

Chapitre II: Ontogénèse du système immunitaire

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent en permanence des cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Cette organisation en réseau de communication confère au système immunitaire trois propriétés essentielles :

- Une importante capacité **d'échange d'informations**, par contacts membranaires intercellulaires ou par libération de médiateurs solubles. Ces échanges ont lieu entre des acteurs du système immunitaire (par exemple des interactions entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), mais également avec d'autres systèmes (par exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens) ;

- Un bras **effecteur** performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme ;

- Une forte **régulation** qui est cruciale pour préserver, à tout moment et à tout endroit, l'équilibre du système immunitaire ou homéostasie et garantir une réponse immunitaire adaptée.

II.1. Cellules B et organes lymphoïdes

Pour optimiser les interactions cellulaires indispensables aux étapes de reconnaissance, d'activation et effectrice de la réponse immunitaire la plupart des cellules immunocompétentes sont regroupées dans des organes lymphoïdes connectés entre eux et à la circulation sanguine générale. On distingue **deux catégories d'organes lymphoïdes** :

A) Les organes lymphoïdes primaires ou centraux: Sont chez les mammifères **la moelle osseuse**, siège de la lymphopoïèse et de la maturation des lymphocytes B, et **le thymus**, siège de la maturation des lymphocytes T.

B) Les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques: Sont les ganglions lymphatiques, la rate, les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).

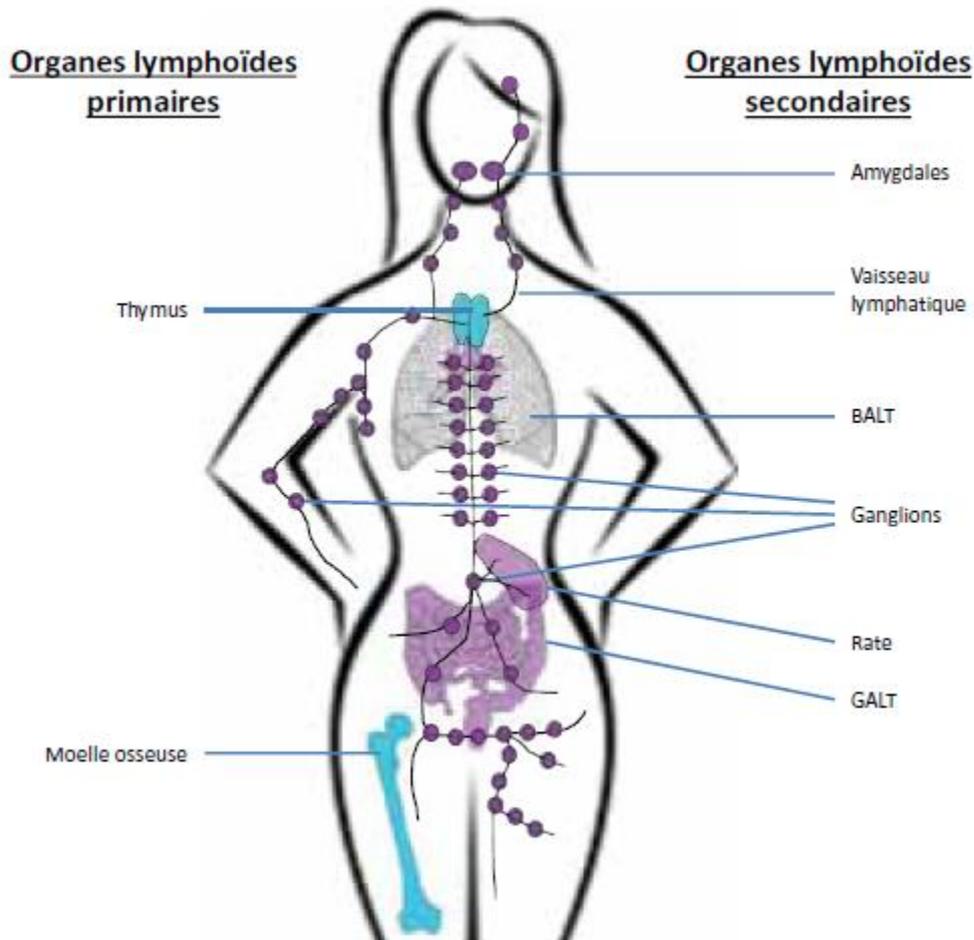


Figure 4: Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires.

II.1.1. Organes lymphoïdes primaires (centraux)

Les organes lymphoïdes centraux sont le site de **maturation et de différenciation des lymphocytes**. Le développement de ces derniers est totalement indépendant de la présence des antigènes et est sous le contrôle de l'activité inductrice du réticulum d'origine épithéliale.

Ces organes sont le siège d'une **intense activité mitotique** favorisant les réarrangements géniques indispensables à la création des glycoprotéines de membrane reconnaissant spécifiquement l'antigène (**TCR, BCR**). Seuls les lymphocytes porteurs de réarrangements fonctionnels émigreront hors de ces organes qui sont donc le lieu d'acquisition du répertoire antigénique mais aussi **d'apprentissage de la tolérance au soi**.

II.1.1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse n'est pas qu'un organe lymphoïde puisqu'elle est le siège de **l'hématopoïèse (production des cellules sanguines)**, et qu'on y retrouve toutes les lignées sanguines. Situer au centre **des os** (les vertèbres, les côtes, bassin, humérus et fémur).

En effet, en plus d'être le siège de l'hématopoïèse, la moelle osseuse est le lieu de la maturation des lymphocytes B, allant de l'acquisition du BCR jusqu'aux processus de sélection négative des lymphocytes B autoréactifs générés. Cette maturation a lieu au niveau du stroma médullaire, de la surface externe de la cavité médullaire vers le centre où sont concentrées les cellules les plus matures. Elle se fait grâce à des contacts et des signaux avec les cellules stromales.

Chez l'homme la moelle osseuse a 3 fonctions dans la lymphopoïèse :

- Elle agit comme organe hématopoïétique qui maintient constant le contingent des précurseurs des lymphocytes T et des lymphocytes B.
- Elle est l'organe lymphoïde primaire pour la lignée B
- Enfin elle héberge une partie des lymphocytes B activés par l'antigène en périphérie qui se transforment en plasmocytes sécréteur d'anticorps.

II.1.1.2. Le thymus

Le thymus est **le site de maturation et d'éducation (processus de sélection) des lymphocytes T**. C'est un organe **médian, bilobé**, situé dans **le médiastin antérieur**. Sur le plan histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, **les lobules séparés** entre eux par des invaginations de la capsule appelées **trabécules**. Au sein de ces lobules se distinguent une **zone externe, la corticale**, et une **zone plus centrale, la médullaire**. Les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus par des veinules post-capillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils migrent ensuite vers le cortex pour se diriger vers la médullaire. Ces différentes régions ont des compositions cellulaires variées, permettant différents processus de maturation dont le but est de conserver les thymocytes ayant un TCR fonctionnel avec une capacité de reconnaissance du soi limitée.

- **Le cortex est très riche en thymocytes les plus immatures et contient quelques macrophages.**
- **La médullaire est un peu moins riche en thymocytes et contient des macrophages en plus grand nombre ainsi que des cellules dendritiques.**

En plus des thymocytes à différents stades de développement, le thymus se compose des cellules épithéliales et des fibroblastes dans le cortex et dans la médullaire, cette dernière contenant également des macrophages et des cellules dendritiques.

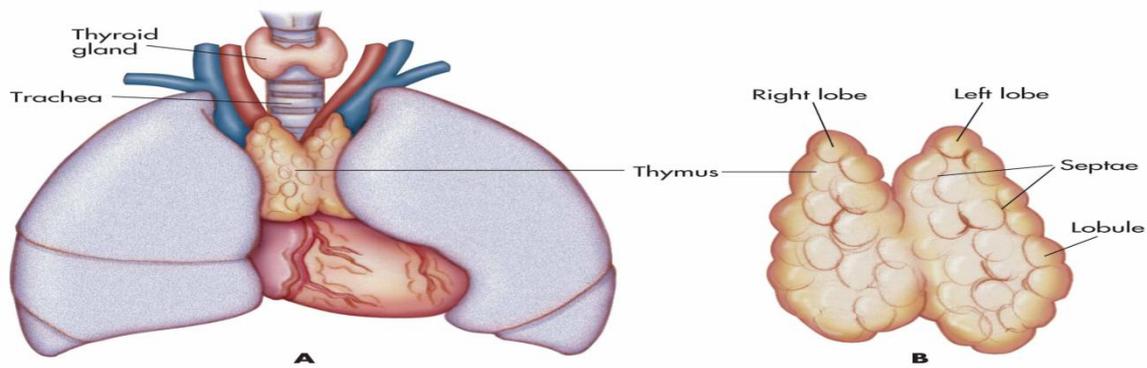


Figure 5: Le thymus

Après leur étape de maturation initiale, les lymphocytes B et T quittent les organes lymphoïdes primaires sous forme de lymphocytes B naïfs ou T naïfs. Ils circulent alors en continu dans les circulations sanguine et lymphatique, à travers les organes lymphoïdes secondaires de tout l'organisme. C'est à cet endroit qu'ils pourront rencontrer leur antigène, s'activer et se différencier en cellules effectrices.

II.1.2. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires destinés à recevoir les lymphocytes T issus du thymus et les lymphocytes B issus de la moelle osseuse. C'est au niveau de ces organes périphériques que se feront les contacts avec les antigènes parvenant par la voie lymphatique ou la voie sanguine ou même à travers les épithéliums des muqueuses.

Les organes lymphoïdes secondaires sont répartis en deux sous-ensembles :

- Un compartiment systémique dévolu à la protection immunitaire du milieu intérieur. Il comprend la rate, la majorité des ganglions lymphatiques et une partie du système lymphoïde diffus. Les isotypes prédominants y sont l'IgG et l'IgM.
- Un compartiment muqueux destiné à la défense des muqueuses. Il comprend le tissu lymphoïde diffus des choriions muqueux, les ganglions lymphatiques qui les drainent, la glande mammaire. Il se singularise par la nature de l'isotype qui y prédomine : l'IgA sécrétoire.

II.1.2.1. La rate

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux (environ 150 à 200 grammes), elle est de forme ovale et située dans l'hypocondre gauche. Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine, qu'elle filtre grâce à une forte vascularisation qui lui permet également d'assurer l'immuno-surveillance des antigènes présents dans le sang.

Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie fœtal. Après la naissance, elle comprend **une pulpe rouge** (99 % de son volume) riche en

macrophages servant surtout à la **dégradation des hématies**, et **une pulpe blanche** (1 % de la masse splénique) localisée autour des artérioles et correspondant au **lieu de mise en place des réponses immunitaires**. La pulpe blanche est composée essentiellement de lymphocytes avec une **zone centrale** riche en **lymphocytes T (zone T)** et une **zone périphérique** riche en **lymphocytes B (zone B)**.

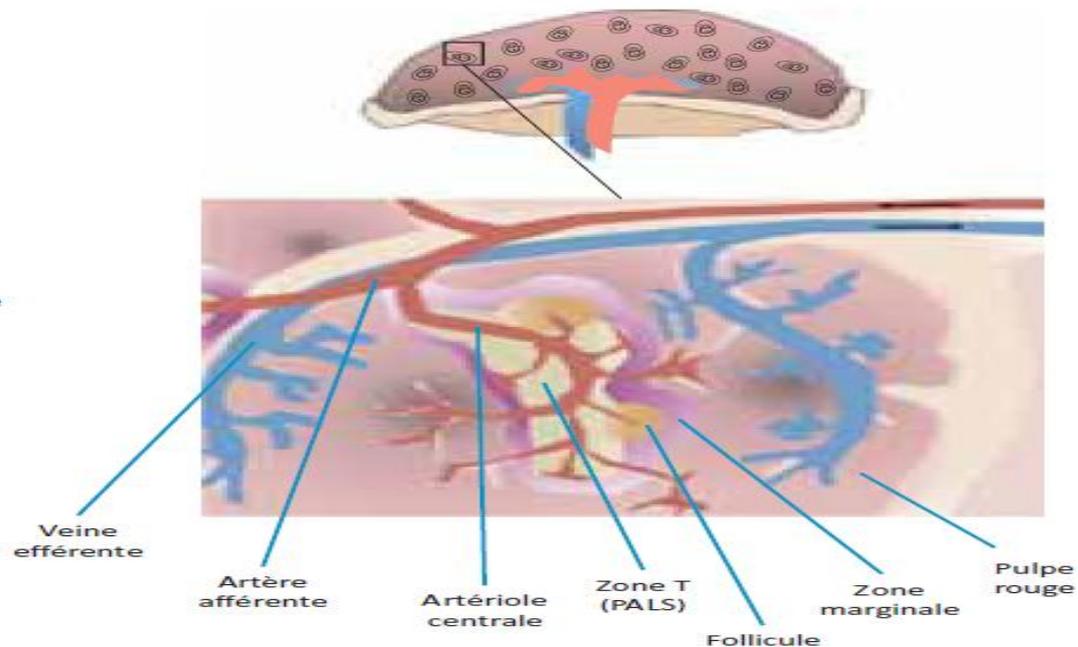


Figure 6: La rate

II.1.2.2. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions sont capsulés, ont un aspect arrondi ourénoïde de 1 à 15 mm de diamètre et sont au nombre de 500 à 1 000 chez l'homme. Dispersés dans tout l'organisme afin de surveiller de nombreux territoires, ils drainent **la lymphe** émanant du liquide interstitiel qui baigne tous les tissus par leurs lymphatiques afférents. Ils jouent **un rôle de filtres** permettant la concentration des antigènes solubles ou prise en charge par les CPA. De plus, leur position au carrefour de la circulation hémolymphatique permet d'optimiser la détection des antigènes par les cellules immunitaires qui circulent à travers eux, et donc le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives. Le parenchyme ganglionnaire (Ganglion) est séparé en 3 sous-régions :

1. **Le cortex:** une région périphérique sous-capsulaire plus ou moins épaisse, partie la plus externe du ganglion, qui contient essentiellement des lymphocytes B.
2. **Région corticale profonde ou paracorticale:** Au milieu. contient principalement des lymphocytes T ainsi que des cellules dendritiques qui expriment fortement CMH II et

dont la fonction est de présenter l'antigène aux lymphocytes T. cette zone est le site d'induction des réponses cellulaires T.

3. **La médullaire:** la région la plus profonde, proche du hile et donc de la sortie du ganglion. la zone médullaire est riche en lymphocytes B, mais surtout en plasmocytes destinées à la fabrication des anticorps. Il existe également de nombreux macrophages.

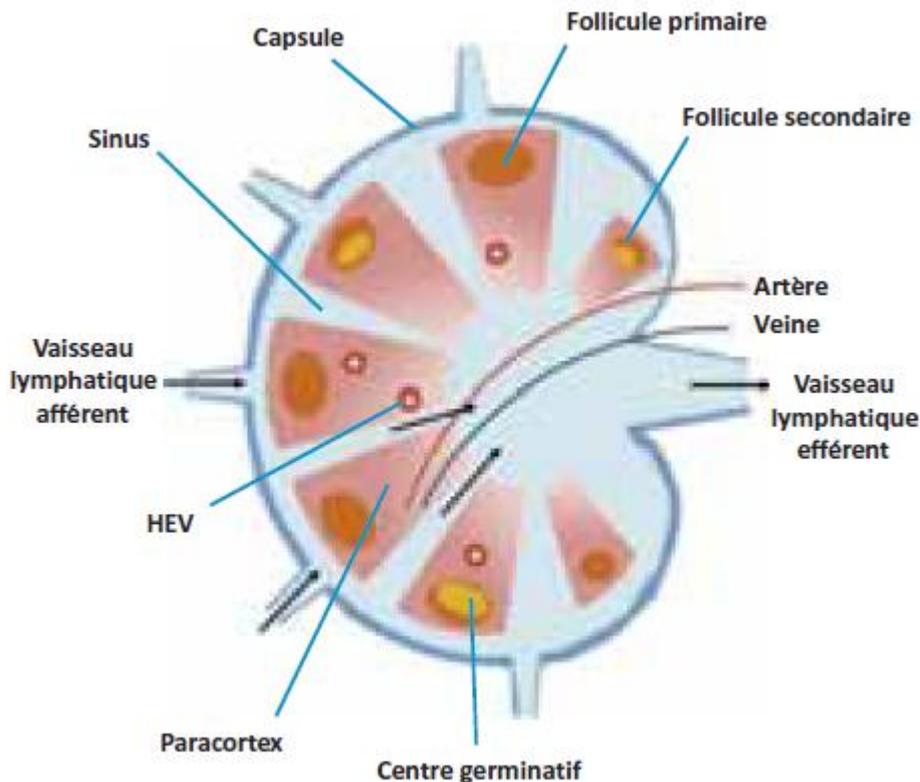
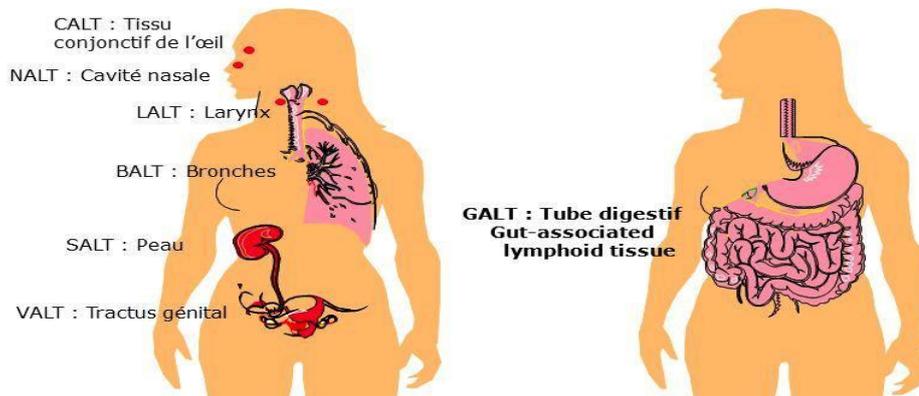


Figure 7: Les ganglions lymphatiques

II.1.2.3. Les organes lymphoïdes muqueux

Les organes lymphoïdes muqueux regroupent, sous le nom de **tissu lymphoïde associé aux muqueuses** ou **MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue)**, des entités organiques nombreuses et variées représentant 80 % de la masse du tissu lymphoïde présent dans l'organisme. C'est donc un élément d'une extrême importance pour assurer la protection contre les antigènes pénétrant au niveau des épithéliums muqueux qui représentent une surface de plus de 400 m² (muqueuses respiratoire, digestive, urogénitale...). Le MALT est constitué de tissus lymphoïdes diffus ou de structures individualisées comme, par exemple, dans le tractus digestif, les Plaques de Peyer, l'appendice ou les amygdales.



II.1.2. Les lymphocytes B

Lymphocytes B (LB) ou cellule B, dont la lettre « B » provient de la « **Bourse de Fabrice** » qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité. Chez l'Homme, les LB arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR (**B Cell Receptor**) qui leur permet de reconnaître des fragments antigéniques.

Le lymphocyte B est responsable de l'immunité humorale, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène (immunoglobulines). Le lymphocyte B naïf aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

- Soit en plasmocytes
- Soit en lymphocyte B mémoire

II.1.3. Education des cellules B à l'intérieur de la moelle

Les lymphocytes B se développent à partir de cellules souches qui colonisent la moelle osseuse autour de la 14^e semaine du développement. Les interactions des cellules B avec des cytokines et les cellules de la charpente de la moelle (cellules stromales) sont essentielles pour ce développement. Les interleukines 1, 6 et 7 jouent les rôles les plus importants. La moelle osseuse reste le lieu de production des lymphocytes B pendant toute la vie.

Le développement des LB se fait en 2 phases :

- 1) **Une phase Ag indépendante (Lymphopoïèse)**: se passe au niveau de la **MO**, aboutit à la formation des **LB naïves** avec des **Ac membranaires** à partir des cellules souches hématopoïétiques.

Objectif de cette phase: expression des Ac membranaires et fonctionnels qui forment le récepteur spécifique des LB ou le BCR.

- 2) **Une phase Ag dépendante (Immunopoïèse)**: se déroule au niveau des **organes lymphoïdes secondaires (rate et les ganglions lymphatiques)**, aboutit à la

formation des **LB effectrices** ou **plasmocytes** et des **LB mémoires** à partir des **LB naïves** en réponse à un **Ag spécifiques**

Objectif de cette phase: la différenciation des LB en Plasmocytes productrices d'AC

- **Différenciation et maturation des LB :**

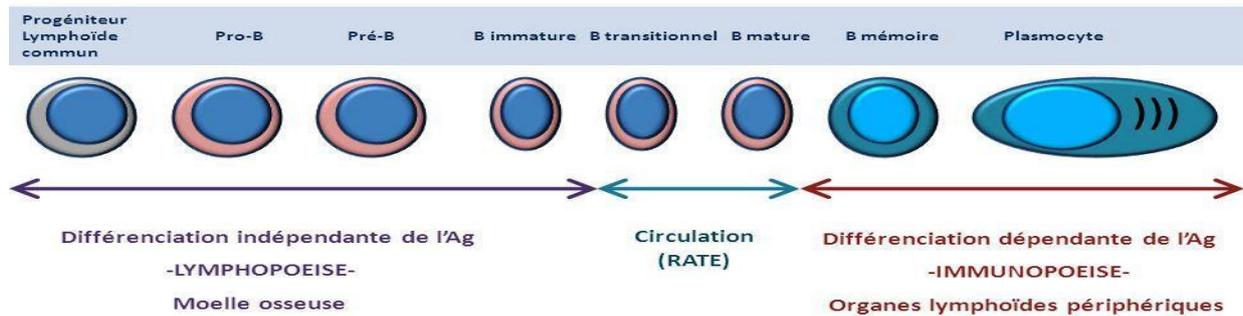


Figure 9: Différenciation et maturation des lymphocytes B

II.2. Cellules T et l'éducation thymique

Les lymphocytes T sont des cellules importantes de l'immunité adaptative car elles orchestrent, coordonnent et réalisent les réponses mises en œuvre pour éliminer les agents pathogènes. En effet, les lymphocytes T CD4⁺ (Cluster of Differentiation) auxiliaires ou T helpers (Th) sont des intermédiaires de la réponse immunitaire qui activent d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse. Les lymphocytes T CD8⁺, quant à eux, fonctionnent comme des cellules tueuses cytotoxiques car ils sont à même de détruire directement des cellules cibles exprimant les antigènes spécifiques qu'elles reconnaissent. Ces lymphocytes T $\alpha\beta$ sont fortement majoritaires dans l'organisme, même s'il existe une population de lymphocytes T $\gamma\delta$ (représentant 1 à 10% des lymphocytes T totaux) essentiellement présente dans le sang, la peau et les muqueuses.

Dans le thymus, les **lymphocytes T** immatures rencontrent des cellules épithéliales spécialisées, les cellules dendritiques et les macrophages. Ce contact permet la sélection et la différenciation des cellules T utiles pour la défense immunitaire. Certaines cytokines (facteurs régulateurs solubles, «messagers» du système immunitaire) jouent un rôle important dans ce

processus interleukines 1, 2, 6 et 7 La grande majorité des lymphocytes – particulièrement ceux potentiellement dangereux pour l'organisme - sont éliminés au cours de cette sélection

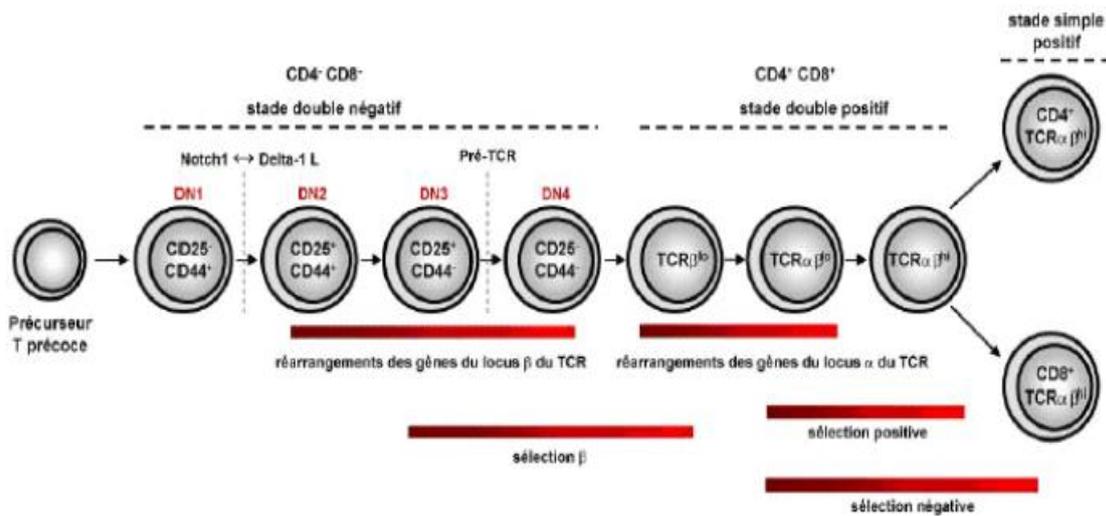


Figure 10: Différenciation et maturation des lymphocytes T

II.3. Autres cellules (Cellules myéloïdes)

II.3.1. Les cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les **macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.**

a) Le monocyte

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elles résideront, et sera ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques.

b) Le macrophage

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA), mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques, il présente donc les molécules de classe 2 du CMH. Les macrophages résidents portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : Les cellules de Kupffer

dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux, les macrophages alvéolaires dans les poumons...

Les macrophages présentent les récepteurs membranaires CD4, B7 et CCR5, pratiquement tous les PRR membranaires (PRR endocytaire) et les molécules de classe 1 et 2 du CMH.

c) La cellule dendritique

Est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Deux origines, soit myéloïde en dérivant du monocyte, soit lymphoïde. Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle a donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules dendritiques présentent pratiquement tous les PRR membranaires (PRR endocytaire), et les récepteurs membranaires CD4, B7 et les molécules de classe 1 et 2 du CMH.

d) Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Leur appellation « polynucléaire » est due à une erreur historique, en effet ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés.

On en distingue trois types : **les neutrophiles**, **les basophiles** et **les acidophiles**, qui portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts.

- **Les polynucléaires neutrophiles** sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules.
- **Les polynucléaires basophiles** sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse.
- **Les polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles)** ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie.

II.3.2. Les mastocytes

Est une variété de leucocytes jouant un rôle primordiale dans les allergies. Habituellement situé au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bienévidemment de la moelle osseuse où il est produit. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocyte a donc plusieurs effet :

- Activation et amplification de la réaction inflammatoire,
- Diminution de la coagulation sanguine,
- Augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Le mastocyte exprime RFC des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle caractéristique dans les allergies.

II.3.3. Les cellules NK

Les lymphocytes NK ou cellules Natural Killer sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ils reconnaissent et détruisent les cellules infectées, endommagées ou ciblées par des anticorps de type IgG. Ils ont également une grande capacité de sécrétion de cytokines comme l'IFN- γ .

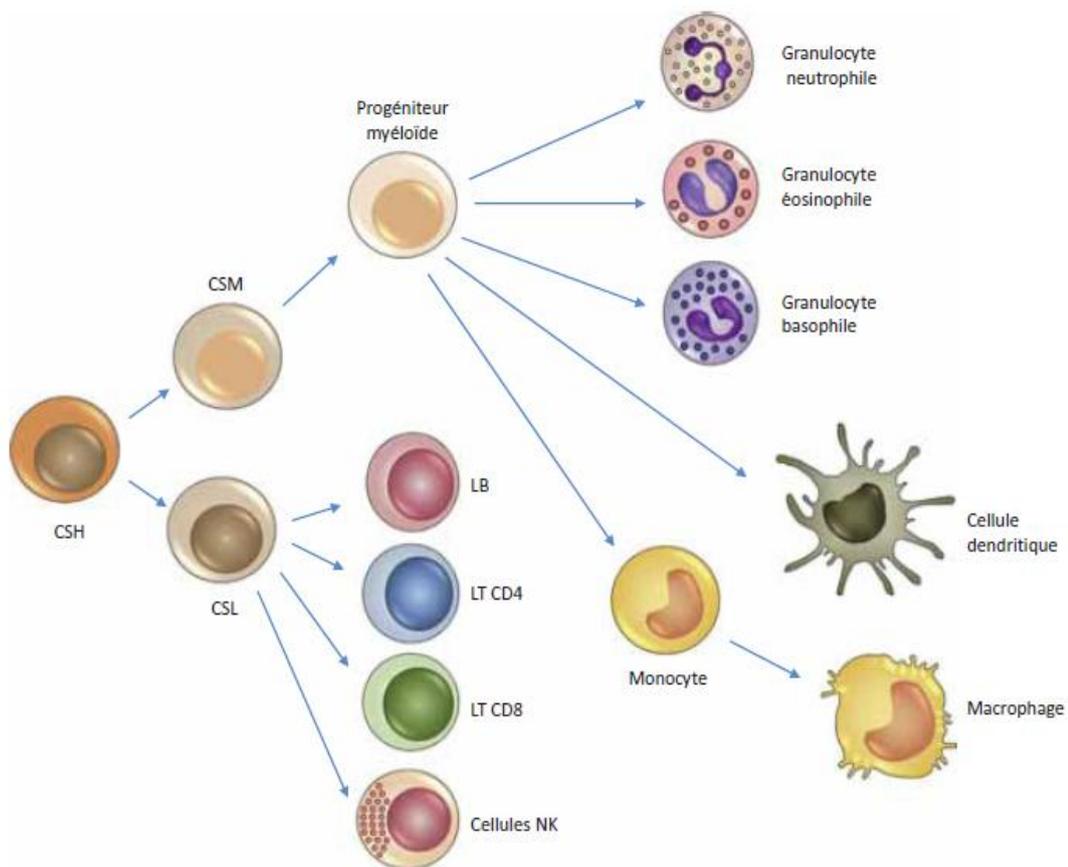


Figure 11: Les cellules du système immunitaire