

I. Généralités sur les réponses immunitaires : Moelle osseuse ; Thymus ; Ganglions lymphatiques ; Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (TLAM) ; La rate ; cellules présentant l'antigène (CPA et autres)

Les êtres vivants envahis par certaines molécules, par des particules plus ou moins complexes ou par d'autres êtres vivants, tels que des Virus, des Bactéries ou des Parasites, ont des réactions très différentes selon la nature de l'intrus et le niveau d'évolution auquel ils sont parvenus [Weinman et Méhul, 2004]. Le système immunitaire protège l'organisme contre ces agressions (par les bactéries, virus et autres agents pathogènes apportés par l'eau, l'air et les aliments). Il assure aussi l'élimination des cellules vieillies ou anormales, susceptibles de provoquer un cancer. Le système immunitaire ne se limite pas à des organes clairement positionnés dans le corps (figure 1) : il est disséminé dans l'ensemble de l'organisme, et est constitué par des cellules libres, circulantes, et capables de passer d'un compartiment à un autre (du sang au tissu conjonctif par exemple) [Hallouët et Borry A. 2009].

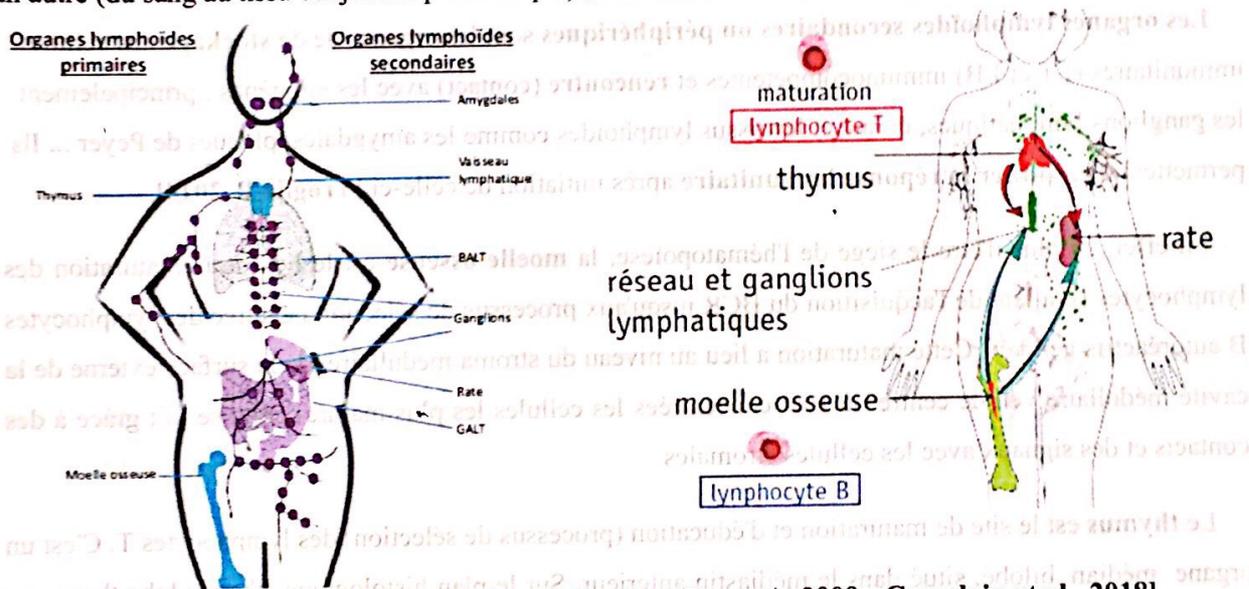


Figure 1 : anatomie du système immunitaire [Hallouët et Borry A. 2009 ; Carcelain et al., 2018].

Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires. Ce schéma précise la position anatomique à gauche des organes lymphoïdes primaires, et à droite des organes lymphoïdes secondaires, y compris le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ceux-ci sont connectés grâce à un réseau de vaisseaux lymphatiques. BALT: Bronchus Associated Lymphoid Tissue. GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue.

Les organes du système immunitaire

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 (figure 1).

Le foie fœtal est le premier organe de différenciation des cellules immunitaires, relayé à la naissance par la moelle osseuse. Les Cellules souches lymphoïdes poursuivent 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 [Carcelain et al., 2018].

Donc : **Les organes lymphoïdes centraux ou primaires** sont les organes de fabrication et de maturation des lymphocytes (lymphopoïèse) : ils comprennent la **moelle osseuse** (production de toutes les cellules sanguines et maturation de LB) et le **thymus** (maturation des lymphocytes T). C'est au cours de leur développement dans les organes lymphoïdes centraux (ou primaires) que les cellules immunitaires deviennent (immuno) compétentes.

Les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques sont les organes de **stockage** des cellules immunitaires (LT et LB) immunocompétentes et **rencontre** (contact) avec les antigènes : principalement les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes comme les amygdales, plaques de Peyer ... Ils permettent d'**amplifier la réponse immunitaire** après initiation de celle-ci [Troglia P. 2014].

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.

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. 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.

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.

Les organes lymphoïdes secondaires

Ils sont schématiquement classés en organes systémiques et organes muqueux, présentant des caractéristiques communes :

- leur développement dépend des cellules provenant des organes lymphoïdes primaires ;
- leur développement prend lieu essentiellement après la naissance au contact des antigènes de l'environnement ;
- ils contiennent des zones où se localiseront de manière privilégiée les lymphocytes T (zone paracorticale des ganglions lymphatiques, par exemple), et les lymphocytes B (centres germinatifs appelés aussi follicules lymphoïdes) ;
- dans ces structures, les HEV permettent l'entrée contrôlée des lymphocytes. Ces organes sont le lieu de drainage et de concentration d'antigènes présents dans les tissus, la lymphe (ganglions lymphatiques), le sang (rate), ou les muqueuses (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MALT). En parallèle, la vascularisation des organes lymphoïdes secondaires y permet une circulation permanente des lymphocytes naïfs.

Ils constituent ainsi le lieu de rencontre privilégié entre les antigènes et les différentes cellules participant à réponse immunitaire adaptative. Enfin, c'est à partir des organes lymphoïdes secondaires que les effecteurs de l'immunité adaptative, une fois activés, sont distribués vers les tissus périphériques, via le canal lymphatique efférent, le canal thoracique puis le sang.

Deux types d'organes lymphoïdes secondaires systémiques sont individualisés : la pulpe blanche de la rate et les ganglions lymphatiques (figure 2).

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'immunosurveillance 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 constituée de gaines lymphatiques ou PALS (pour Periarteriolar Lymphoid Sheaths) composées essentiellement de lymphocytes avec une zone centrale riche en lymphocytes T (zone T) et une zone périphérique riche en lymphocytes B (zone B). La zone B est constituée d'une part de follicules lymphoïdes primaires ou secondaires et d'autre part de la zone marginale.

Les ganglions sont capsulés, ont un aspect arrondi ou réniforme de 1 à 15 mm de diamètre et sont au nombre de 500 à 1 000 chez l'homme. Des vaisseaux lymphatiques les relient pour former des chaînes ganglionnaires. Chaque ganglion possède un système lymphatique afférent développé et un seul vaisseau lymphatique efférent. 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 pris 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. Les ganglions sont constitués de trois régions principales. La zone corticale (zone B) contient des follicules lymphoïdes, riches en lymphocytes B. La zone paracorticale (zone T) contient essentiellement des lymphocytes T interagissant avec des cellules dendritiques qui leur présentent des antigènes. Enfin, au centre, les sinus ou cordons médullaires riches en macrophages sont le site de capture des antigènes particuliers amenés par la lymphe. La lymphe et les cellules qu'elle contient sortent des ganglions par un canal efférent. L'ensemble du réseau lymphatique est collecté par le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière. Cette organisation singulière avec une circulation hémolymphatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire.

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 [Carcelain et al., 2018].

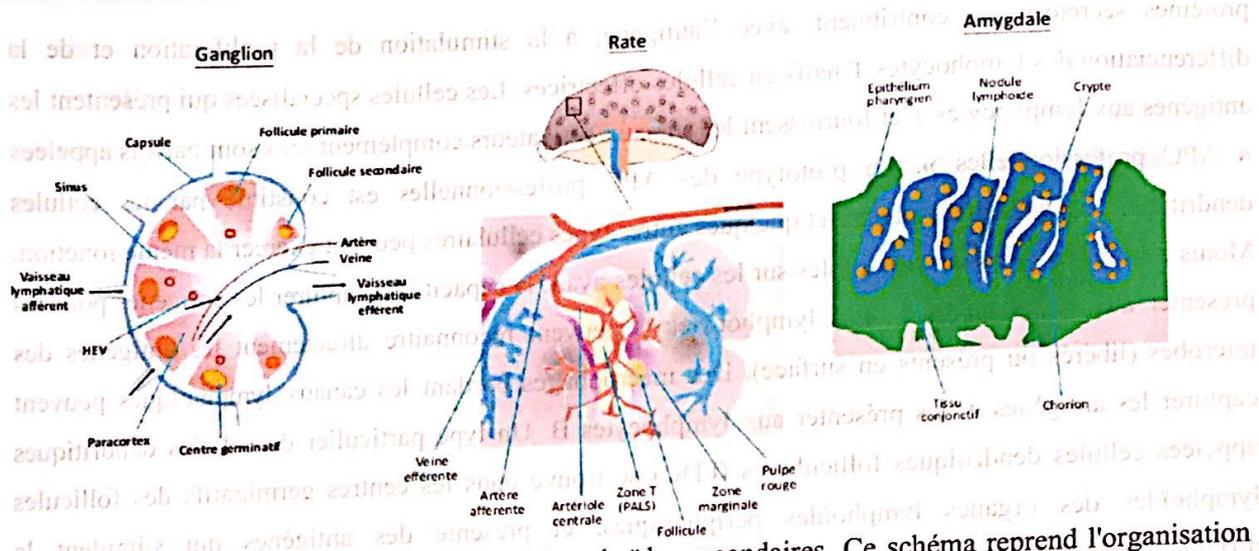


Figure 2 : Exemples de structures d'organes lymphoïdes secondaires. Ce schéma reprend l'organisation globale de trois organes lymphoïdes secondaires : les ganglions lymphatiques, la rate et les amygdales. Ils ont pour point commun l'existence de follicules lymphoïdes et de centres germinatifs qui constituent la zone de prolifération des lymphocytes B. Ils ont également leurs particularités, la rate contenant par exemple la pulpe rouge qui est le lieu d'élimination des hématies sénescents ou anormales, et les amygdales étant en contact direct avec l'extérieur et ayant une structure constituée de cryptes [Carcelain et al., 2018].

Cellules présentatrices d'antigènes

Les voies de pénétration les plus fréquentes des microbes, la peau, le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire, contiennent des **cellules présentatrices d'antigène (APC) spécialisées, situées dans les épithéliums** ; elles capturent les antigènes et les transportent dans les tissus lymphoïdes périphériques et les présentent aux lymphocytes. Cette fonction de capture des antigènes est bien comprise pour un type cellulaire particulier, les **cellules dendritiques**, appelées ainsi à cause de leurs prolongements en forme de dendrites. Les cellules dendritiques capturent les antigènes protéiques des microbes qui pénètrent dans les épithéliums et transportent ces antigènes vers les ganglions lymphatiques drainant la région. À cet endroit, les cellules dendritiques contenant les antigènes présentent des fragments des antigènes afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T. Si un microbe a pénétré dans l'organisme à travers un épithélium, il peut également être phagocyté par les macrophages qui vivent dans les tissus et les différents organes. Les macrophages ont également la capacité de présenter les antigènes protéiques aux lymphocytes T.

Les cellules spécialisées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T possèdent une autre caractéristique importante qui leur confère la capacité de déclencher les réponses des lymphocytes T. Ces cellules spécialisées répondent à la présence de microbes en produisant des protéines de surface ou des

protéines sécrétées qui contribuent, avec l'antigène, à la stimulation de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules effectrices. Les cellules spécialisées qui présentent les antigènes aux lymphocytes T et fournissent les signaux activateurs complémentaires sont parfois appelées « APC professionnelles ». Le prototype des APC professionnelles est constitué par les cellules dendritiques, mais les macrophages et quelques autres types cellulaires peuvent exercer la même fonction. Moins d'informations sont disponibles sur les cellules ayant la capacité de capturer les antigènes pour les présenter aux lymphocytes B. Les lymphocytes B peuvent reconnaître directement les antigènes des microbes (libérés ou présents en surface). Des macrophages bordant les canaux lymphatiques peuvent capturer les antigènes et les présenter aux lymphocytes B. Un type particulier de cellules dendritiques appelées cellules dendritiques folliculaires (FDC) se trouve dans les centres germinatifs des follicules lymphoïdes des organes lymphoïdes périphériques, et présente des antigènes qui stimulent la différenciation des lymphocytes B dans les follicules. Les FDC ne présentent pas les antigènes aux lymphocytes T et sont relativement différentes des cellules dendritiques précédemment décrites qui fonctionnent comme des APC pour les lymphocytes T.

Cellules effectrices

Les cellules qui éliminent les microbes portent le nom de **cellules effectrices** et sont composées des **lymphocytes et d'autres leucocytes**. Nous avons précédemment fait référence aux cellules effectrices des lignées lymphocytaires B et T. L'élimination des microbes nécessite souvent la participation d'autres leucocytes non lymphoïdes, notamment les granulocytes et les macrophages. Ces leucocytes peuvent assurer la fonction de cellules effectrices à la fois dans l'immunité naturelle et dans l'immunité adaptative. Dans l'immunité innée, les macrophages et certains granulocytes reconnaissent directement les microbes et les éliminent. Dans l'immunité adaptative, les produits des lymphocytes B et T constituent des signaux destinés à d'autres leucocytes, qui les activent pour détruire les microbes [Abbas et Lichtman, 2009].

● Les défenses immunitaires peuvent être de deux types (figure 3) :

- **immunité innée**, (non spécifique), active dès la naissance ; elle consiste en une **élimination** des éléments étrangers par phagocytose : les cellules englobent l'élément étranger et le détruisent ;
- **immunité acquise** (spécifique, ou adaptative), qui requiert un **apprentissage**.

● Les cellules de **l'immunité acquise** doivent être au **contact** des éléments étrangers (antigènes) pour apprendre à les reconnaître de manière hautement spécifique ;

● Celle-ci met en jeu les globules blancs : **lymphocytes B et T** et la production d'anticorps : protéines spécifiques d'un antigène, qui facilitent l'élimination des micro-organismes pathogènes en se fixant sur eux [Hallouët et Borry A. 2009].

Les réponses immunitaires innées sont les premières à se mettre en place, quel que soit le pathogène impliqué. En l'absence d'éradication du pathogène, ces réponses sont suivies par la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative avec l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B spécifiques, réponse adaptative (ou acquise) essentielle à la mise en place des cellules T et B mémoires [Carcelain et al., 2018].

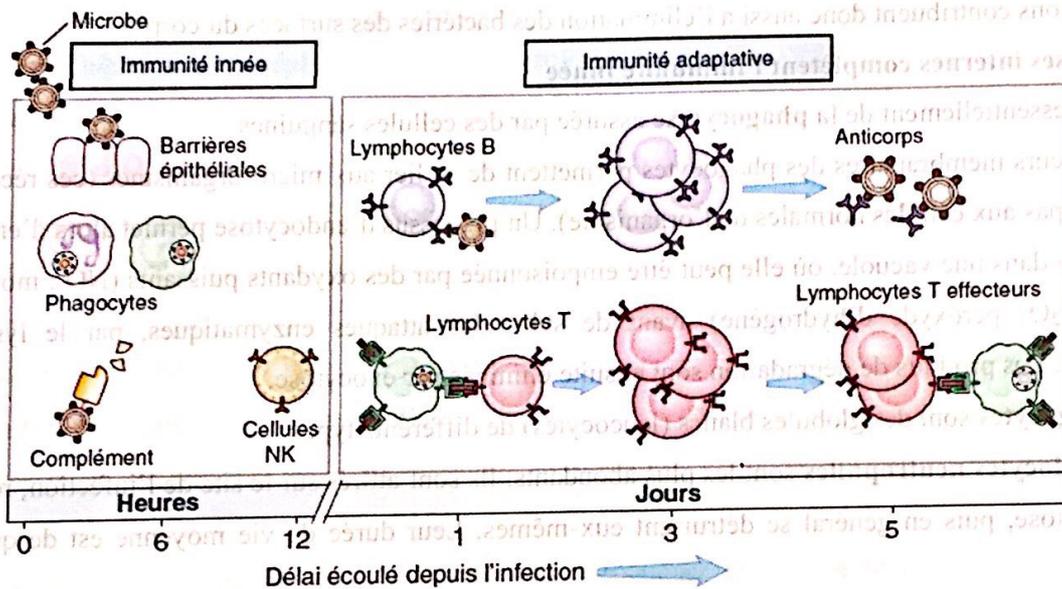


Figure 3 : Principaux mécanismes de l'immunité naturelle et adaptative. Les mécanismes de l'immunité naturelle assurent la défense initiale contre les infections. Certains des mécanismes empêchent les infections (par exemple les barrières épithéliales) tandis que d'autres éliminent les microbes (par exemple les phagocytes, les cellules NK et le système du complément). Les réponses immunitaires adaptatives se développent plus tardivement et sont assurées par les lymphocytes et leurs produits. Les anticorps bloquent les infections et éliminent les microbes, et les lymphocytes T éliminent les microbes intracellulaires. Les cinétiques des réponses immunitaires naturelles et adaptatives sont des approximations et peuvent varier en fonction des infections [Abbas et Lichtman, 2009].

L'immunité innée (Processus physiologique)

Les barrières externes

- La première ligne de défense est constituée par les barrières externes : la peau, mais aussi les épithéliums des cavités du corps.
- **L'épiderme** de la peau se **desquame**, et les cellules les plus externes se détachent en emportant avec elles les microorganismes qui y étaient fixés. Les glandes sudoripares sécrètent une substance à activité antibiotique. Le pH de la peau est proche de 4 et la surface est relativement sèche, ce qui constitue des conditions défavorables pour les micro-organismes.