

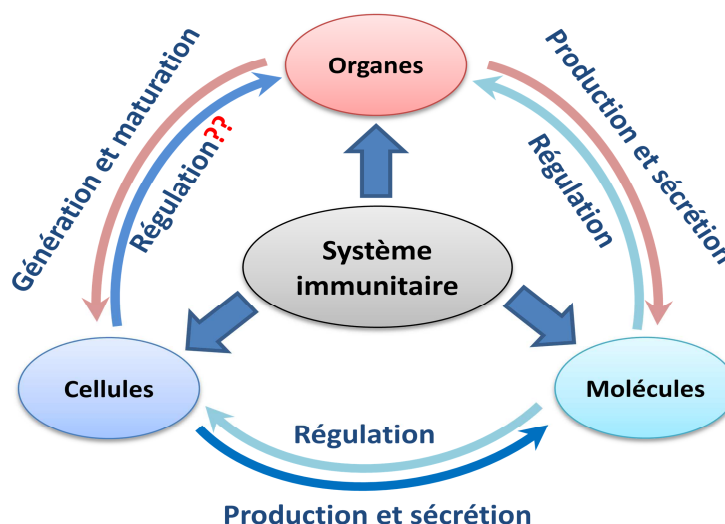
Chapitre I

Généralités sur les réponses immunitaires

2. Organes Lymphoïdes

I.2.1. Introduction

Le système immunitaire est constitué de l'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections, et assurer la protection de l'intégrité de l'organisme. Les organes du système immunitaire sont composés des tissus lymphoïdes qui se chargent de la génération, la maturation, l'éducation immunitaire, et l'hébergement jusqu'à l'activation des cellules immunitaires. Les organes et les effecteurs cellulaires et moléculaires du système immunitaire coopèrent et interagissent, par différents mécanismes, pour délivrer une réponse immunitaire performante et efficace afin d'assurer une meilleure protection de l'organisme contre les différents agents pathogènes et les différentes maladies.



Composants du système immunitaire et leurs interactions

I.2.2. Les Organes Lymphoïdes

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes dévolus à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le foie fœtal est le premier organe de différenciation des cellules immunitaires, relayé à la naissance par la moelle osseuse. Les organes lymphoïdes sont placés de façon stratégique afin de protéger les différentes zones du corps d'une infection potentielle. Les cellules souches lymphoïdes entament leur maturation en lymphocytes B ou T au sein des organes lymphoïdes primaires (ou centraux) où ils acquièrent, entre autres, un récepteur propre à chaque cellule : c'est la constitution des répertoires T et B. Les organes lymphoïdes secondaires (ou périphériques) sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu des coopérations cellulaires aboutissant à la réponse immunitaire adaptative, c'est-à-dire la présentation et la reconnaissance des antigènes, l'activation, l'expansion clonale et la différenciation des lymphocytes en cellules effectrices. Ces cellules compétentes recirculent entre ces différents tissus en utilisant les circulations sanguine et lymphatique. Au cours de ces migrations, elles interagissent les unes avec les autres afin d'organiser des réponses immunes coordonnées ayant pour but d'éliminer les pathogènes ou de minimiser les dommages qu'ils peuvent induire.

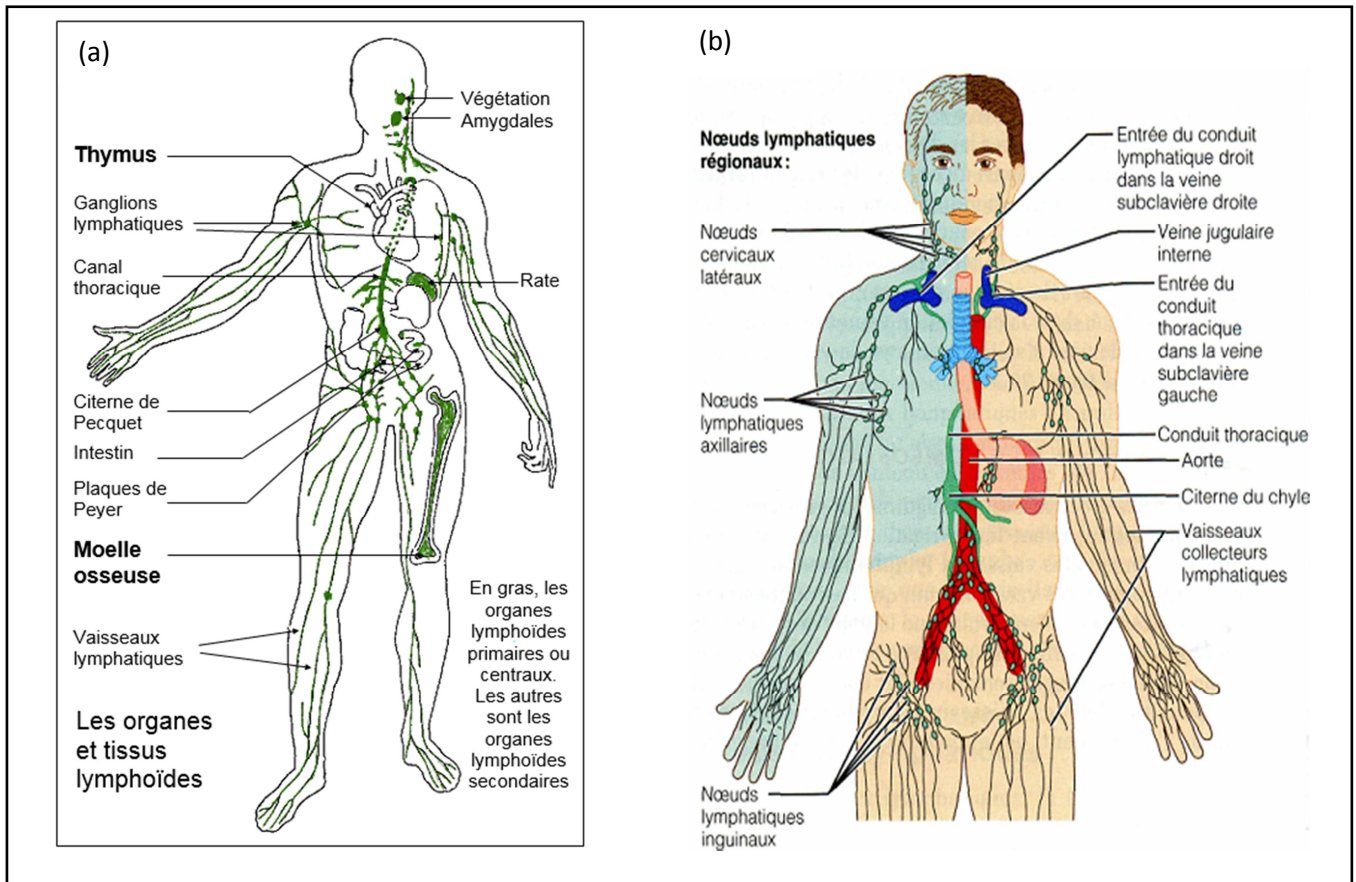


Planche 01. (a) Organes et tissus lymphoïdes. (b) Le système lymphatique. (adaptée à partir de Dolisi, 2001)

I.2.2.1. Les Organes Lymphoïdes Primaires (centraux)

Les Organes Lymphoïdes Primaires (ou centraux) ont pour rôle essentiel la génération, la prolifération et la maturation primaire (indépendante d'antigène) des cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T et B. Ils aboutissent à la formation d'effecteurs cellulaires immunocompétents mais naïfs (qui n'ont jamais été en contact avec un Ag du non-soi). Les organes lymphoïdes primaires sont représentés par la moelle osseuse et le thymus chez tous les vertébrés, la bourse de Fabricius chez les oiseaux. Ces organes centraux présentent certaines caractéristiques importantes :

- Ils apparaissent tôt dans la vie embryonnaire avant les organes lymphoïdes secondaires, mais ils subissent une involution (diminution du tissu fonctionnel) avec l'âge.
- Ils sont situés en dehors des voies de pénétration et de circulation des antigènes, leur développement est donc indépendant de toutes stimulations antigéniques (maturation indépendante d'Ag)
- C'est dans les organes lymphoïdes primaires que les lymphocytes acquièrent le répertoire de reconnaissance (récepteurs de reconnaissance) pour l'antigène. Ils apprennent à distinguer les antigènes du soi tolérés des antigènes du non soi qui normalement ne le sont pas.

a. La moelle osseuse

La moelle osseuse est le lieu de génération de toutes les cellules sanguines (cellules lymphoïdes, cellules myéloïdes et cellules érythrocytaires), au cours de l'hématopoïèse, à partir d'un précurseur commun : une Cellule Souche Hématopoïétique (CSH) multipotente. Elle constitue également le lieu de maturation de toutes les cellules sanguines à l'exception des lymphocytes T. La moelle osseuse constitue donc le lieu de production et de maturation des lymphocytes B et des autres cellules lymphoïdes, mais de production uniquement des lymphocytes T.

La moelle osseuse correspond au tissu présent dans la partie centrale des os, mais seule la moelle osseuse rouge présente au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques, voute du crâne, épiphyses proximales de l'humérus et du fémur, ...), possède une activité hématopoïétique (capacité de produire cellules sanguines), contrairement à la moelle osseuse jaune constituée de cellules graisseuses (adipocytes).

En plus des cellules souches multipotentes, la moelle rouge est également constituée de cellules réticulaires stromales qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. La moelle osseuse est irriguée par des sinus veineux très perméables, permettant ainsi un passage aisé des cellules sanguines vers le sang.

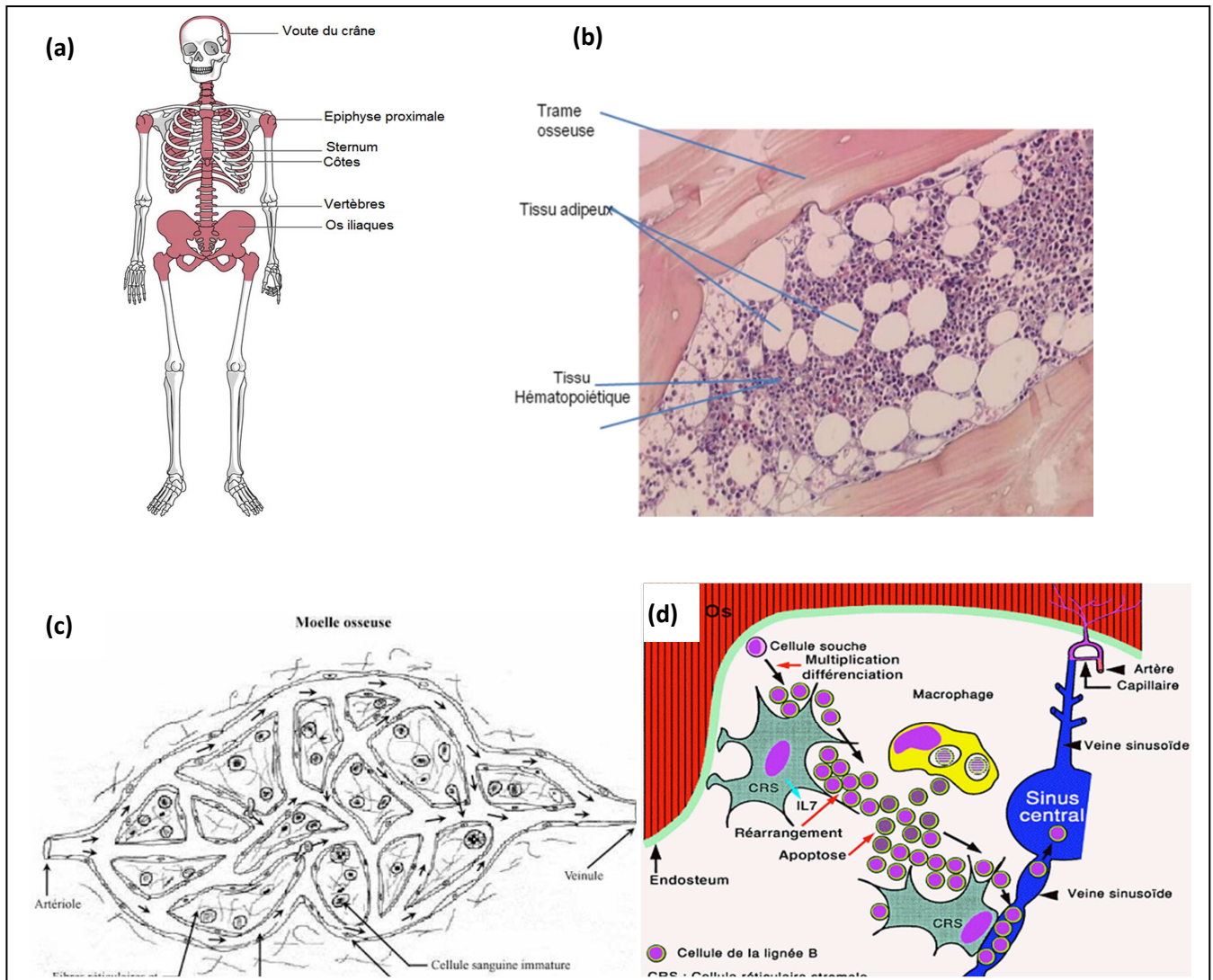


Planche 02. La moelle osseuse. (a) Les Os Hématopoïétiques chez l'adulte. (b) Coupe histologique d'une moelle rouge hématopoïétique. (c) Schéma de l'organisation histologique d'un tissu hématopoïétique de la moelle rouge. (d) Prolifération et différenciation des cellules souches hématopoïétiques (ex : LB). (adaptée de différentes sources)

b. Le Thymus

Le Thymus est un organe lympho-épithéliale situé dans la partie antéro-supérieure du médiastin (cavité thoracique), qui va croître jusqu'à la puberté puis subir une involution (diminuer) par la suite mais sans disparaître totalement. Il joue un rôle primordial dans "l'éducation immunitaire" et la différenciation des lymphocytes T en deux populations importantes pour l'immunité adaptative, les $LTCD4^+$ et les $LTCD8^+$.

Au niveau histologique, le thymus est un organe bilobé entouré d'une capsule conjonctive. Chaque lobe du thymus est constitué de lobules séparés par des travées conjonctives (ou trabécules) formées par la prolongation de la capsule. Au niveau de chaque lobule, on peut distinguer trois zones :

Le cortex : c'est la zone la plus externe au niveau de laquelle se produit la sélection positive des thymocytes. Ces derniers correspondent aux cellules lymphoïdes immatures provenant de la moelle et qui prennent cette appellation en arrivant dans le thymus et jusqu'à ce qu'elles en sortent. On y trouve également des cellules épithéliales, et quelques macrophages. Les cellules épithéliales, dites cellules nourricières du thymus, sont des cellules étoilées avec de longs prolongements cytoplasmiques, et qui forment la trame dans laquelle va se loger les thymocytes. Elles participent à la maturation et à la sélection positive des LT. Elles sont responsables également de la sécrétion des facteurs nécessaires à la maturation des thymocytes :

- **Thymuline** permet aux lymphocytes immatures d'exprimer leur récepteur de surface
- **Facteur humoral thymique** agit sur la prolifération des lymphocytes T CD8
- **Thymopoïétine** favorise la différenciation des lymphocytes T

La jonction cortico-médullaire : c'est la zones reliant le cortex à la médulla, elle est le lieu d'entrée des progéniteurs qui viennent de la moelle et de sortie des cellules matures du thymus.

La médulla : elle donne l'impression d'être lobulée, et chacun de ces lobules est centré par un corpuscule de Hassal qui est une différenciation kératinisante des cellules épithéliales. Le corps de Hassal produit la lymphopoïétine. La médulla est la zone la plus interne au niveau de laquelle se produisent l'accumulation des cellules matures et la sélection négative des LT. On y trouve des thymocytes, des macrophages et des cellules dendritiques. Ces dernières jouent un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

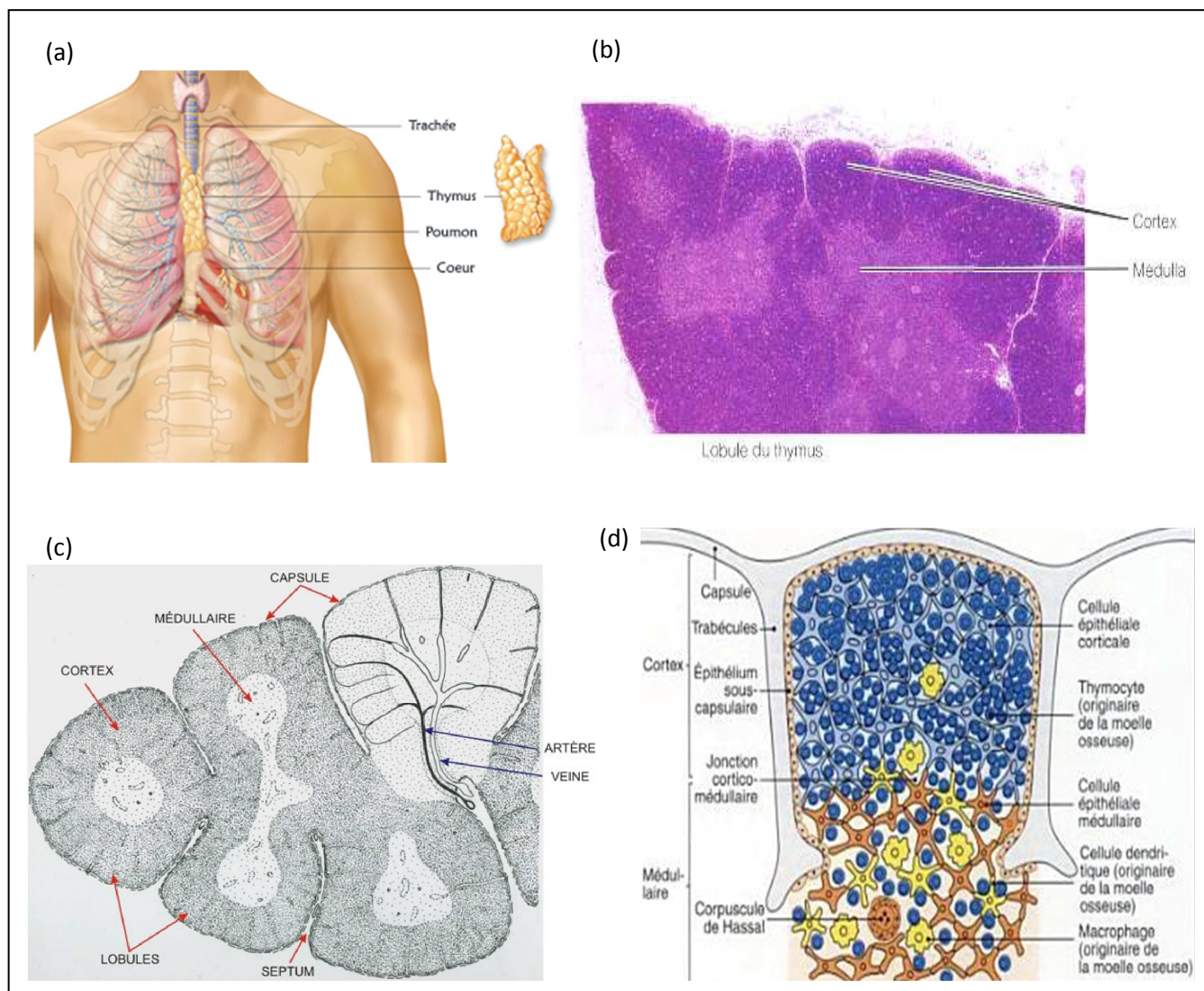


Planche 03. Le Thymus. (a) Localisation anatomique du thymus. (b) Coupe histologique d'un lobule thymique. (c) Schéma de l'organisation histologiques des lobules du thymus. (d) organisation fonctionnelle d'un lobule thymique. (adaptée de différentes sources)

Le rôle du thymus est mis en évidence par les expériences de thymectomie, L'ablation du thymus avant maturation du système immunitaire, entraîne un déficit de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Par contre, si l'on procède à une greffe thymique, on restaure ce type de réponse.

En pathologie humaine, au cours du syndrome de Di George (aplasie ou hypoplasie thymique congénitale), on observe une absence de cellules T circulantes et d'immunité à médiation cellulaire, avec, comme conséquence, une augmentation de la fréquence des maladies infectieuses. Le traitement, par greffe de thymus, du nouveau-né atteint de ce syndrome restaure la compétence immunitaire.

I.2.2.2. Les Organes Lymphoïdes Secondaires (Périphériques)

Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative et la maturation finales des lymphocytes (l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoire). On distingue des organes lymphoïdes secondaires structurés (organes caractérisés), tel que les ganglions lymphatiques et la rate ; et des organes lymphoïdes non structurés (tissus et amas de cellules) représentés essentiellement par Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses ou les MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*). Ces organes périphériques présentent également certaines caractéristiques importantes :

- Ce sont des organes de structure réticulo-endothéliale qui apparaissent tardivement (après les organes centraux) au cours du développement.
- Ils n'apparaissent que si les organes lymphoïdes centraux sont présents, et n'atteignent leurs vrai développement qu'après la naissance: après stimulations antigéniques.
- Ils sont répartis dans toutes les zones par lesquelles peut pénétrer un antigène, ainsi que sur les voies de circulations des antigènes (circulation sanguine et lymphatique).
- Ils constituent le lieu de rencontre et de contact entre antigène et cellules effectrices, et représentent ainsi le siège de la Réponse immunitaire.

a. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques (ou nœuds lymphatiques) sont des organes arrondis ou réniformes, de 5 à 20mm de diamètre, disséminés au niveau de l'organisme où ils contrôlent de nombreux territoires. Les ganglions lymphatiques, d'environ 1000, sont disposés sur le trajet des voies lymphatiques et jouent un rôle important dans la filtration des antigènes apportés par la lymphe.

Le ganglion lymphatique est entouré d'une capsule fibreuse conjonctive percée de plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents qui déversent la lymphe au niveau de sinus sous-capsulaires. La capsule conjonctive envoie des cloisons incomplètes (travées conjonctives ou trabécules) délimitant des lobules. Dans les lobules, des cellules réticulaires, des fibres de réticuline formant une charpente autour des cellules lymphoïdes. Les différentes parties des lobules se distinguent les unes des autres par leur position ainsi que par leur contenu cellulaire :

Le Cortex : c'est la partie la plus externe qui contient des follicules lymphoïdes primaires et secondaires caractérisés par la présence de lymphocyte B (La zone B). Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes sombres constituées de lymphocytes B, et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accrue de ces lymphocytes. Les follicules lymphoïdes secondaires sont issus de follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres clairs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire (LB activés), ce sont "les centres Germinatifs". Cette zone (zone B) est caractérisées également par la présence d'une population spécifiques de cellules dendritiques (cellules présentatrices d'Ag) appelées cellules dendritiques folliculaires (FDC), dont le rôle est d'activer les LB des centres germinatifs. On y trouve également des macrophages, ainsi que des LB mémoires et des plasmocytes qui vont migrer vers la médulla.

Le Paracortex : caractérisé par un tissu lymphoïde diffus composé de lymphocytes T (la zone T) et de cellules dendritiques dites interdigitées qui participent à l'induction des LT. On y trouve également des veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle HEV (pour veinule à endothélium haut). C'est dans cette zone que les

lymphocytes T et B passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les lymphocytes T et les lymphocytes B.

La médulla : C'est la partie la plus interne des ganglions. Elle contient surtout des macrophages, des plasmocytes et des lymphocytes B mémoire. La médulla se termine par le Hile, au niveau duquel sort le vaisseau lymphatique efférent, par lequel la lymphe et les cellules qu'elle contient sortent des ganglions lymphatiques pour rejoindre la circulation lymphatique puis sanguine (recirculation des lymphocytes).

Ainsi, les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique.

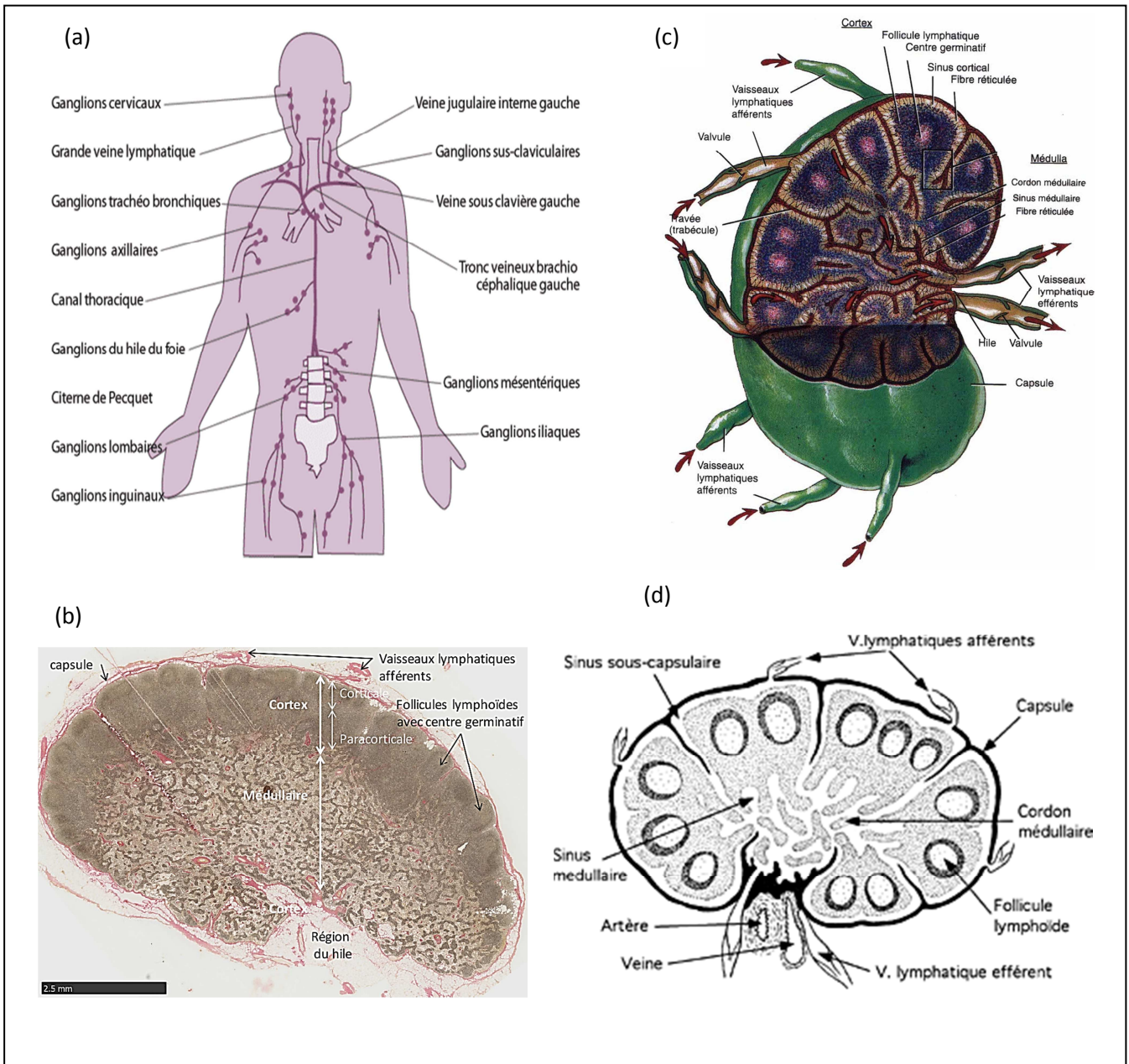


Planche 04. Le ganglion lymphatique. (a) Distributions des ganglions lymphatiques dans le corps humains. (b) Coupe histologique d'un ganglion lymphatique. (c) et (d) Schémas 3D et 2D de l'organisation histologique du ganglion lymphatique. (adaptée de différentes sources)

b. La rate

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux (100-300g chez l'adulte), situé dans l'hypochondre gauche au niveau de l'abdomen. La rate est interposée sur la circulation sanguine, elle ne possède pas de vaisseaux lymphatiques afférents et draine donc les antigènes pénétrant par voie sanguine, et joue ainsi un rôle dans l'épuration du sang (100 à 200 ml/mn).

Au niveau histologique, la rate est entourée d'une capsule fibreuse d'où partent des cloisons qui pénètrent dans l'organe et servent de support, ces cloisons soutiennent des types cellulaires variés. A l'intérieur on distingue la pulpe rouge parsemée de petites taches blanches, constituant la pulpe blanche.

La pulpe blanche : formée essentiellement de tissu lymphoïde et constituant des manchons autour des artères centrales appelée manchons périartériolaires (PALS). Ces artères centrales sont de petites ramifications de l'artère splénique. Le manchon lymphoïde est constitué en majorité de lymphocytes T (zone T), et des follicules lymphoïdes primaires et secondaires (zone B). Cette partie de la rate assure une fonction immunitaire comparable à celle que jouent les ganglions lymphatiques qui participent à la lutte contre les infections par la production de lymphocytes, d'anticorps et de phagocytes. Néanmoins, il existe une différence essentielle entre la rate et le système lymphatique général, c'est la possibilité que présente cet organe d'être en communication directe avec la circulation sanguine. Elle peut, de cette manière, induire la production d'anticorps dans l'organisme quelle que soit leur origine (substances, toxines, bactéries, cellules étrangères, etc...)

La pulpe rouge : constituée surtout des sinus veineux et des cordons spléniques, mais aussi du tissu conjonctif réticulaire (tissu permettant de remplir et de soutenir les éléments précédemment décrits). La pulpe rouge contient les érythrocytes et des macrophages en grande quantité ainsi qu'une variété de globules blancs permettant la digestion des corps étrangers.

La rate remplit deux fonctions essentielles ; développer une réponse immune dirigée contre les antigènes du sang, par reconnaissance et capture des antigènes, différenciation des cellules immunocompétentes. Eliminer les substances particulières, les globules rouges âgés ou anormaux et les plaquettes.

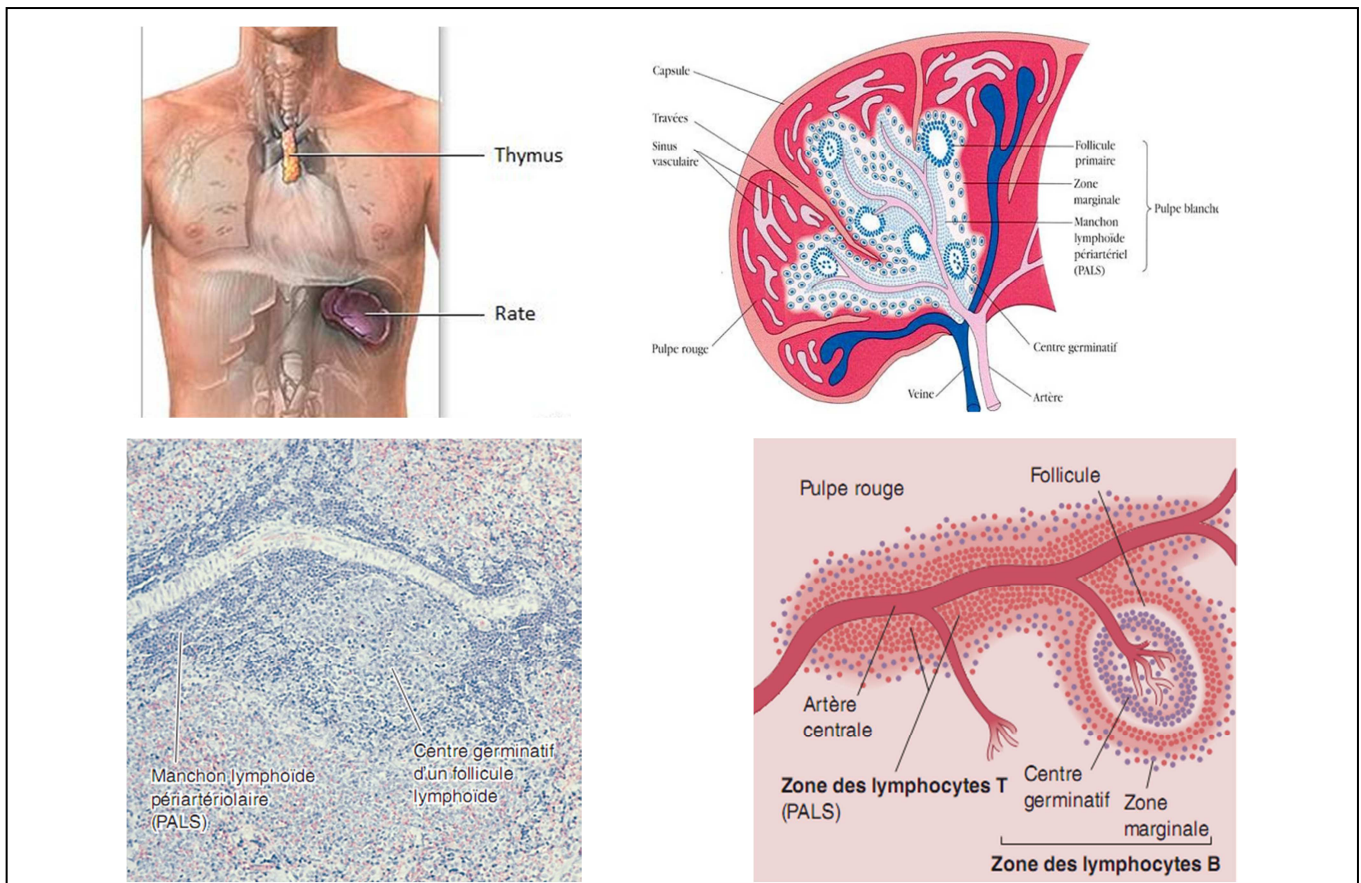


Planche 05. La rate. (a) Localisation de la rate dans le corps humains. (b) Schéma histologique de la rate. (c) et (d) Coupe histologique et Schémas de la disposition des LT et LP au niveau de la pulpe blanche. (adaptée de différentes sources)

c. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT '*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*') sont des amas lymphoïdes de structure comparable aux ganglions lymphatique, présents le long des voies aériennes et digestives. Ils comprennent ceux du tissu digestif (GALT '*gut-associated lymphoid tissues*'), du tractus respiratoire (BALT '*bronchial-associated lymphoid tissues*') et du système glandulaire (DALM '*duct-associated lymphoid tissues*'). Ils sont impliqués dans l'absorption, l'apprêtement et le transport des antigènes exogènes alimentaires ou respiratoires. Le rôle de ces tissus consiste à protéger ces voies contre les assauts répétés des corps étrangers qui y pénètrent. Il s'agit des amygdales, des plaques de Peyer...

Les amygdales (ou tonsilles) sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées cryptes. Les follicules lymphoïdes sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la présence de lymphocytes B et sont particulièrement présent au niveau des cryptes. Entre ces follicules on observe des nappes diffuses de lymphocytes T.

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présents au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. A la surface de l'intestin on observe la présence de villosités qui cessent en regard des follicules au niveau des plaques de Peyer. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules.

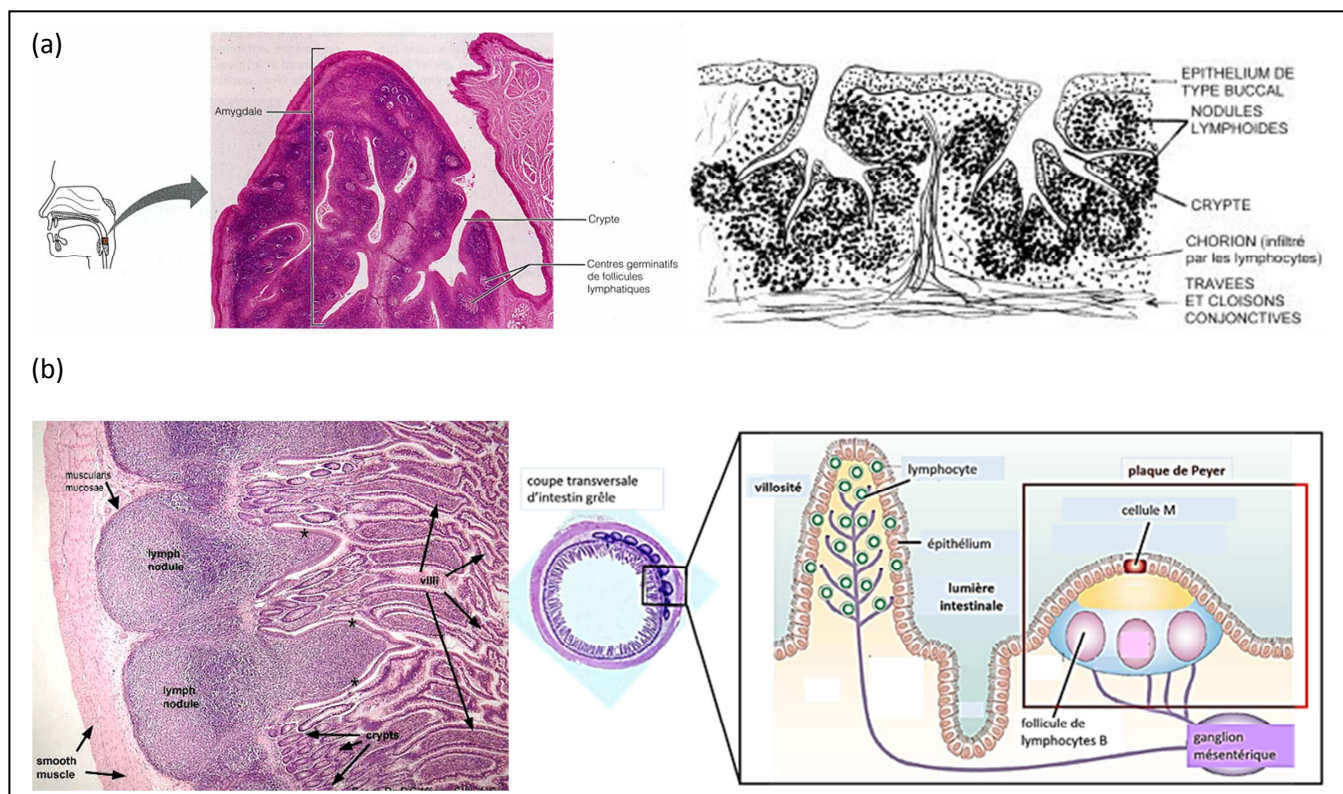


Planche 06. Exemples de Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses (MALT). (a) Les amygdales (Les tonsilles). (b) Plaques de Peyer. (adaptée de différentes sources)

I.2.2.3. La circulation lymphatique

Le système lymphatique comprend deux parties plus ou moins indépendantes ; un réseau sinueux de vaisseaux lymphatiques, et les divers organes et tissus lymphatiques (notamment les ganglions lymphatiques) disséminés à des endroits stratégiques dans l'organisme. Les vaisseaux lymphatiques rapportent dans la circulation sanguine le surplus de liquide interstitiel résultant de la filtration des capillaires. Les organes lymphatiques abritent les phagocytes et les lymphocytes, agents essentiels de la défense de l'organisme et de la résistance aux maladies (principalement aux infections bactériennes et virales).

Le système lymphatique est constitué de deux variétés de ganglions : les ganglions superficiels, (plis de l'aîne, sous les aisselles et de chaque côté du cou,...) et les ganglions profonds (au niveau du bassin, à l'entrée et à la sortie des vaisseaux dans le poumon et le long de l'aorte). La lymphe arrive au ganglion par les lymphatiques afférents et se répand dans l'espace sous capsulaire. Elle traverse la corticale puis la médullaire et sort par les lymphatiques efférents qui se réunissent entre eux pour former des vaisseaux lymphatiques confluant dans le canal thoracique. Ce dernier se jette dans la veine sous-clavière.

La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens, des tissus vers le sang en traversant les ganglions. La lymphe apporte les antigènes au ganglion (microbes, cellules anormales) où ils sont captés par les cellules présentatrices d'antigènes qui les présentent aux lymphocytes T de la zone paracorticale.

La vascularisation des follicules est particulière: l'endothélium des veinules post-capillaires est constitué de cellules turgescentes entre lesquelles les lymphocytes peuvent passer du sang vers le parenchyme ganglionnaire. Ceci permet la régulation du flux des lymphocytes qui arrivent des organes lymphoïdes centraux.

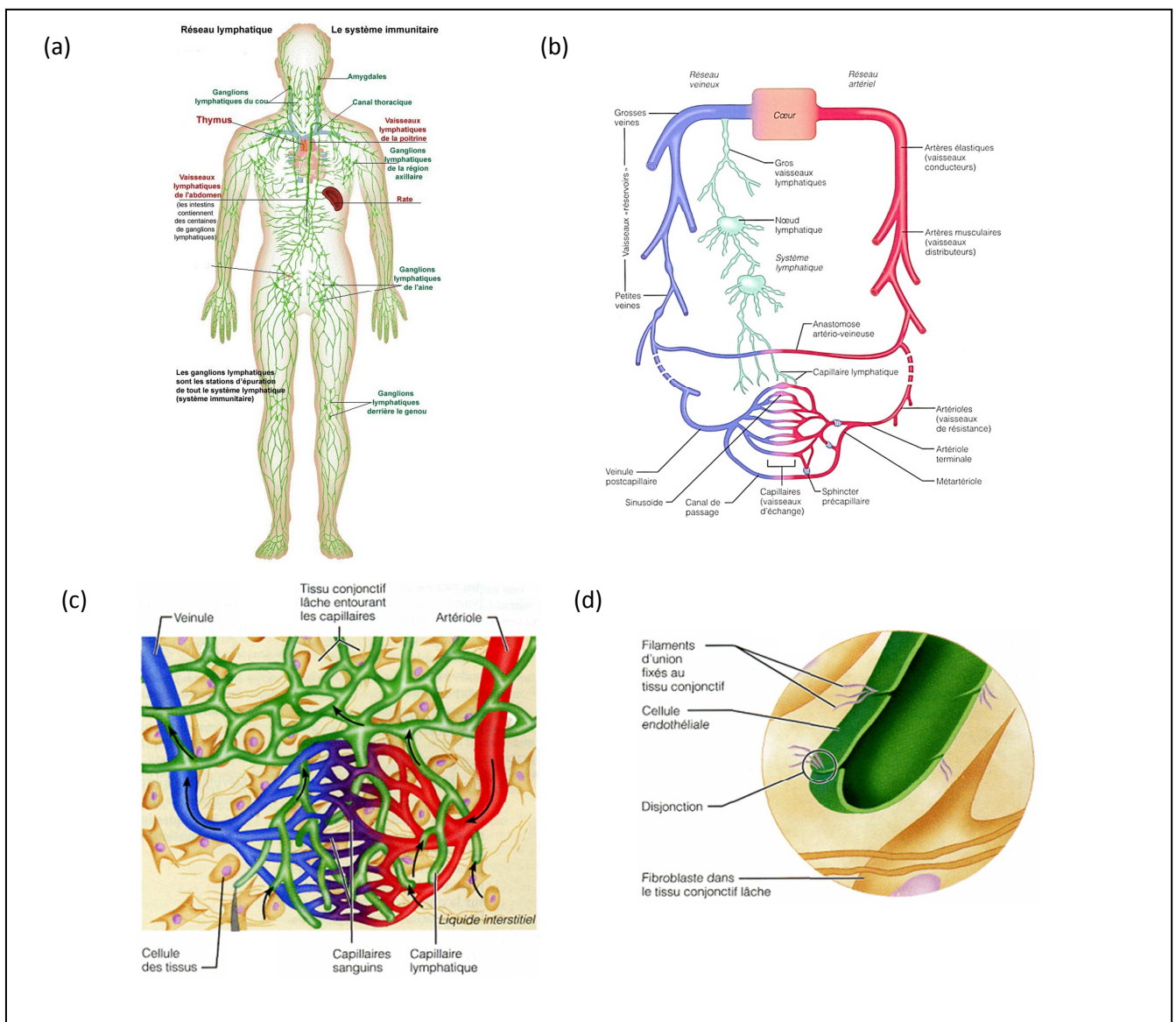


Planche 07. Circulation lymphatique et son fonctionnement. (a) Distribution du réseau lymphatique dans le corps humain. (b) Interaction de la circulation lymphatique avec la circulation sanguine. (c) Relations structurales entre un lit capillaire sanguin et les capillaires lymphatiques. Les flèches indiquent la direction dans laquelle circule le liquide. (d) terminaison lymphatique dans un tissu pour récupérer le liquide interstitiel chargé d'Ag, de déchets ou de cellules anormales. (adaptée de différentes sources)

I.2.2.4. Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Les lymphocytes recirculent constamment entre les tissus de sorte que les lymphocytes naïfs traversent les organes lymphoïdes périphériques, dans lesquels les réponses immunitaires sont déclenchées, et que les lymphocytes effecteurs migrent vers les sites d'infection, où les microbes sont éliminés. Par conséquent, les lymphocytes se trouvant à différents stades de leur développement migrent vers des sites différents où ils doivent exercer leurs fonctions. Ce processus de recirculation des lymphocytes a été décrit de façon détaillée pour les lymphocytes T. Il est particulièrement important pour les lymphocytes T, dans la mesure où les lymphocytes T effecteurs doivent localiser et éliminer les microbes dans tous les foyers infectieux. En revanche, les lymphocytes B effecteurs restent dans les organes lymphoïdes, et n'ont pas besoin de migrer dans les foyers infectieux. En effet, les lymphocytes B sécrètent des anticorps, et les anticorps pénètrent dans le sang pour trouver les microbes et les toxines microbiennes dans la circulation et les tissus éloignés. Par conséquent, nous limiterons principalement la description de la recirculation aux lymphocytes T.

En résumé, après leur sortie de la moelle osseuse ou du thymus, les lymphocytes circulent dans le sang. Puis, elles gagnent les tissus et de là les organes lymphoïdes secondaires en franchissant l'endothélium des veinules post-capillaires, puis les vaisseaux lymphatiques, le canal thoracique et enfin retournent dans le sang. La distribution territoriale et la circulation des lymphocytes est finement régulée par :

- les molécules d'adhésion (sélectines, intégrines, molécules de la superfamille des immunoglobulines) déterminant les interactions entre lymphocytes et cellules endothéliales
- les chimiokines, cytokines capables d'attirer les lymphocytes vers leurs différents sites de séjour.

La circulation lymphocytaire est modifiée lors de l'introduction d'un antigène dans l'organisme. Ceci sous l'effet de certaines cytokines sur les cellules endothéliales et de l'induction de chimiokines, aboutissant à l'afflux de lymphocytes vers le site inflammatoire et vers les organes lymphoïdes secondaires les drainant. Les codes de reconnaissance entre molécules d'adhésion et le jeu des liaisons des chimiokines à leurs récepteurs sont responsables d'une certaine spécificité de distribution territoriale et de circulation des lymphocytes.

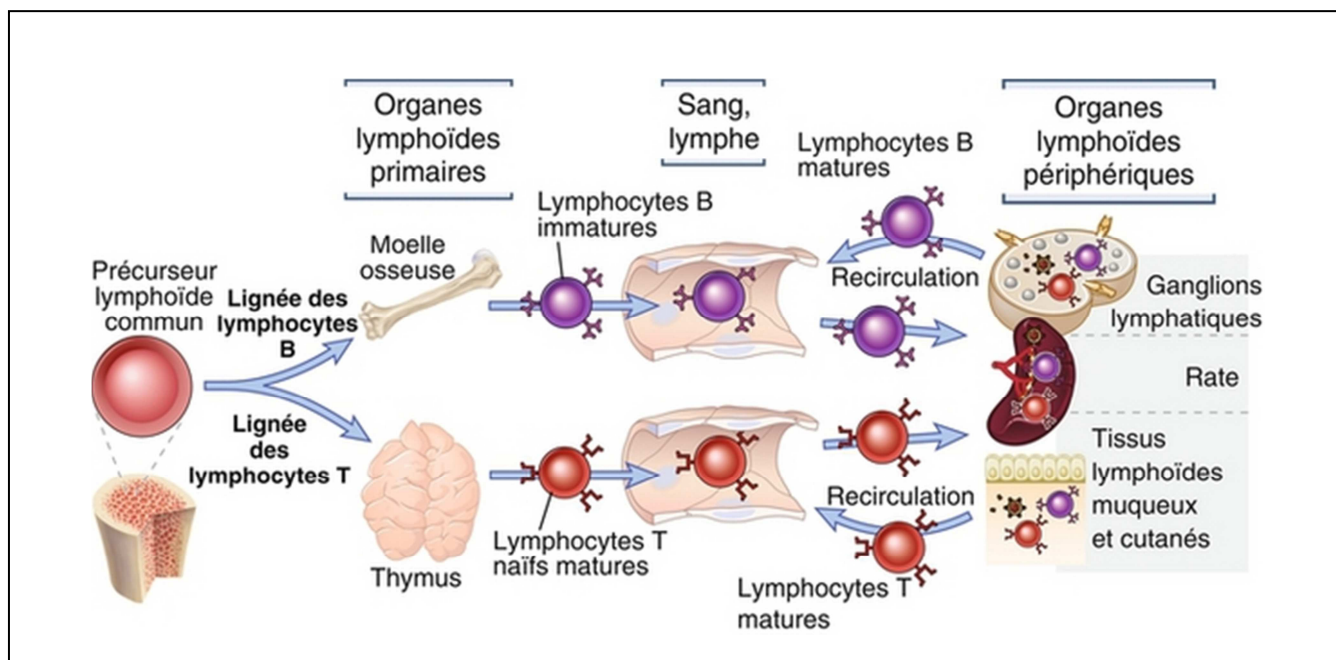


Planche 08. Circulation et recirculation des lymphocytes. Les lymphocytes naïfs quittent les organes lymphoïdes primaires via la circulation sanguine, puis migrent du sang vers les organes lymphoïdes périphériques, où ils sont activés par les antigènes. Les lymphocytes activés sortent regagnent la circulation sanguine (recirculation) et migrent de préférence vers les tissus périphériques dans les foyers infectieux et inflammatoires.