

## **C**irculation entéro-systémique des lymphocytes, domiciliation à la muqueuse intestinale, et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'un des traits histopathologiques importants des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, colites inclassées) est la dense infiltration de la *lamina propria* de la muqueuse – du grêle et/ou du côlon – par des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles. L'origine topographique et le mécanisme de ce recrutement local de leucocytes ne sont toujours pas connus, mais leur découverte pourrait être un pas décisif dans la physiopathologie et l'étiologie de ces affections.

La recirculation continue de lymphocytes entre le sang et différents tissus lymphoïdes de l'organisme, en particulier celui des muqueuses, est un fait bien établi [1]. Elle permet d'acquérir un répertoire complet de cellules immunes spécifiques d'antigènes, en différents points de l'organisme. La stimulation antigénique d'origine intestinale joue là, bien sûr, un rôle essentiel *via* le tissu lymphoïde associé aux muqueuses digestives [2]. Ainsi, des lymphocytes B et T arrivent-ils à maturation – une fois rencontré, dans la muqueuse intestinale, l'antigène qui leur est apparenté – dans un tissu lymphoïde organisé, comme l'est celui des plaques de Peyer et de l'appendice ; ils sont drainés, en retour, par voie lymphatique, vers la circulation systémique. Ces blastes spécifiques d'antigène quittent à nouveau le sang systémique pour se domicilier avec prédilection dans des sites muqueux : dans l'intestin, leur extravasation se fait dans la *lamina propria*, probablement dans la zone entourant les cryptes [3]. Un fait passionnant, dégagé au cours de ces dernières années, est le rôle joué,

dans cette migration de lymphocytes, par leur adhérence, apparemment spécifique d'organe, aux veinules à large endothélium (veinules post-capillaires situées autour des follicules lymphoïdes et morphologiquement caractéristiques par l'aspect cuboïdal de leurs cellules endothéliales). Pour cette adhérence, interviennent des systèmes de reconnaissance fonctionnelle entre lymphocytes et endothélium, au sein du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, mais aussi dans les ganglions périphériques, la synoviale et la peau. Elle repose sur des récepteurs d'adhérence situés à la surface des lymphocytes, et sur des ligands (ou contre-récepteurs) situés sur les cellules endothéliales [4]. Nombre de ces récepteurs ont été identifiés. Côté lymphocytes, les intégrines sont des molécules hétérodimériques d'adhérence, dirigeant ces cellules vers des sites définis ; la molécule CD44 inclut, parmi ses nombreuses fonctions, l'adhérence lymphocytaire aux veinules à large endothélium des muqueuses, mais aussi à celles des ganglions périphériques et des synoviales. L'antigène LFA-1 (antigène associé à la fonction lymphocytaire) est une intégrine leucocytaire sans spécificité d'organe. Parmi les sélectines (groupe de lectines fixant l'acide sialique, présentes sur les leucocytes (sélectines L), les cellules endothéliales et/ou les plaquettes (variétés E ou P)), une sélectine L (IECAM-1) est, quant à elle, médiatrice de la domiciliation lymphocytaire dans les ganglions périphériques. Côté cellules endothéliales, les ligands répondant à ces récepteurs lymphocytaires d'adhérence ont aussi été identifiés : ainsi l'intégrine  $\alpha 4/\beta 7$

se lie-t-elle à une adressine muqueuse (MAdCAM-1), l'intégrine  $\alpha 4/\beta 1$  à la molécule d'adhérence vasculaire VCAM-1, le CD44 à l'acide hyaluronique, l'intégrine LFA-1 aux molécules d'adhérence intercellulaire ICAM-1 et -2, et la L-sélectine lymphocytaire aux adressines des ganglions périphériques de type MECA-79. La sélectine E endothéliale est aussi impliquée dans des liaisons lymphocytaires.

Un récent travail [5], comparant la liaison à l'endothélium vasculaire de lymphocytes intestinaux issus de patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin à celle de lymphocytes de sujets normaux, semble promis à des développements particulièrement intéressants. Les caractéristiques de fixation des lymphocytes, isolés de la *lamina propria* de l'intestin grêle ou du côlon (15 échantillons de maladie de Crohn, 11 échantillons de rectocolite hémorragique), ont été étudiées *in vitro* sur des veinules à large endothélium issues d'intestin humain normal (plaques de Peyer, appendice) et de ganglions périphériques normaux ; l'expression des molécules d'adhérence sur les lymphocytes et les cellules endothéliales a été analysée par cytométrie de flux et immunohistochimie. Dans les conditions normales, les petits lymphocytes mûrs de la *lamina propria* intestinale, en majorité de type CD45 RO, c'est-à-dire à « mémoire », se lient aux cellules endothéliales du tissu lymphoïde digestif et des ganglions périphériques, avec une nette préférence pour l'endothélium veinulaire digestif ; en revanche, les immunoblastes normaux issus de la même *lamina propria*, qui adhèrent également bien

à l'endothélium veineux digestif, n'adhèrent pas aux veinules des ganglions périphériques. Au cours de la maladie de Crohn comme de la rectocolite hémorragique, cette sélectivité d'interaction disparaît : d'une part, les lymphocytes intestinaux mûrs se fixent davantage aux veinules des ganglions périphériques, d'autre part, et surtout, les blastes deviennent, aussi, capables de s'y fixer. Cette différence de comportement ne s'explique pas par des différences phénotypiques, notamment dans la nature des récepteurs de domiciliation exprimés par les cellules muqueuses. Ainsi, l'expression de CD44, VLA-4 (antigène très tardif d'activation), LFA-1 ou ICAM-1 était-elle similaire sur les lymphocytes d'intestin normal et sur ceux d'intestin inflammatoire ; en revanche, 90 % des immunoblastes d'intestin inflammatoire n'exprimaient pas la sélectine L, ce qui n'empêchait pas leur adhérence « paradoxale » à l'endothélium veineux des ganglions périphériques, adhérence directement liée aux antigènes endothéliaux, spécifiques de ces ganglions (adressines de type PNAd). Une expression aberrante de PNAd, aberrante parce que non vue jusque-là dans une muqueuse normale, a été observée sur les veinules de la *lamina propria* intestinale des maladies inflammatoires : fait important, elle y était bien médiatrice d'adhérence vasculaire locale de lymphocytes mûrs et d'immunoblastes, comme le suggère l'inhibition quasi sélective de celle-ci par l'anticorps monoclonal anti-PNAd : MECA-79. Finalement, les lymphocytes de *lamina propria* inflammatoire ne semblent pas utiliser, comme le font ceux d'une muqueuse intestinale normale, la sélectine L comme contre-récepteur des PNAd.

Ce travail [5] suggère que des lymphocytes mûrs ou des immunoblastes, tels que ceux des ganglions périphériques, ne migrant pas, dans les conditions physiologiques, dans le tissu lymphoïde des muqueuses, peuvent avoir accès à celui-ci en cas de maladie inflammatoire de l'intestin et se domicilier dans la *lamina propria*, probablement grâce à l'expression locale aberrante de PNAd.

Cette hypothèse pourrait expliquer l'augmentation importante, dans la muqueuse d'entéropathie inflammatoire, du nombre de plasmocytes à IgG [2, 6], population cellulaire typique des ganglions périphériques ; elle rejoint l'observation par laquelle des immunoblastes de ganglions périphériques de souris ne se domicilent pas dans un intestin non inflammatoire, mais migrent très bien dans un intestin infesté par un parasite, telle la trichine [7]. Il est à souligner que ce travail [5] a surtout exploré la liaison des lymphocytes aux endothéliums veineux larges de plaques de Peyer ou d'appendices normaux. L'adhérence lymphocytaire aux endothéliums veineux plats, tels qu'ils existent dans la *lamina propria* de l'intestin normal, est techniquement très difficile à mesurer, alors que cette mesure est plus facile en muqueuse inflammatoire du fait de l'épaississement de la paroi des veinules et de leur plus grand nombre. Des similitudes phénotypiques et fonctionnelles semblent effectivement exister entre l'endothélium plat des veinules de la *lamina propria* et l'endothélium large de celles des plaques de Peyer : ces deux types de veinules portent chez la souris la même adressine MAdCAM-1. Bien que le travail de Salmi *et al.* [5] suggère que des immunoblastes périphériques peuvent pénétrer *in vivo* les veinules de la *lamina propria* inflammatoire en utilisant les mêmes molécules d'adhérence que pour la fixation lymphocytaire observée *in vitro* sur les veinules des plaques de Peyer, on ne sait pas encore clairement si existent ou non des récepteurs lymphocytaires propres à chacun de ces types d'endothéliums veineux. Ces travaux pourraient, enfin, permettre de comprendre le rôle des interactions leucocyte/cellule endothéliale dans le développement des lésions muqueuses au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, même si aucune différence évidente de résultats n'est apparue – ce qui est décevant – entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. En conséquence, il est concevable que le blocage de ces interactions, par des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de l'adhérence d'origine glucidique ou peptidique (*m/s n° 11, vol. 9,*

*p. 1270*), puisse interférer avec la circulation des lymphocytes vers et à partir de l'intestin inflammatoire, et donc inaugurer un nouvel espoir thérapeutique ■

### Claude Matuchansky

Service de gastro-entérologie et INSERM U. 290, hôpital Saint-Lazare, 107 bis, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75010 Paris, France.

### RÉFÉRENCES

1. Picker L, Butcher EC. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Annu Rev Immunol* 1992 ; 10 : 561-91.
2. MacDermott RP, Lichtenstein GR, Izutani R, Muraki T. Anomalies du système immunitaire de la muqueuse au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 853-9.
3. Brandzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, Scott H, Sollid LM. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa : humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 1562-84.
4. Scoazec J, Lesèche G. Immunologie des cellules endothéliales et rejet de greffe. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1094-1201.
5. Salmi M, Granfors K, MacDermott R, Jalkanen S. Aberrant binding of lamina propria lymphocytes to vascular endothelium in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 596-605.
6. MacDermott RP, Stenson WF. Alterations of the immune system in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Adv Immunol* 1988 ; 42 : 285-328.
7. Rose ML, Parrot DMV, Bruce RG. Migration of lymphoblasts to the small intestine. II. Divergent migration of mesenteric and peripheral immunoblasts to sites of inflammation in the mouse. *Cell Immunol* 1976 ; 27 : 36-46.

### TIRÉS A PART

C. Matuchansky.