

L'approche anatomique a été réalisée par biopsie de la muqueuse duodénale. Tous les patients présentaient des modifications de la muqueuse duodénale [15]. Il existe d'une part une atrophie villositaire modérée avec augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux (fig. 3), d'autre part une réaction inflammatoire de la lamina propria (fig. 4). L'inflammation observée était en tout point similaire à celle décrite au niveau bronchique [5, 6] : infiltrat lymphocytaire, éosinophile et mastocytaire. Les éosinophiles et les mastocytes exprimaient l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF, au niveau des granules intra-cytoplas-

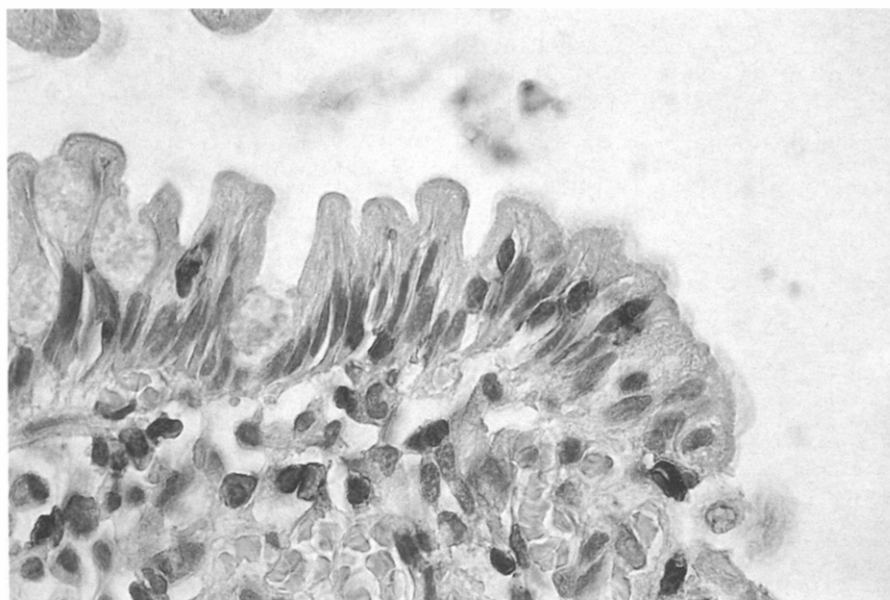


Fig. 3. – Biopsie duodénale chez un patient asthmatique. Présence de nombreux lymphocytes intraépithéliaux. (Pr A. Janin).

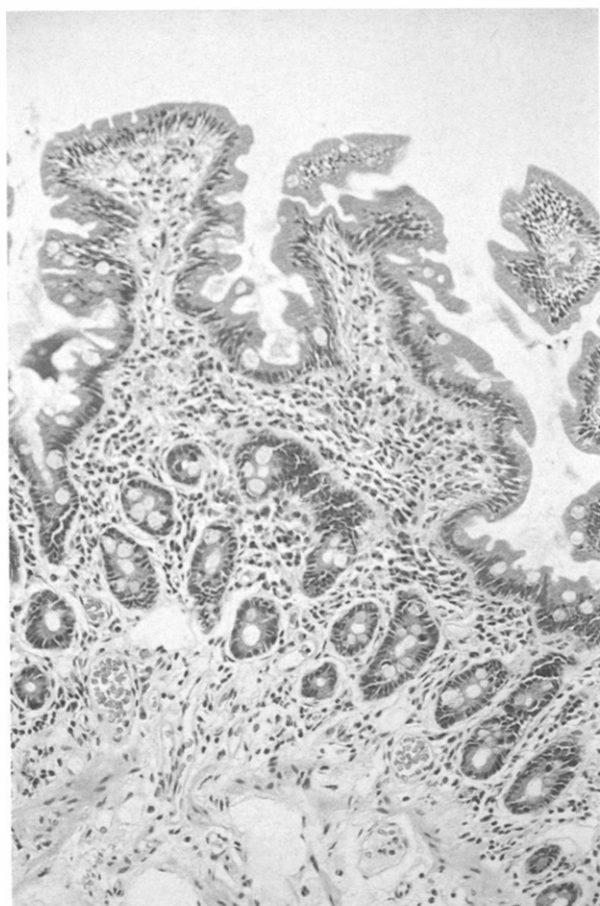


Fig. 4. – Biopsie duodénale chez un patient asthmatique. Atrophie villositaire de grade 2, infiltrat inflammatoire polymorphe de la lamina propria. (Pr A. Janin).

miques. L'analyse en PCR confirmait l'expression accrue de l'ARN messager codant pour ces cytokines. Les anomalies étaient également présentes chez les sujets atopiques non asthmatiques.

Ces faits démontrent l'implication du système immunitaire des muqueuses comme cause ou conséquence au cours de l'asthme. En effet, quand un antigène est inhalé, une grande proportion est rapidement ingérée et capable potentiellement d'induire une réaction inflammatoire « allergique » du tube digestif. Par ailleurs, il est logique d'émettre l'hypothèse que le BALT génère une réaction lymphocytaire T et B en réponse aux antigènes endoluminaux, localement mais également à distance. En conséquence, l'inflammation « allergique » du tube digestif peut résulter d'un flux des cellules lymphocytaires des bronches vers le tube digestif. Enfin on ne peut exclure l'hypothèse que ces anomalies soient au moins en partie dues à une dysfonction primaire du système immunitaire des muqueuses dans l'asthme.

L'implication du GALT dans l'asthme ouvre des voies passionnantes de recherche sur les possibilités d'induire par le GALT une tolérance aux antigènes incriminés dans le développement des manifestations asthmatiques.

Remerciements. Je tiens à remercier tous ceux qui ont participé à ces travaux et qui ont cru en ce concept, particulièrement Anne Janin, André Bernard Tonnel, Anne Tsicopoulos, Jean Frédéric Colombel, Pierre Desrumeaux, Isabelle Tillie et Catherine Lamblin.

RÉFÉRENCES

1. Benard A., Desreumeaux P., Huglo D., Hoorelbeke A., Tonnel A.B., Wallaert B. – Increased intestinal permeability in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1173-1178.
2. Bienenstock J., Johnston N., Perey D.Y.E. – Bronchial lymphoid tissue I. Morphologic characteristics. *Lab. Invest.*, 1973, 28, 686-692.
3. Bienenstock J., Johnston N., Perey D.Y.E. – Bronchial lymphoid tissue II. Functional characteristics. *Lab. Invest.*, 1973, 28, 693-698.
4. Bjarnason I., O'Morain C., Levi A.J., Peters T.J. – Absorption of ⁵¹Chromium-labelled Ethylenediaminetetraacetate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1983, 85, 318-322.
5. Djukanovic R., Roche W.R., Wilson J.W., Beasley C.R.W., Twenfyman O.P., Howarth P.H., Holgate S.T. – Mucosal inflammation in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 434-457.
6. Hamid Q., Azzawi M., Ying S., Moqbel R., Wardlaw A.J., Corrigan C.J., Bradley B., Durham S.R., Collins J.V., Jeffery P.K., Quint D.J., Kay A.B. – Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J. Clin. Invest.*, 1991, 87, 1541-1546.
7. Kraal G., Weissman I.L., Butcher E.C. – Differences in *in vivo* distribution and homing of T cell subsets to mucosal vs nonmucosal lymphoid organs. *J. Immunol.*, 1983, 130, 1097-1102.
8. Kuper C.F., Koornstra P.J., Hameleers D.M.H., Biewenga J., Spit B.J., Duijvertin A.M., Van Breda Viesman P.J.C., Sminia T. – The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunol. Today*, 1992, 13, 219-224.
9. McDermott M.R., Bienenstock J. – Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B immunoblasts into intestinal, respiratory, and genital tissues. *J. Immunol.*, 1979, 122, 1892-1898.
10. Mestecky J., McGhee J.R., Arnold R.R. – Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigen. *J. Clin. Invest.*, 1978, 61, 731-737.
11. Nair P.N.R., Schroeder H.E. – Duct-associated tissue (DALT) of minor salivary glands and mucosal immunity. *Immunology*, 1986, 57, 1761-180.
12. Ogra P.L., Lamm M.E., McGhee J.R., Mestecky J., Strober J., Bienenstock W. – Handbook of mucosal immunology. *Academic Press, Inc. San Diego*, 1994, 766 pp.
13. Rudzik R., Clancy R.L., Perey D.Y.E., Day R.P., Bienenstock J. – Repopulation with IgA-containing cells of bronchial and intestinal lamina propria after the transfer of homologous Peyer's patch and bronchial lymphocytes. *J. Immunol.*, 1975, 114, 1599-1604.
14. Tsicopoulos A., Janin A., Akoum H., Vorng H., Hamid Q., Tonnel A.B., Wallaert A. – IL-4 but not IL-5 is expressed in minor salivary glands from patients with bronchial asthma (submitted).
15. Wallaert B., Desreumeaux P., Copin M.C., Tillie I., Benard A., Colombel J.F., Gosselin B., Tonnel A.B., Janin A. – Immunoreactivity for Interleukin 3 and 5 and Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor of intestinal mucosa in bronchial asthma. *J. Exp. Med.*, 1995, 182, 1897-1904.
16. Wallaert B., Janin A., Lassalle P.H., Copin M.C., Devisme L., Gosset P.H., Gosselin B., Tonnel A.B. – Airway-like inflammation of minor salivary gland in bronchial asthma. *Am. Rev. Crit. Care Respir. Med.*, 1994, 150, 802-817.



REVUE FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Rédaction : 31, bd de Latour Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. 01.40.62.64.00. Télécopie : 01.45.55.69.20

Administration - Abonnements - Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01.45.48.42.60 – Télécopie : 01.45.44.81.55

ABONNEMENTS 1998

(8 numéros par an)

FRANCE : 950 F - Étudiant : 475 F
ÉTRANGER : 1 210 F - Étudiant : 605 F
Membres de la SFAIC : 610 F

Règlement par chèque bancaire à l'ordre de l'Expansion Scientifique Publications ou par chèque postal au C.C.P. 370-70 Paris.

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.