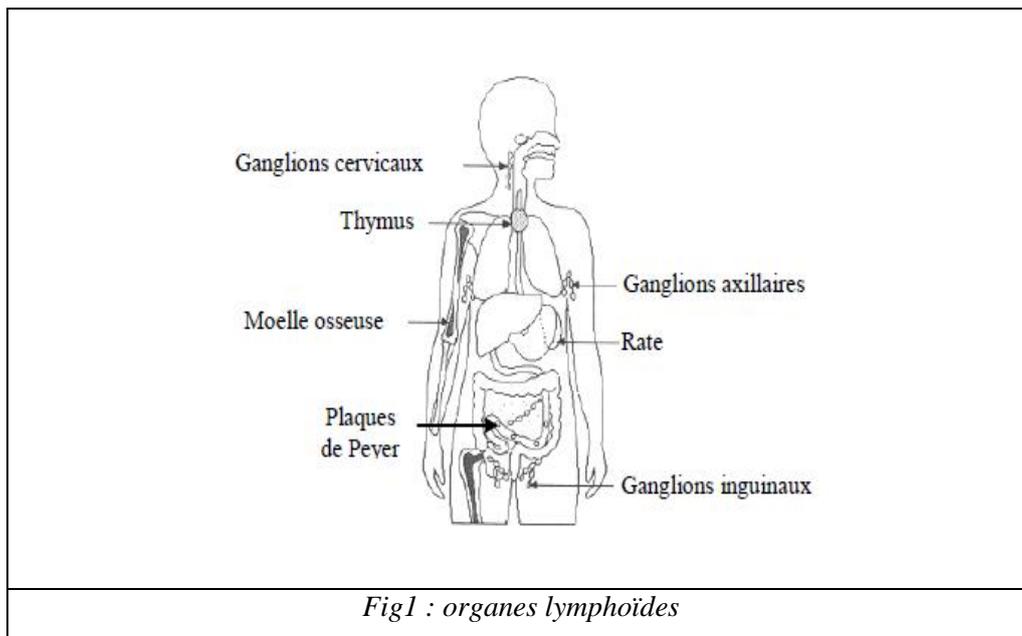


Chapitre2 : Ontogenèse du système immunitaire

I. Les organes lymphoïdes

Les organes et les tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire, ils assurent le stockage, la différenciation et la prolifération de ces cellules. Ils se distinguent en deux groupes: les organes lymphoïdes centraux et les organes lymphoïdes périphériques (fig. 1).



1. Organes lymphoïdes primaires : Ce sont des structures qui apparaissent très tôt dans l'embryogenèse. Ils comportent dès la naissance des cellules souches assurant la prolifération et la différenciation en dehors de tout contact antigénique.

2.1.La moelle osseuse : C'est le premier des organes de l'immunité, le lieu de naissance et de prolifération de tous les éléments figurés du sang. Elle est constituée de :

- Un tissu conjonctif comprenant, des cellules adipeuses, des branches minces de tissus osseux, des fibres de collagènes et des cellules dendritiques.
- Des cellules souches pluripotentes donnant naissance à toutes les cellules du sang.

Le rôle de la MO est la synthèse de toutes les cellules sanguines et il est le lieu de la maturation des lymphocytes B.

Chapitre2 : Ontogenèse du système immunitaire

2.2.Le thymus : C'est un organe bilobé encapsulé, de couleur blanchâtre, il mesure en moyenne 5 cm de longueur, 2 cm de largeur et 1,5 d'épaisseur. chaque lobe est organisé en lobules séparés par des travées de tissu conjonctif et il est composé d'un cortex et une zone médullaire.

- Le cortex thymique : la zone extérieure contient environ 85% des thymocytes.
- La zone médullaire thymique : contient relativement peu de lymphocytes mais ils sont plus matures que ceux du cortex.
- Les cellules dendritiques : forment un réseau de cellules présentant des molécules CMH et sont impliquées dans la sélection des cellules T.

Le rôle du thymus est expliqué dans *l'expérience de Miller* : l'ablation du thymus chez des souriceaux nouveaux nés, provoque une maladie qui se manifeste par un retard de croissance, une sensibilité aux infections et une mort précoce.

2. Organes lymphoïdes secondaires : leur développement est plus tardif que celui des organes lymphoïdes primaires. Ils reçoivent des cellules différenciées (T et B) et ils sont le siège de la réponse immunitaire.

2.1.La rate : Un gros organe encapsulé en forme de haricot, avec un intérieur spongieux. Elle est située dans l'abdomen derrière l'estomac au-dessus du rein gauche. La rate est formée de deux tissus principaux :

- La pulpe rouge : comporte un réseau de tissu réticulé et des cordons spléniques bordés par des macrophages.
- La pulpe blanche : forme une gaine autour des artérioles et contient des lymphocytes T et des cellules présentatrices de l'Ag. La zone marginale contient des lymphocytes B et des CPA.

La rate est un filtre sanguin très efficace

2.2.Les ganglions lymphatiques : Sont des agrégats nodulaires de tissu lymphoïde situés le long du système lymphatique. Leurs tailles varient de 1 à 15 mm et sont reliés entre eux par des canaux lymphatiques.

Sur le plan histologique le ganglion est organisé en 3 zones :

Chapitre 2 : Ontogenèse du système immunitaire

- *Cortex* : une zone riche en lymphocytes B et cellules dendritiques.
- *Paracortex* : contient des masses de cellules T séparées par des CPA.
- *Médulla* : la zone centrale contient des lymphocytes T, B, plasmocytes et des macrophages.

Le rôle principal du ganglion est de filtrer la lymphe.

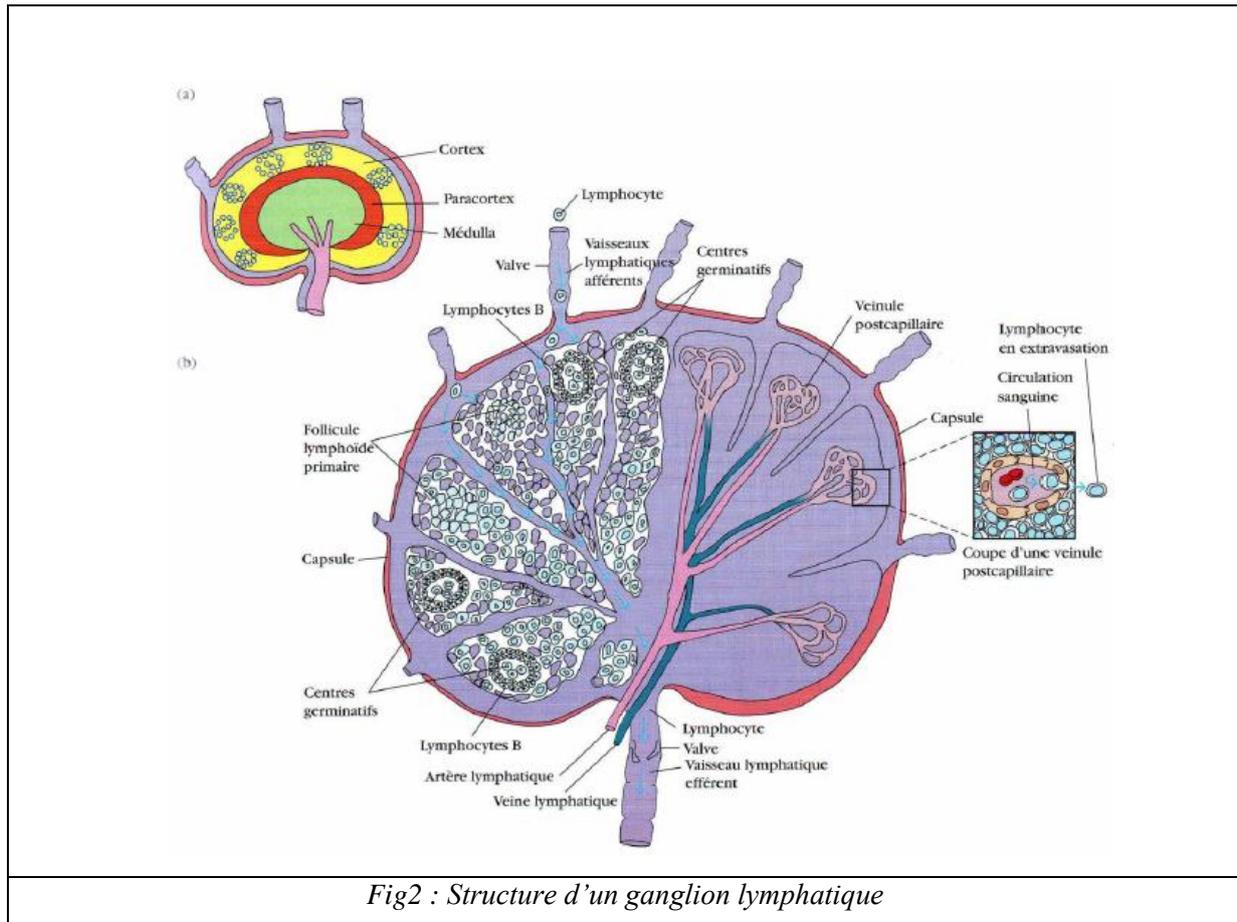


Fig2 : Structure d'un ganglion lymphatique

2.3. Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) : Les tractus respiratoires, gastro-intestinaux, uro-génitaux sont sous la surveillance immunologique d'un tissu lymphoïde constitué d'agglomérats sous épithéliaux non délimités par une capsule de tissu conjonctif. Ce tissu peut prendre la forme d'un simple amas, de lymphocytes, de plasmocytes ou de phagocytes que l'on trouve dispersés dans le poumon, la paroi intestinale. Mais aussi plus organisé et présenté sous forme de follicules bien identifiés, c'est le cas par exemple des amygdales linguales.

Chapitre2 : Ontogenèse du système immunitaire

Tissu lymphoïde associé au nez (NALT)

Tissu lymphoïde associé aux bronches (BALT).

Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT).

Tissu lymphoïde associé à la peau (SALT).

3. Recirculation des lymphocytes

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 Ag sont éliminés.

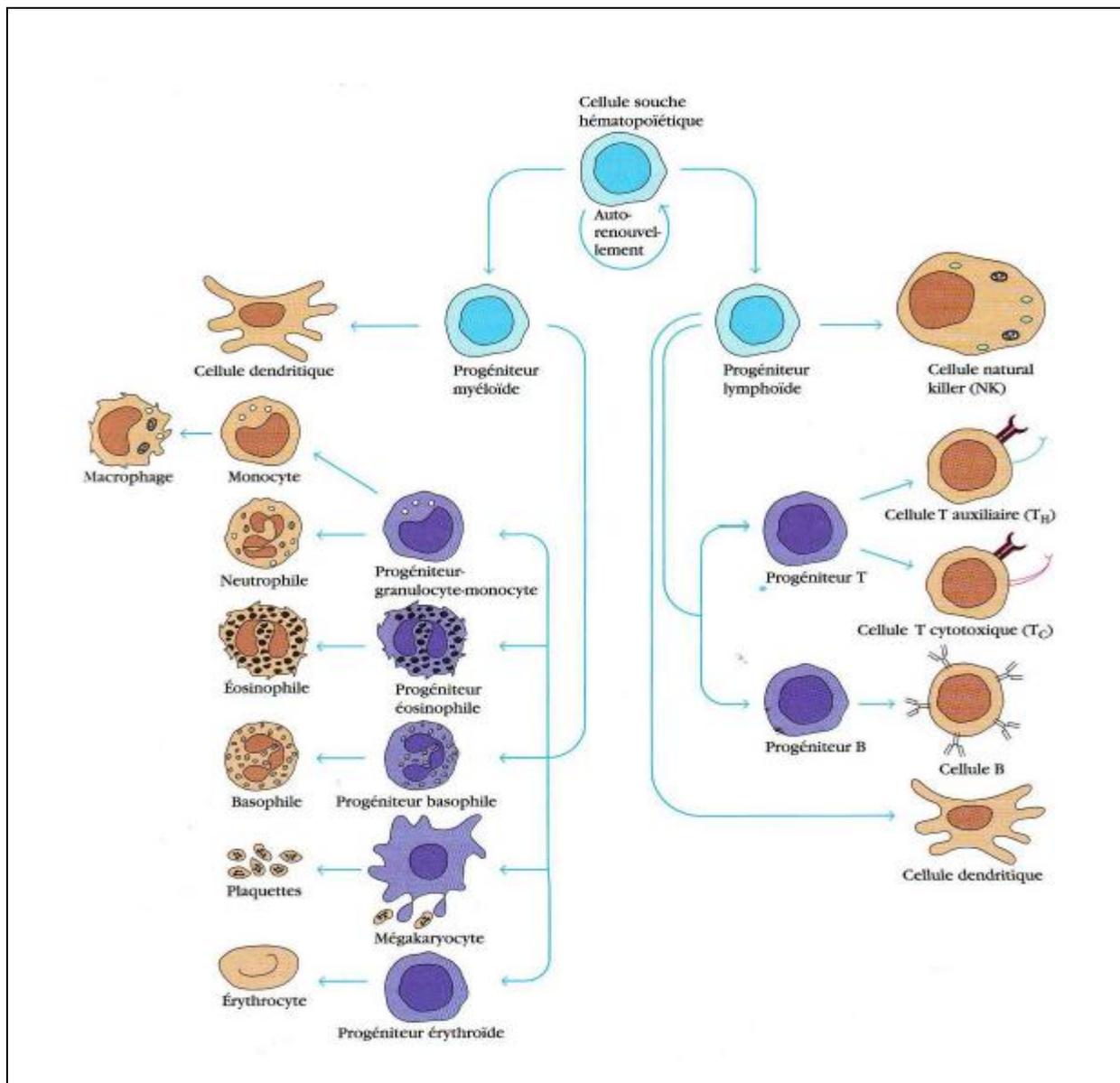
Par exemple, les lymphocytes T qui sont arrivés à maturation dans le thymus et ont gagné la circulation sanguine migrent vers les ganglions où ils peuvent trouver les Ag (parvenant de la lymphe), ces lymphocytes T naïfs entrent dans le ganglion à travers des veinules post-capillaires (HEV : high endothelial venules) exprimant des molécules d'adhésion (homing des lymphocytes).

II. Les cellules de l'immunité

Les cellules souches hématopoïétiques (introduction)

Les cellules souches sont des cellules de petite taille environ 5 μm présentant un rapport nucléocytoplasmique élevé. Ce sont des cellules pluripotentes, peu différenciées, localisées dans le foie pendant la vie fœtale et elle colonisent ensuite, la moelle osseuse où elles se divisent activement et se renouvellent continuellement.

La différenciation des lignées cellulaires à partir de la cellule souche est déterminée par le microenvironnement cellulaire et nécessite de ce fait, un contact avec les cellules stromales (les cellules épithéliales, les fibroblastes, les adipocytes,...) et l'action des facteurs de croissance ou des cytokines (fig.1).



Chapitre 2 : Ontogenèse du système immunitaire

Fig 01 : Hématopoïèse

I. Les cellules du système inné

1. **Les polynucléaires (les granulocytes)** : Cellules caractérisées par un noyau polylobé et comportent dans leur cytoplasme des granulations ayant des affinités différentes aux colorants.

- **Le Neutrophile**

- Joue un rôle crucial dans l'immunité innée, c'est une cellule phagocytaire à courte durée de vie.
- Il s'appuie sur les effecteurs microbicides et cytotoxiques contenus dans ses granules.
- 60 à 70% des leucocytes sanguins.
- Noyau multilobé et cytoplasme granuleux.
- Capacité de migrer en réponse à un signal chimiotactique (cas d'inflammation).

- **L'éosinophile**

- Cellule localisée principalement dans les tissus (Peau et muqueuses).
- Noyau bilobé.
- Environ 3% des leucocytes.
- Cellule cytotoxique dont l'activité repose sur le contenu des granulations.
- Principal agent de la lutte contre certains parasites.
- Participe aux réactions anaphylactiques.

- **Le basophile**

- Cellule avec noyau polylobé souvent masqué par une quinzaine de grosses granulations.
- Exprime des récepteurs pour les IgE.
- Rôle important dans les mécanismes de défense contre certains parasites.
- Réactions hypersensibilités de type I.

2. Les mastocytes

- Grosses granulations cytoplasmiques.
- Bref passage sanguin, distribution tissulaire.
- Fonctions: résultante de la libération du contenu de leurs granulations.
- Récepteur de haute affinité pour les IgE.
- Récepteurs pour certains produits de dégradation du complément.

Chapitre2 : Ontogenèse du système immunitaire

- Rôle dans la lutte contre certains parasites et les hypersensibilités de type I.

3. Les monocytes/ Macrophages

- Les monocytes font partie du système des phagocytes mononucléés.

- Ils quittent la moelle osseuse, puis migrent dans le sang, avant de sortir des vaisseaux par diapédèse et aller se localiser dans les divers tissus de l'organisme : - Les monocytes se transforment en macrophages après leur localisation dans les tissus.

- Selon leur localisation tissulaire les macrophages ont des appellations différentes. Exemple : Foie : cellule de kuppfer, Poumons : macrophages alvéolaires,...

Les monocytes/ macrophages constituent le système des phagocytes mononucléés autrefois appelé système réticulo-endothélial ou système réticulo-histiocytaire.

Les macrophages sont des cellules essentiellement phagocytaires, elles assurent la fonction de cellule présentatrice d'antigènes (CPA), elles sont responsables de la sécrétion de cytokines (réponse immunitaire inflammatoire et anti-tumorale).

4. Les cellules dendritiques

- Il existe des cellules dendritiques myéloïdes et des cellules dendritiques plasmacytoides.

- Les cellules dendritiques forment un réseau de cellules sentinelles (leur présence et leur localisation au niveau des différents tissus de l'organisme).

Les cellules dendritiques sont des CPA professionnelles.

5. Les cellules NK

- Cellules tueuses naturelles (Cellules de l'immunité non spécifique).

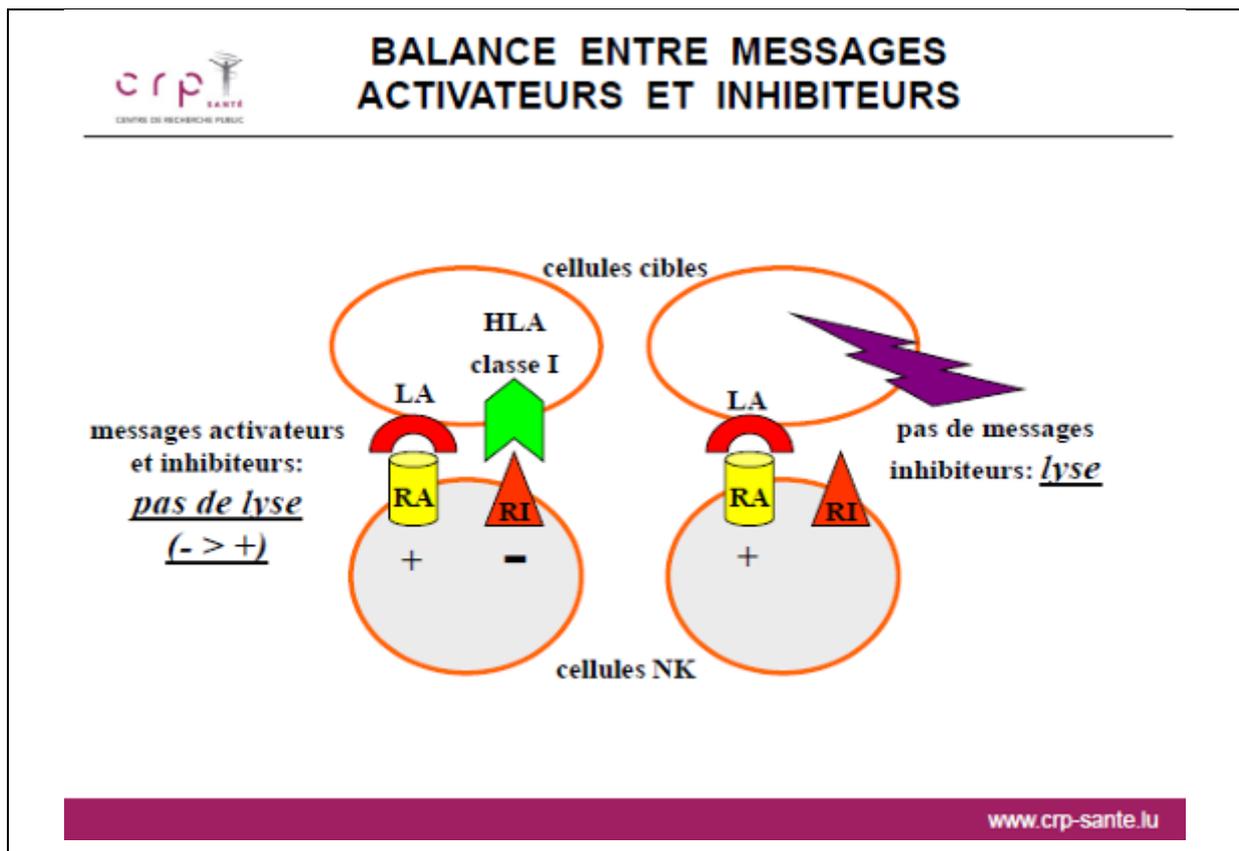
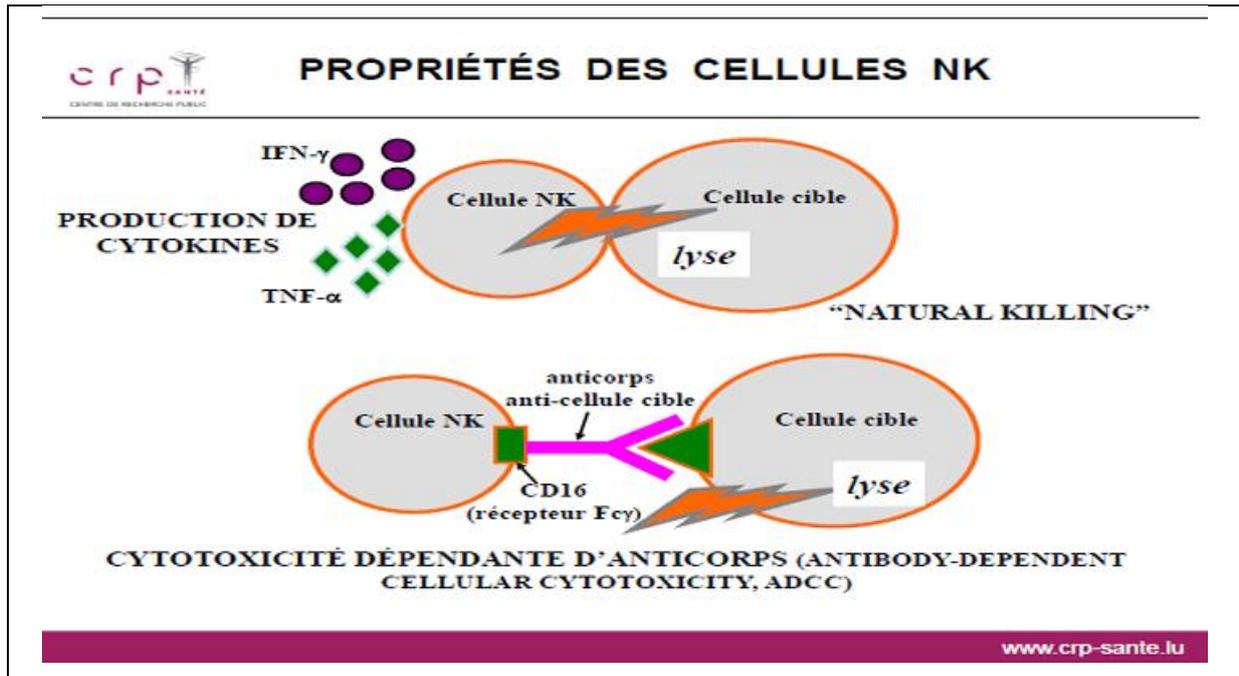
- population lymphocytaire.

- Cellule non T, non B.

- Pas de récepteur spécifique de l'antigène.

- Jouent un rôle important dans l'immunité anti-infectieuse et l'immunité anti-tumorale.

Les cellules NK possèdent des critères morphologiques qui les distinguent : Grande taille, volume cytoplasmique important, granules intra-cytoplasmiques chargés de molécules cytotoxiques dont la perforine et les granzymes.



Chapitre2 : Ontogenèse du système immunitaire

II. Les cellules de l'immunité spécifique

1. **Les lymphocytes T** : représentent 15 à 30 % des leucocytes et 70% des lymphocytes. C'est une population de cellules âgées, non renouvelées. Au repos, ce sont des petites cellules de 7 à 8 μm de diamètre, possédant une mince couche cytoplasmique au tour d'un noyau volumineux.

Ils sont impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire comprenant l'immunité cellulaire vis à-vis d'agents bactériens ou viraux, le rejet des greffes, le rejet de tumeurs et les réactions d'hypersensibilité retardée. Ils représentent l'élément clé des réponses immunitaires avec le rôle central joué par les lymphocytes T helper. Il existe deux sous-populations : Les lymphocytes T auxiliaires ayant la fonction de help ou d'aide ; Les lymphocytes T cytotoxiques impliqués dans la destruction de cellules infectées et de cellules tumorales ; Les lymphocytes T régulateurs.

Le marqueur par excellence des lymphocytes T est le récepteur pour l'antigène : TCR (T Cell Receptor) : Le TCR : Il s'agit d'un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques distinctes, ce récepteur est associé à la surface du lymphocyte T au complexe moléculaire CD3, constitué de six chaînes glycoprotéiques. La molécule CD3 joue un rôle essentiel dans la transduction des signaux d'activation. Le TCR reconnaît une partie d'antigène (peptide) associé à une molécule du CMH et présenté par une CPA.

On distingue au sein des lymphocytes T matures, deux sous-populations principales grâce à l'expression de deux molécules (CD4 ou CD8).

D'une manière schématique, on distingue :

- Les cellules CD4, dites auxiliaires ou helper, avec une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, reliée à leur capacité de produire de grandes quantités de cytokines. Il existe plusieurs sous-populations de lymphocytes T helper : TH1, TH2, TH17 Les T helper agissent par le biais des cytokines qu'ils libèrent.
- Les cellules CD8 peuvent produire également des cytokines mais en plus faible quantité. Elles sont considérées comme la sous-population incluant la grande majorité des lymphocytes T effecteurs cytotoxiques qui seront impliqués dans la lutte antivirale et antitumorale. Les T cytotoxiques comme les cellules NK agissent par contact direct avec leurs cibles en libérant le contenu de leurs granulations dans le milieu réactionnel

Chapitre 2 : Ontogenèse du système immunitaire

(granzymes, perforines...) et peuvent également délivrer un signal de mort à leurs cibles.

Maturation des lymphocytes T

- Les lymphocytes T subissent leur maturation au niveau du thymus.
- Les différentes étapes de la maturation dans le thymus sont marquées par l'apparition ou la disparition de certaines molécules de surface.
- On distingue trois grands stades de maturation des lymphocytes T :
 - **Stade I : Thymocytes triple-négatifs (ou double-négatifs):** Issus des cellules souches de la moelle osseuse, les précurseurs des cellules T n'expriment pas les récepteurs membranaires CD3, CD4 et CD8, ce sont des thymocytes triple-négatifs.
 - **Stade II : Thymocytes double positifs :** Il se caractérise par la co-expression de CD4 et CD8, ce sont les thymocytes double-positifs. Un TCR à faible densité va s'exprimer associé au complexe CD3, à la surface de ces thymocytes.
 - **Stade III : Thymocytes simple positifs :** Etape marquée par l'augmentation de l'expression du complexe récepteur T/CD3, la perte de CD4 ou CD8, ce sont les cellules dites simple positives. A ce stade les thymocytes, sont indistinguables des lymphocytes T de la périphérie.
 - **Sélection positive et sélection négative :** * Sélection positive : - L'étape de la sélection positive intervient au stade de thymocytes double-positifs. - Elle implique une interaction entre le TCR des thymocytes en cours de développement et les molécules du CMH exprimées par les cellules épithéliales thymiques. - Seuls survivent les thymocytes dont le TCR peut reconnaître des couples peptides-CMH; * Sélection négative : Il s'agit de l'élimination des thymocytes dont les récepteurs T reconnaissent avec une forte affinité les peptides du soi (cellules T auto réactives) présentés par les cellules dendritiques et les macrophages thymiques qui expriment les molécules du CMH classe I et classe II.

Les lymphocytes B : sont des cellules de 7 à 8 μm de diamètre. Elles ont la même morphologie que les lymphocytes T, leur rôle principal est de produire les anticorps (l'immunité humorale). Ils constituent environ 5 à 15% des lymphocytes du sang circulant chez l'homme.

Chapitre2 : Ontogenèse du système immunitaire

Les marqueurs des lymphocytes B : Immunoglobulines de surface (BCR: B Cell Receptor) : Récepteur spécifique de l'antigène porté par le lymphocyte B qui est capable de reconnaître l'antigène entier, sans association à une molécule du CMH et sans présentation par une CPA (Ag natif) ; molécules CMH ;...

Maturation des lymphocytes B

Les stades de différenciation peuvent être divisés en deux phases :

- *Une phase indépendante des antigènes* Qui a lieu dans la moelle osseuse. Caractérise les divers stades de la maturation:

– Cellule progéniteur **pro-B**

– Cellule précurseur **pré-B**

– Lymphocyte **B immature**

–Lymphocyte **B mature «naïf»**

- *Une phase dépendante des antigènes* Qui a lieu dans les organes périphériques. Aboutit à une population de **plasmocytes** et de **cellules B mémoires**.