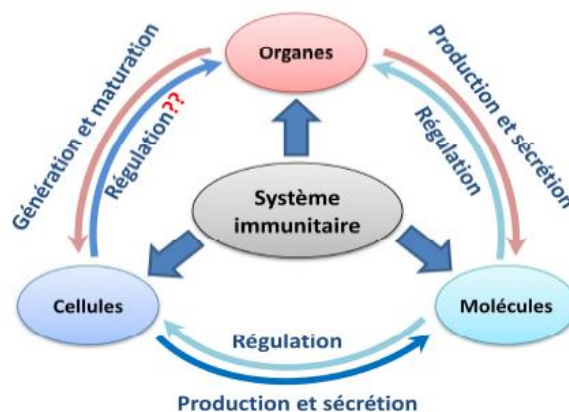


Les organes lymphoïdes

I. Introduction :

- Le système immunitaire est un ensemble d'organes, de cellules et de molécules ayant pour but la défense de notre organisme.
- **L'immunité** désignait initialement **la résistance** d'un organisme vis-à-vis d'un agent infectieux.
- Cette définition s'est ensuite élargie à l'ensemble des réactions tendant à **éliminer des substances étrangères**.
- **L'immunité**: ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de **reconnaître** et de **tolérer** ce qui lui appartient (**le soi**) et de **reconnaître** et de **rejeter** ce qui lui est étranger (**le non soi**).
- **Les substances rejetées sont donc :**
 - les substances étrangères ou les agents infectieux,
 - Les constituants du soi altérés (comme des cellules tumorales et les cellules infectées par un virus).
- Le système immunitaire met en jeu deux types d'immunité :
 - **L'immunité non spécifique**, d'action immédiate, qui fait intervenir des cellules **phagocytaires**.
 - **L'immunité spécifique**, qui se développe en quelques jours et dépend de **la reconnaissance** spécifique de la substance étrangère, prélude à **sa destruction** ; elle garde **le souvenir** de la rencontre.
- Chez les Vertébrés, l'immunité non spécifique et l'immunité spécifique sont étroitement intriquées.
- Les cellules de l'immunité sont soit isolées dans le sang ou tissus soit regroupées en organes et tissus lymphoïdes.
- Nous avons les organes lymphoïdes primaires ou centraux représentés par la moelle osseuse et le thymus et les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires représentés par la rate, les ganglions lymphatiques et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses.
- Les organes lymphoïdes centraux sont le site de production et de maturation des cellules de l'immunité.
- Les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires représentent le siège des réponses immunitaires.



Composants du système immunitaire et leurs interactions

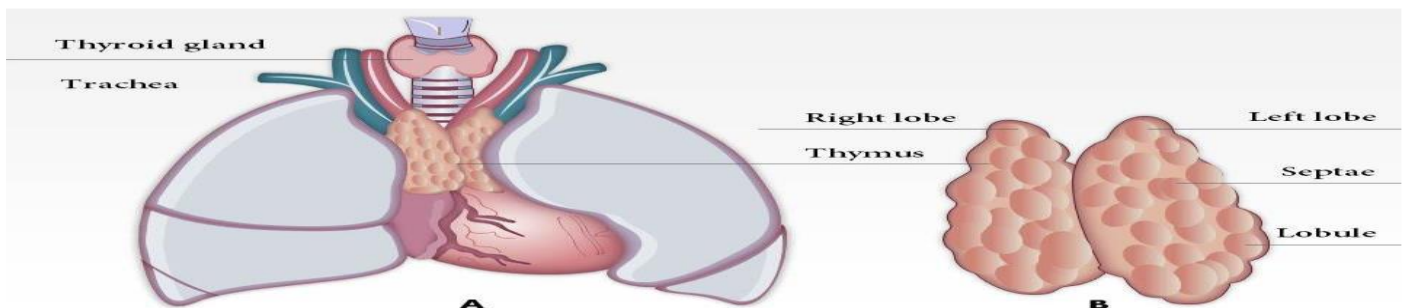
II. Les organes lymphoïdes primaires ou centraux :

- Apparaissent tôt dans la vie embryonnaire.
- Situés en dehors des voies de pénétration et de circulation des antigènes.
- Leur développement est donc indépendant des stimulations antigéniques.
- Ils sont le siège de maturation et de différenciation des lymphocytes immunocompétents.

II.A. Le Thymus :

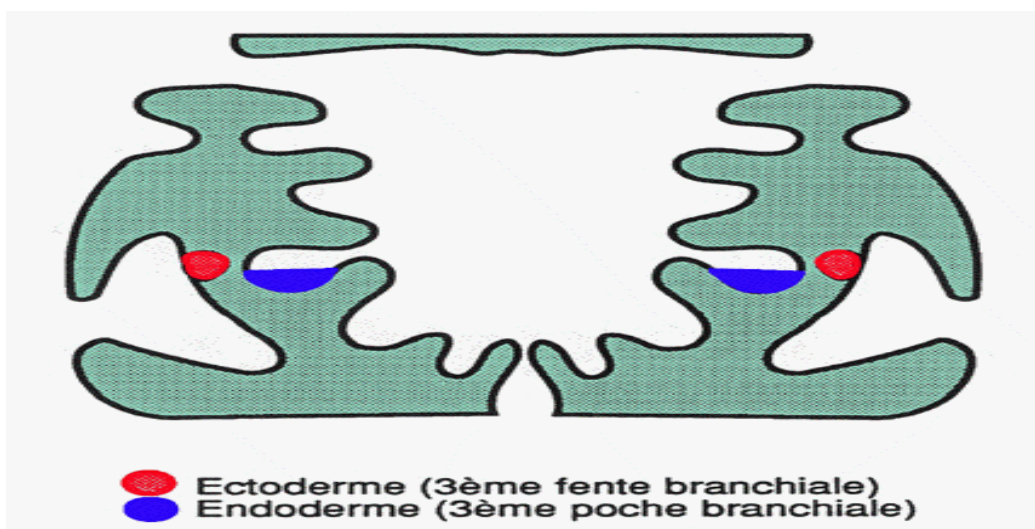
Le Thymus est un organe lymphoépithélial situé dans la partie antéro-supérieure du médiastin (cavité thoracique), en avant du cœur et des gros vaisseaux.

Il va croître jusqu'à la puberté puis subir une involution par la suite mais sans disparaître totalement.



1. Ontogénèse :

- Le thymus est issu d'une ébauche provenant des 3ème et 4ème poches pharyngées.
- Cette ébauche perd progressivement ses connexions avec le pharynx et le thymus est alors une petite masse dense de cellules épithéliales au niveau du cou (place définitive).
- Vers la 9^{ème} semaine : on aura une colonisation du thymus par des cellules hématopoïétiques.
- Vers la 16^{ème} semaine : on voit apparaître les premiers lymphocytes matures.
- Vers la 20^{ème} semaine : le thymus termine son organogénèse.



2. Structure :

Le thymus est un organe bilobé entouré d'une capsule conjonctive. Chaque lobe est constitué de lobules séparés par des travées conjonctives ou trabéculations, formées par la prolongation de la capsule.

Au niveau de chaque lobule on distingue :

a. Le cortex :

Zone la plus externe, dense et peuplée de :

- Cellules épithéliales nourricières, localisées au niveau de la région sous-capsulaire. Elles soutiennent la prolifération des thymocytes.
- Cellules épithéliales thymiques corticales (TEC corticales), qui forment un réseau et expriment des molécules du CMH de classe I et II.
- La région corticale contient la majorité des thymocytes (90 à 95 %), relativement immatures et en prolifération intense.

b. La jonction cortico-médullaire :

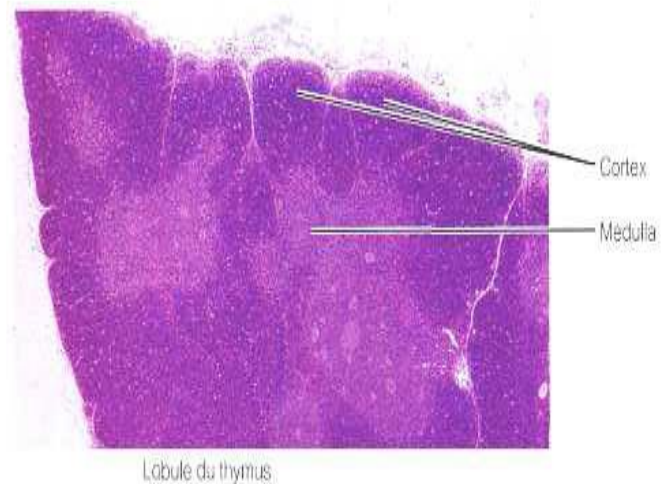
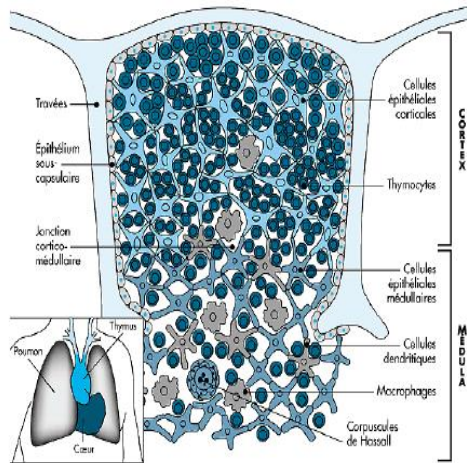
C'est la zone reliant le cortex à la médullaire, elle est le lieu d'entrée des progéniteurs qui viennent de la moelle osseuse et de sortie des cellules matures du thymus.

c. Région médullaire peuplée par:

- Les cellules épithéliales thymiques médullaires (TEC médullaires) qui exposent à leur surface une variété d'autoantigènes des tissus périphériques.
 - Les cellules dendritiques interdigitées et macrophages localisés essentiellement au niveau de la jonction cortico-médullaire.
 - Cette région contient (05 à 10 %) des thymocytes, plus matures, ce qui montre un gradient de maturation allant du cortex vers la médullaire.
- Les vaisseaux sanguins qui régulent le trafic cellulaire dans le thymus sont les veinules à endothélium élevé HEV, à la jonction cortico-médullaire des lobules thymiques.
- C'est à travers ces veinules que les progéniteurs des cellules T formés dans la moelle osseuse entrent dans le thymus et migrent vers le cortex.

c. Le thymus:

Structure:



3. Rôle du thymus :

- Au niveau du thymus on a la maturation et la différenciation des lymphocytes T.
- Les thymocytes subissent au cours de leur maturation la double sélection qui permet la tolérance au soi.

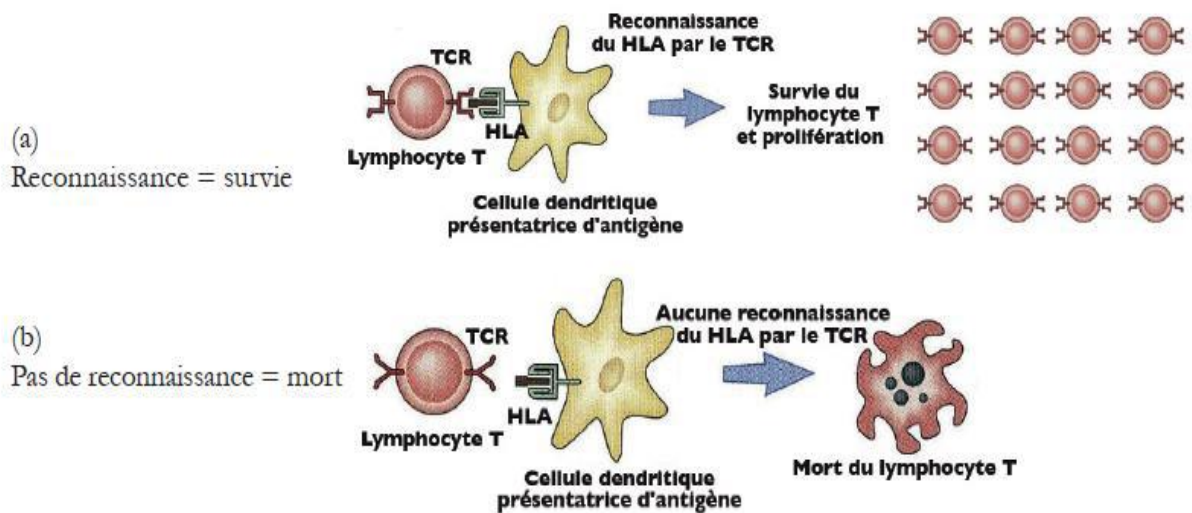
Les précurseurs des lymphocytes T qui arrivent de la moelle osseuse passent par trois stades de maturation en allant de la corticale vers la médullaire :

- **Stade des thymocytes double-négatifs** : les thymocytes à ce stade n'expriment aucun marqueur des lymphocytes T matures, ils sont donc CD3-, CD4-, CD8-.
- **Stade des thymocytes double-positifs** : les thymocytes expriment un TCR et coexpriment les molécules CD4 et CD8 et sont donc CD3+, CD4+, CD8+.
- **Stade des thymocytes simple-positifs** : à ce stade nous avons deux populations de lymphocytes T : Les lymphocytes T CD3+, CD4+, CD8- et les lymphocytes T CD3+, CD4-, CD8+.

Au cours de leur maturation les thymocytes subissent une double sélection (Positive et négative) :

- **Sélection Positive** : elle intervient au stade de thymocytes double-positifs au niveau de la corticale thymique.
 - Elle fait intervenir les cellules épithéliales exprimant les molécules du CMH de classe I et de classe II et d'autre part les thymocytes exprimant le TCR.
 - Au cours de cette étape, seuls les thymocytes dont le TCR interagit convenablement et avec une affinité intermédiaire avec le CMH survivent, les autres sont éliminés par apoptose.
 - La sélection positive permet l'élimination des lymphocytes T incapables de collaborer avec les molécules du CMH donc incapables de reconnaître le soi.

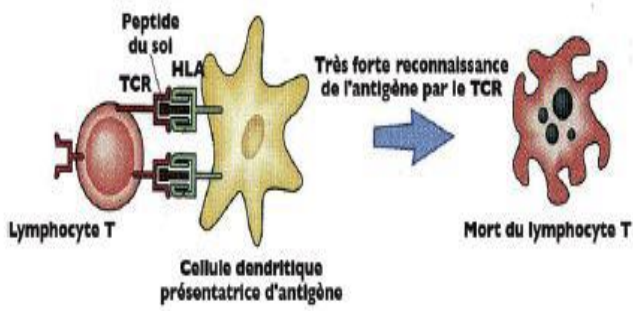
- La sélection positive est donc responsable de la création d'un répertoire de cellules T matures restreintes au CMH du soi. Cette sélection confère aux cellules T matures (CD4+ ou CD8+) la capacité de ne reconnaître que des peptides associés aux molécules du CMH du soi.
- D'autre part, les thymocytes dont la molécule CD8 interagit convenablement avec les molécules du CMH de classe I deviendront des lymphocytes T CD8+, CD4- et ceux dont la molécule CD4 interagit convenablement avec les molécules du CMH de classe II deviendront des lymphocytes T CD4+, CD8-.
- L'interaction avec les complexes CMH-peptides exprimés dans le thymus est nécessaire pour générer les cellules simple-positives CD4+ ou CD8+.



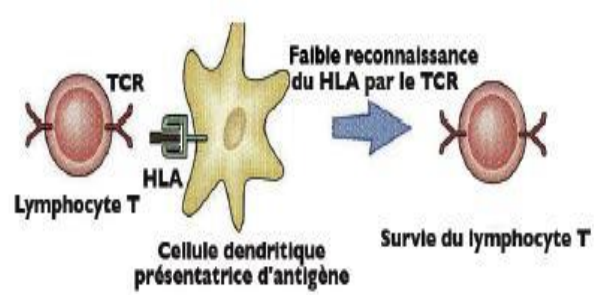
Sélection positive des lymphocytes T

- Sélection Négative :

- Elle a lieu au niveau de la médullaire thymique, elle fait intervenir les Cellules Présentatrices de l'Antigène (les cellules dendritiques et les macrophages) d'une part et les thymocytes sélectionnés d'autre part.
- Les CPA vont présenter les peptides du soi aux thymocytes simple-positifs exprimant le TCR.
- Les thymocytes ayant un récepteur qui reconnaît les antigènes du soi avec une très forte affinité seront éliminés.
- La sélection négative permet donc la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi (lymphocytes T autoréactifs dangereux pour le soi).
- Cette double sélection (sélection positive et sélection négative) est donc nécessaire pour créer des cellules T matures restreintes au CMH et autotolérantes, par contre le reste est éliminé ou inactivé.



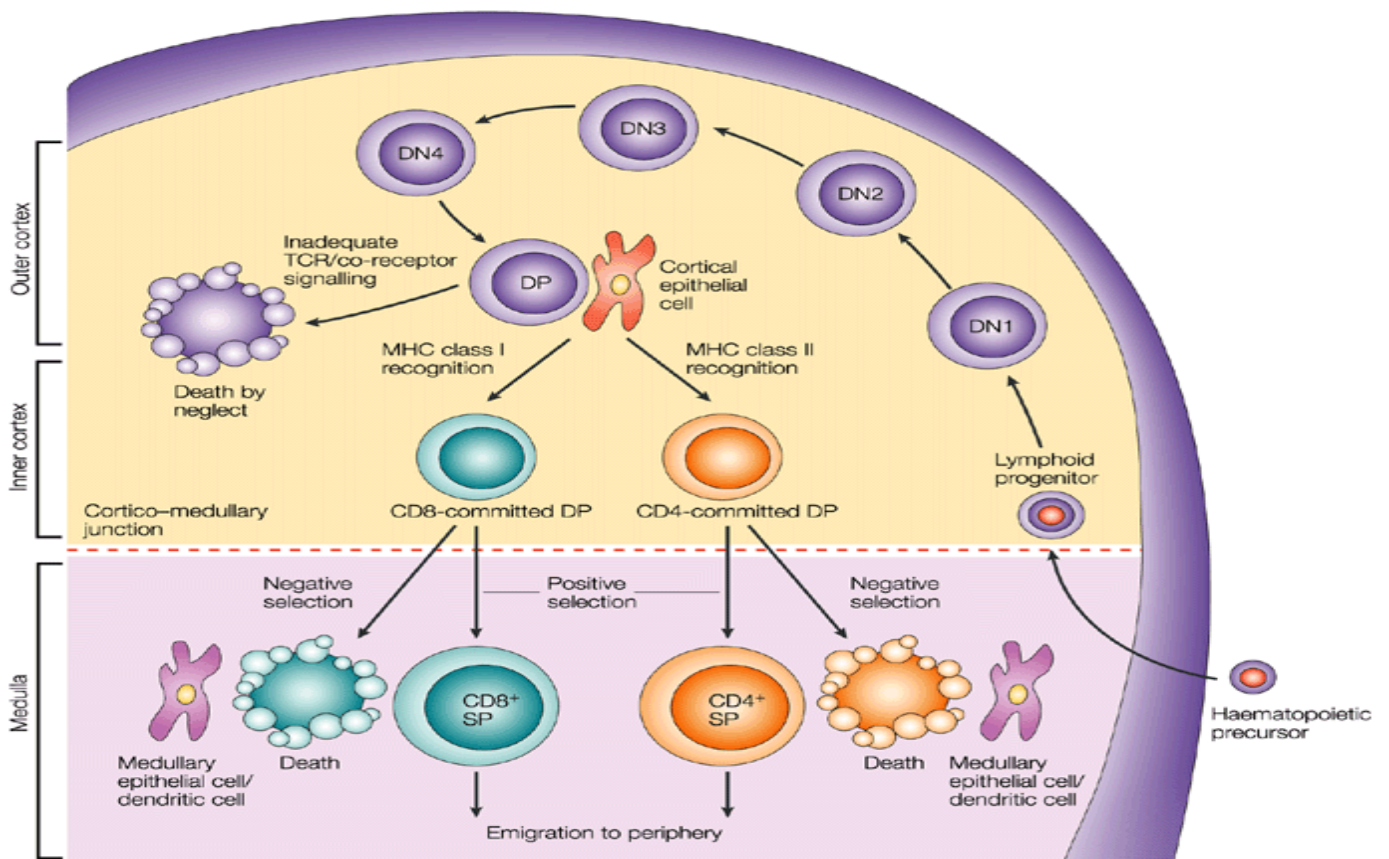
(c) Très forte reconnaissance = mort



(d) Faible reconnaissance = survie

Sélection négative des lymphocytes T. Les lymphocytes interagissant trop fortement avec la cellule présentatrice d'antigène thymique sont éliminés. D'après Figure 4.13, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).

Sélection négative



Nature Reviews | Immunology

Lymphopoïèse T

4. Involution du thymus :

- Le thymus régresse avec l'âge.
- La régression commence à la puberté mais sans disparition totale de l'organe.
- Ainsi chez le sujet âgé on trouve des îlots de parenchyme pauvre en cellules.
- La lymphopoïèse thymique diminue fortement avec l'âge mais ne tarit jamais.

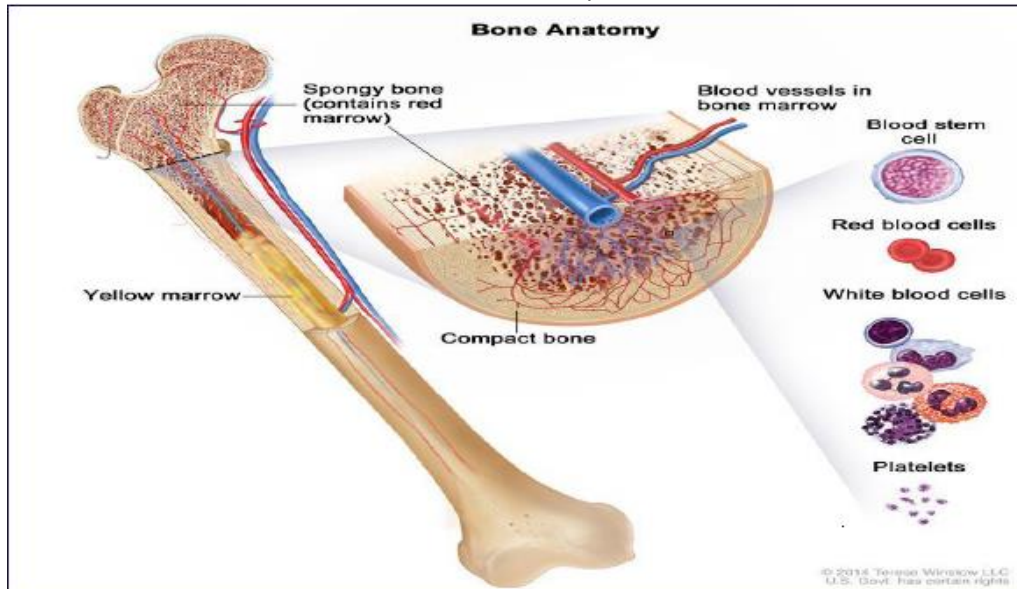
5. Rôle du thymus dans les réponses immunitaires :

L'absence congénitale du thymus (Syndrome de DI GEORGE chez l'homme) ou la thymectomie néonatale (expérimentale chez les animaux) entraînent une:

- Diminution très importante voire absence totale des lymphocytes T circulants.
- Altération profonde de l'immunité à médiation cellulaire.
- Diminution des réponses humorales pour certains Ag.

II.B. La moelle osseuse :

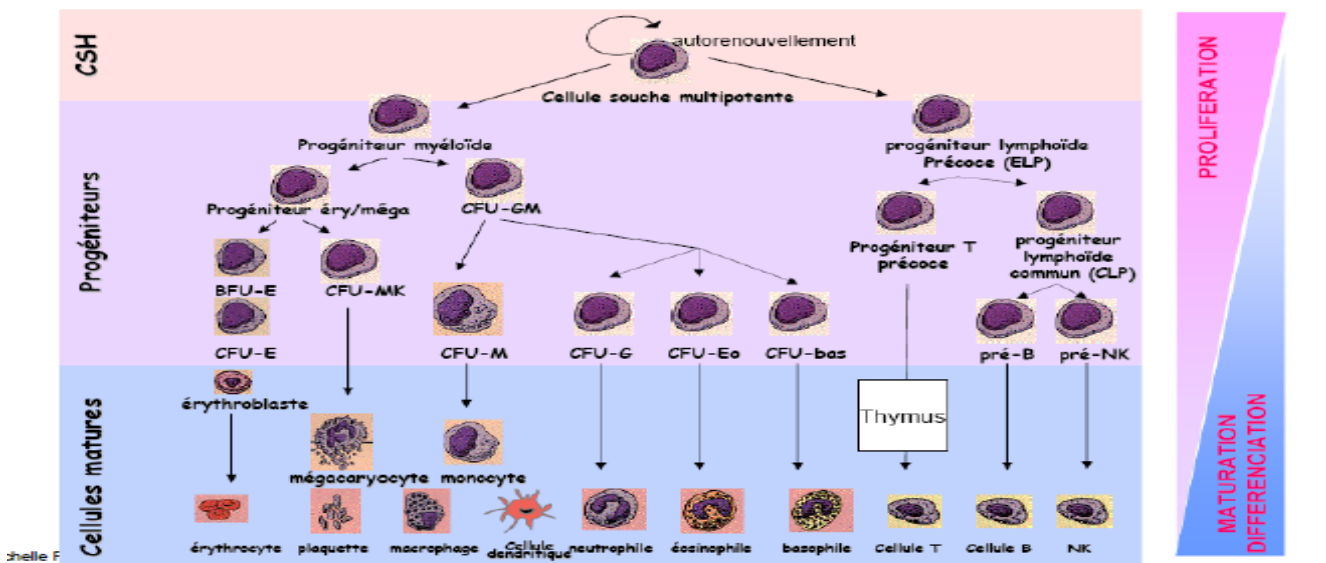
- **Il s'agit d'un organe hématopoïétique** : donne naissance à toutes les lignées cellulaires sanguines, parmi lesquelles les cellules du système immunitaire.
- Il s'agit également d'un organe lymphoïde central:
 - Lieu de maturation des lymphocytes B
 - Lieu d'apprentissage des lymphocytes B
- Située dans les espaces libres des os.
- Contient des précurseurs ou cellules souches, qui se différencient :
 - En cellules de la lignée myéloïde qui deviendront entre autres des monocytes et des granulocytes.
 - En cellules de la lignée lymphoïde qui deviendront des lymphocytes (lymphocytes T, B, NK).
- On a trois types de moelle osseuse :
 - La moelle osseuse rouge hématopoïétique.
 - La moelle osseuse jaune : infiltrée de tissus adipeux, elle a une involution adipeuse réversible.
 - La moelle osseuse grise qui a un aspect fibreux qui se voit chez le vieillard. C'est une involution fibreuse irréversible.



Structure de la moelle osseuse

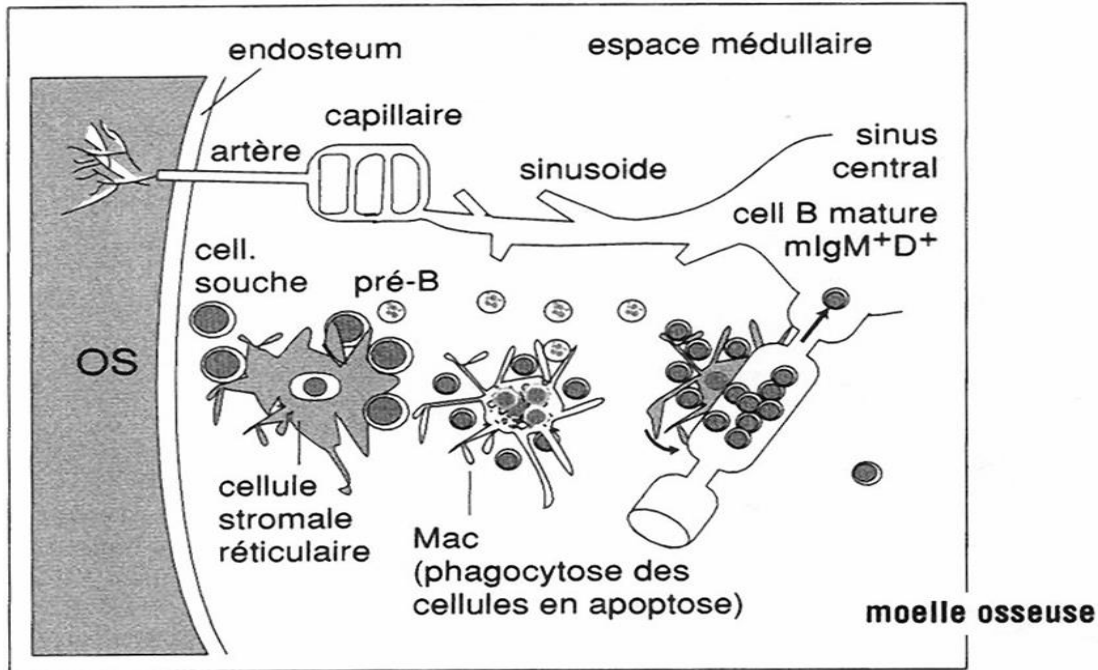


ORIGINE DES CELLULES IMMUNITAIRES: L'HEMATOPOIESE



Rôle de la moelle osseuse :

- Organe hématopoïétique : donne naissance aux différentes lignées cellulaires sanguines, entre autre les cellules de l'immunité.
- Organe lymphoïde central : lieu de maturation et d'apprentissage des lymphocytes B.
- Les lymphocytes B subissent au niveau de la moelle osseuse la double sélection positive et négative pour donner des lymphocytes B avec des BCR fonctionnels et tolérants vis-à-vis du soi normal.

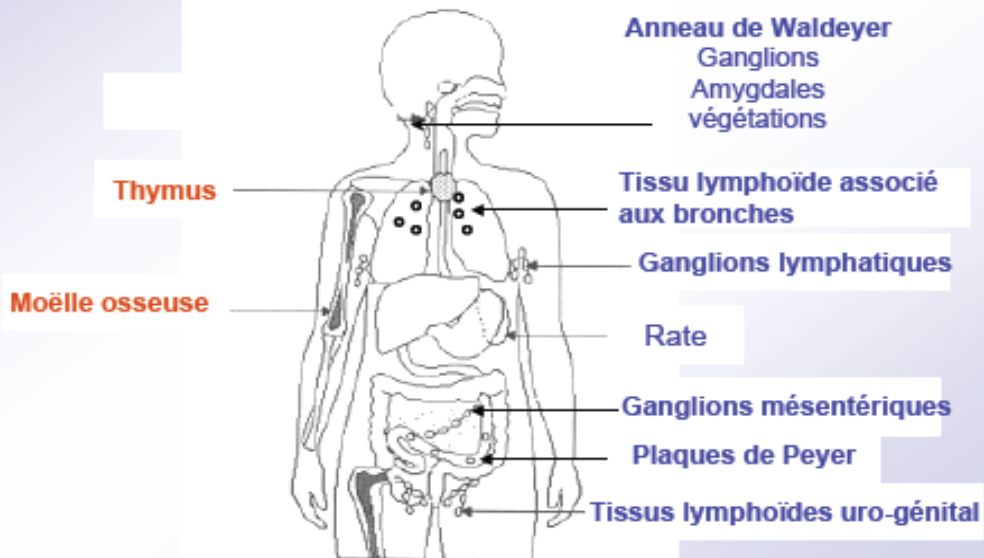


Maturation et apprentissage du soi et du non soi pour les lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse

Organes et tissus lymphoïdes

Organes lymphoïdes primaires

Organes lymphoïdes secondaires

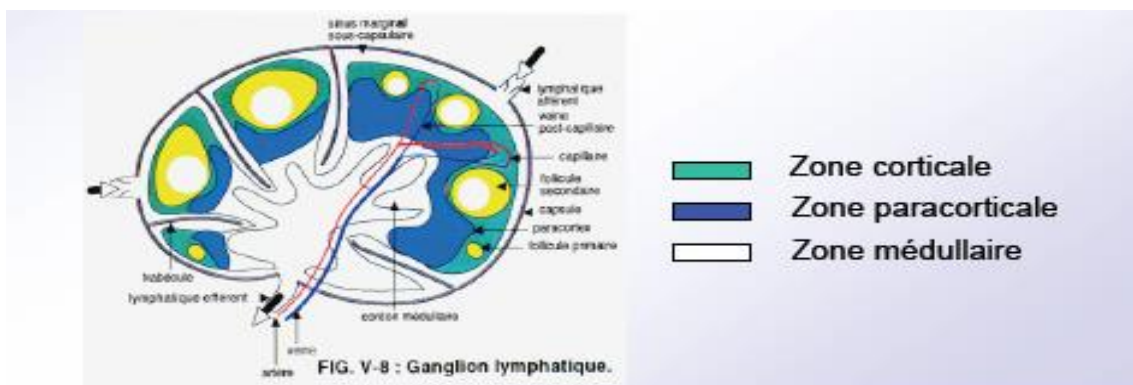


III. Les organes lymphoïdes périphériques :

- Au niveau de ces organes on lieue les réponses immunitaires.
- Leur développement est plus tardif.
- N'apparaissent que si les organes lymphoïdes centraux sont présents.
- Ils sont situés sur les voies de pénétration des antigènes.
- Leur développement dépend donc des stimulations antigéniques.

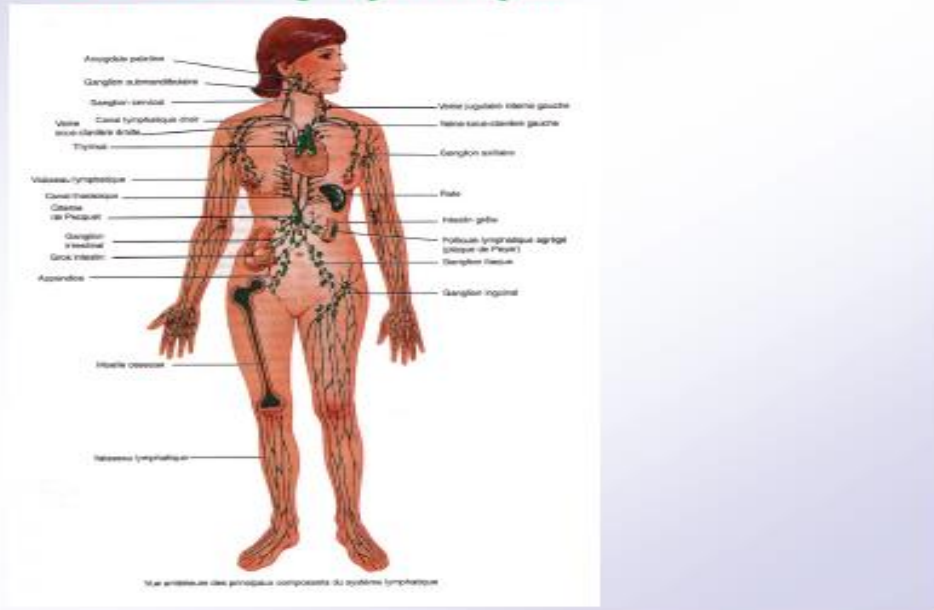
III.1. Les ganglions lymphatiques :

- Petits organes arrondis ou réniformes.
- Environ 1000 dans l'organisme: surveillance de nombreux territoires.
- Disposés sur le trajet des voies lymphatiques.
- On distingue trois zones :
 - **Zone corticale: amas ovaire de lymphocytes B:**
 - Follicules primaires avant stimulation antigénique, ces derniers sont de petite taille car les lymphocytes B sont au repos.
 - Follicules secondaires : 3 à 5 jours après rencontre avec l'Ag.
 - **Zone Para corticale: thymodépendante:** riche en lymphocytes T et en CPA.
 - **Zone médullaire: mixte:** Lymphocytes T et B, des plasmocytes et des macrophages.



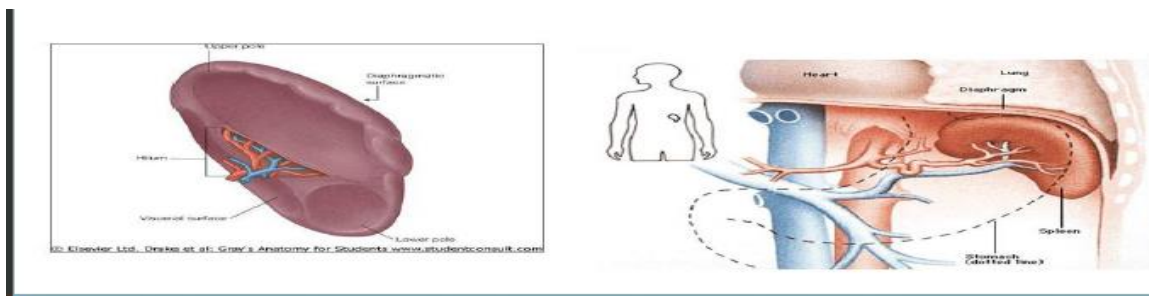
- **Fonctions :** assurent une double fonction :
 - * Filtration de la lymphe (qui arrive des tissus chargée d'antigènes).
 - * Surveillance immunitaire avec déclenchement d'une réaction immunitaire.

Le réseau lymphatique



III.2. La rate :

- Située dans l'hypochondre gauche.
- De forme ovale, elle est l'organe lymphoïde le plus volumineux.
- 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.
- Pas de drainage par la lymphe, c'est un organe branché sur la circulation sanguine qui joue un rôle important dans l'épuration du sang : capture des Ag injectés dans la circulation sanguine (véritable filtre).

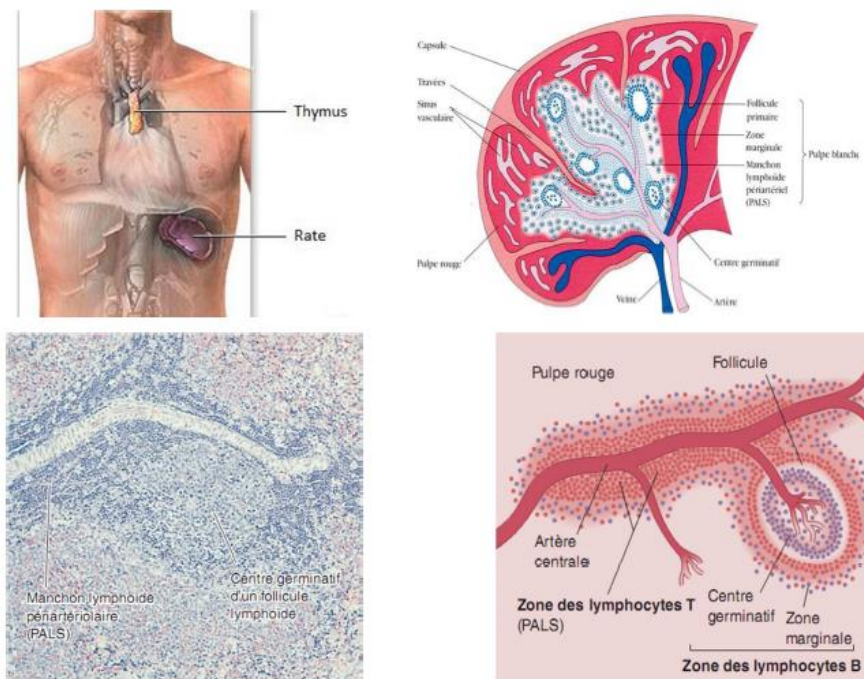


● Structure et fonctions :

- La pulpe rouge : occupe la plus grande partie du parenchyme splénique. Elle intervient dans la destruction des hématies sénescentes.

- La pulpe blanche : le tissu lymphoïde est situé autour d'une artère centrale, elle comprend :
 - Zone autour de l'artère : T-dépendante.
 - Zone B-dépendante : organisée en follicules primaires et secondaires.
 - Zone marginale : zone mixte située à la frontière entre la pulpe rouge et la pulpe blanche.

La pulpe blanche représente le lieu de la réponse immunitaire.



III.3. Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue):

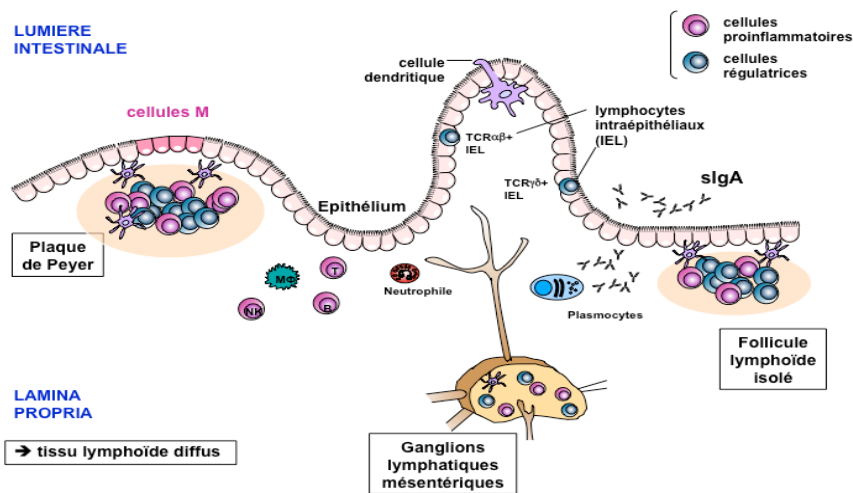
Le Malt représente la partie la plus étendue du système immunitaire de part :

- La surface qu'il couvre : assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses.
- Le nombre de lymphocytes qu'il héberge : tissu lymphoïde diffus dans toutes les muqueuses :
 - Intestinale : GALT (gut associated Lymphoid tissue).
 - Bronchique: BALT (bronchus associated lymphoid tissue).
 - Uro-génitale.
- Le nombre et la diversité des stimulations antigéniques qu'il subit.
- La quantité d'immunoglobulines qu'il synthétise par jour. On note la prépondérance de la réponse humorale avec des IgA sécrétoires +++.

❖ **Tissu lymphoïde associé au tube digestif : GALT (gut associated Lymphoid tissue).**

Le GALT est formé de deux compartiments :

- **Le compartiment inducteur** : site où s'initie la reconnaissance de l'Ag et la réponse immunitaire intestinale.
 - Plaques de Peyer.
 - Nodules lymphatiques mésentériques.
 - Ganglions mésentériques.
- **Le compartiment effecteur** : site qui héberge les cellules immunocompétentes.
 - Lamina propria.
 - Epithélium vilieux.



-