

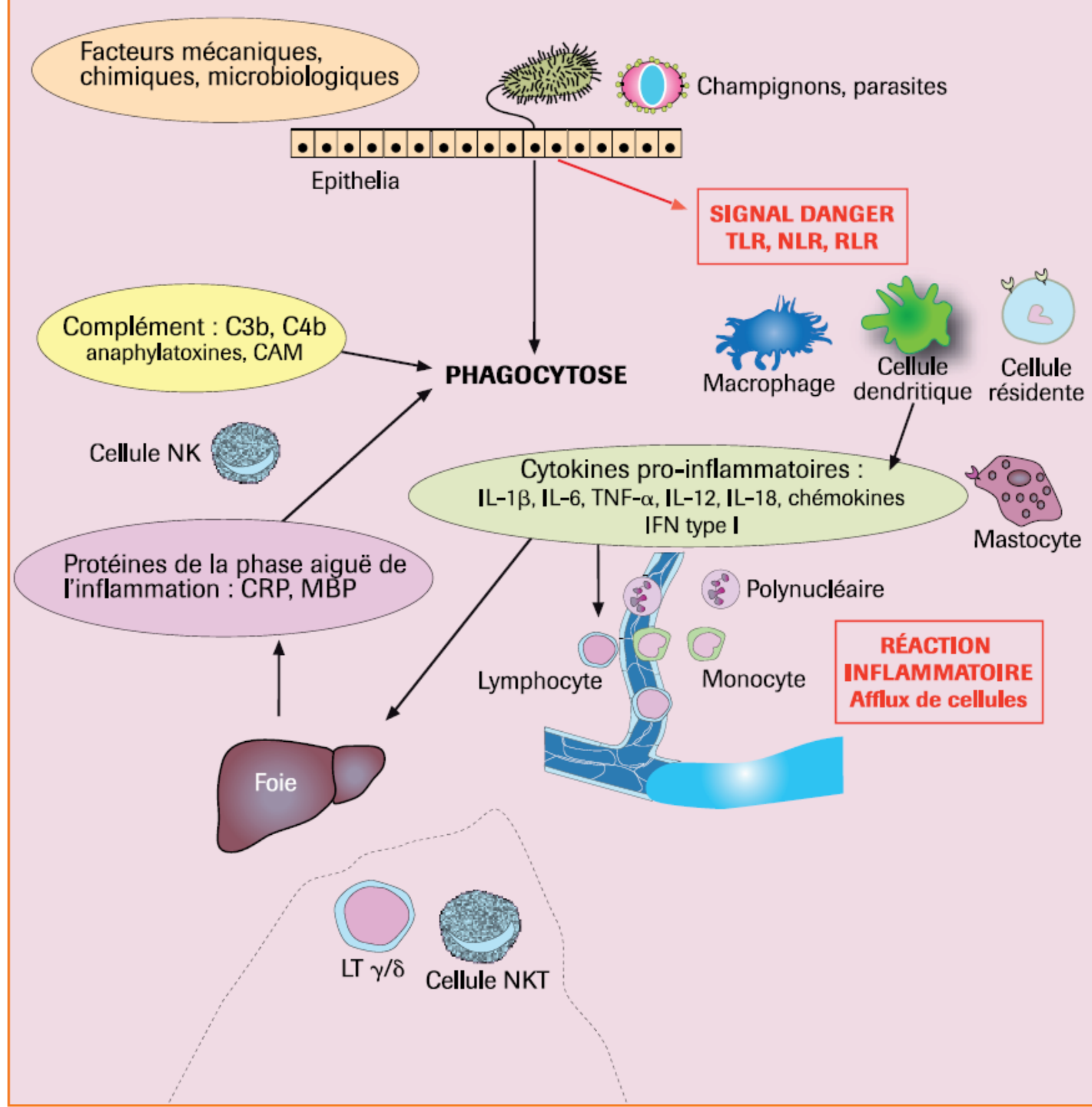
L'immunité innée

Dr. SAMARI. H

- l'immunité innée (ou naturelle), l'ensemble des facteurs et mécanismes qui empêchent les agents infectieux de pénétrer dans l'organisme ou d'y proliférer et ce, sans l'intervention des Lymphocytes T et/ou B.
- L'immunité innée constitue la première ligne de défense vis-à-vis des agents pathogènes. Elle met en jeu de nombreux mécanismes, constitutifs et inductibles mais ne permet pas le développement d'une mémoire immunitaire. La reconnaissance du non-soi est réalisée par des récepteurs peu polymorphiques.

- Elle intervenir des mécanismes non « spécifiques » qui peuvent être constitutifs, la barrière épithéliale, ou très rapidement inductibles, la réaction inflammatoire.
- Cette réponse innée constitue un système de défense essentiel de part sa mise en jeu immédiate et d'autre part par sa propriété à déclencher la réponse immunitaire spécifique.

- Compte tenu de sa mise en jeu immédiate, cette réponse va mobiliser un grand nombre de cellules, des cellules qui appartiennent classiquement au système immunitaire, macrophages, cellules dendritiques, mastocytes, polynucléaires, cellules NK, mais aussi des cellules résidentes, cellules épithéliales, fibroblastes, cellules endothéliales dont le rôle a été jusqu'à présent sous-estimé.
- De nombreuses molécules participent également à la défense innée, récepteurs membranaires impliqués dans la détection et l'élimination (récepteurs Toll-like, récepteurs du C, intégrines) ou molécules solubles (cytokines, protéines de la cascade du complément, protéines de la phase aigüe de l'inflammation) plus particulièrement impliquées dans la réponse inflammatoire.



L'immunité innée constitue la première ligne de défense vis-à-vis des agents pathogènes. Elle met en jeu des mécanismes constitutifs : la barrière cutanéomuqueuse, la phagocytose, et inductibles : la réponse inflammatoire qui est déclenchée par des interactions entre composants infectieux et récepteurs cellulaires (TLR) ou solubles (complément). Les cytokines pro-inflammatoires libérées et l'activation du complément vont permettre le recrutement de cellules immunitaires (monocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles) au site inflammatoire et la production de molécules qui vont assurer une phagocytose plus efficace (opsonines). D'autres cellules à la frontière de l'immunité spécifique participent également à la réponse innée : les cellules NK, NKT et les LT γ/δ .

ORGANISATION DE L'IMMUNITÉ INNÉE

- **Les barrières anatomiques:** Représentées par le revêtement cutanéomuqueux, elles constituent la première ligne de défense à laquelle se heurtera tout agent infectieux. En contact permanent avec le monde des agents infectieux,
- la barrière cutanéomuqueuse présente différents systèmes qui préviennent la colonisation qui est la première étape de la plupart des infections, systèmes qui sont de nature ***mécanique, chimique ou biologique.***

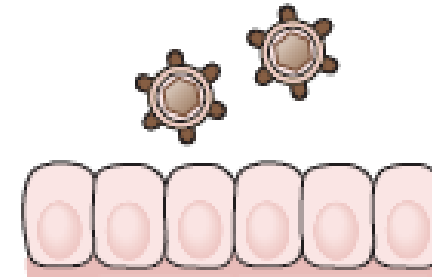
- **1-PROTECTION MECANIQUE :**

- la peau: imperméable à la plupart des micro-organismes.
- Les muqueuses: le mucus qui les recouvre représente une autre forme d'obstacle à la pénétration des agents pathogènes.

- **2-PROTECTION CHIMIQUE :**

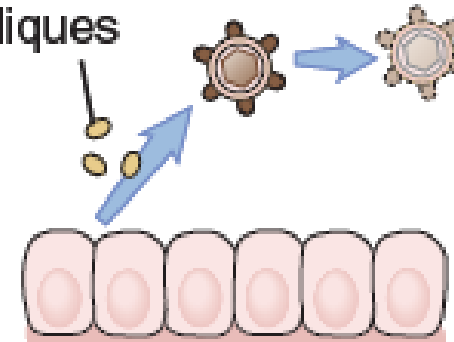
- L'acidité (PH acide): tube digestif...
- Les flore symbiotique
- Les sécrétions muqueuses: larme, salive, mucus...

Barrière physique
contre l'infection



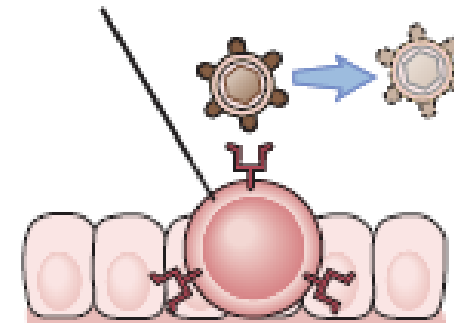
Destruction des microbes
par des antibiotiques
produits localement

Antibiotiques
peptidiques

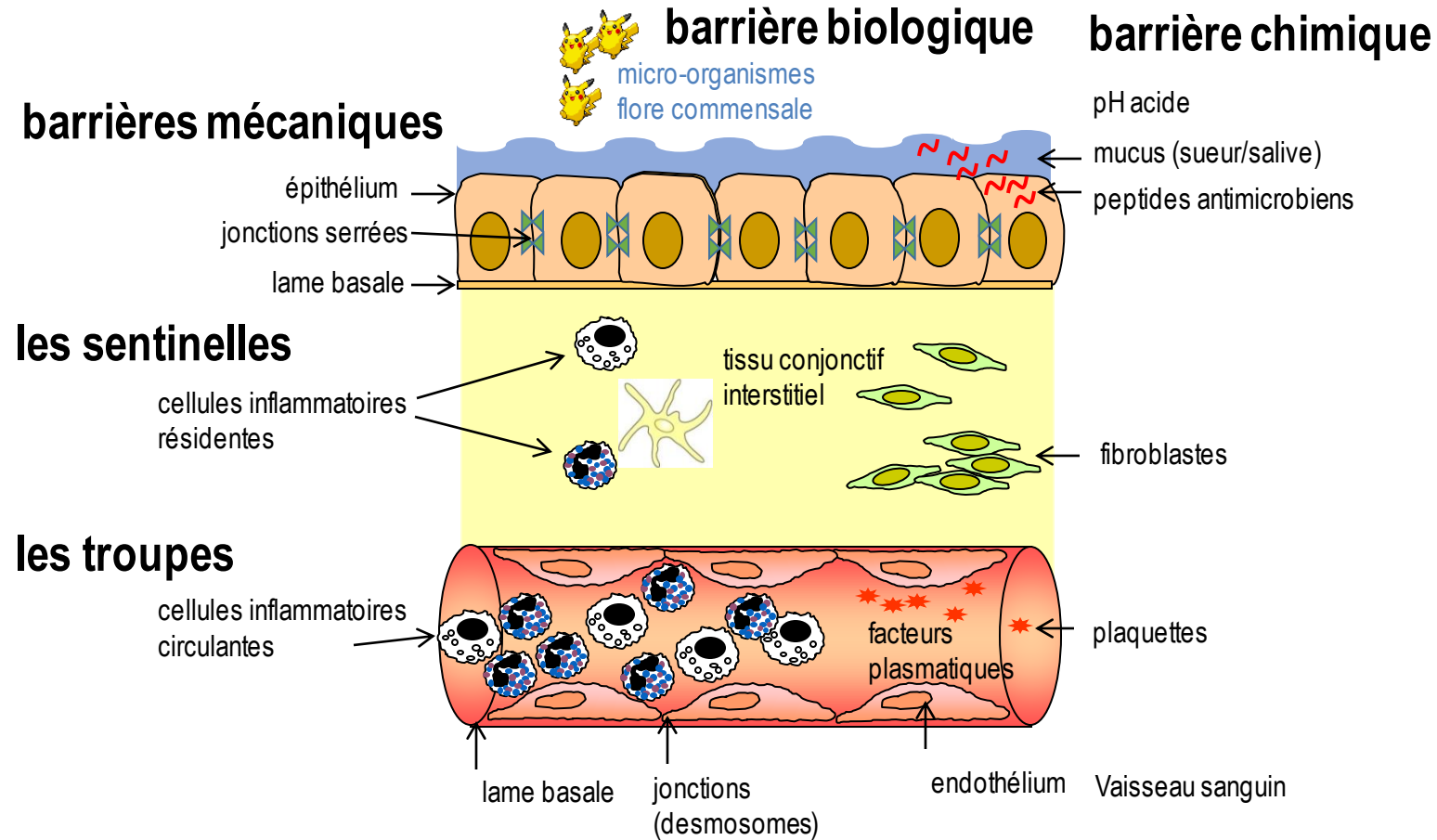


Destruction, par les
lymphocytes intraépithéliaux,
des microbes et des
cellules infectées

Lymphocyte
intraépithélial



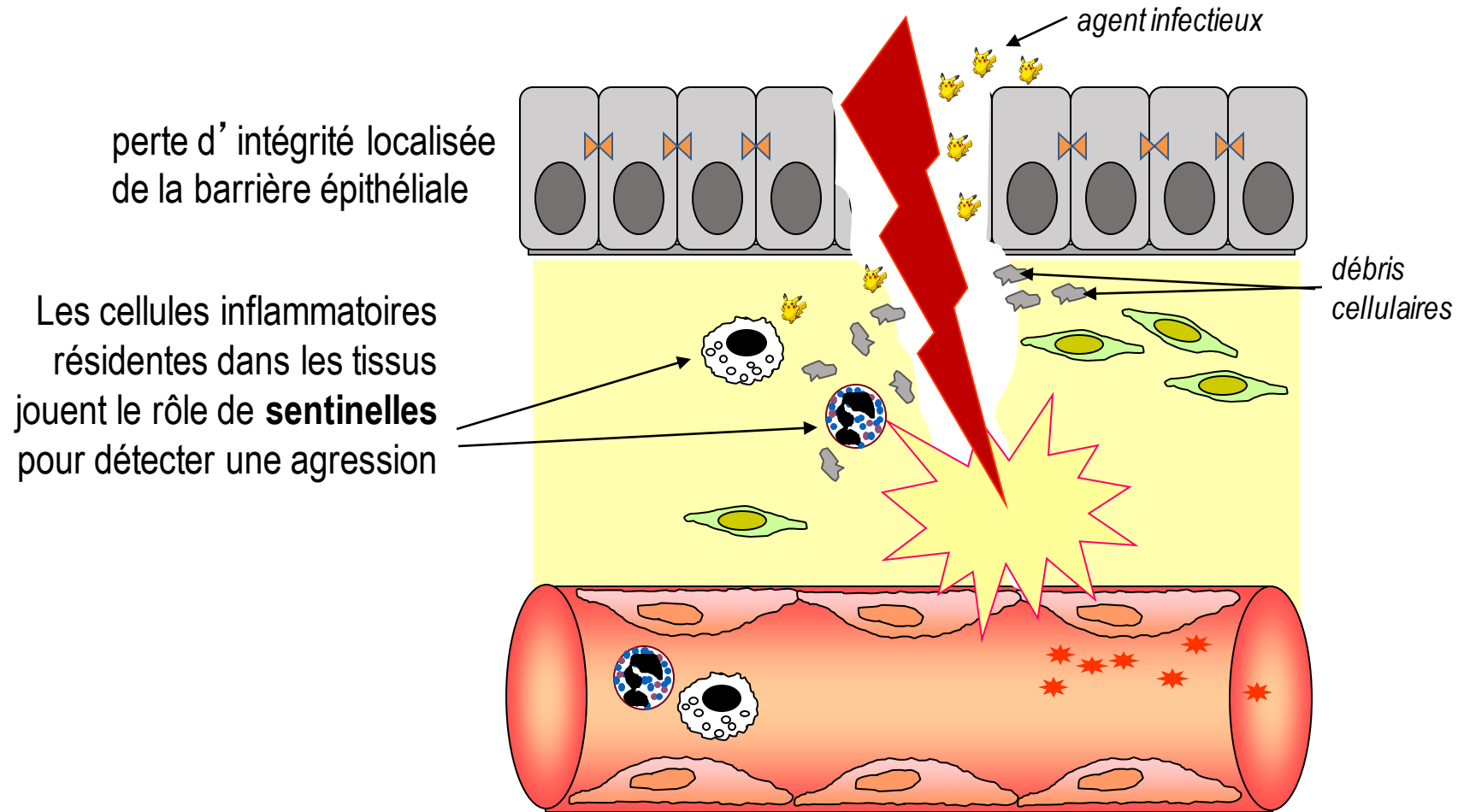
Interfaces entre le milieu extérieur et le milieu intérieur: la peau / les muqueuses



- **3- LES FACTEURS CELLULAIRES:**

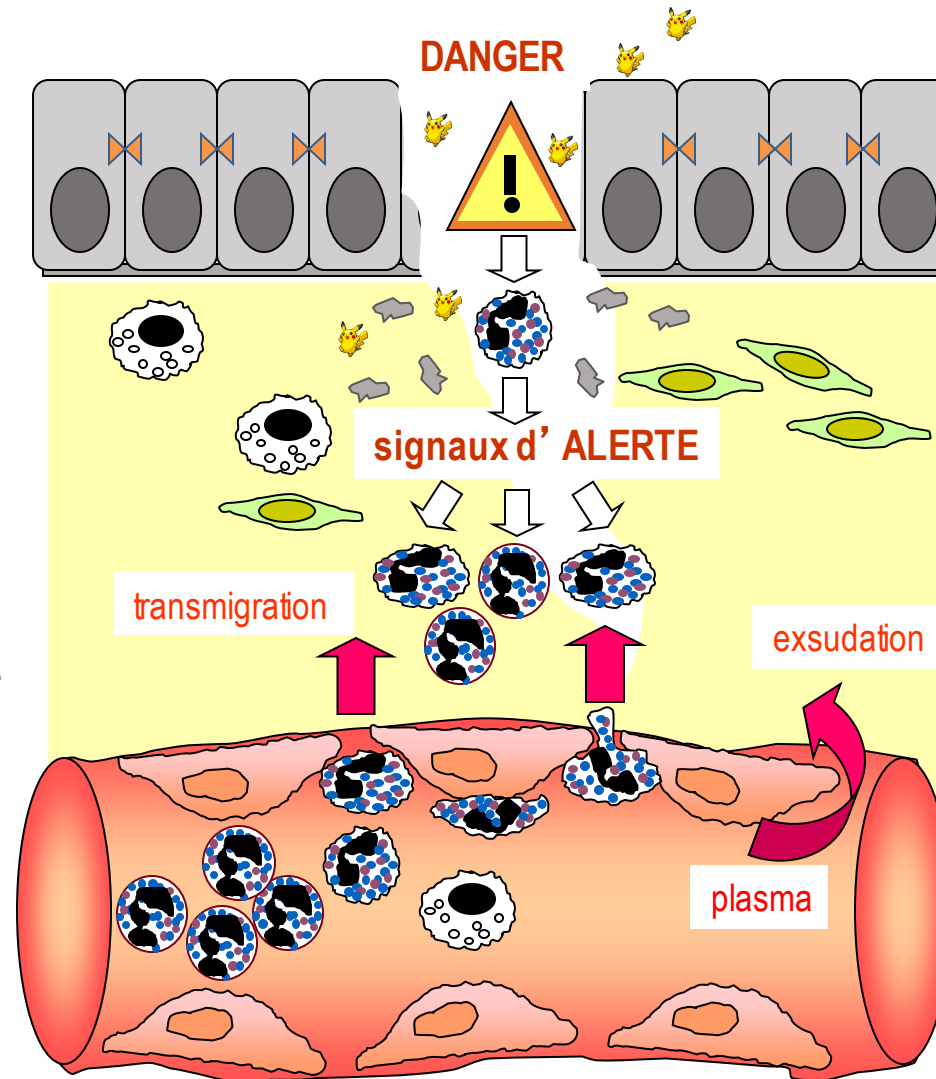
- Quand un agent infectieux franchit les barrières cutanéomuqueuses, et survit aux conditions physico-chimiques défavorables du milieu intérieur, il entre en contact avec un certain nombre de cellules dont la principale fonction est de le détruire. Ces cellules dites phagocytaires ou encore phagocytes, comprennent principalement les polynucléaires, les monocytes et les macrophages.

exemple de blessure tissulaire (+/- infection)



La phase d' INITIATION

recrutement et activation
des cellules inflammatoires
circulantes



La phase d' AMPLIFICATION

élimination du pathogène

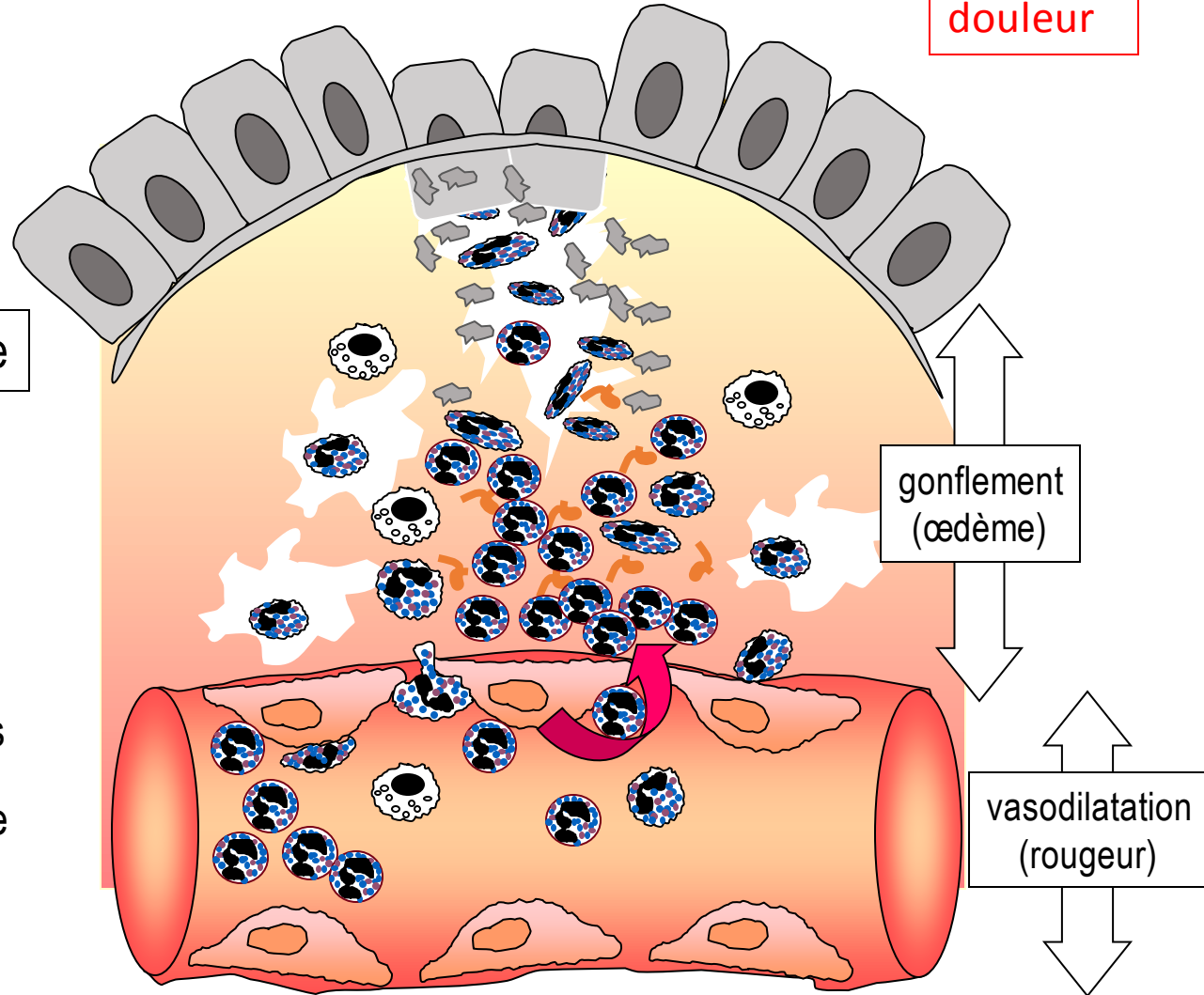
dommages tissulaires

augmentation de la
perte de substance

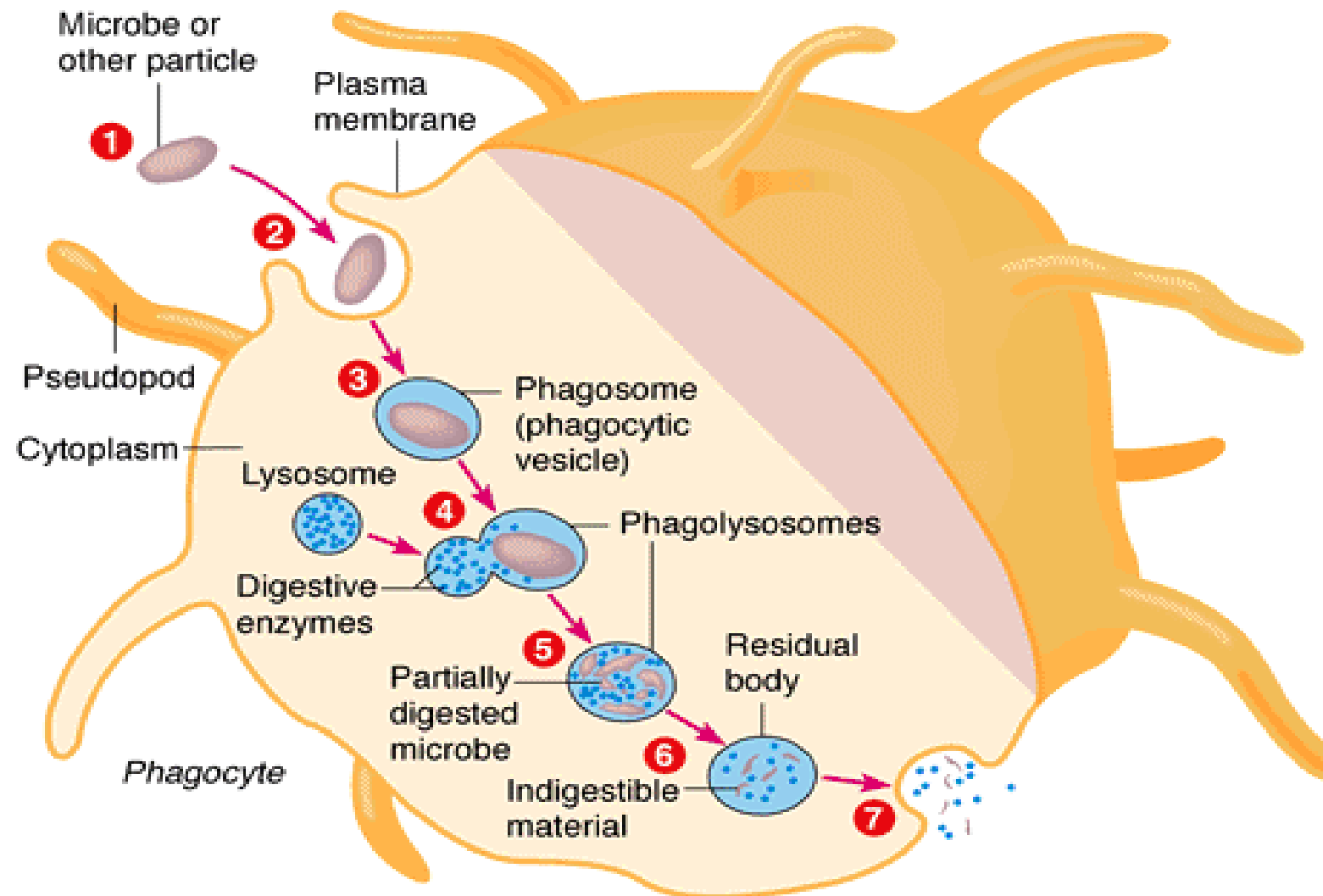
granulocytes dégénérés

infiltration leucocytaire

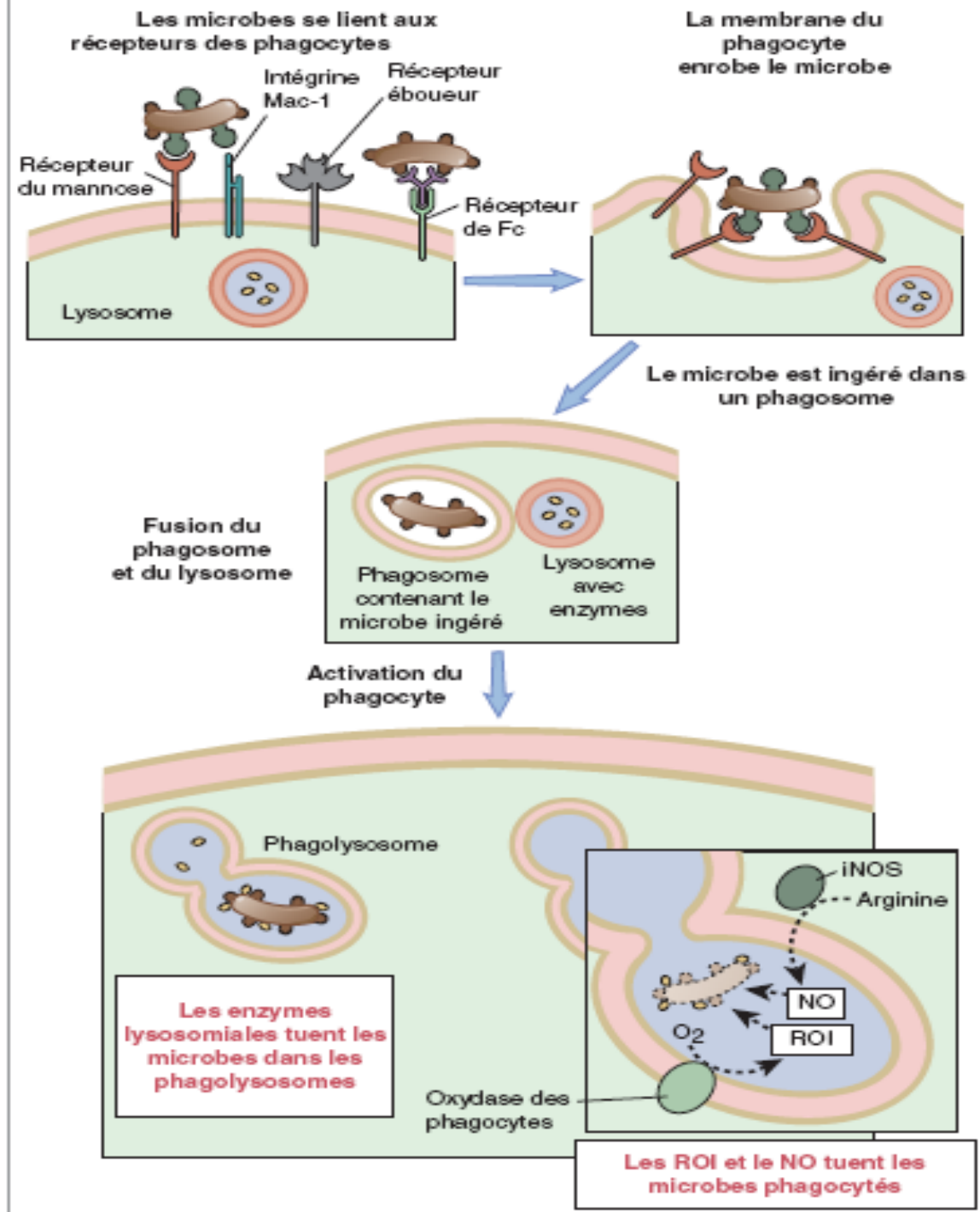
rougeur
chaleur
oedème
douleur



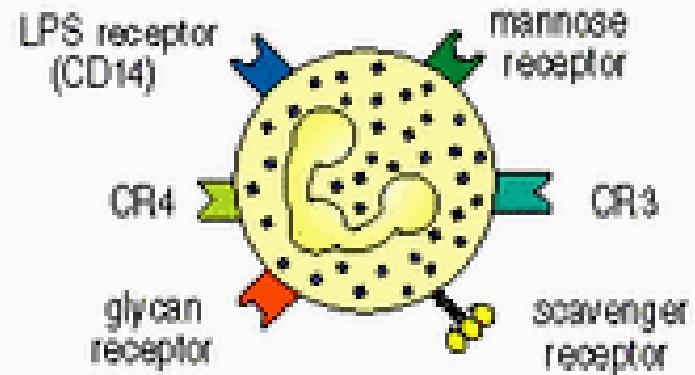
phagocytose



(a) Phases of phagocytosis



The neutrophil expresses receptors for many bacterial constituents



Neutrophils engulf and digest bacteria to which they bind



LE SYSTÈME DU COMPLEMENT

Dr. SAMARI H

I. INTRODUCTION

- ➔ La notion de **complément**, appelé également **système complémentaire**, c'est un ensemble des protéines inactivés présente dans le plasma sanguin et dans les tissus, elles sont activées séquentiellement par la présence de pathogène.
- ➔ Il s'agit d'un ensemble biologique complexe regroupant plus d'une quarantaine de protéines et qui intervient dans la défense non spécifique contre les agents infectieux.
- ➔ L'activation en cascade d'une partie de ses composants donnée 4 conséquences :
 - destruction des pathogènes directement par la cytolyse (complément dépendente) ou indirectement facilitant la phagocytose (opsonisation).
 - activation des processus inflammatoire (anaphylatoxine).
 - épuration du complexe immun.
 - interface entre l'immunité innée et adaptative.

Cette activation se fait selon trois voies : Classique, Alterne et Voie des lectines (de découverte récente) qui convergent, toutes trois, vers un point commun le C3 pour aboutir à un tronc commun terminal (C5-C9) appelé complexe d'attaque membranaire (MAC) ou complexe lytique .

II. MECANISMES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT

⇒ Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatiques via une série de réactions enzymatiques.

⇒ Trois voies d'activation :

→ Classique ;

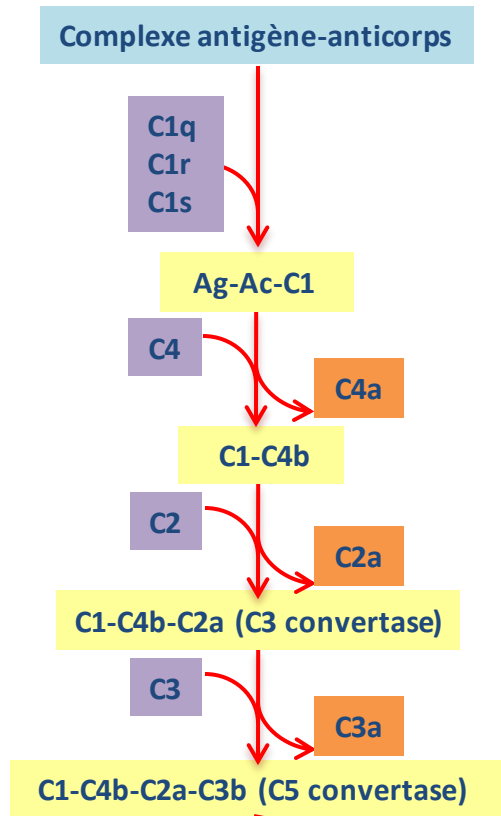
→ Alterne ;

→ Des lectines (de découverte récente).

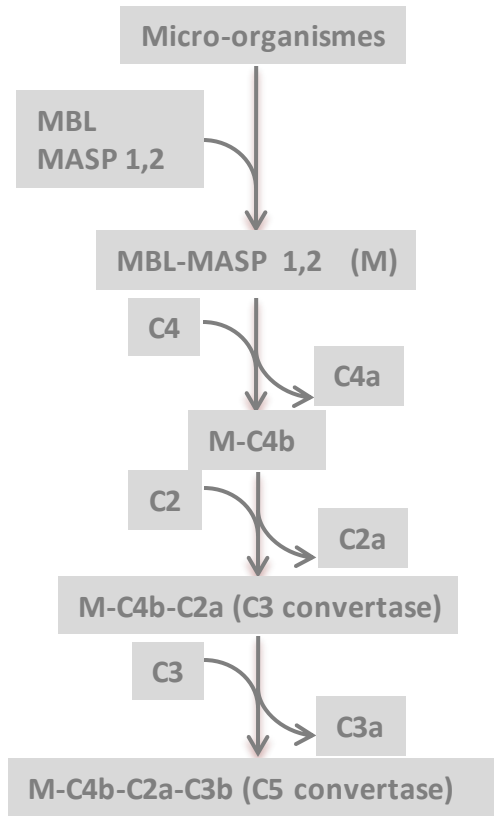
⇒ Ces trois voies se distinguent au niveau de leur initiation.

⇒ Elles convergent vers un point commun → **le C3 pour aboutir à un tronc commun terminal (C5-C9) appelé complexe d'attaque membranaire (MAC).**

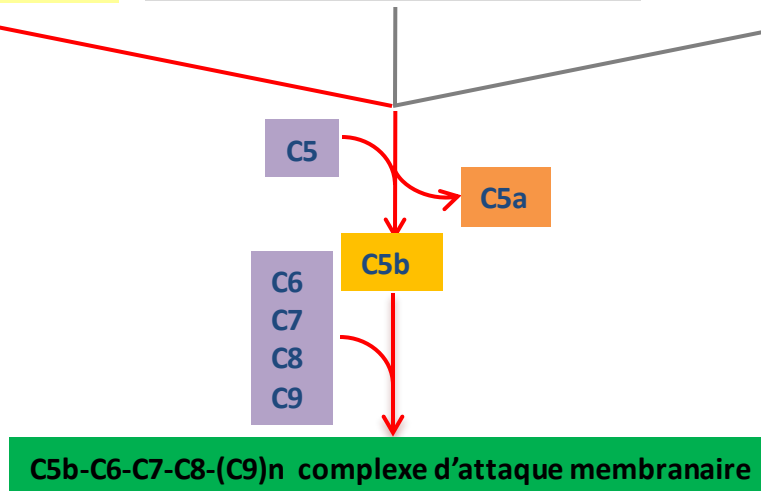
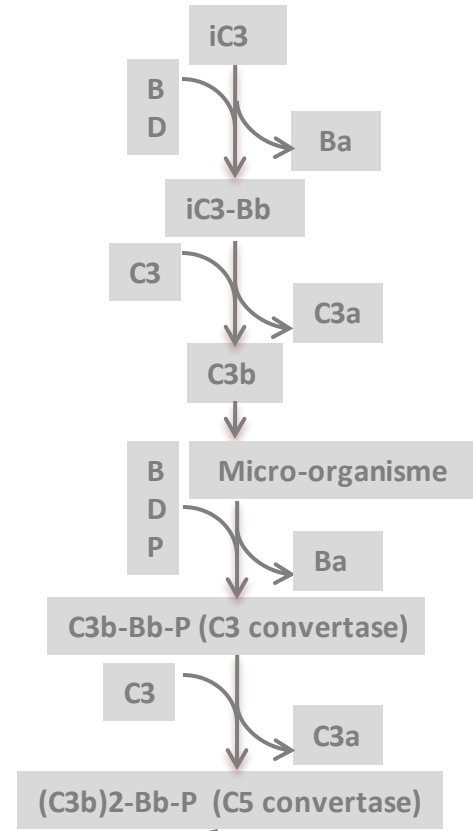
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES



LA VOIE ALTERNE



1. La voie classique

Initiateurs

La voie classique du complément est initiée par :



Les complexes antigène-anticorps : seules les IgM et les IgG 1,2,3 sont capables de stimuler le complément par la voie classique.

1. La voie classique

Mécanisme d'activation de la voie classique

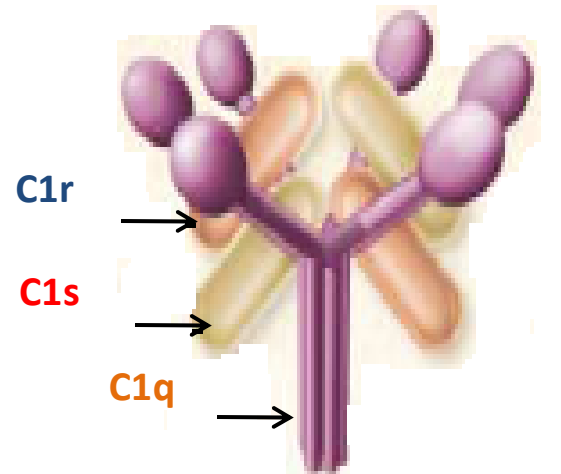
a. Activation du C1

Le C1 circule dans le sang sous forme de complexe multimérique : $(C1r-C1s)_2 + C1q$.

Le C1q possède une structure complexe comprenant 6 têtes globulaires connectées à une région centrale par des brins de structure apparentée au collagène (structure en bouquet de tulipes)

Un site de fixation à l'activateur est présent sur chacune des 6 têtes globulaires.

Tous les activateurs de la voie classique sont reconnus par le C1q.



1. La voie classique

Mécanisme d'activation de la voie classique

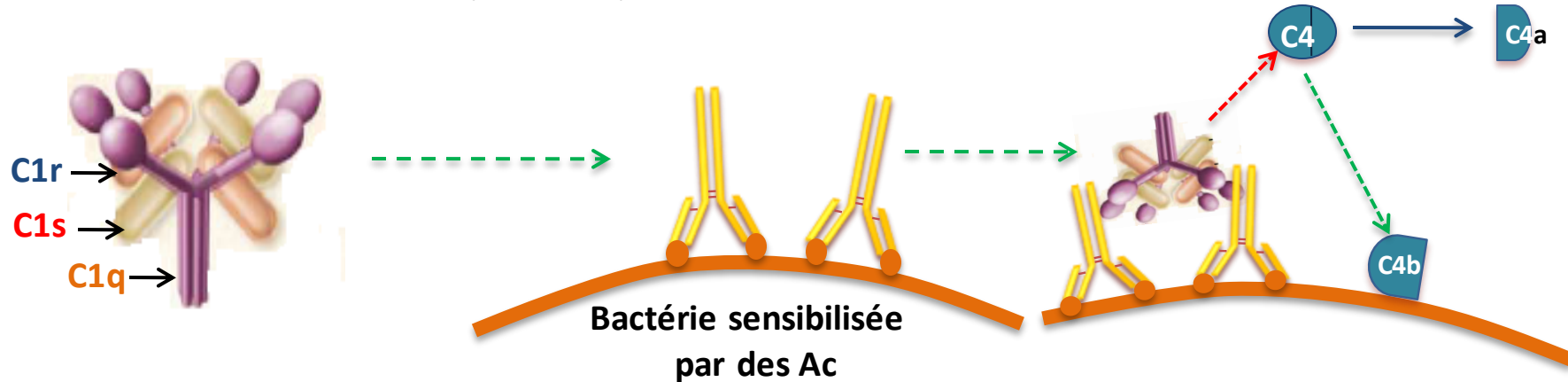
a. Activation du C1

- En présence d'un complexe immunitaire l'engagement des deux têtes globulaires avec 2 fragments Fc de deux molécules d'IgG 1,2 ou 3, ou avec 2 fragments Fc d'une molécule d'IgM, entraîne un changement conformationnel du C1q entraînant l'auto-activation du C1r (sérine protéase)
- C1r activé clive le C1s
- C1s clivé devient actif et porte l'activité C1 estérase.

b. Activation du C4

Le C1s activé clive le composant C4 libérant 2 fragments :

- Un petit fragment = **C4a** (anaphylatoxine)
- Un grand fragment = **C4b** qui va se lier de façon covalente à la surface de l'activateur (surface d'une bactérie sensibilisée par des Ac par ex).



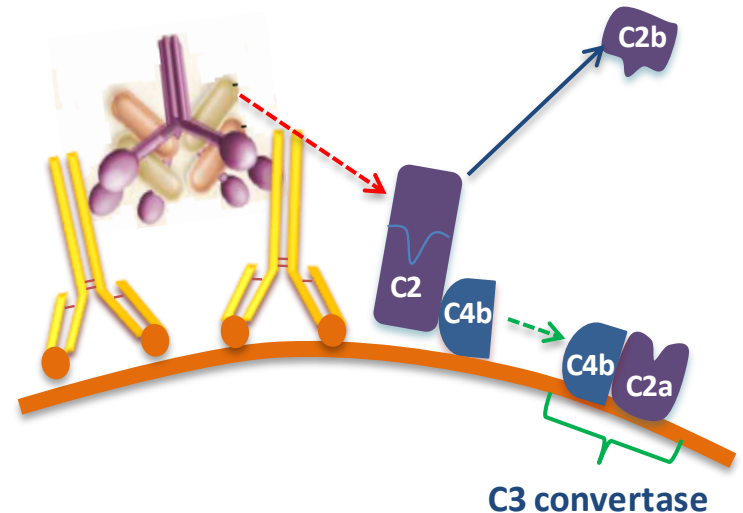
1. La voie classique

Mécanisme d'activation de la voie classique

c. Activation du C2

- Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe **C4b-C2**.
- Le C2 fixé devient la cible du C1s qui le clive en :
 - **C2b** qui est libéré.
 - **C2a** qui reste fixé au C4b et porte une activité enzymatique (sérine protéase)

Le complexe C4bC2a constitue la C3 convertase de la voie classique (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).



1. La voie classique

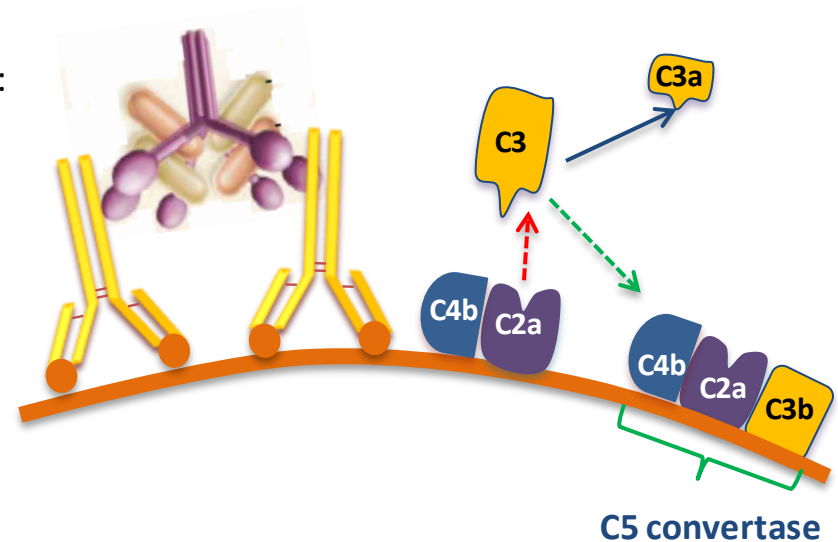
Mécanisme d'activation de la voie classique

d. Activation du C3

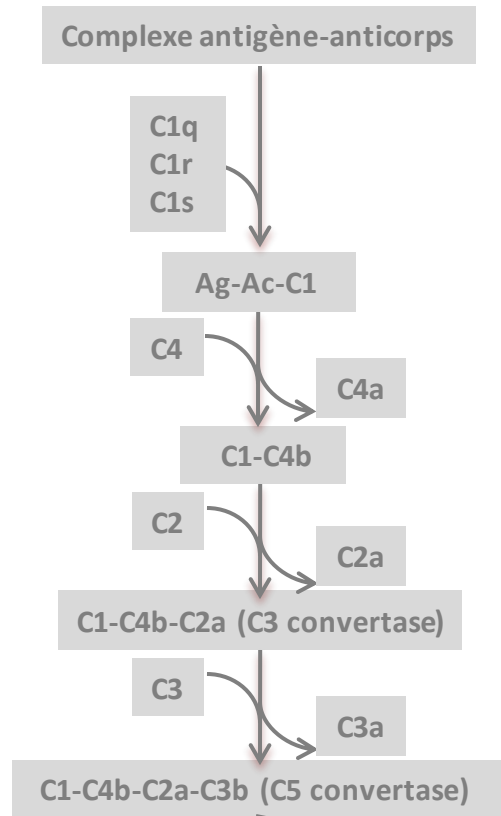
La C3 convertase clive le composant C3 et libère 2 fragments :

- Un petit fragment : **C3a** (anaphylatoxine)
- Un grand fragment : **C3b** qui se fixe à la C3 convertase.

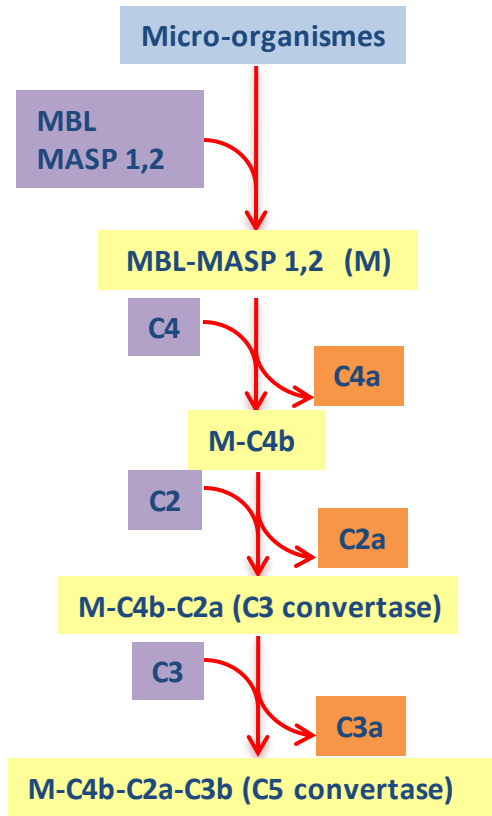
Le complexe trimoléculaire **C4bC2aC3b** constitue **la C5 convertase de la voie classique** (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).



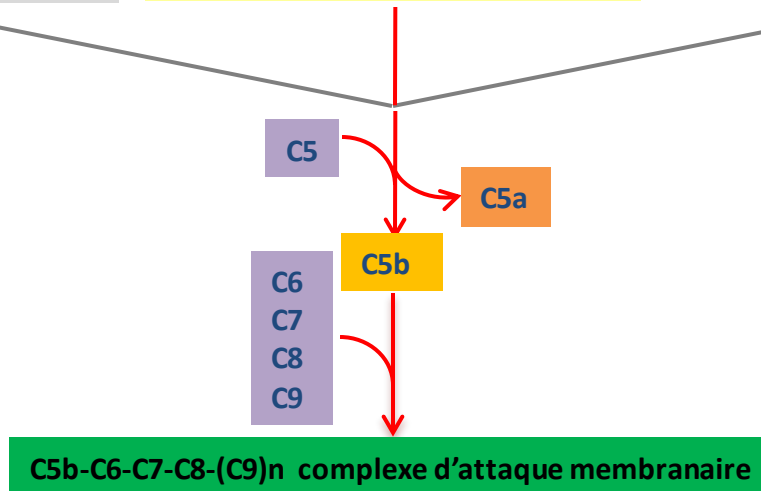
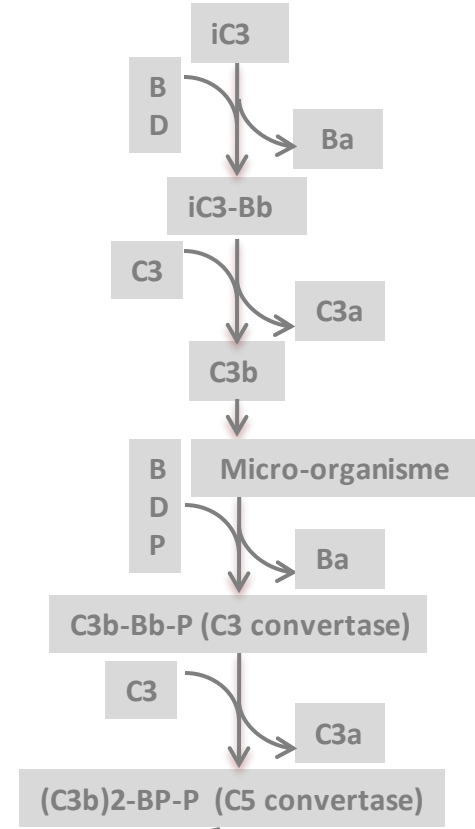
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES

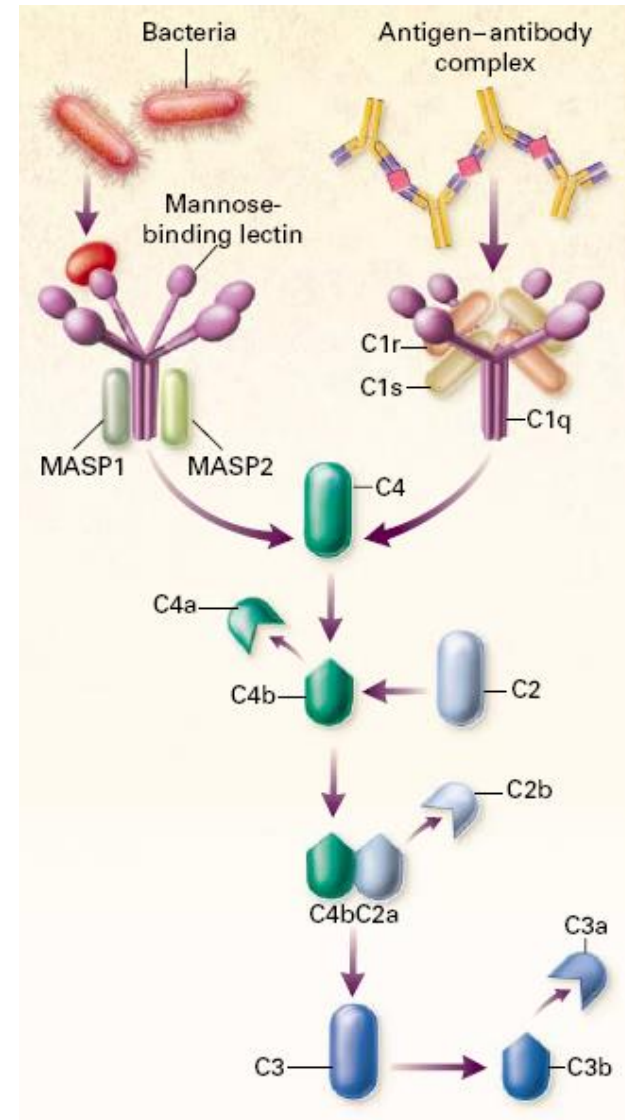


LA VOIE ALTERNE

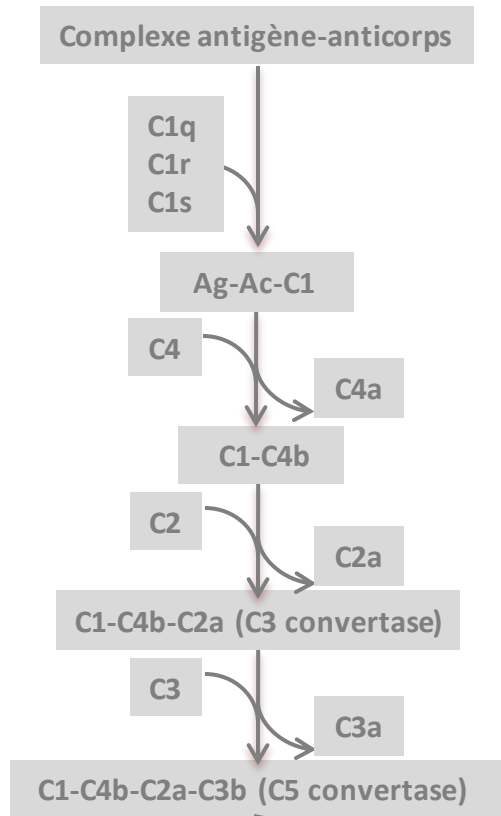


2. La voie des lectines

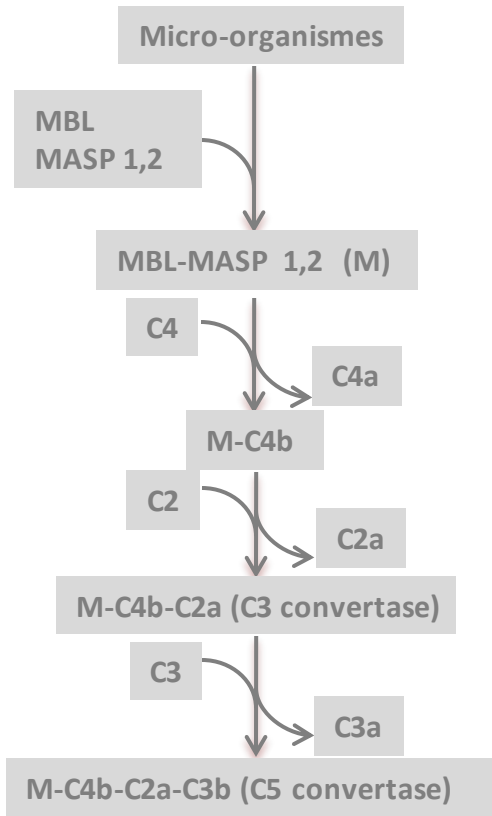
- ➔ **Initiation** par la liaison du **mannan-binding-lectin = MBL** aux sucres terminaux des glycoprotéines exprimés à la surface d'une grande variété de microorganismes (mannose, N-acetyl glucosamine, fucose, glucose)
- ➔ **La MBL** : - structure apparentée au C1q, avec 4 à 6 domaines lectines reliés à un corps central par des bras de structure apparentés au collagène.
 - Circule en association avec des enzymes de type sérine protéase apparentées à C1r et C1s nommées **MASP-1 et MASP-2**.
- ➔ **Activation :**
 - Suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel, qui induit l'activation des MASPs
 - La sérine protéase MASP-2 clive le C4 et le C2 (tout comme le C1s) entraînant la formation du complexe **C4b2a**, qui constitue **une C3 convertase similaire à celle de la voie classique**.
 - L'activation de la cascade suit alors le même cheminement que celui observé dans la voie classique.



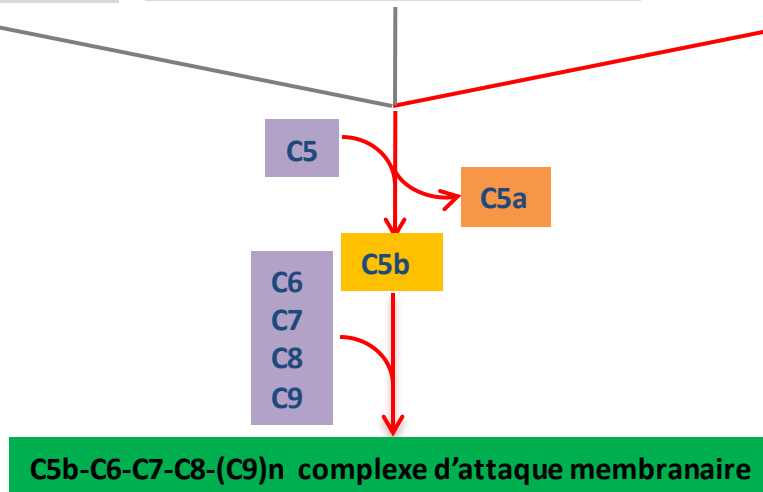
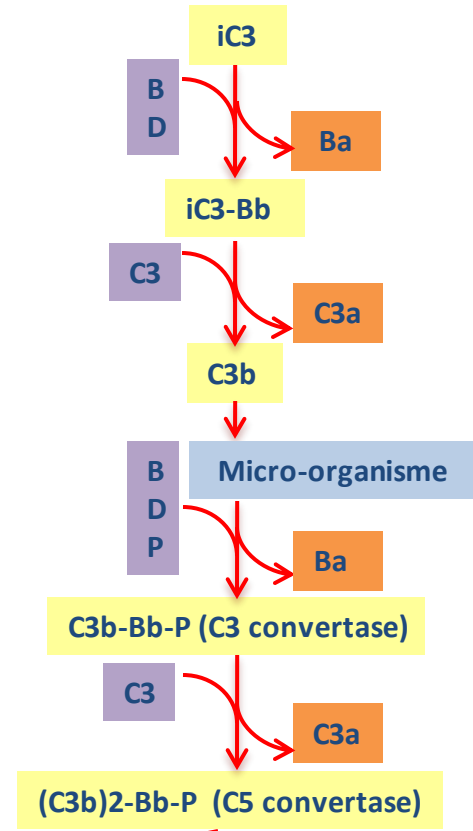
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES



LA VOIE ALTERNE



3. La voie alterne

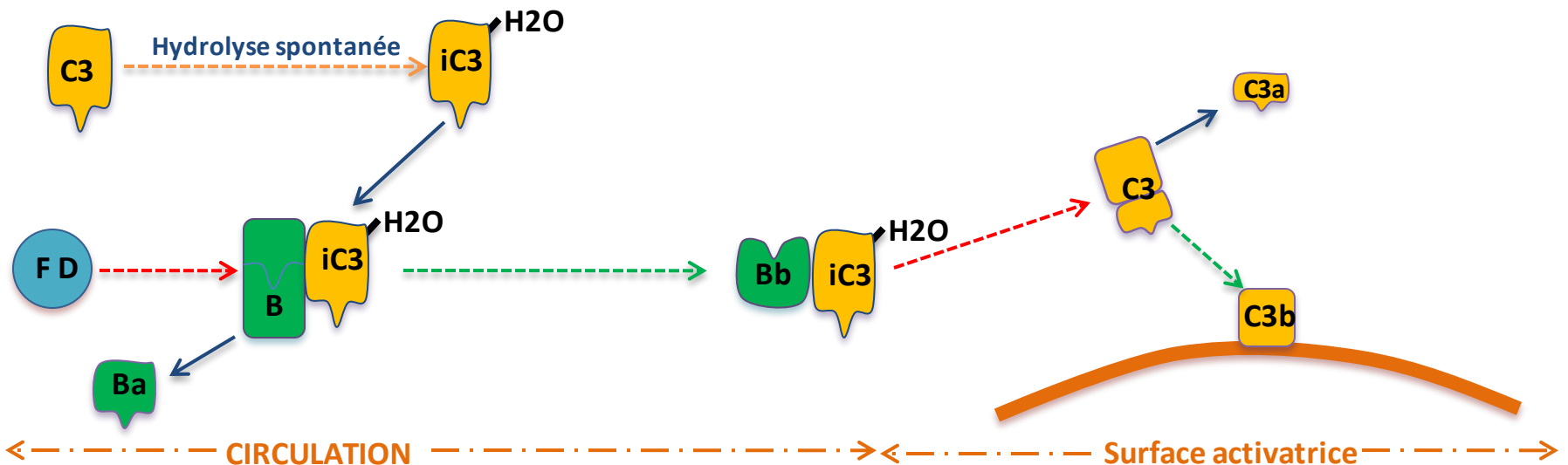
Initiateurs

- ➔ Moins efficace que la voie classique.
- ➔ Nécessite pas la présence d'un complexe immun AC-AG.
- ➔ Initiée principalement par des pathogènes et particules d'origine microbienne :
 - Nombreuses souches de bactéries Gram - et Gram + ;
 - Lipopolysaccharides des bactéries Gram- et acide teichoïque des bactéries Gram+ ;
 - Parois cellulaires des champignons et levures ;
 - Certains parasites(trypanosomes) ;
 - Certains virus et certaines cellules infectées par un virus.

3. La voie alterne

Mécanisme d'activation de la voie alterne

- ➔ Le C3 est hydrolysé spontanément dans la circulation pour donner le **iC3** ou **C3(H₂O)**
- ➔ Le iC3 se lie au facteur B pour former le complexe **iC3-B**.
- ➔ Cette liaison expose un site du facteur B qui sert de substrat au facteur D qui est une sérine protéase circulant à l'état activé.
- ➔ La protéolyse du facteur B libère un petit fragment **Ba** et un fragment **Bb** qui donne le complexe **iC3Bb** appelé **C3 convertase d'initiation de la voie alterne**.
- ➔ Au contact de la surface activatrice la C3 convertase clive le C3 en **C3a** (anaphylatoxine) et en **C3b** qui se lie à une surface activatrice.

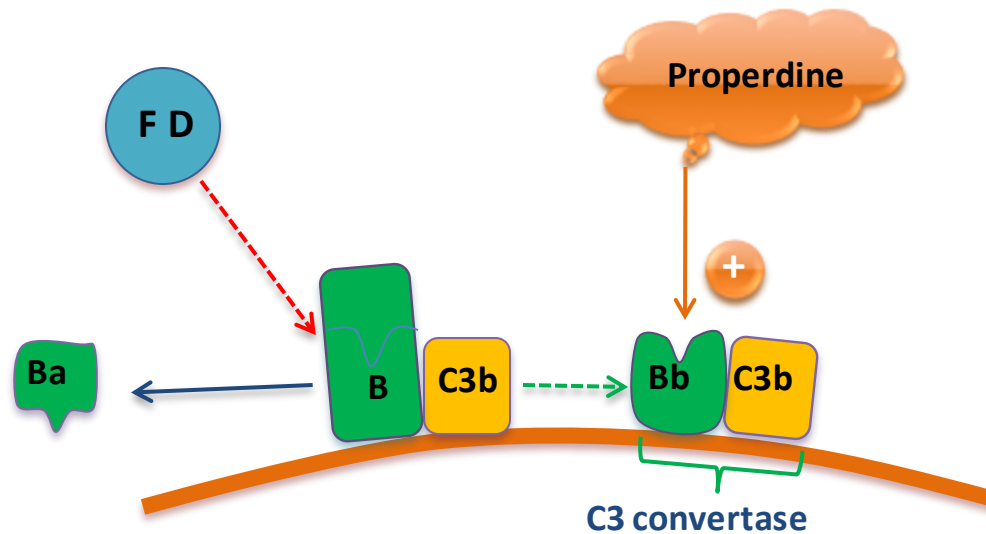


3. La voie alterne

Mécanisme d'activation de la voie alterne

b. Formation de la C3 convertase d'amplification de la voie alterne

- ➔ Le C3b interagit avec le facteur B qui est clivé par le facteur D formant le complexe C3bBb.
- ➔ Le complexe C3bBb formé (possédant une activité C3 convertase de courte demi-vie, 3 min seulement) est stabilisé par la properdine et est appelé **C3 convertase d'amplification** (demi-vie = 20 min).

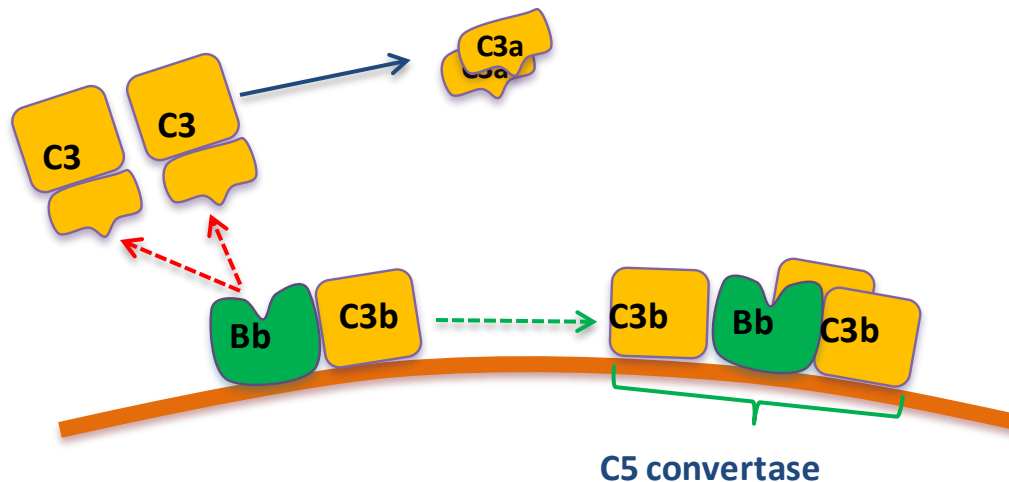


3. La voie alterne

Mécanisme d'activation de la voie alterne

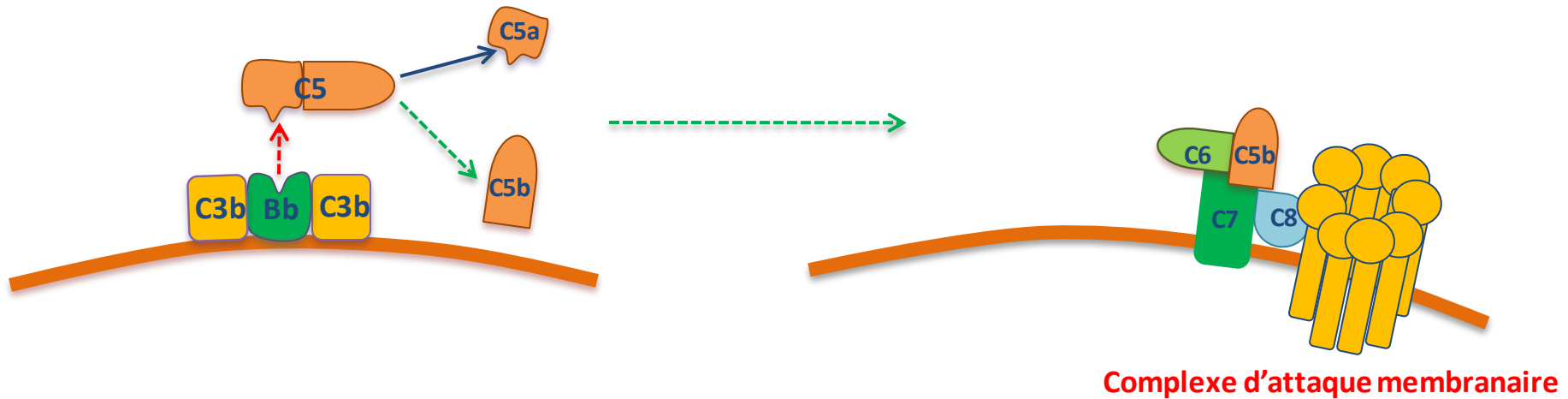
c. Formation de la C5 convertase de la voie alterne

- ➔ La C3 convertase d'amplification engendre une protéolyse de plusieurs autres molécules de C3 sur la surface activatrice.
- ➔ Cette amplification de la déposition de C3b mène à la formation de la **C5 convertase de la voie alterne** **(C3b)_nBbP** où $n \geq 2$



Formation du complexe d'attaque membranaire

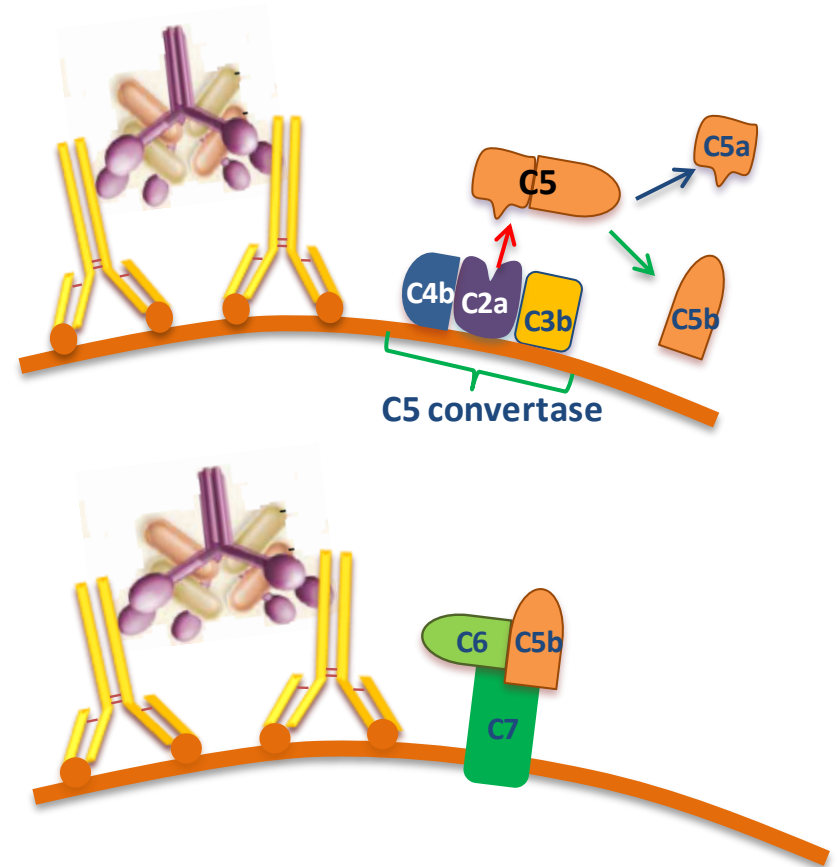
La cascade poursuit son évolution vers la déposition des composantes C5b et C6 jusqu'à C9, de façon similaire à l'activation de la voie classique, lectines et alterne.



Formation du complexe d'attaque membranaire

→ Activation de C5, C6, C7 :

- La C5 convertase clive le composant C5 libérant :
 - L'anaphylatoxine **C5a** (de faible PM)
 - Le **C5b** (de gros PM)
- Le fragment C5b interagit avec le composant C6 pour former un dimère stable **C5b-C6** qui va interagir avec le C7 pour former un trimère **C5b-C6-C7**
- La formation de ce complexe induit le passage d'un état hydrophile de ces protéines à un état hydrophobe lui permettant de se fixer aux lipides membranaires.



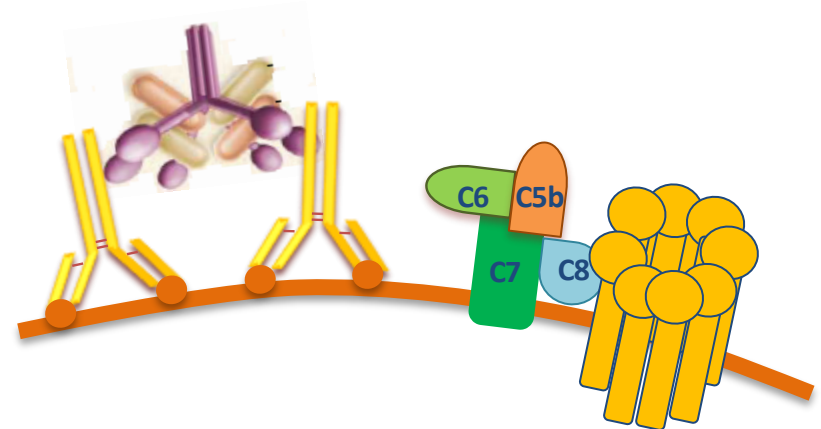
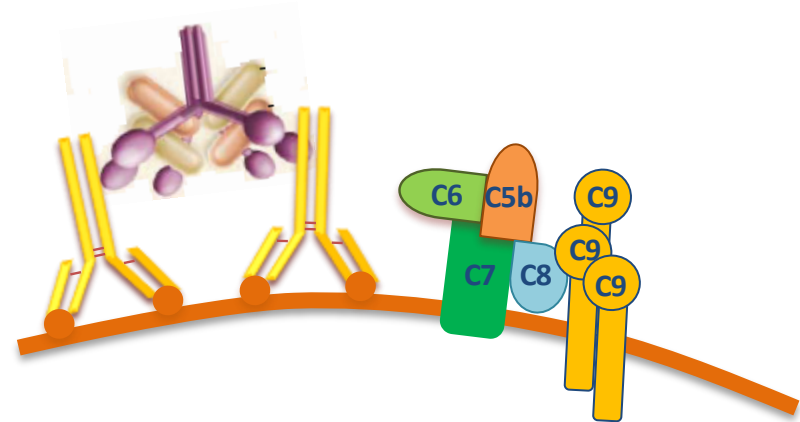
1. La voie classique

Mécanisme d'activation de la voie classique

e. Formation du complexe d'attaque membranaire

→ Activation de C7, C8, C9 :

- Le complexe C5b-C6-C7 fixé aux lipides membranaires, capte le C8 et forme un complexe tétramérique : **C5b-C6-C7-C8** qui sert de récepteur au C9.
- Plusieurs molécules du C9 (6 à 12) viennent se fixer au complexe tétramérique permettant la formation du **complexe d'attaque membranaire**.
- Ce complexe, grâce au caractère hydrophobe de ses protéines, s'insère dans la bicouche lipidique, conduisant à la formation d'un **canal trans-membranaire responsable de la lyse cellulaire**.

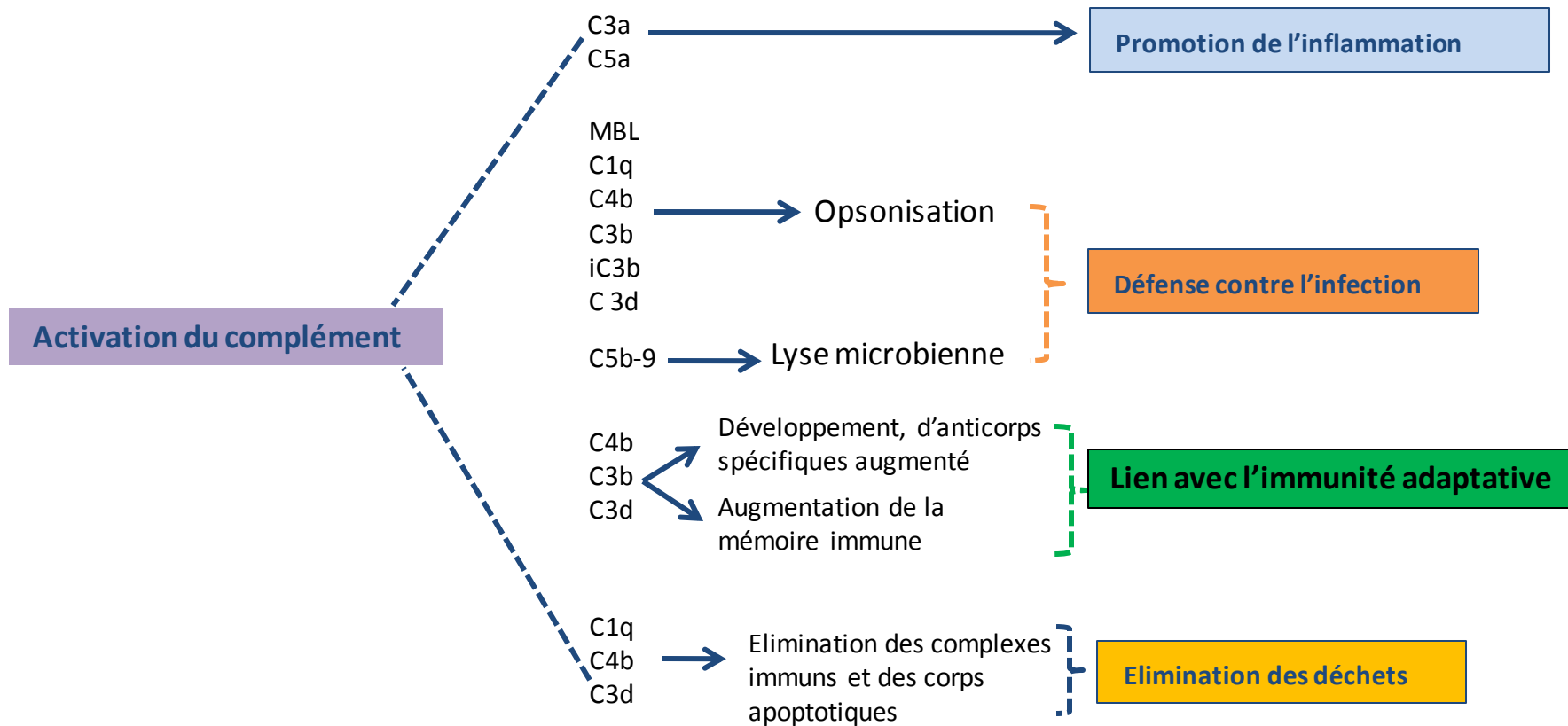


Complexe d'attaque membranaire

V. RÔLE DU COMPLÉMENT

4 rôles majeurs :

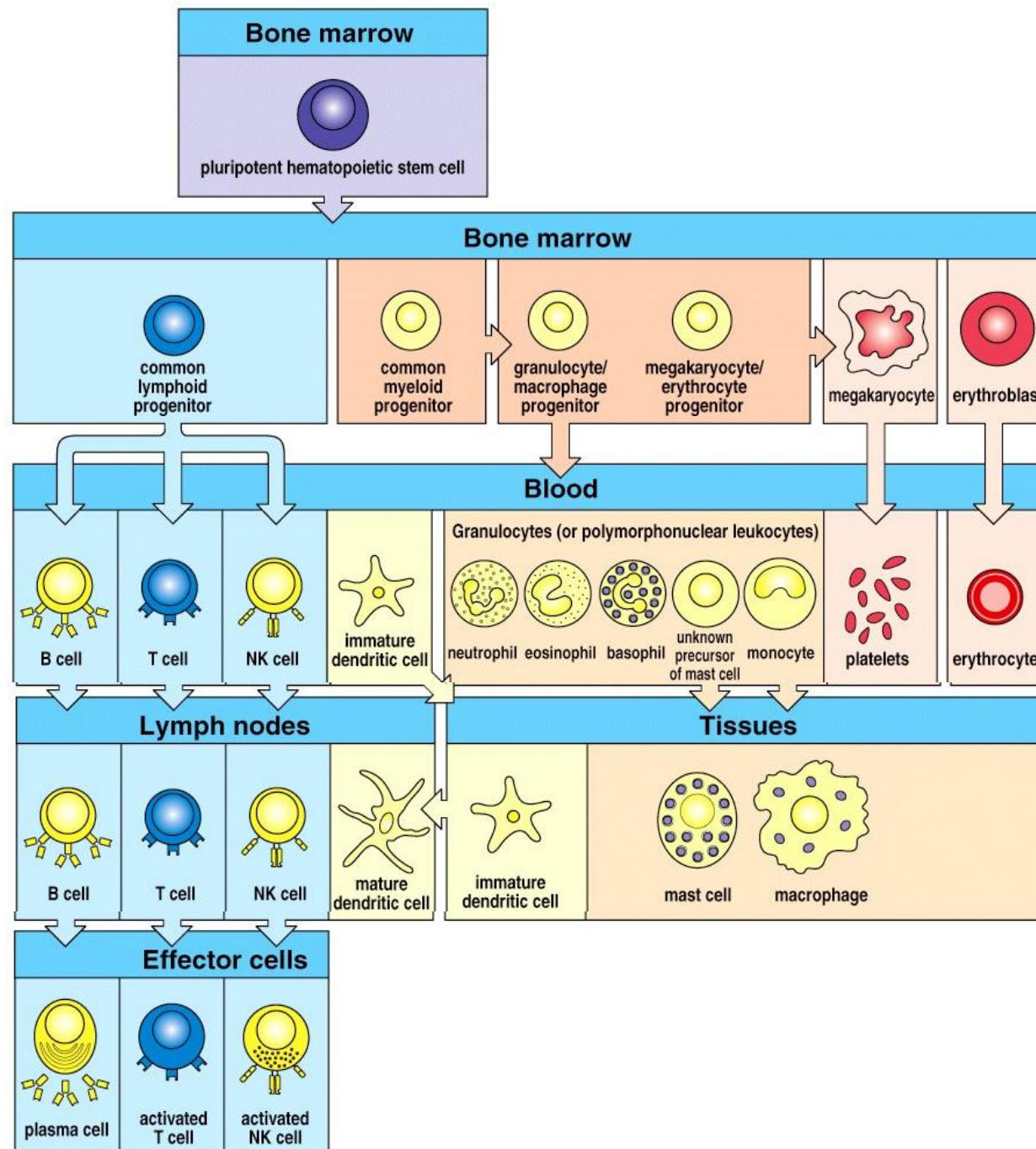
- Défense contre l'infection (lyse cellulaire ; opsonisation).
- Elimination de complexes immuns et de corps apoptotiques.
- Rôle dans la réaction inflammatoire.
- Rôle d'interface entre l'immunité innée et l'immunité acquise.



Les cellules de l'immunité

Dr SAMARI H

- Naissent dans la moelle osseuse, elles migrent dans les tissus périphériques par la circulation sanguine et le système lymphatique.



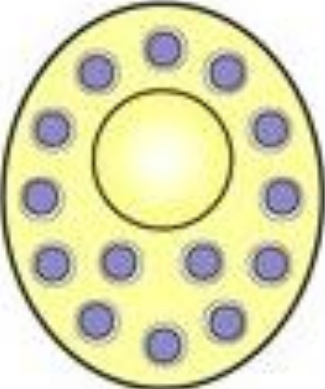
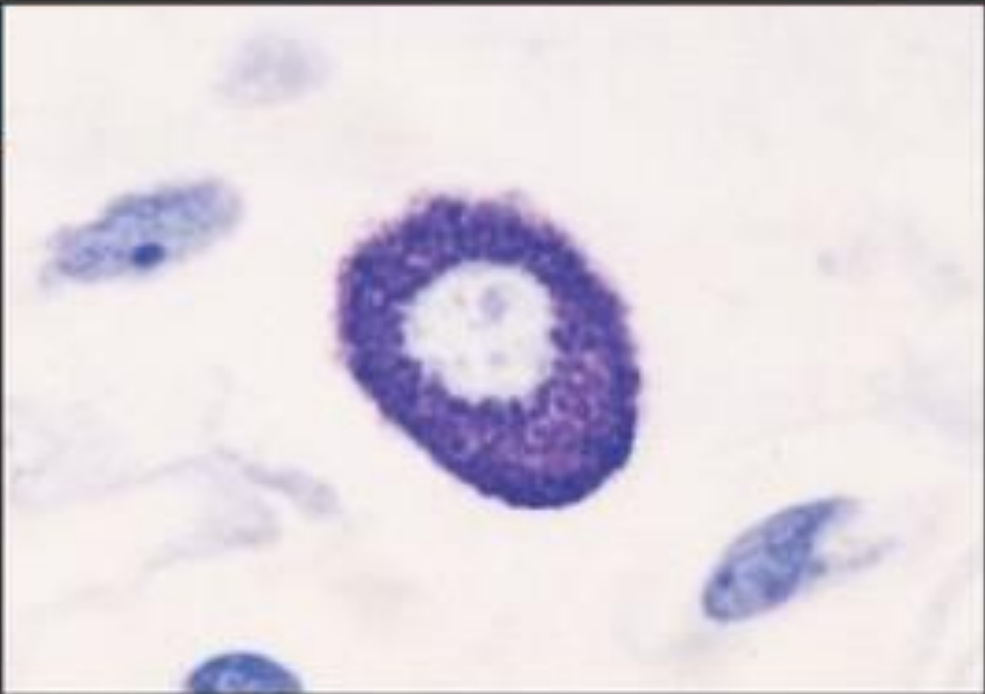
Les cellules de la réponse immunitaire naturelle

- **1. Les phagocytes:** Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter ou phagocyter des agents pathogènes (bactéries, virus, parasite...) et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.

Phagocytes mononuclées

A. Les monocytes :

- 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 (mature), présentent l'antigène au LT4.

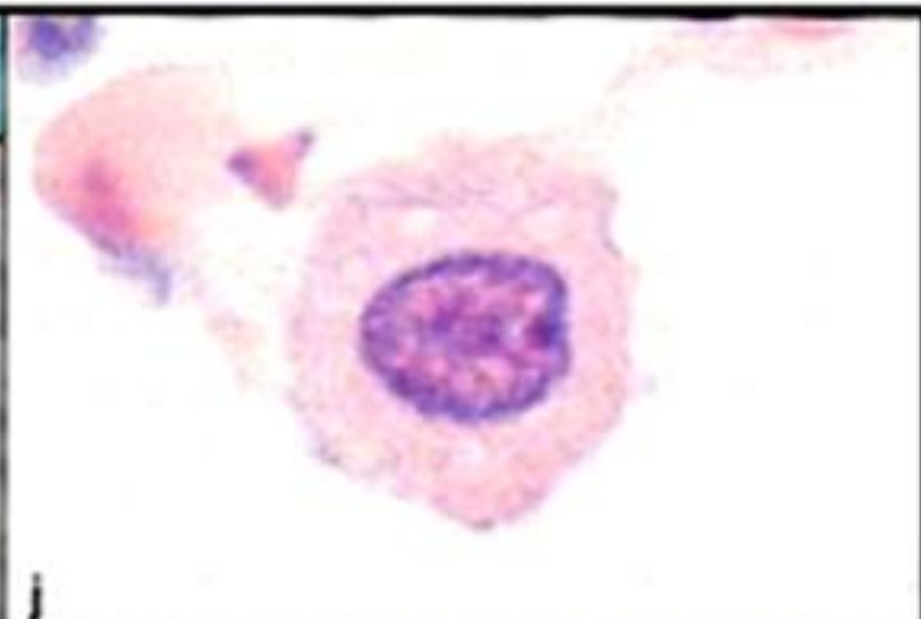
Cell	Activated function
Mast cell  A diagram of a mast cell, which is an oval-shaped cell with a large, bright yellow central nucleus and numerous small, dark purple granules distributed throughout the cytoplasm.	 A light micrograph of a mast cell. The cell is characterized by a large, dark purple, oval-shaped nucleus and a surrounding ring of smaller, dark purple granules. The background shows other cells and tissue structures. Release of granules containing histamine and other active agents

B. Les macrophages :

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).

Les macrophages sont des cellules ubiquitaires au sein de l'organisme. 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...

Macrophage



j

Phagocyte et tue les micro-organismes. Active les cellules T et participe à la mise en route des réponses immunitaires

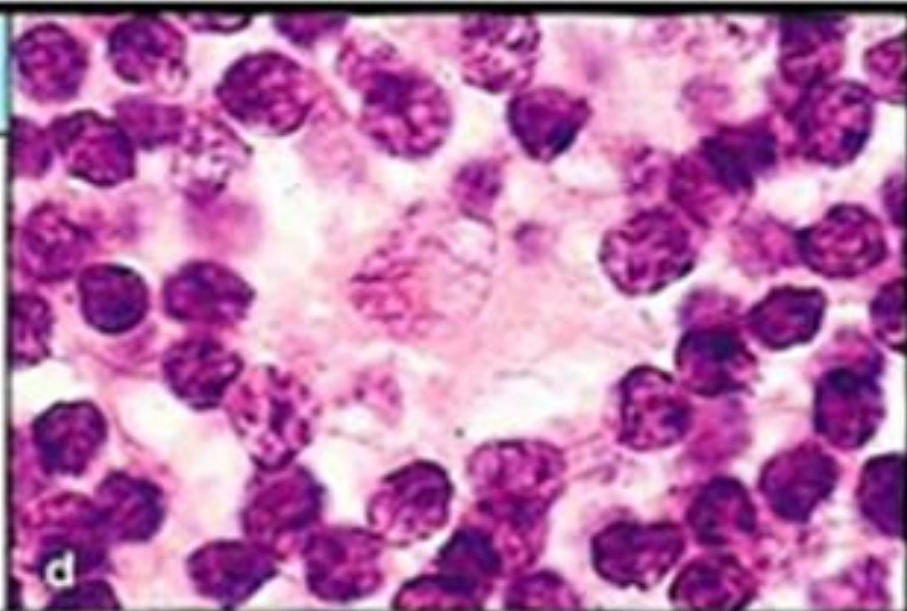
C. La cellule dendritique (CD):

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.

La cellule dendritique a différent rôle dans la réponse immunitaire :

- Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellules présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (T et B) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.
- Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

Cellule dendritique



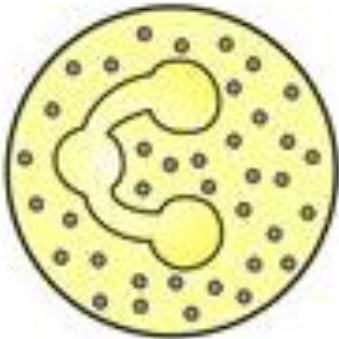
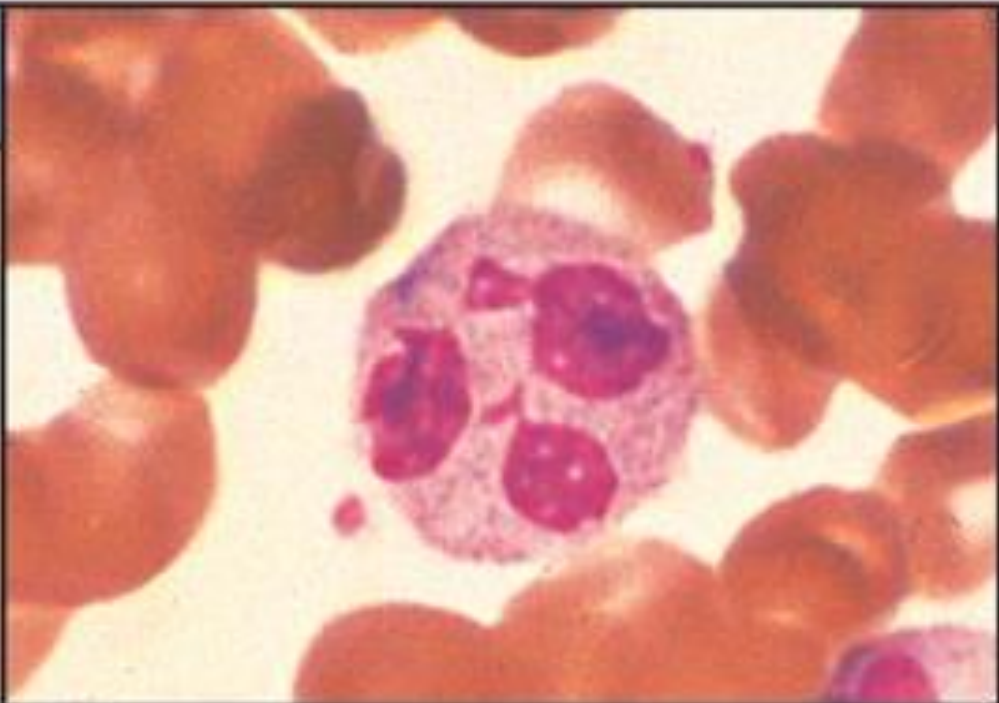
Activation des cellules T et mise en route de
la réponse immunitaire adaptative

Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. On en distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les acidophiles ;

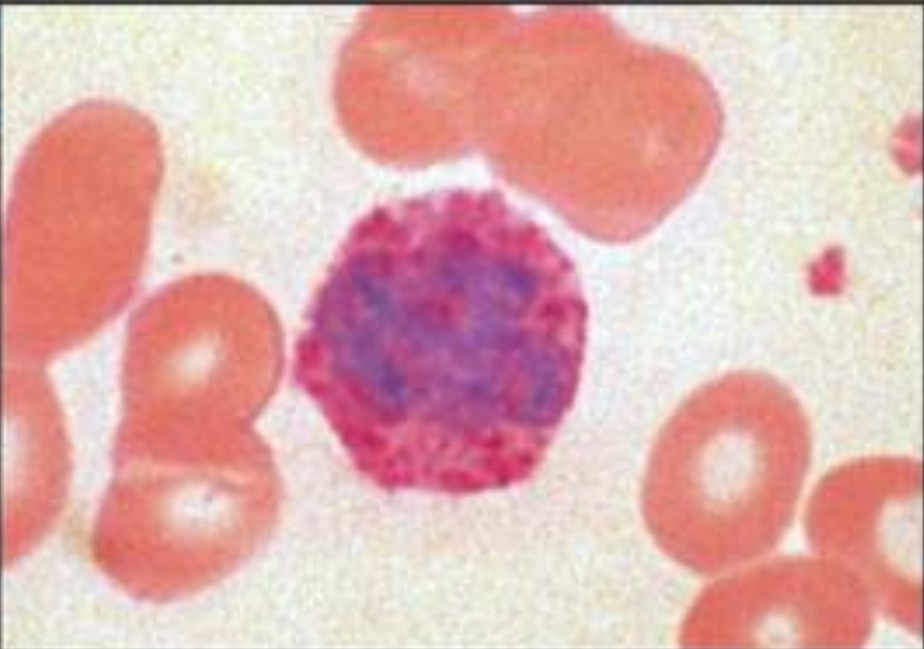
A. Les polynucléaires neutrophiles:

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 des autres cellules. Il passe ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose (<24 heures).

Cell	Activated function
Neutrophil  A schematic diagram of a neutrophil, showing a circular cell with a multi-lobed nucleus and numerous small granules in the cytoplasm.	 Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms A light micrograph showing several neutrophils. The cells have characteristic multi-lobed nuclei and are surrounded by numerous red blood cells, which appear as large, orange-red discs.

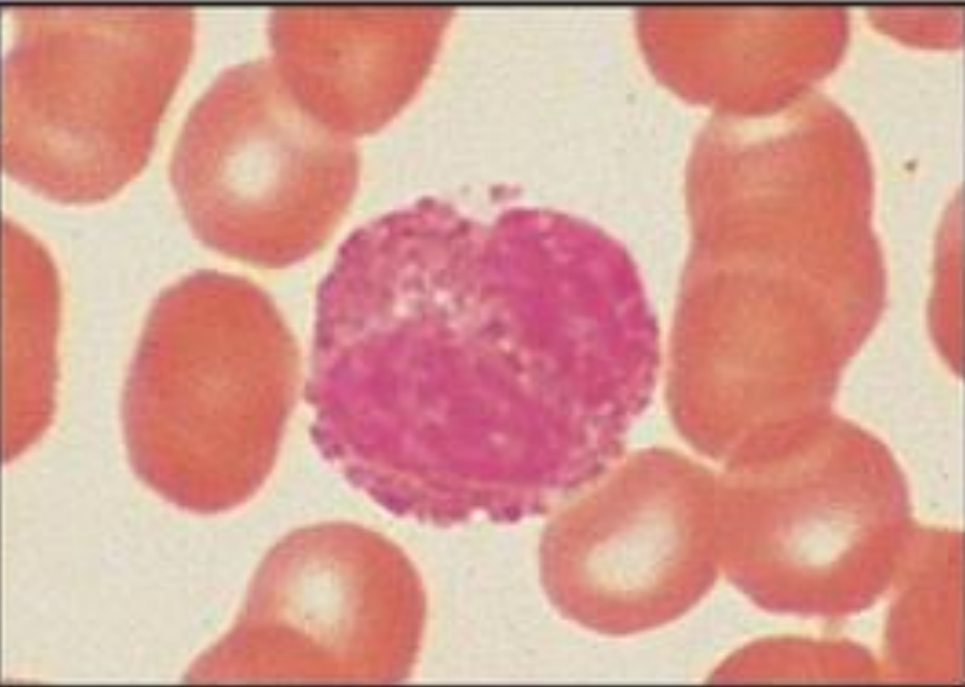
B. Les polynucléaires basophiles:

sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) et retardée par expression des récepteurs de surface pour le Fc des immunoglobulines IgE. Lorsqu'ils rentrent en contact avec des allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, 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. Leur durée de vie est de 5 à 7 heures.

Cell	Activated function
Basophil 	 Unknown

C. 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. Leur durée de vie est de 4 à 5 heures dans la circulation sanguine, puis 8 à 12 jours dans les tissus.

Cell	Activated function
Eosinophil  A diagram of an eosinophil cell, showing a yellow circular cell with a bilobed nucleus and numerous small black dots representing granules.	 Killing of antibody-coated parasites A light micrograph of a blood smear showing several red blood cells and one prominent eosinophil. The eosinophil has a characteristic bilobed nucleus and is filled with bright pink granules.

cellule NK (Natural Killer)

- La cellule NK fait parti des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse. La cellule NK est caractérisée par la présence de granules lytiques de perforine et granzyme. Sa demi-vie est de 7 à 10 jours. La cellule NK exprime également :
- Des récepteurs RFC (CD16) qui reconnaissant les fragments constants (Fc) des anticorps IgG, donc impliquée dans la reconnaissance indirecte des cellules cibles via les IgG.

- La cellule NK permet la sécrétion massive de cytokines (comme $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$) et de chimiokines qui participent à la régulation de la réponse inflammatoire mais aussi au contrôle de la réponse spécifique (orientation Th1/Th2/Treg). Les NK occupent ainsi une position à l'interface entre l'immunité naturelle et l'immunité spécifique.

Les mastocytes

- Le mastocyte est une variété de leucocytes jouant un rôle primordiale dans les allergies. Au niveau tissulaire, les mastocytes sont l'équivalent des polynucléaires basophiles. Ils contiennent des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocytes a 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 des récepteurs membranaires de forte affinité aux fragments constants (Fc) des IgE. Lorsque les mastocytes, liés avec les IgE dirigé spécifiquement contre les helminthes, libérées leurs granules.

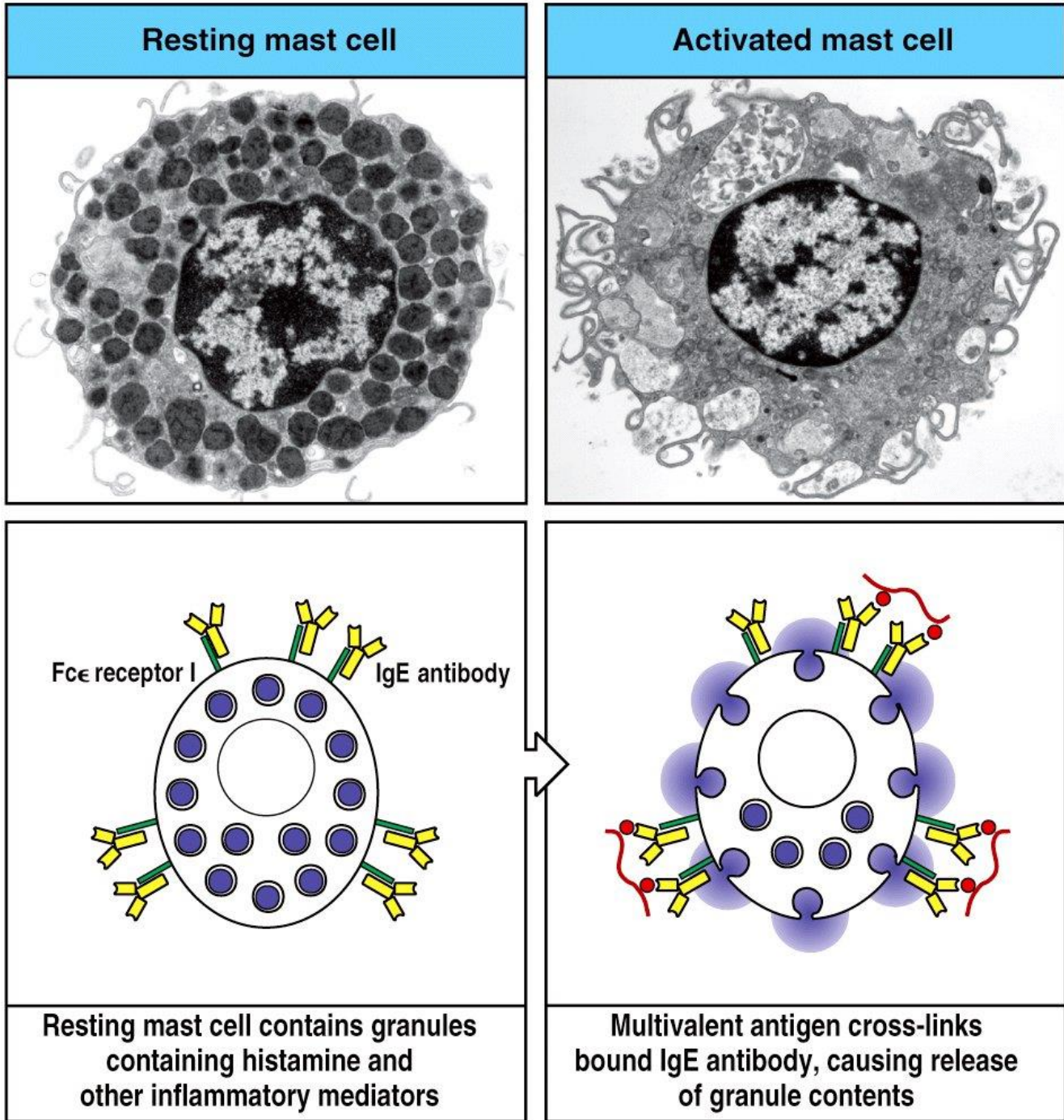
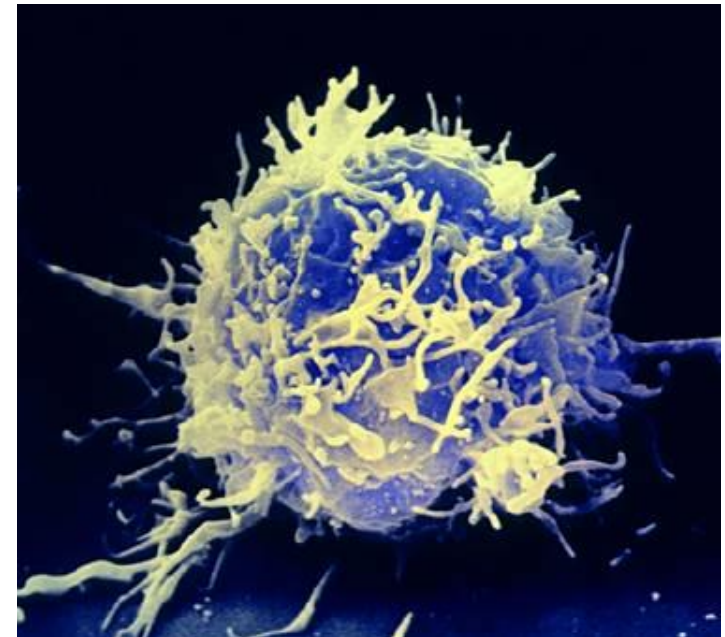
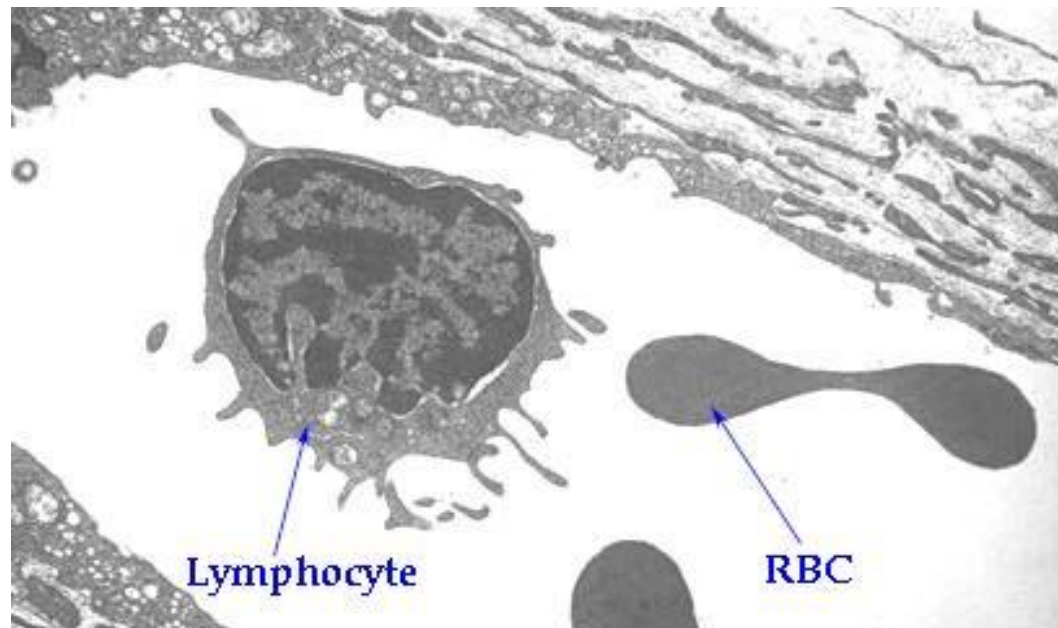


Figure 9-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les cellules de la réponse immunitaire spécifique

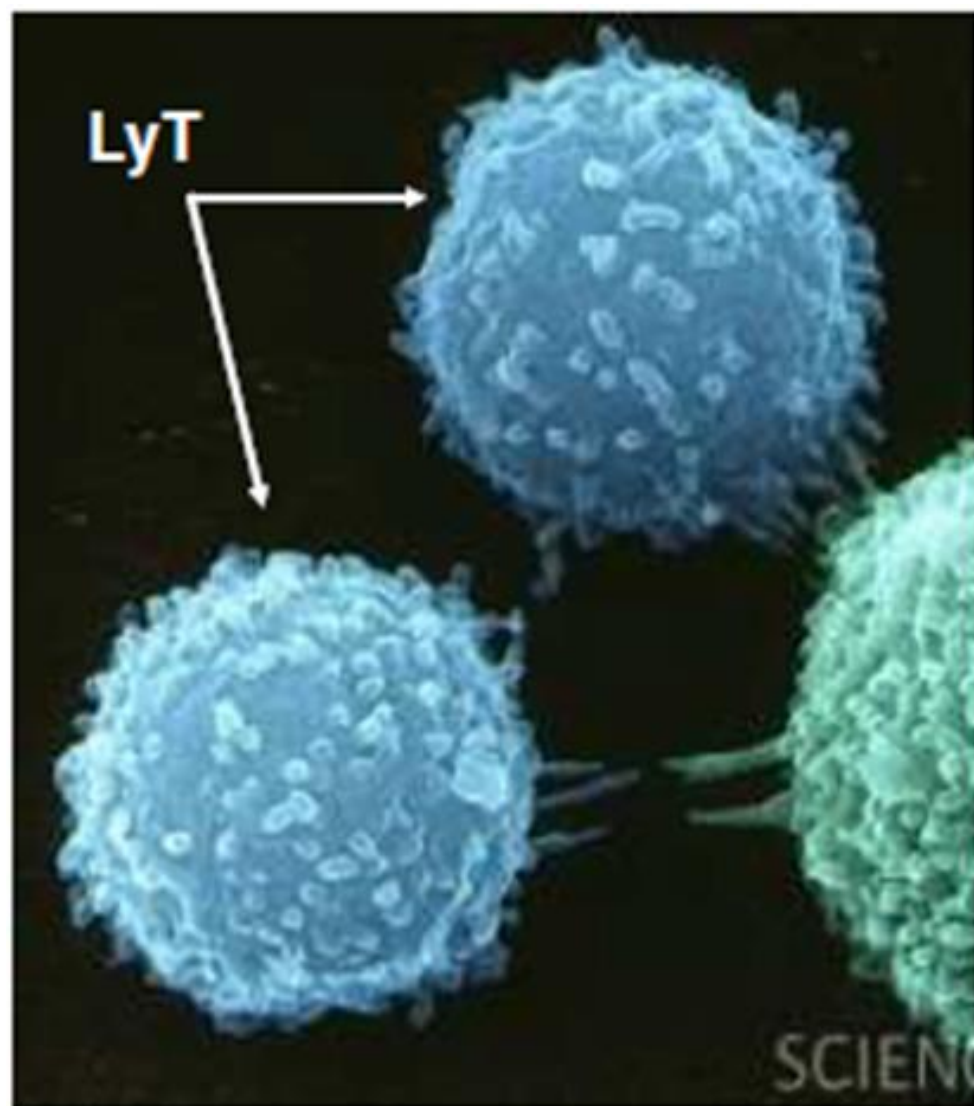
- Les lymphocytes sont les cellules majeures de la réponse immunitaire spécifique qui font partis des leucocytes. Ils sont principalement de deux types :
- **Les lymphocytes T**
- **Les lymphocytes B**



Le lymphocyte T

- Les lymphocytes T (LT) dont la lettre T provient du Thymus, dans lequel les LT arrivent à maturité sont caractérisés par la présence d'un TCR qui leur permet de reconnaître des fragments antigéniques.
- Les lymphocytes ont différentes localisations suivant leur stade de maturité, ils sont d'avantages présents aux niveaux des organes lymphoïdes secondaires, du sang et de la lymphe lorsqu'ils ne sont pas encore activés, et ont une localisation ubiquitaires lorsqu'ils sont activés.

- Le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses. En plus du TCR, le lymphocyte T est caractérisé par le cluster de différenciation CD3 ainsi que le CD4 ou le CD8. On distingue plusieurs types de lymphocytes T :
- Les LT CD8 qui évolue en LT cytotoxique.
- Les LT CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires).

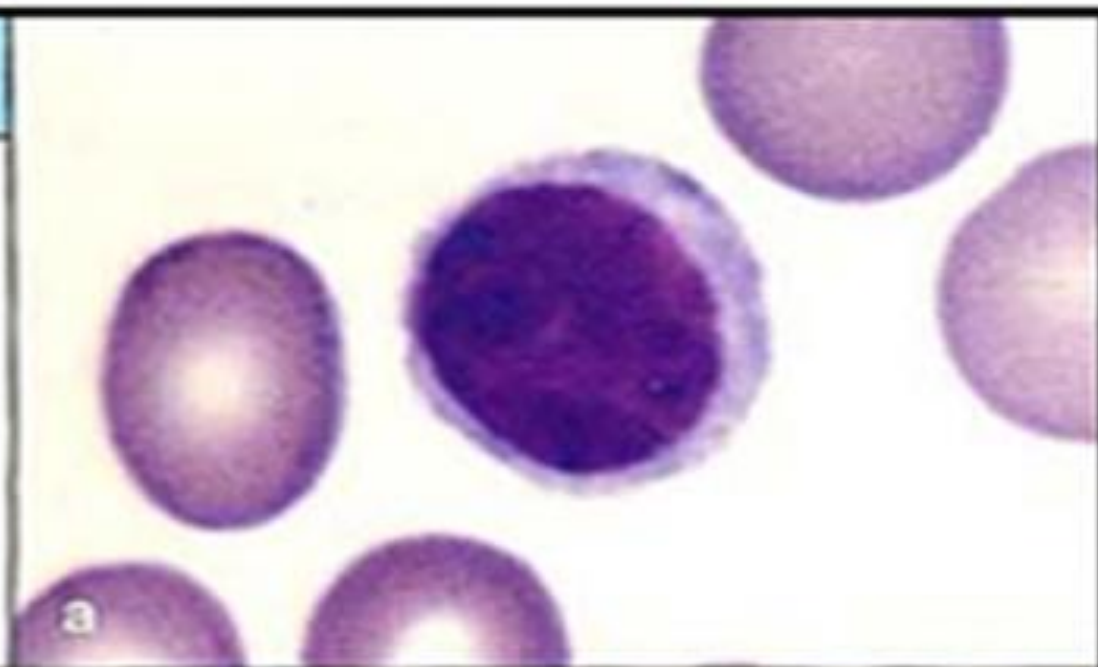


Les lymphocytes B

- Les lymphocytes B (LB), dont la lettre B provient de la bourse de Fabricius qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité. Chez l'Homme, les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR qui leur permettent 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.

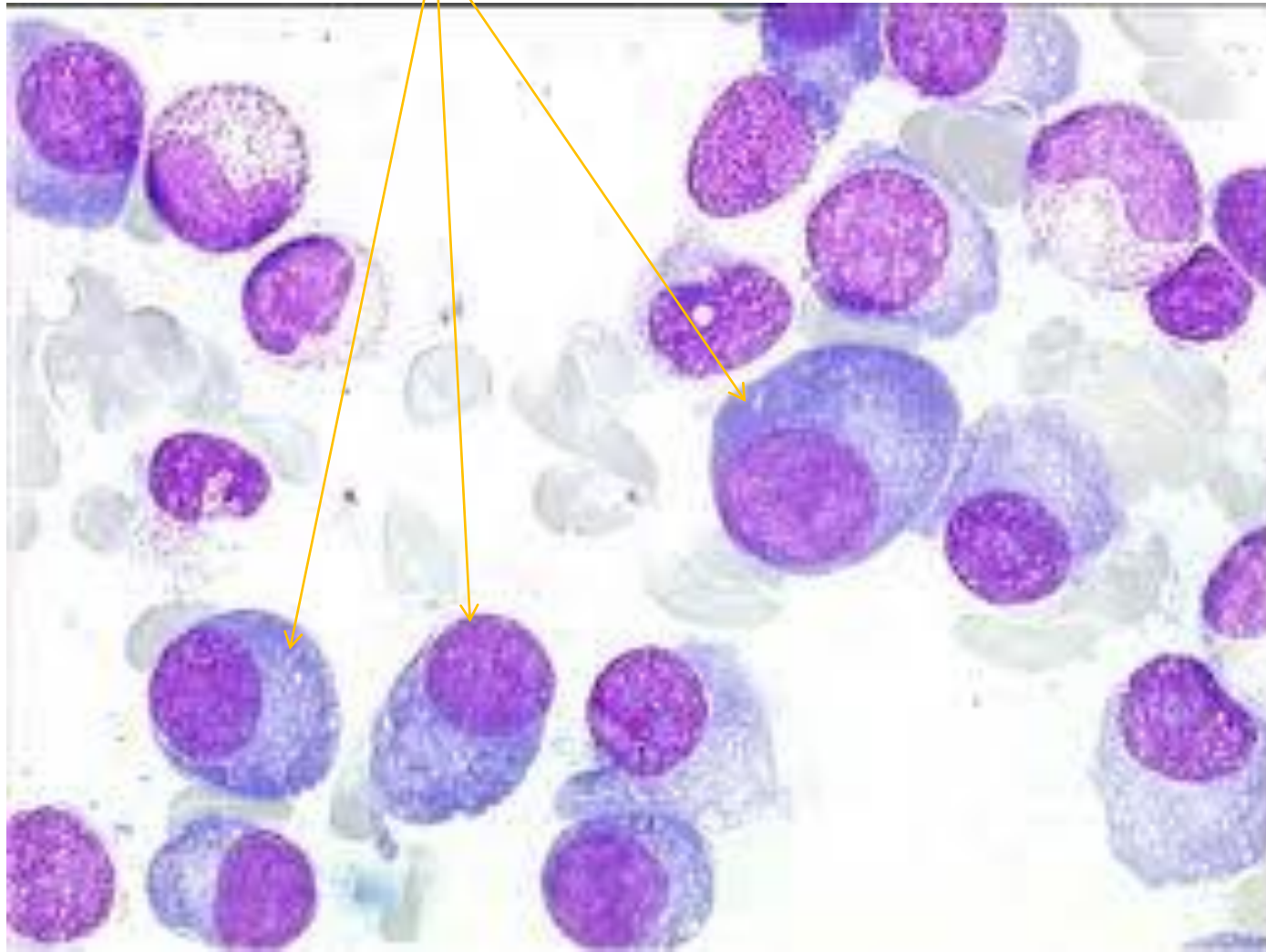
- Le lymphocyte B aura 2 destinées :
 - Soit des plasmocytes qui sécrètent les anticorps solubles qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Ces cellules ne présentent pas d'anticorps membranaires.
 - Soit des lymphocytes B mémoire qui expriment à leur surface les anticorps spécifiques d'un antigène, permettant une réponse plus rapide si une seconde infection se présente.
- Le lymphocyte B joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène et présente donc les molécules de CMH II, en plus des molécules de CMH I.

Petit lymphocyte

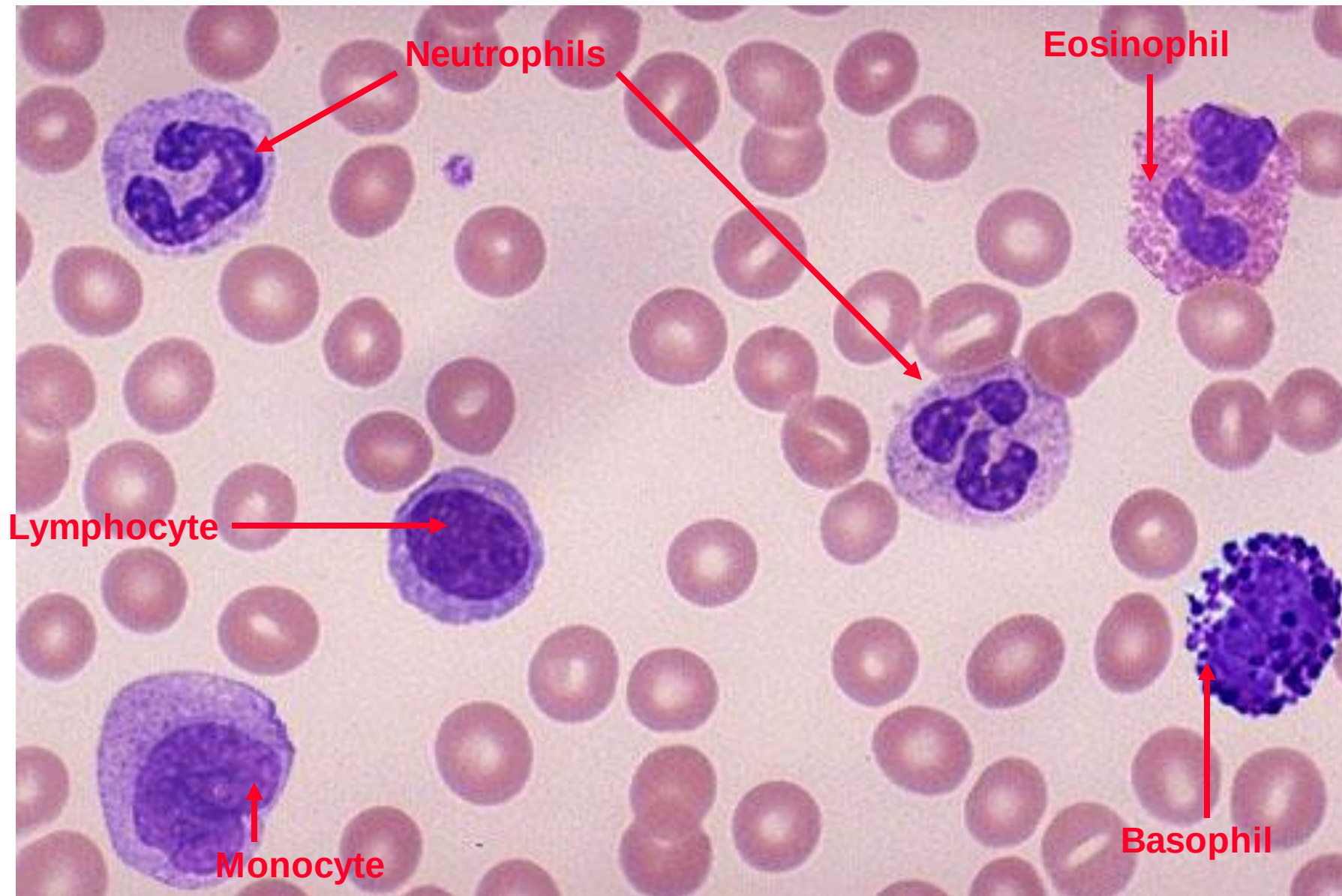


Production d'anticorps (cellules B) .

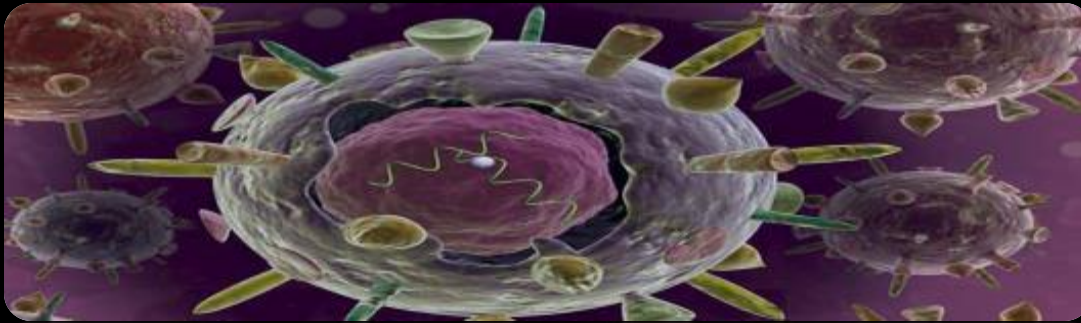
Plasmacytes



Basophils and Mast Cells	Neutrophils	Eosinophils	Monocytes and Macrophages	Lymphocytes and Plasma Cells	Dendritic Cells
					
Rare	50-70%	1-3%	1-6%	20-35%	NA



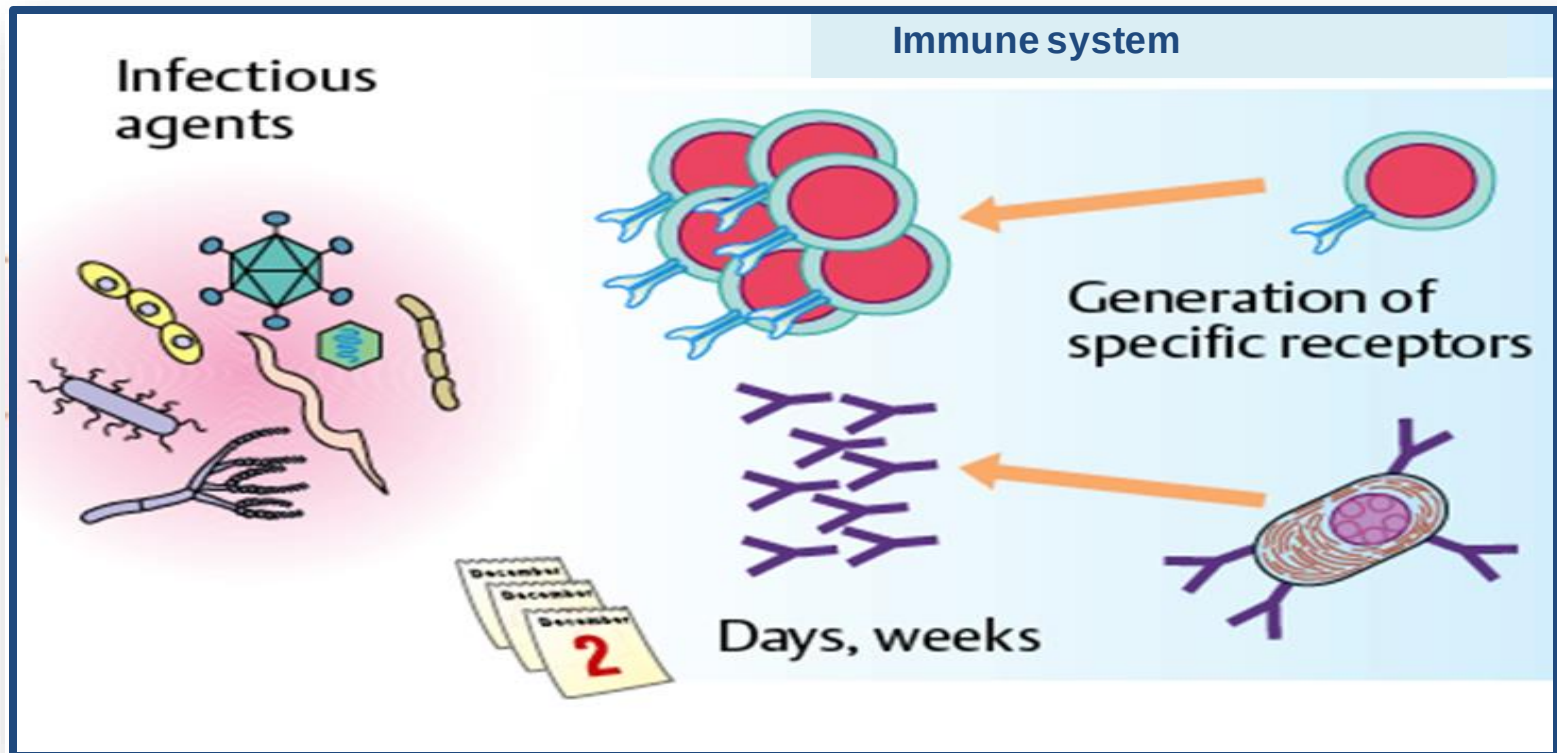
LES ORGANES LYMPHOÏDES



Dr. Samari H

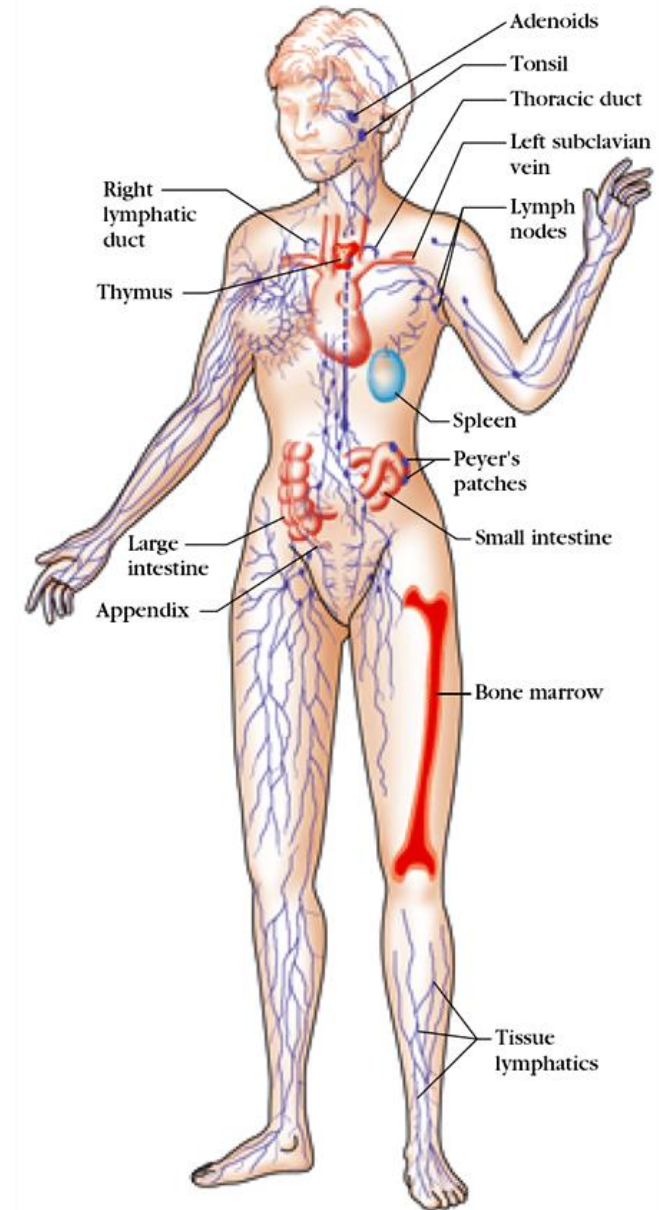
Les vertébrés possèdent un système de surveillance → **le système immunitaire.**

Le système immunitaire assure de façon spécifique, leur défense contre des substances étrangères et le maintien de leur intégrité, grâce à des moyens de lutte adaptés.



I . INTRODUCTION

Ce **système immunitaire** est constitué de nombreux organes et tissus différents répartis dans tous le corps.



I . INTRODUCTION

Ces **organes** peuvent être classés selon leur fonction en deux groupes principaux :

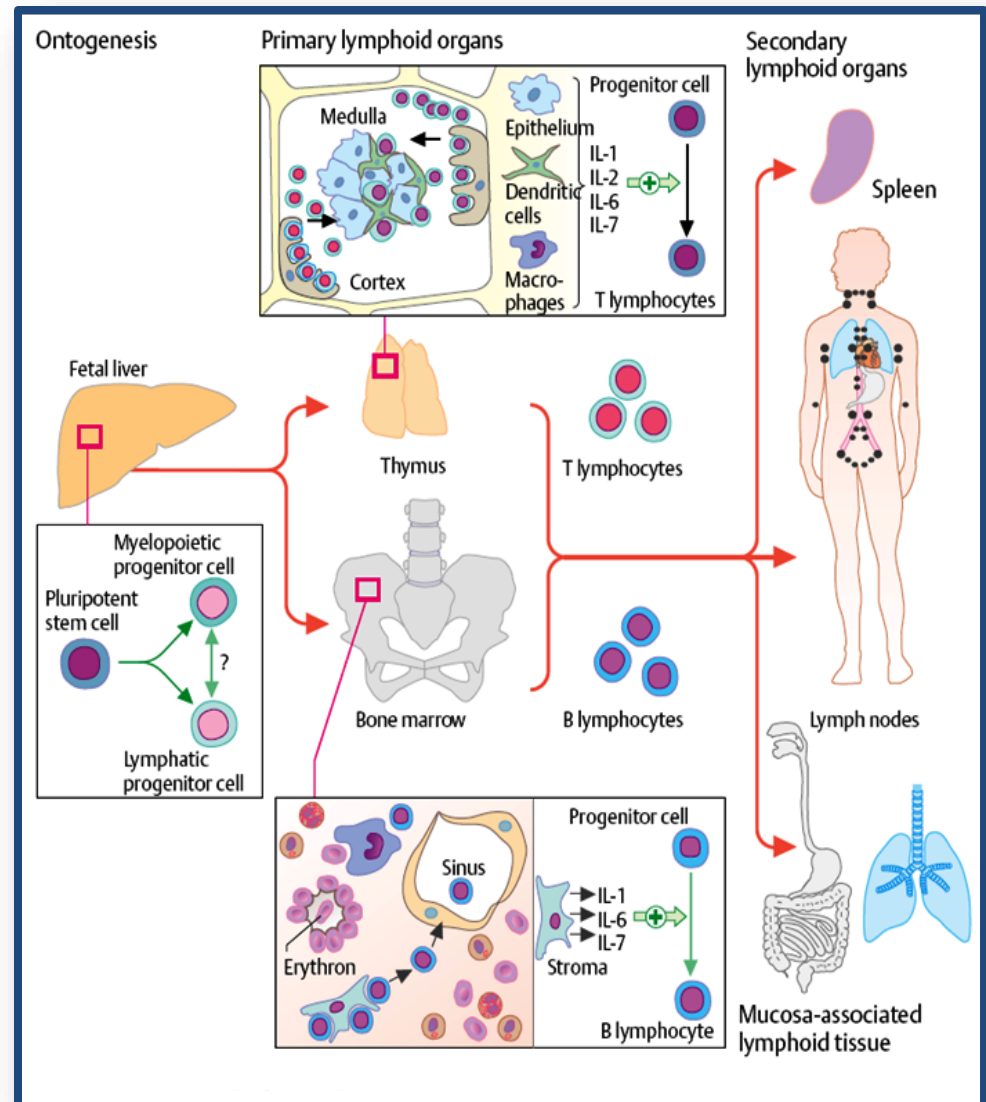
➡ Les organes lymphoïdes primaires :

constituent les sites de développement et de maturation des lymphocytes.

➡ Les organes lymphoïdes secondaires :

captent les antigènes provenant de tissus et d'espaces vasculaires définis et constituent les sites où les lymphocytes matures peuvent interagir efficacement avec ces antigènes.

Les vaisseaux sanguins et systèmes lymphatiques connectent l'ensemble de ces organes pour les unifier en un ensemble fonctionnel.

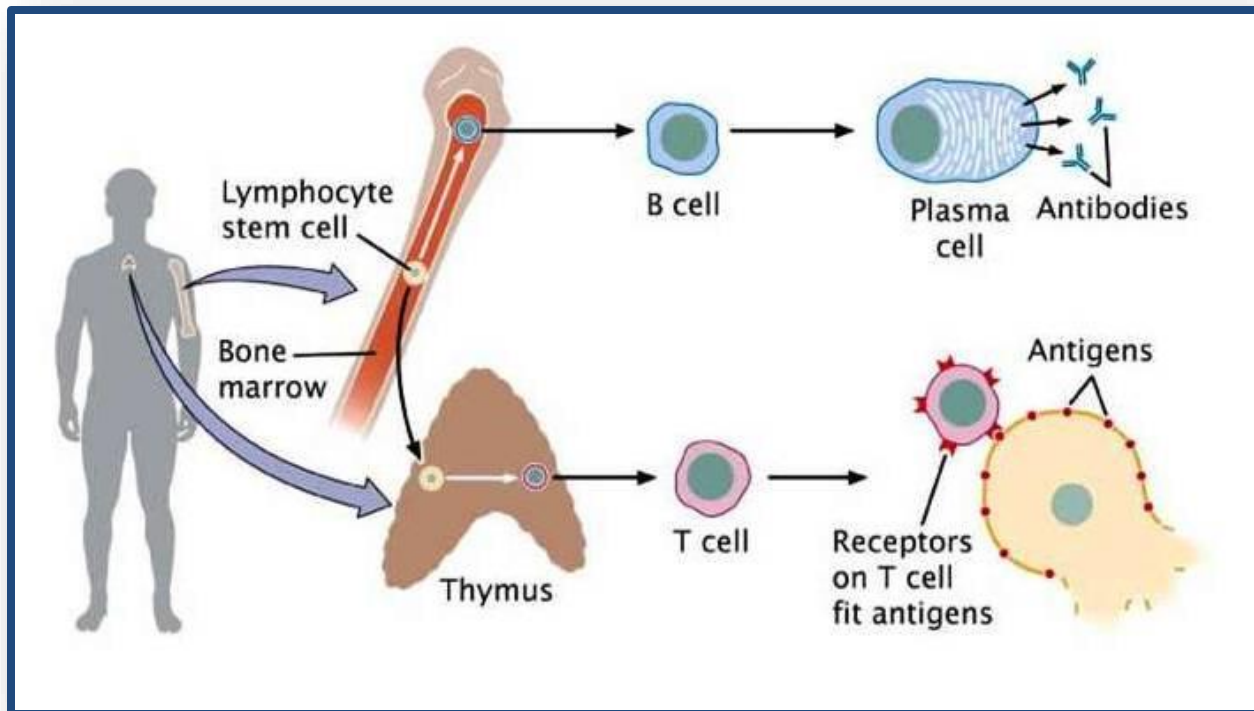


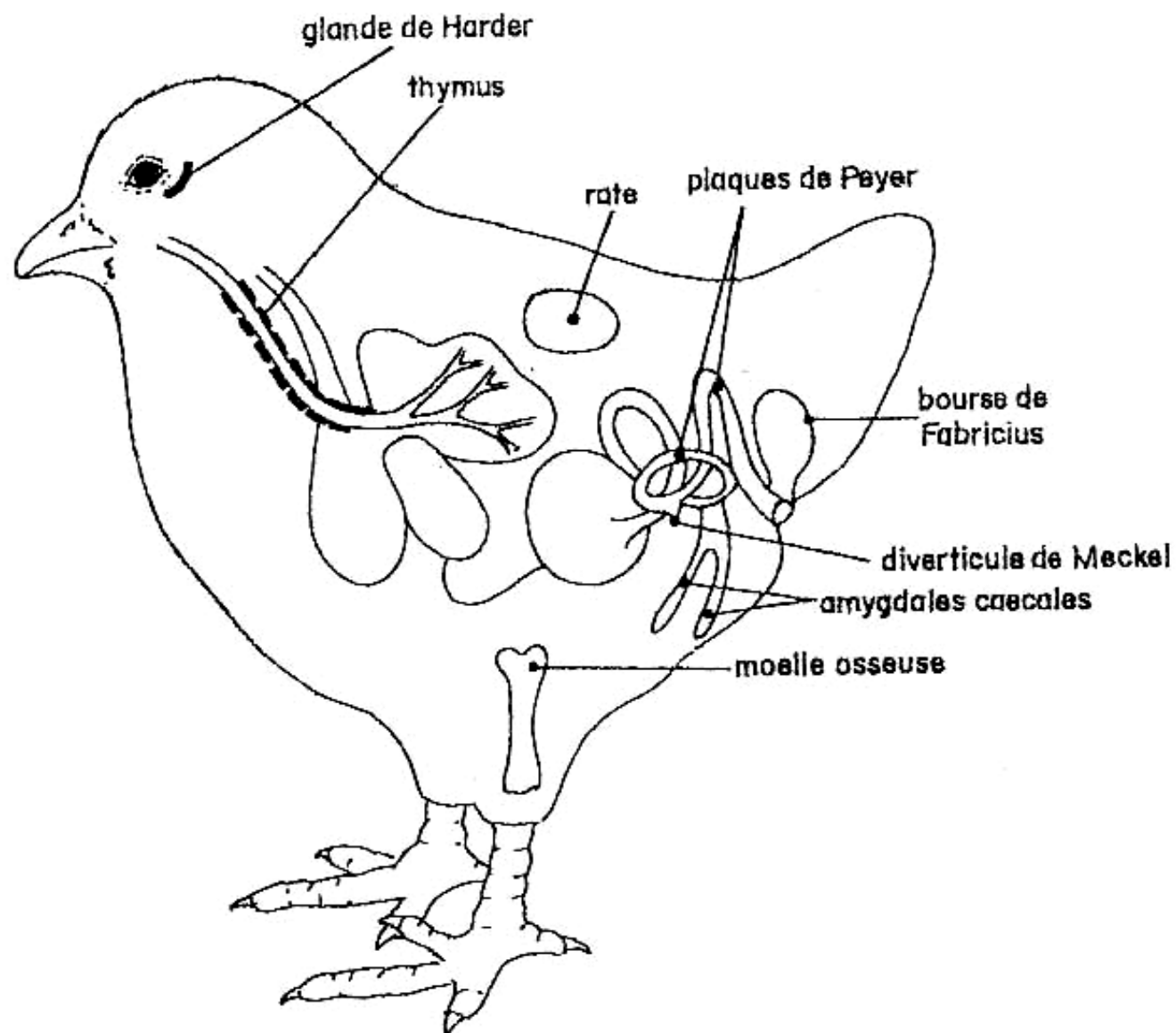
II. LES ORGANES LYMPHOÏDES CENTRAUX OU PRIMAIRES

1. définition

Les organes lymphoïdes primaires constituent le siège de **maturation** et de **différenciation** des lymphocytes immatures (précurseurs lymphoïdes) générés par l'hématopoïèse.

Les lymphocytes T effectuent leur maturation dans le thymus et les lymphocytes B dans la moelle osseuse chez les mammifères ou dans la bourse de FABRICIUS chez les oiseaux .



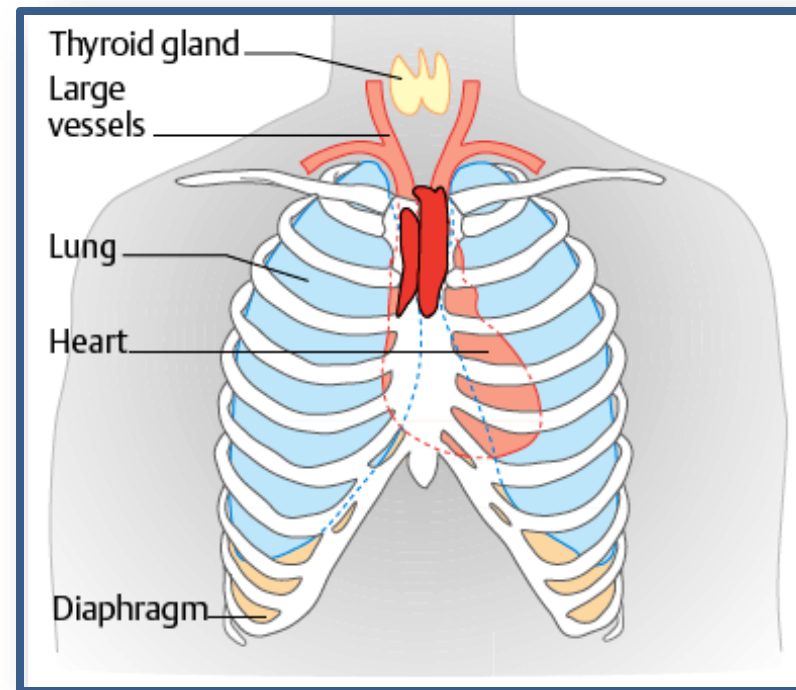


2. Caractères généraux

- ➡ Ces organes apparaissent tôt dans la vie embryonnaire ;
- ➡ Ils sont situés en dehors des voies de pénétration et de circulation des antigènes ;
- ➡ Leur développement est donc indépendant des stimulations antigéniques ;
- ➡ C'est dans les organes lymphoïdes primaires que les lymphocytes apprennent à distinguer les antigènes du soi (tolérés) du non soi (ne le sont pas).

3. Le Thymus

Le thymus est un organe **lympho-épithélial**, **bilobé**, situé dans la partie supérieure du médiastin antérieur au dessus du cœur et des gros vaisseaux.



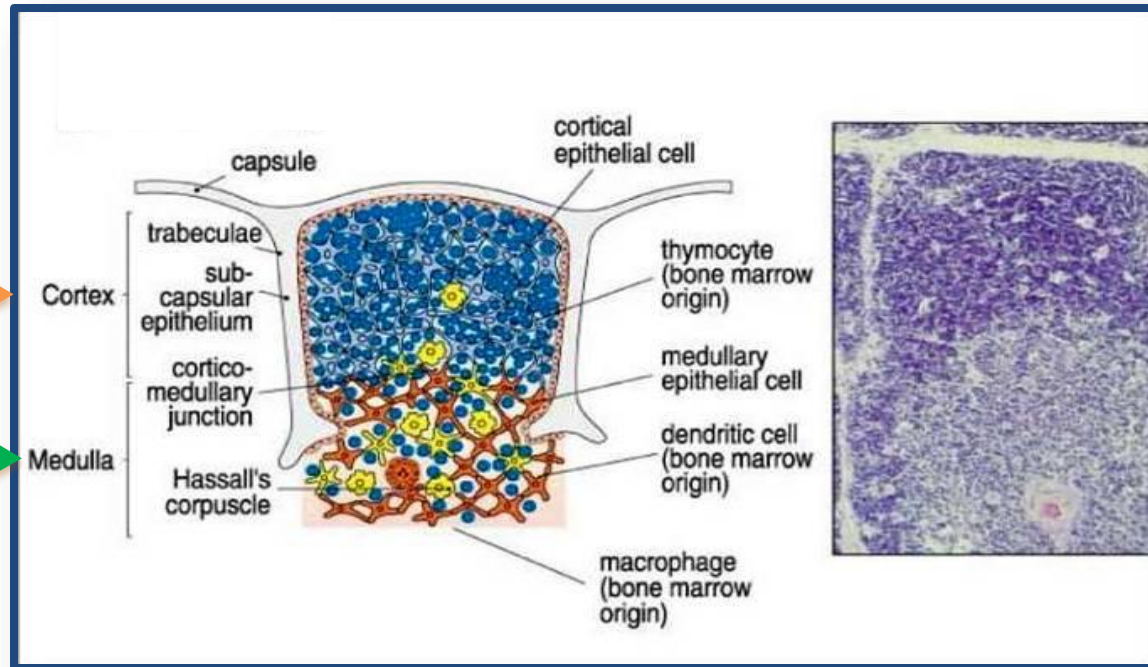
3. Le Thymus

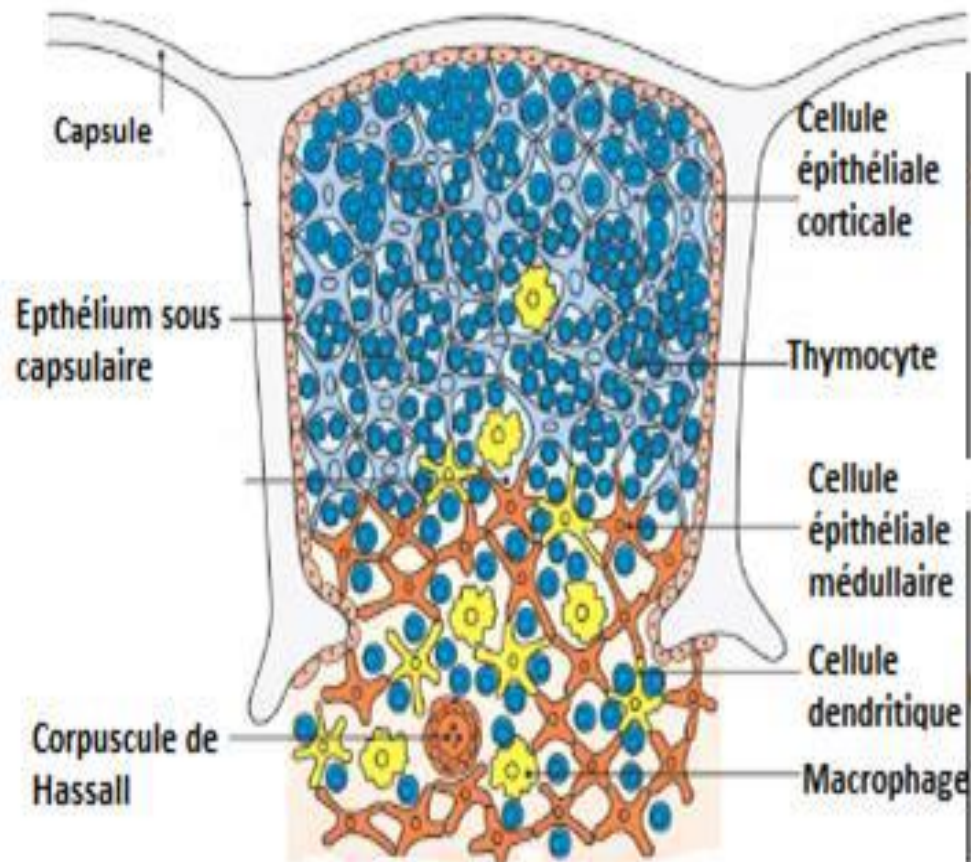
a- Structure

Le thymus est un organe plat constitué de deux lobes, chacun d'eux étant divisé en lobules par des travées de tissu conjonctif appelées trabécules. Chaque lobule est organisé en deux compartiments :

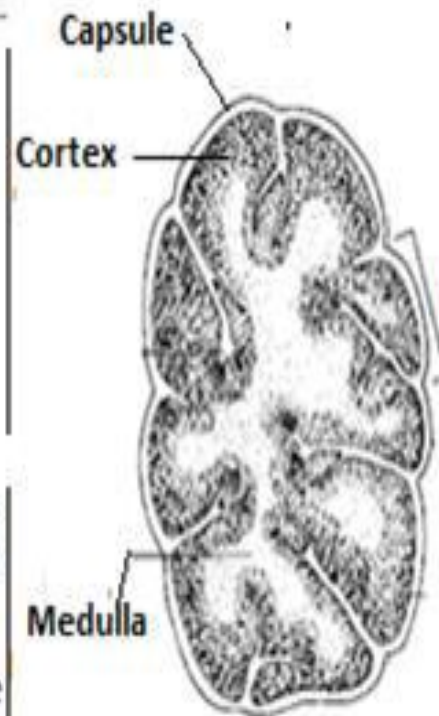
Un compartiment externe **dense**, ➞
ou **cortex** ;

Un compartiment interne **plus clair**, ➞
ou **médullaire**.

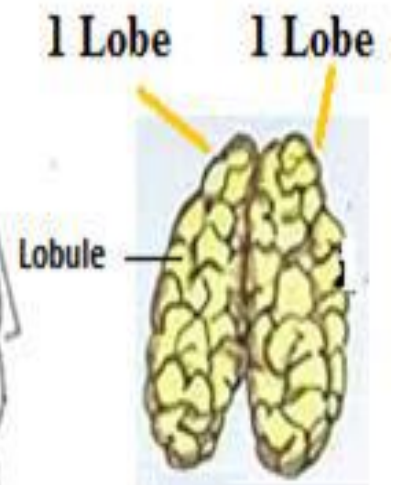




Un lobule thymique



Un lobe thymique

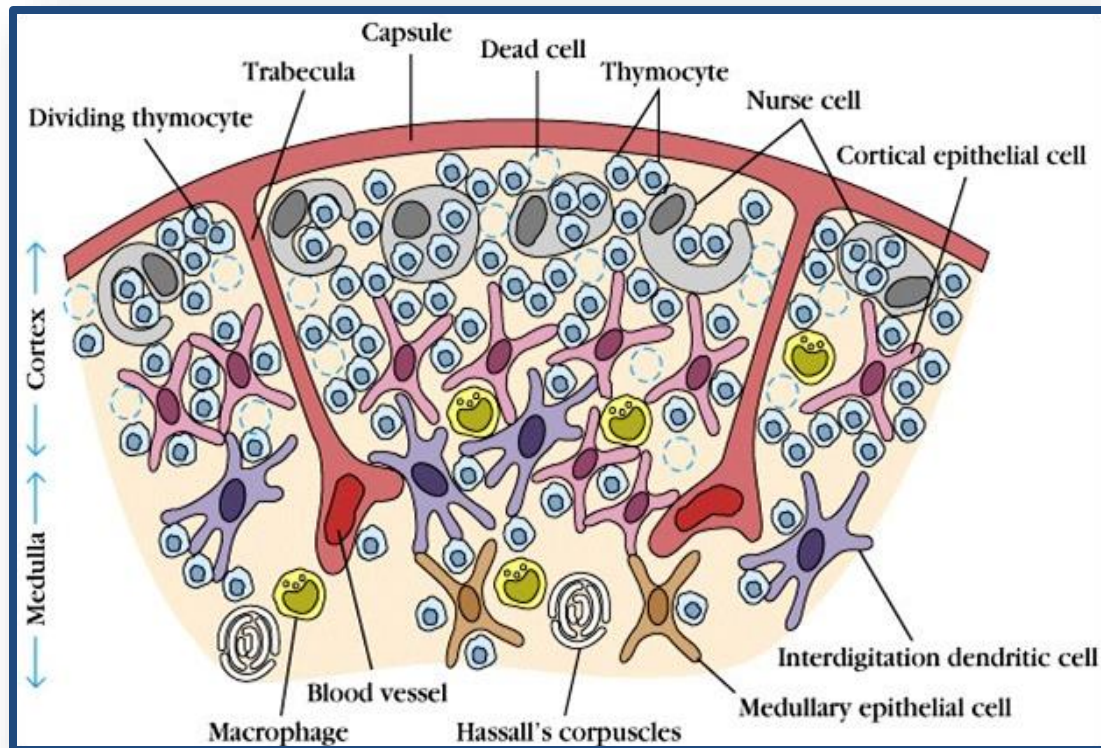


Deux lobes thymiques

3. Le Thymus

a- Structure

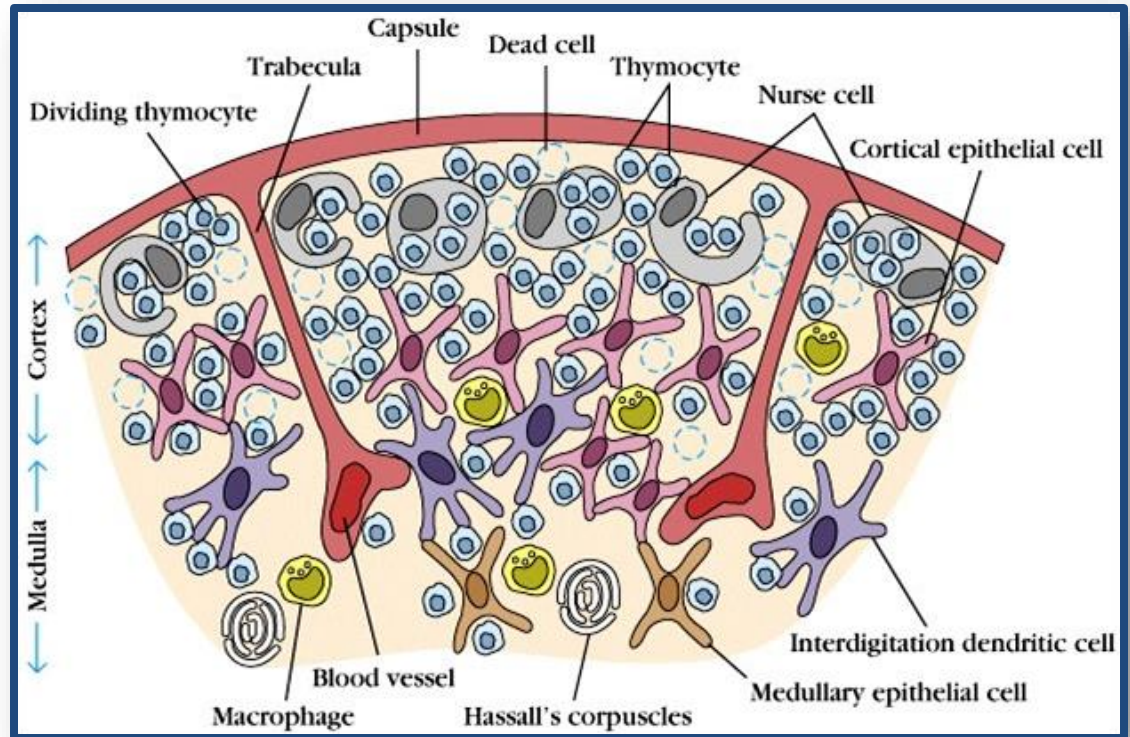
Le cortex contient de nombreux lymphocytes T immatures (90 à 95 % des thymocytes) logés dans une trame de cellules épithéliales spécialisées appelées cellules nourricières, ou « nurse cells »



3. Le Thymus

a- Structure

La médullaire est pauvrement peuplée et contient des thymocytes plus matures (représentant 5 à 10 % des thymocytes) qui sont en contact avec des cellules épithéliales regroupées en structures arrondies appelées corpuscules de Hassal, des cellules dendritiques et des macrophages.



Le thymus n'a pas de vaisseaux lymphatiques afférents, mais possède de nombreux vaisseaux lymphatiques efférents à point de départ médullaire et qui se drainent dans les ganglions du médiastin.

3. Le Thymus

b- Rôle du microenvironnement thymique

➡ **Maturation des lymphocytes T :**

Les précurseurs des lymphocytes T pénètrent dans le thymus au niveau de la jonction cortico-médullaire, migrent à travers le cortex vers la zone sous-capsulaire où ils commencent à proliférer et à se différencier.

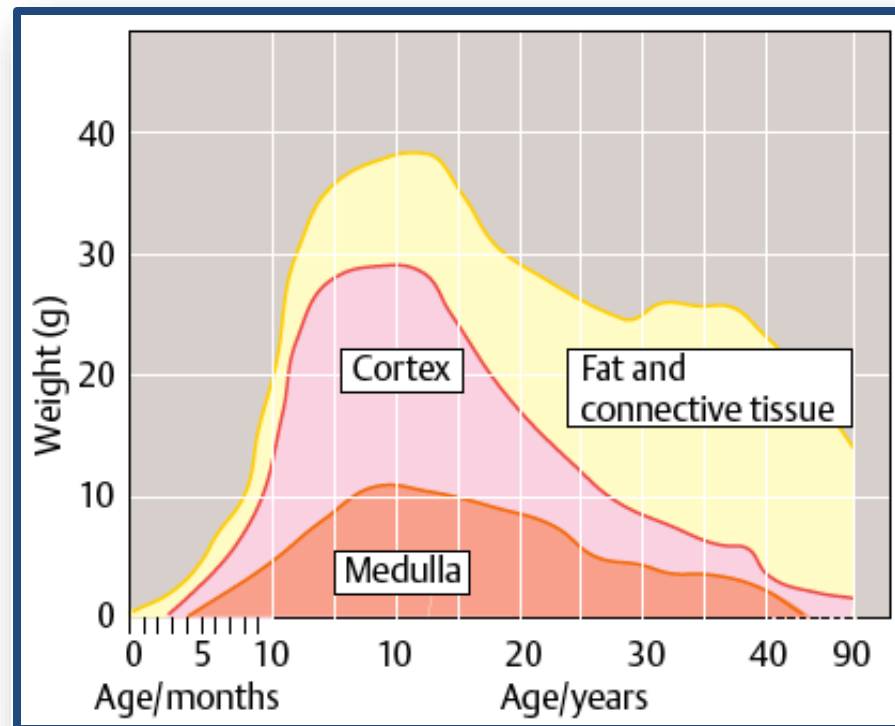
Au cours de leur maturation, les thymocytes T migrent du cortex vers la médullaire et passent par différents stades de différenciation :

**Cellule pro-T ➡ Cellules pré-T ➡ Thymocyte double-positif CD4⁺ et CD8⁺
Thymocyte simple positif CD4⁺ ou CD8⁺ ➡ Lymphocyte T mature.**

3. Le Thymus

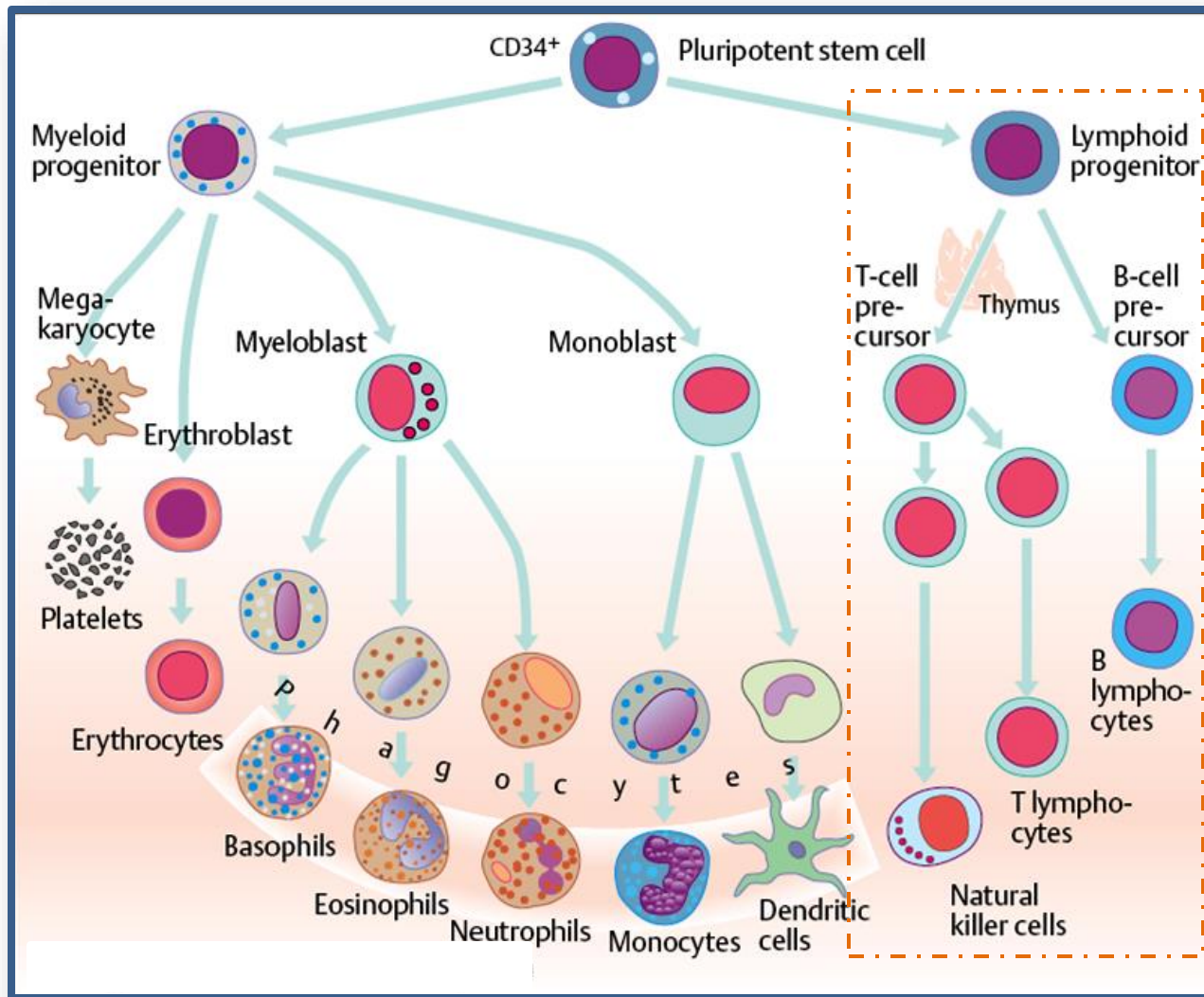
c- involution du thymus

Le thymus atteint sa taille maximale à la puberté (40g), puis subit une involution au cours du vieillissement, laissant un organe d'un poids moyen de 3g seulement chez les personnes âgées.



4. La moelle osseuse

Elle constitue le compartiment des cellules souches. C'est là où se trouvent les cellules souches des lignées sanguines en général et des lignées lympho-plasmocytaires en particulier.



4. La moelle osseuse

- ➡ **Chez les oiseaux**, on retrouve un organe lymphoïde associé à l'intestin appelé **Bourse de Fabricius** qui a tous les caractères d'un organe lympho-épithélial. Il constitue le site primaire de maturation des lymphocytes B et son ablation, entraîne un déficit en cellules B et en anticorps alors que la réponse immunitaire à médiation cellulaire reste normale.
- ➡ Au cours de leur développement, les lymphocytes B interagissent directement avec les cellules stromales de la moelle osseuse qui vont sécréter différentes cytokines requises pour la maturation et la différenciation de ces cellules B.

III. LES ORGANES LYMPHOÏDES PERIPHERIQUES OU SECONDAIRES

1. Définition

➡ Les organes lymphoïdes périphériques comprennent un ensemble d'organes de taille variable, disséminés dans l'ensemble du corps.

➡ Ils ont, comme caractéristique commune, le fait d'héberger simultanément des macrophages et cellules de la série histiocytaire d'une part, et des lymphocytes T et B d'autre part.

➡ Leur développement est tributaire des stimulations antigéniques extérieures :

- ✓ Ils sont très peu développés chez les animaux à l'abri d'infections bactériennes.
- ✓ Hypertrophiés (d'adénopathies) suite à des infections importantes, généralisées ou localisées.

Ils se répartissent en 2 sous-ensembles :



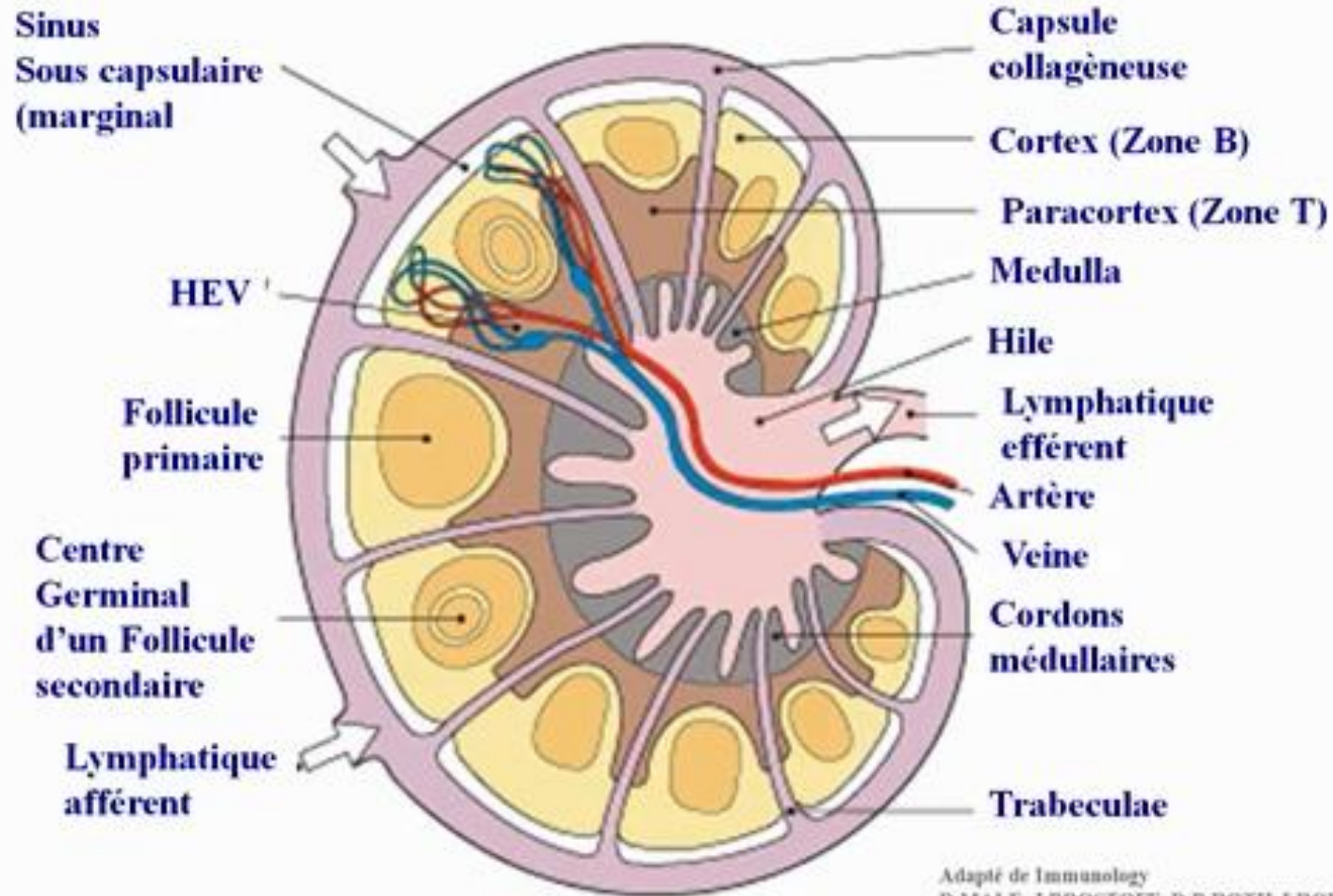
- ✓ Le compartiment systémique qui comprend la rate et les ganglions lymphatiques.
- ✓ Le compartiment muqueux comportant le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

1. Définition

- ➡ Tous ces organes sont caractérisés par une unité fonctionnelle microscopique, le follicule lymphoïde, qui se présente sous 2 aspects :
- ➡ **Le follicule primaire**, qui existe avant l'introduction de l'antigène, est constitué d'une couronne de lymphocytes B et de petits lymphocytes au centre, de cellules dendritiques et de nombreux macrophages.
 - ➡ **Le follicule secondaire**, qui apparaît quelques jours après un stimulus antigénique. Il résulte de la transformation du follicule primaire et comporte alors un centre clair, le centre germinatif, contenant des cellules lymphoblastiques et des plasmocytes qui quitteront le follicule secondaire, et une couronne sombre faite de lymphocytes B et de quelques lymphocytes T.

En absence de stimulation antigénique supplémentaire, le centre clair germinatif disparaît, et le follicule reprend l'aspect d'un follicule primaire.

Structure Schématique d'un ganglion



Adapté de Immunology
D.MALE, J.BROSTOFF, D.B.ROTH, L.ROTT 2006

2. Caractères généraux

- ➡ les organes lymphoïdes secondaires ont un développement plus tardif que celui des organes lymphoïdes primaires ;
- ➡ Ils sont peuplés par les lymphocytes T et B provenant des organes lymphoïdes primaires, mais aussi par les macrophages et les cellules dendritiques ;
- ➡ Ils sont situés sur les voies de pénétration des antigènes ;
- ➡ Ils sont le siège des réponses immunitaires.

3. Les ganglions lymphatiques

- ➔ Les ganglions lymphatiques constituent des filtres interposés sur la circulation lymphatique et forment un réseau complexe qui draine la peau ainsi que les organes internes. Leur fonction est double :
 - ➔ Elimination des pathogènes par les macrophages;
 - ➔ Initiation de la réponse immunitaire adaptative.
- ➔ Ils sont très petits à la naissance, ils augmentent rapidement de volume en fonction des stimulations antigéniques.

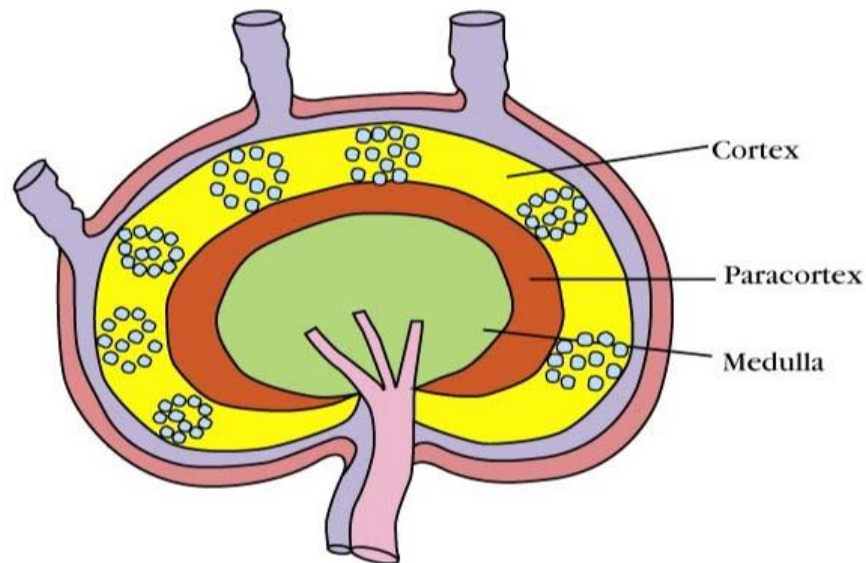


3. Les ganglions lymphatiques

a- Structure

Les ganglions lymphatiques sont des organes encapsulés dont la taille varie de 1 à 15 mm, et qui se présentent sous forme ronde ou en forme de haricot.

Le parenchyme ganglionnaire est divisé en 3 régions : le cortex ou zone corticale, le paracortex ou zone para-corticale, et la médulla ou zone médullaire.



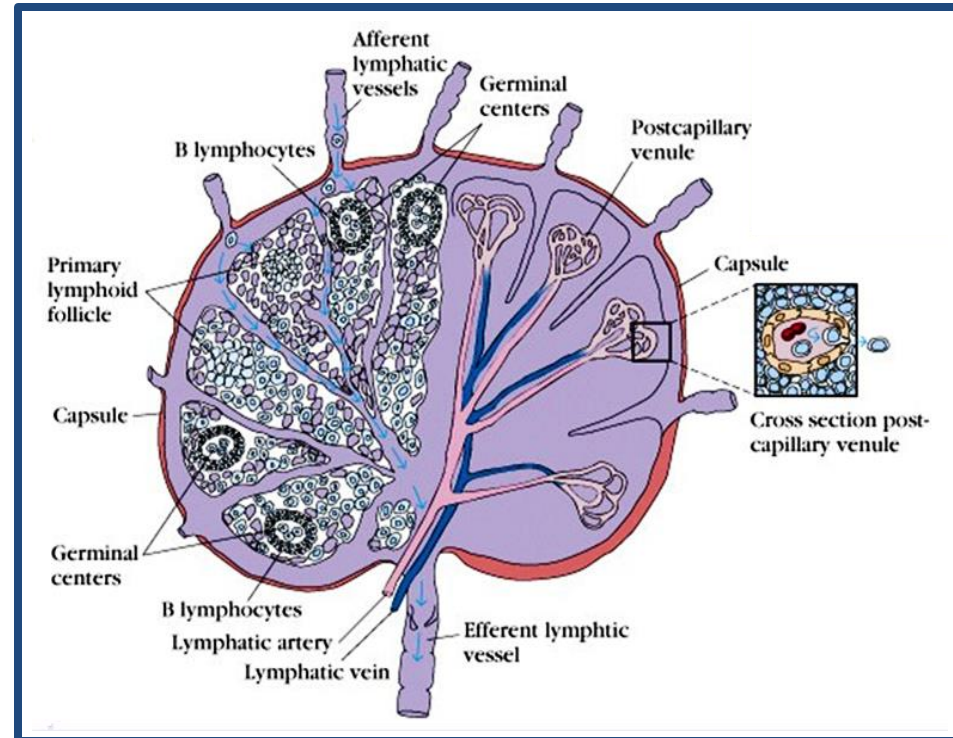
3. Les ganglions lymphatiques

a- Structure

Le cortex : région riche en lymphocytes B organisés en couronnes formant les follicules primaires (zone B dépendante).

Le para-cortex : largement peuplée de lymphocytes T (zone T dépendante). Elle contient également des cellules dendritiques inter-digitées et des macrophages.

La médulla : C'est la région la plus interne, et qui plus pauvrement peuplée de cellules de la lignée lymphoïde. Elle contient des LT et LB mais surtout des plasmocytes qui sécrètent activement des molécules d'anticorps et des macrophages.

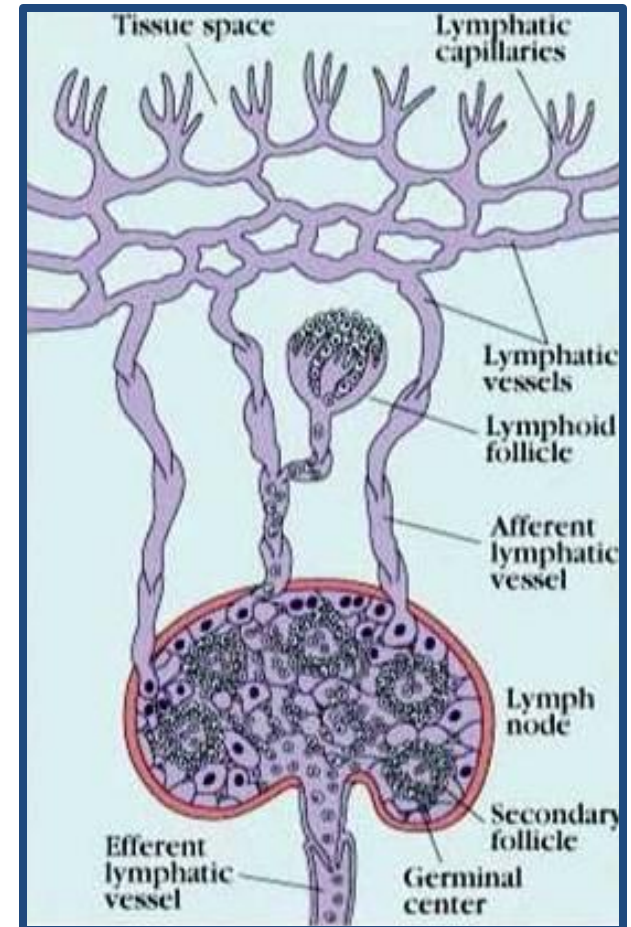


Les ganglions lymphatiques sont connectés à la circulation lymphatique par de nombreux vaisseaux lymphatiques afférents qui pénètrent dans la capsule et déversent la lymphe dans le sinus sous-capsulaire. La lymphe quitte le ganglion par un seul vaisseau lymphatique efférent qui longe les vaisseaux sanguins.

3. Les ganglions lymphatiques

b- Physiologie du ganglion lymphatique

➡ Les ganglions lymphatiques drainent les espaces tissulaires régionaux. Après une stimulation antigénique (infection bactérienne par exemple), l'antigène est véhiculé par la lymphe vers le ganglion où il est capté par le réseau de cellules phagocytaires et dendritiques du para-cortex.



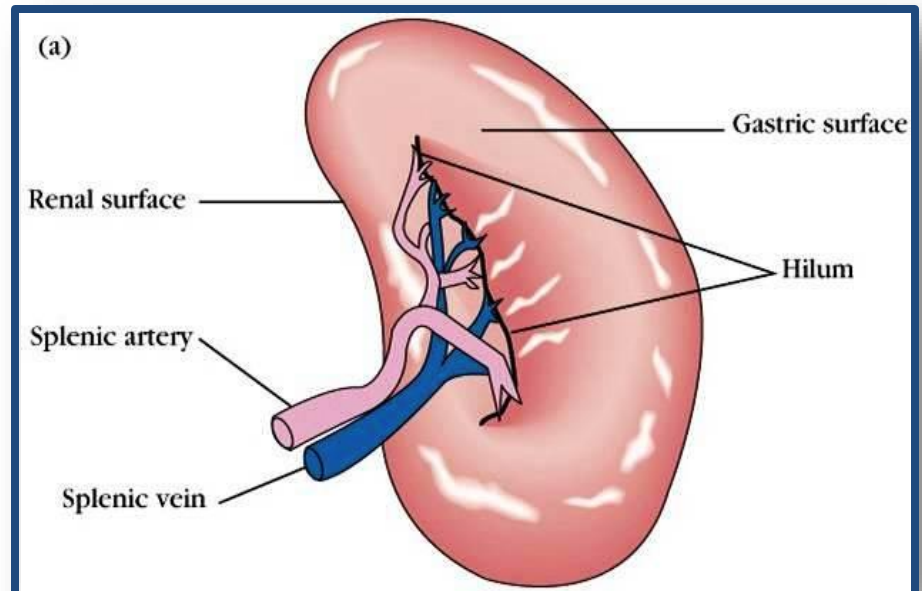
4. La rate

La rate est un organe lymphoïde secondaire volumineux (environ $12 \times 7 \times 4 \text{ cm}^3$; poids = 200 g),

Très richement vascularisé, et constituant un filtre interposé sur la circulation sanguine.

Pratiquement dépourvue de circulation lymphatique, la rate reçoit l'antigène directement par voie sanguine.

« Elle est pour la circulation générale, ce que le ganglion est pour la circulation lymphatique »



4. La rate

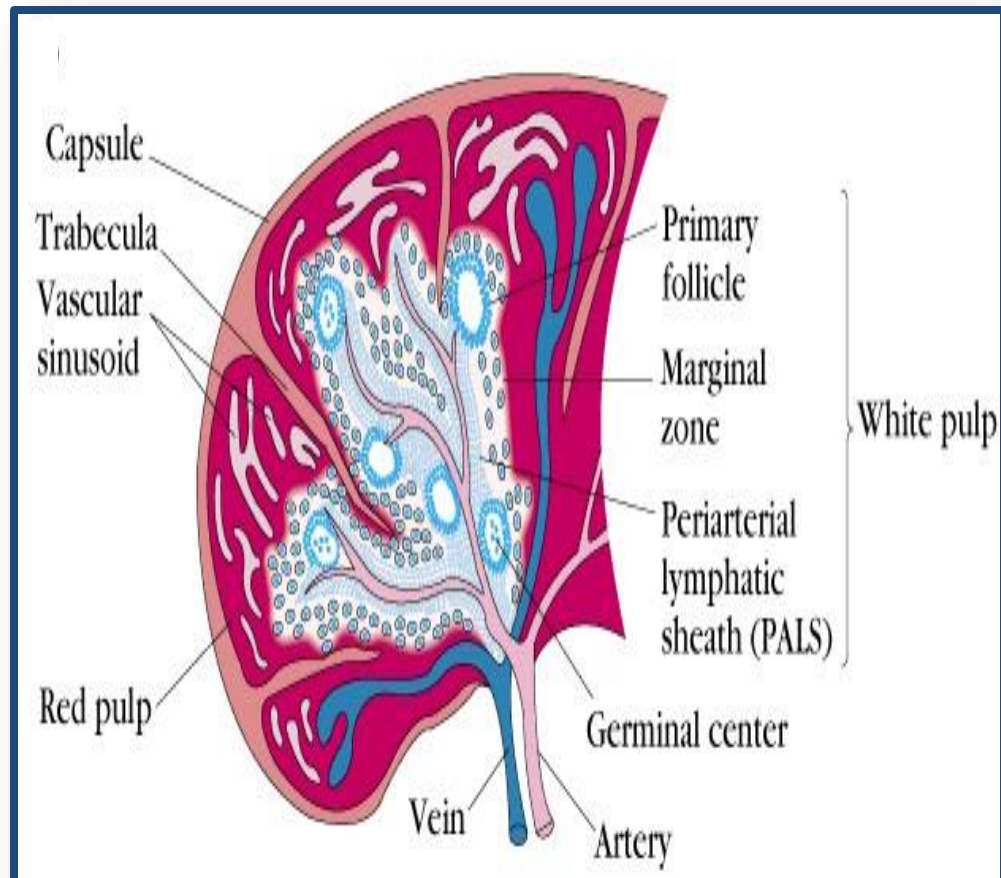
a- Structure

la rate est composée de deux types de tissus, la pulpe rouge et la pulpe blanche séparées par une zone marginale diffuse :

La pulpe rouge : constituée d'un réseau de sinus veineux peuplés de macrophages et de globules rouges. C'est le site de destruction des hématies sénescents.

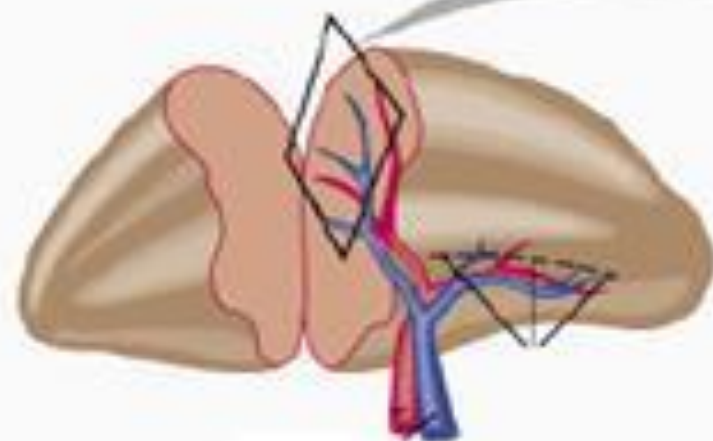
La pulpe blanche : entourant les branches de l'artère splénique, formant ainsi un manchon lymphoïde péri-artériolaire (PALS), peuplé essentiellement de lymphocytes T.

La zone marginale : contenant des lymphocytes B organisés en follicules primaires.



B: 65%

T: 35%

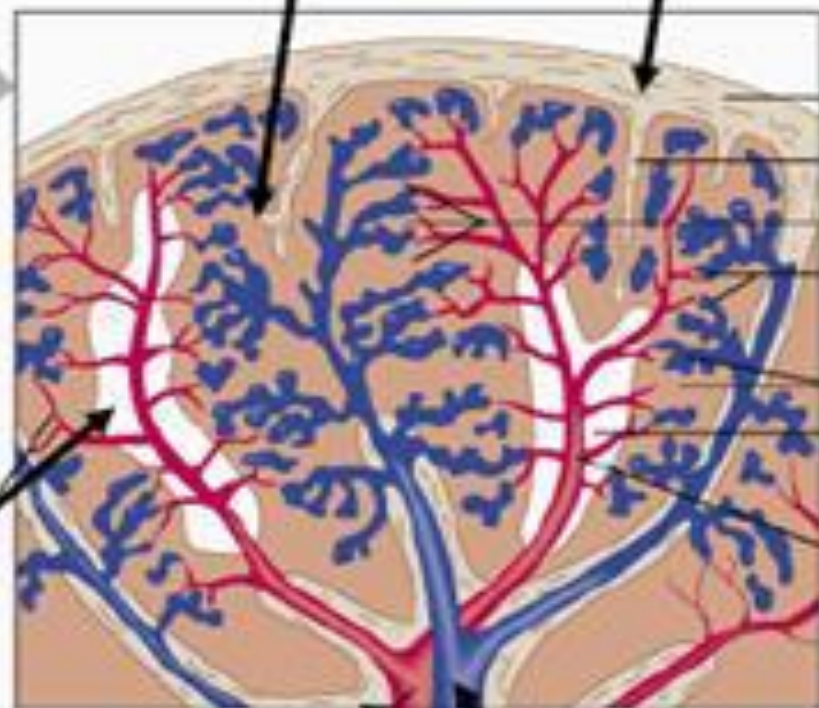


Spleen

Pulpe
blanche

Pulpe rouge

Capsule



Artère

Veine

5. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

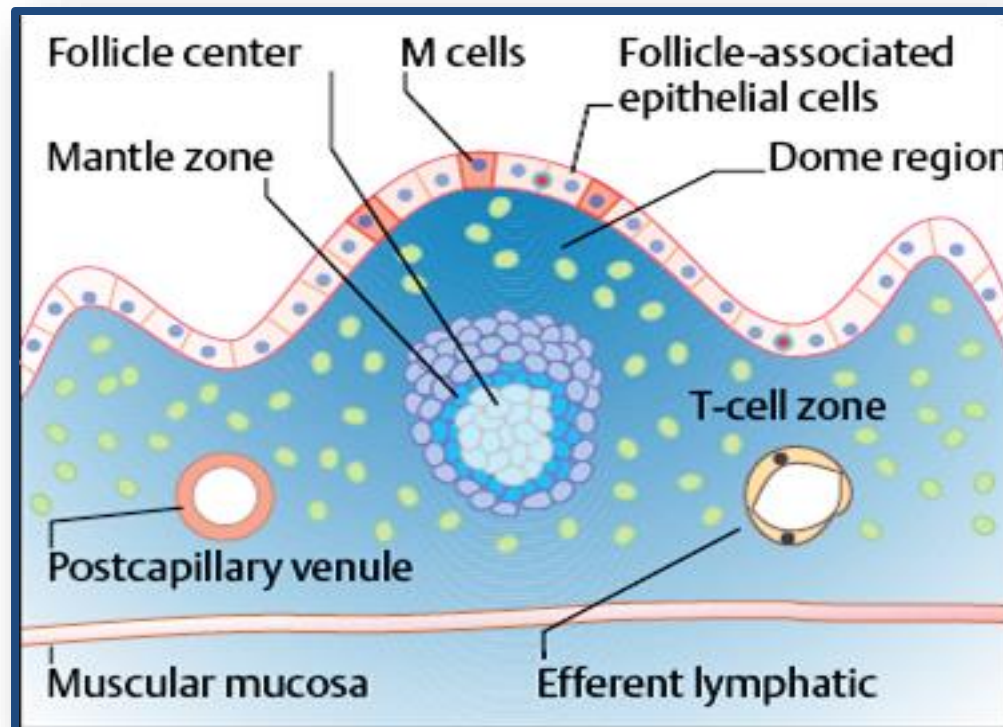
- ➡ Les muqueuses qui bordent les tractus digestif, respiratoire et urogénital représentent les principaux sites d'entrée pour la plupart des antigènes.
- ➡ Elles forment une « première » ligne de défense immunologique de l'organisme, car elles présentent une surface considérable en contact avec des antigènes (400 m² environ).
- ➡ Ces surfaces membranaires vulnérables sont défendues par un ensemble de tissus lymphoïdes dénommés « **tissus lymphoïdes associés aux muqueuses** » ou **MALT**.
- ➡ Sur le plan structural, ces tissus vont des groupes de cellules lymphoïdes à peine organisés (lamina propria des villosités intestinales) à des structures bien organisées telles que les amygdales, l'appendice, ou encore les plaques de Peyer qui sont le site d'induction de la réponse immunitaire.

5.1- Tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale ou GALT

a- les plaques de Payer

Les plaques de Peyer représentent par leur nombre et leur organisation, un organe lymphoïde très important assurant la défense de l'intestin grêle.

Ces plaques de Peyer, au nombre de **200 à 300**, s'échelonnent du duodénum à l'iléon. Elles contiennent des **zones B dépendantes** (follicules primaires et secondaires) séparés par des **zones T dépendantes**. Elles n'ont pas de lymphatiques afférents mais sont riches en veinules post-capillaires assurant le transfert des lymphocytes du sang vers le tissu lymphoïde.

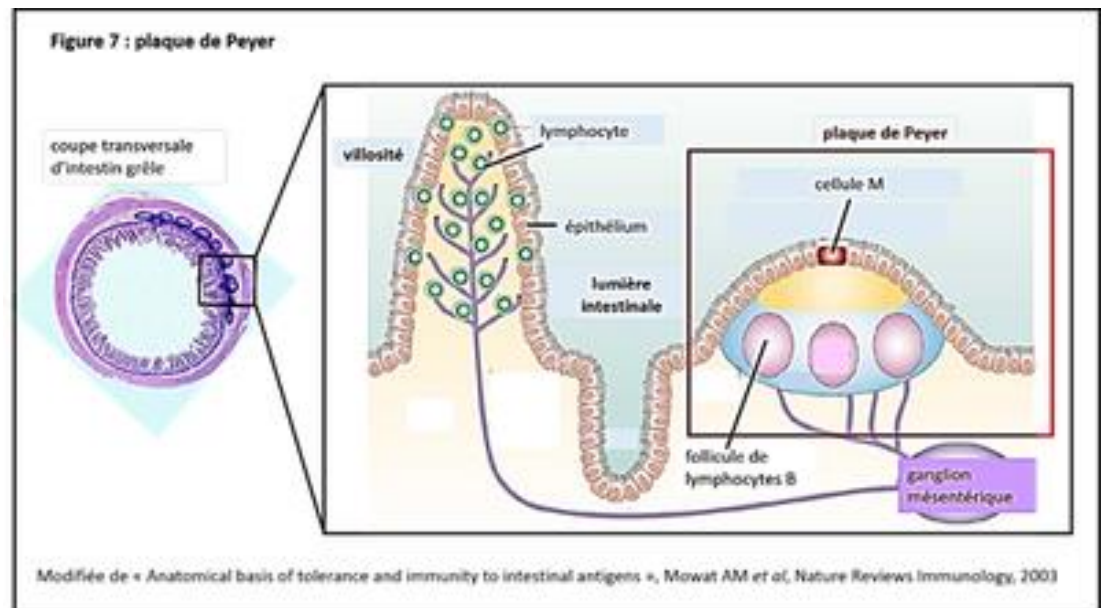


5.1- Tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale ou GALT

a- les plaques de Peyer

Les plaques de Peyer sont recouvertes d'un dôme de cellules épithéliales au sein desquelles se trouvent **les cellules M** qui ont pour fonction de capter les antigènes qui passent dans la lumière intestinale pour les présenter aux lymphocytes sous-jacents qui sont alors stimulés.

Les lymphocytes T et B stimulés dans les plaques de Peyer migrent vers les ganglions mésentériques puis par la circulation lymphatique sanguine viennent se localiser dans la paroi intestinale au niveau de la lamina propria, mais aussi dans d'autres territoires muqueux et glandulaires tels que les glandes lacrymales, salivaires et bronchiques ainsi que la glande mammaire.



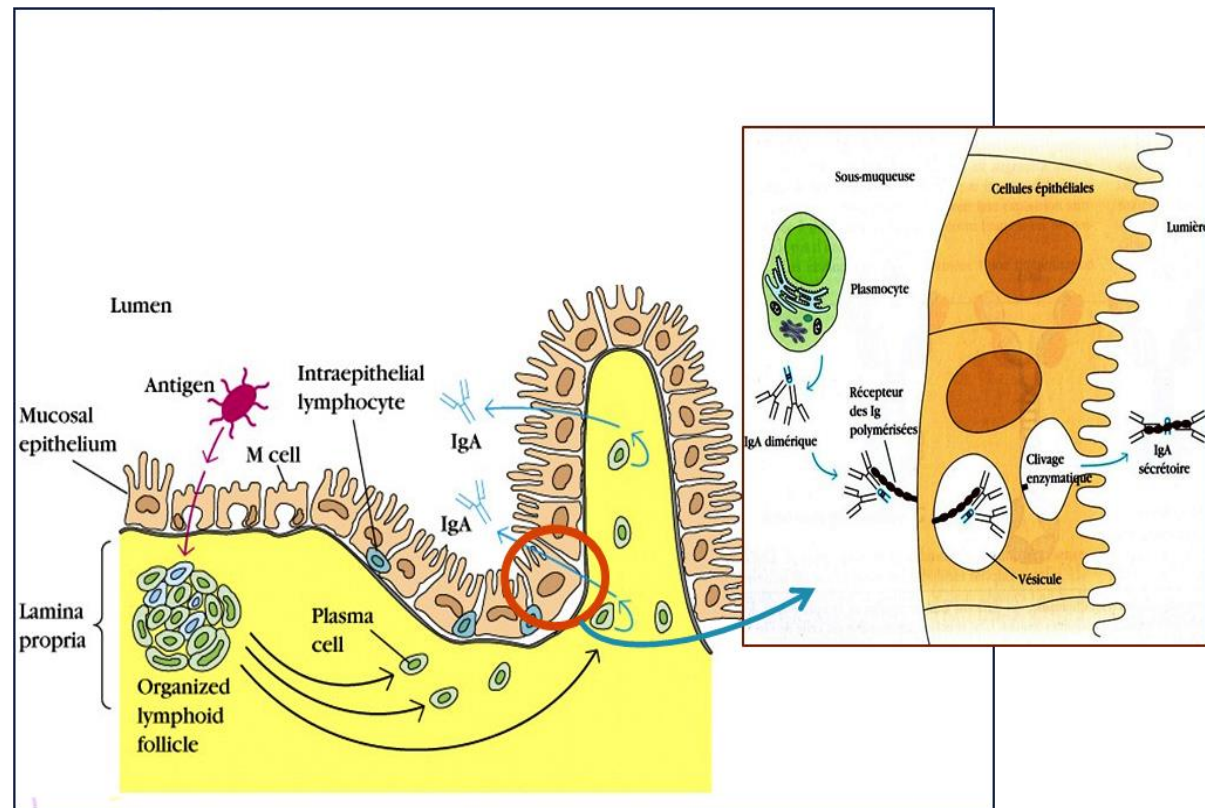
5.1- Tissue lymphoïde associé à la muqueuse intestinale ou GALT

b- la lamina propria et les lymphocytes intra-épithéliaux

La lamina propria est le site de différenciation terminale des plasmocytes originaires des plaques de Peyer et qui sécrètent, pour la plupart d'entre eux, des IgA dimériques qui vont être transportées par la cellule épithéliale vers la lumière intestinale et libérées sous-forme d'IgA sécrétoires (IgAs).

Elle contient également des lymphocytes T majoritairement $CD4^+$ et des macrophages.

Au sein de l'épithélium se trouvent des lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) pour la plupart $CD8^+$ avec une proportion de lymphocytes T $\gamma\delta$ plus élevée que dans le sang.



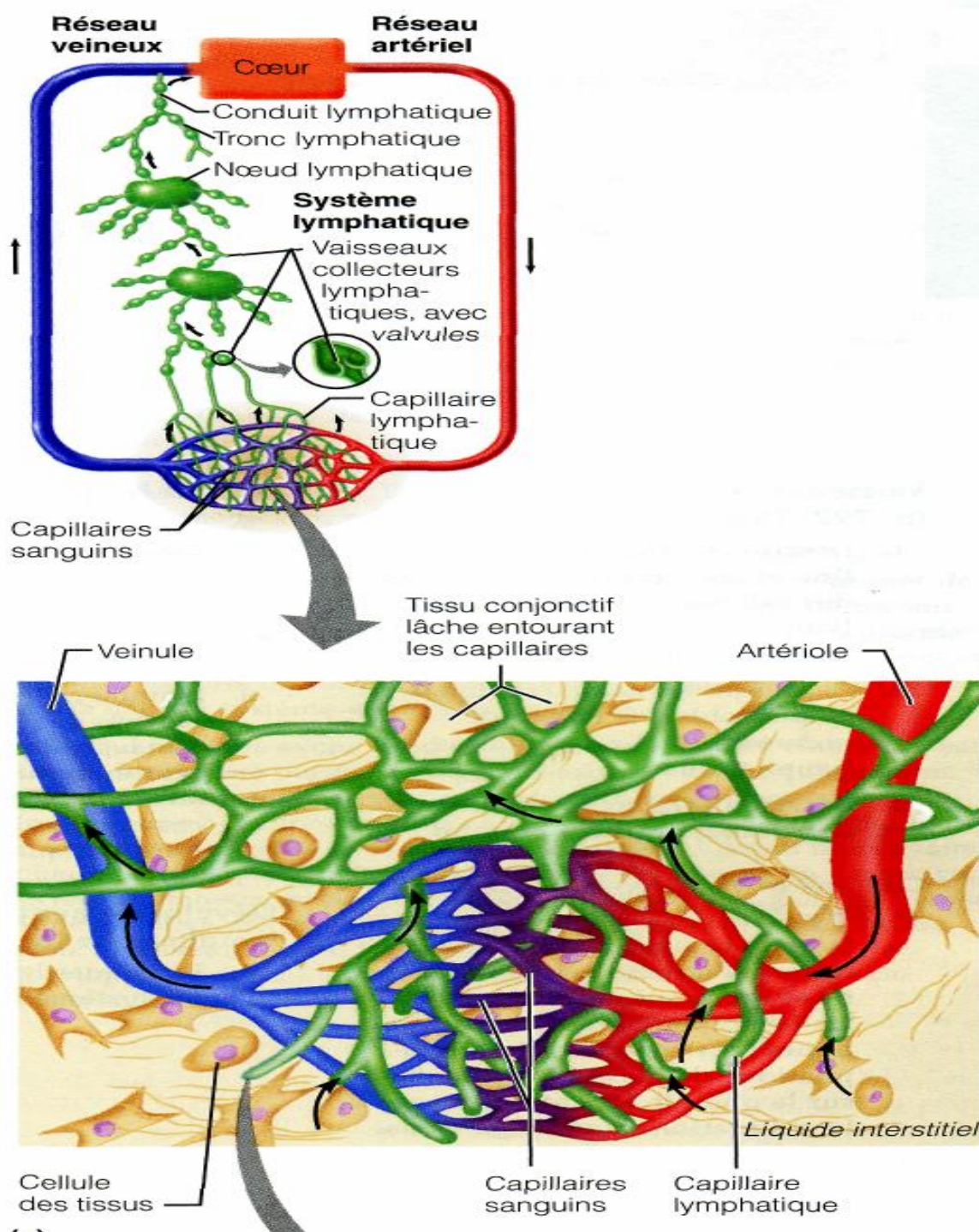
5.2- Tissu lymphoïde associé aux bronches ou BALT

Le BALT ne comporte pas de formations lymphoïdes structurées comme les plaques de Peyer mais seulement des amas lymphoïdes dans le tissu conjonctif sous épithélial.



VI. RECIRCULATION DES LYMPHOCYTES

- ➡ Les lymphocytes produits au niveau des organes lymphoïdes primaires seront hébergés dans les organes lymphoïdes secondaires. Mais ils entament une circulation permanente d'un ganglion lymphatique à un autre après un passage sanguin ou lymphatique.
- ➡ Cette circulation et recirculation des lymphocytes assure une fonction **d'immuno surveillance** permettant d'augmenter les chances de rencontre avec l'antigène.
- ➡ Les lymphocytes quittent le sang pour pénétrer dans un organe lymphoïde secondaire au niveau de l'endothélium haut des veinules post capillaires (HEV : High endothelial vessels) fait de cellules plus hautes que les cellules endothéliales normales et expriment des molécules d'adhésion qui servent comme récepteurs de homing (adressage) pour les lymphocytes répondant aux facteurs chimiotactiques.
- ➡ Les lymphocytes quittent les organes lymphoïdes secondaires à travers les vaisseaux lymphatiques efférents, qui se rejoignent pour former le canal thoracique, les lymphocytes atteignent de nouveau la circulation sanguine.



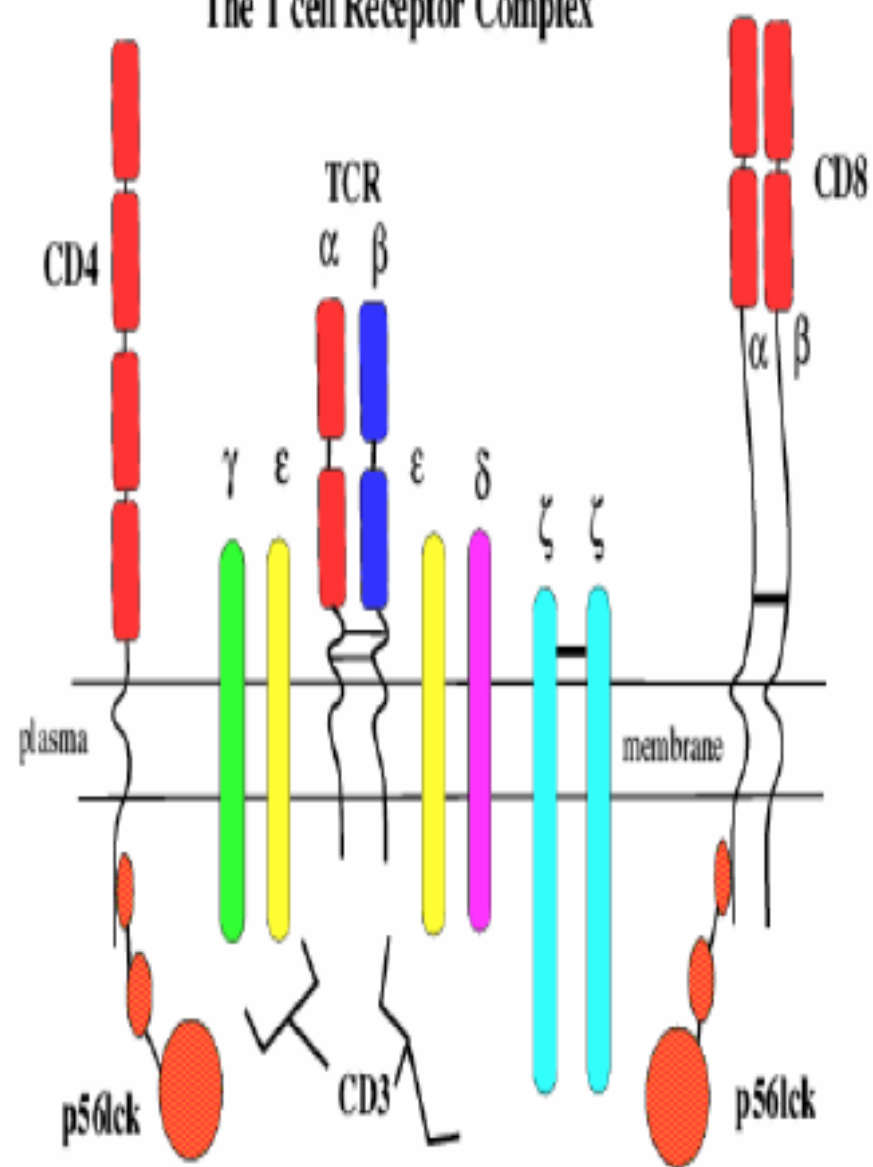
Ontogénèse des lymphocytes

Dr SAMARI

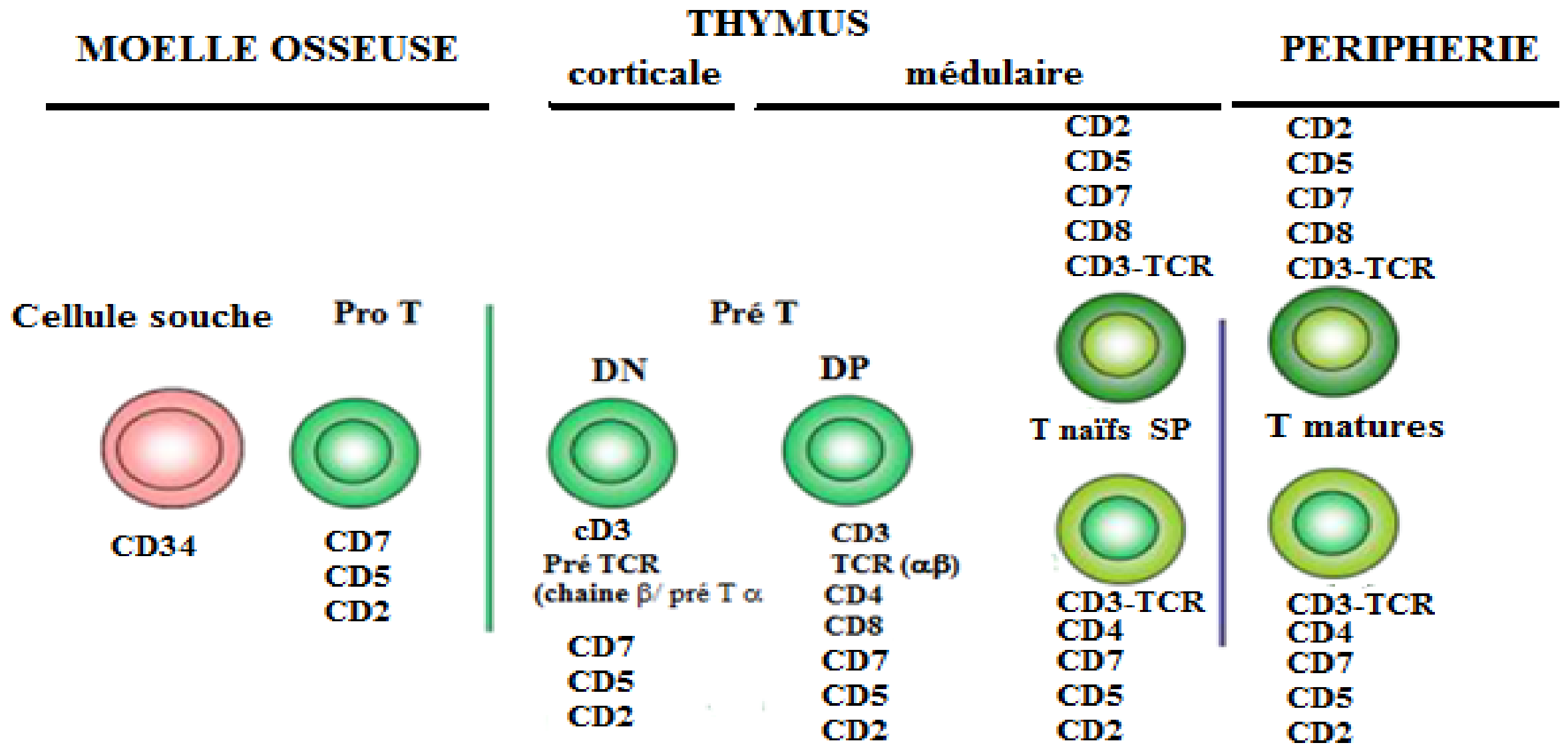
Ontogénie des lymphocytes T

- L'ontogénie des lymphocytes T correspond à leur développement, leur maturation (acquisition de TCR associé au CD3, plus au CD4 ou au CD8) et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi (phénomènes de sélection).

The T cell Receptor Complex



- Les progéniteurs T (pro-T) de la moelle osseuse accèdent au thymus à partir des vaisseaux sanguins situés à proximité de la jonction cortico-médullaire thymique puis de là migrent vers la région sous – capsulaire du cortex thymique. A ce moment là, ils s'appellent des thymocytes. Leur différenciation se déroule du cortex vers la médullaire en 4 étapes, distinguables sur la base de l'expression des corécepteurs CD4 et CD8.



- Pro T : progéniteur de T. PréT : précurseur de T. cCD3 : CD3 cytoplasmique. DN : double négatif. DP : double positif CD4+ CD8+ . SP: simple positif CD4+ ou CD8+.

Stade 1 : progéniteurs de T (pro-T)

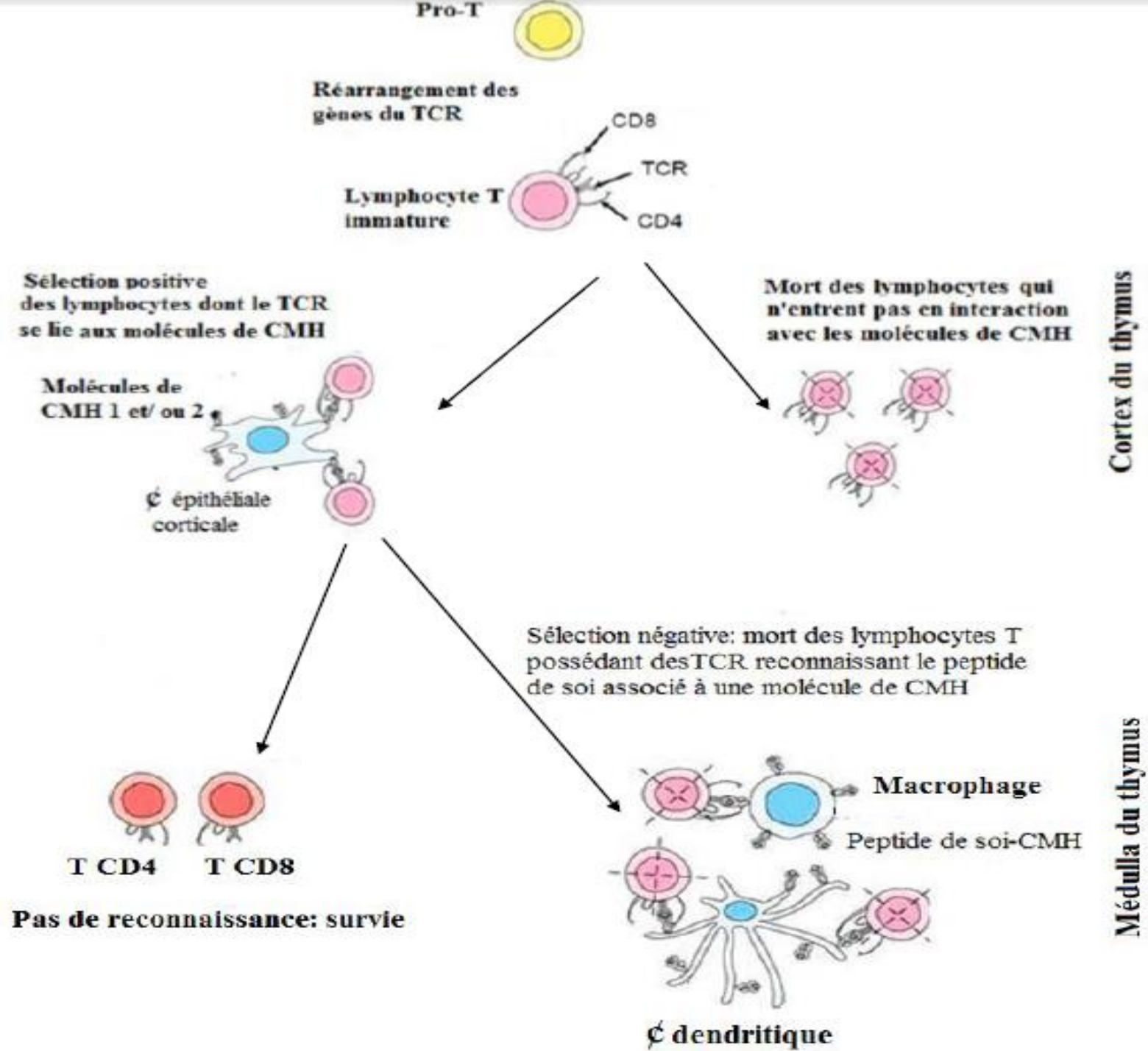
- interaction avec le stroma thymique (cellules épithéliales)
- prolifération rapide et expression de CD3 cytoplasmique (cCD3)
- pas de TCR
- pas de CD4, ni de CD 8 : thymocytes **double négatifs** (CD4-, CD8-)

- **Stade 2 : précurseurs de T (pré-T)**
- réarrangement des gènes codant pour la chaîne β à 90 % du TCR ($\alpha\beta$) et pour la chaîne γ à 5% du TCR ($\gamma\delta$).
- expression membranaire d'un pré-TCR (chaîne β associée à une chaîne pré T α invariante) et de CD3.
- Le pré-TCR transmet des signaux de survie et de prolifération. Plus de 90% des cellules qui arrivent à ce stade meurent du fait de l'absence d'expression de pré TCR à leur surface (sélection β).
- expression de CD4 et CD8 par les thymocytes, elles sont alors **doubles positifs** (CD4+, CD8+).
- réarrangement du locus, expression membranaire du TCR ($\alpha \beta$)

- A ce stade se fait **la sélection positive** (restriction aux molécules de CMH du soi). Elle a lieu dans le cortex profond. Les TCR des thymocytes **double positifs** sont capables d'interagir avec toutes les formes alléliques des molécules du CMH chez un individu donné. Les thymocytes qui disposent d'un TCR capable d'interagir avec les molécules de CMH I et II exprimées par les cellules épithéliales survivent, donc **sélectionnées**. Ils représentent seulement 5% des thymocytes initiaux. Les thymocytes double positifs (CD4+ et CD8+) qui ont interagi avec une molécule CMH de classe I deviennent des lymphocytes T CD8+, alors que ceux qui ont interagit avec une molécule de classe II deviennent des lymphocytes T CD4+. Les thymocytes simples positifs vont subir la sélection négative pour éliminer les thymocytes autoréactifs.

Stade 3 : lymphocytes T immatures : simples positifs

- Dans la médullaire, les thymocytes simples positifs sélectionnés subissent **la sélection négative** (C'est la tolérance au soi) pour éliminer les thymocytes autoréactifs.
- Les thymocytes dont les TCR reconnaissent avec une forte affinité les peptides du soi (auto-antigènes) associés à une molécule du CMH à la surface des cellules dendritiques ou des macrophages sont éliminés.
- Les thymocytes dont les TCR ne reconnaissent pas les peptides du soi associés à une molécule du CMH à la surface des cellules dendritiques ou des macrophages survivent. Ils représentent seulement 1 à 2% des thymocytes initiaux



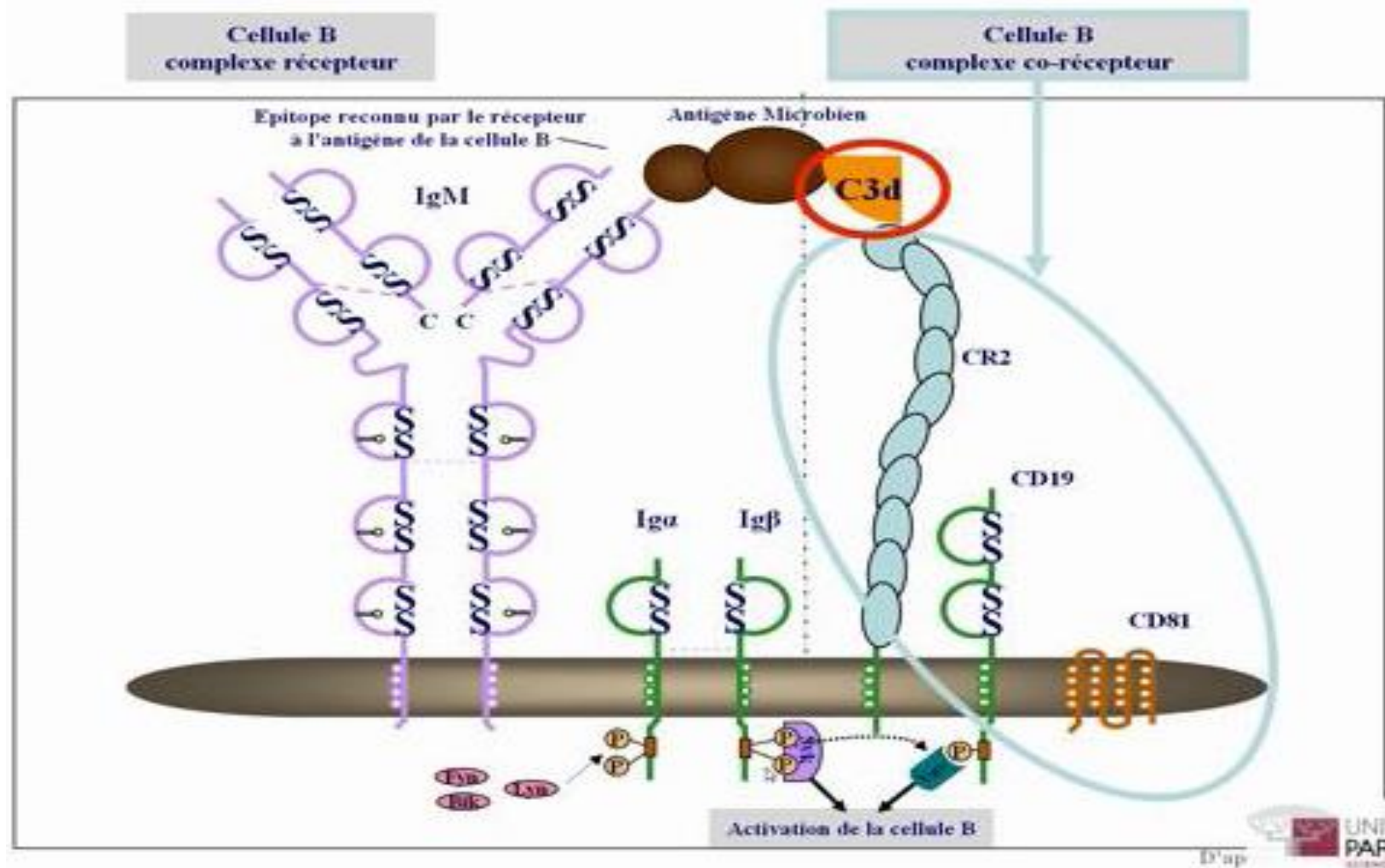
Stade 4 : lymphocytes T naïfs

- Les lymphocytes TCD4 et TCD8 deviennent matures. Ce sont des lymphocytes T naïfs car ils n'ont pas encore rencontré d'antigène. Ils quittent le thymus et entrent dans la circulation, ils sont au repos.

Ontogénie de lymphocyte B (Lymphopoïèse B)

- L'ontogénie des lymphocytes B correspond à leur développement, leur maturation (acquisition de leur BCR associé au dimère $Ig\alpha$ - $Ig\beta$) et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi. Le développement des lymphocytes B se fait au niveau de la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétique.

Rôle du complément dans l'activation de la cellule B

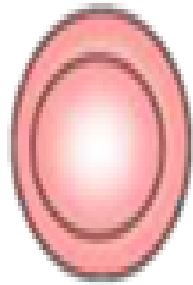


- L'ontogénie des lymphocytes B se fait en 2 phases:
 - **La première phase** de différenciation et de maturation est indépendante de l'antigène. Elle se déroule dans la moelle osseuse et aboutit à la génération de lymphocytes B immatures exprimant une immunoglobuline de surface capable de reconnaître un antigène.
 - **La deuxième phase**, d'activation et de différenciation finale, est dépendante des antigènes du soi d'abord puis du non-soi en périphérie, au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

MOELLE OSSEUSE

PERIPHERIE

Cellule souche



CD34

Pro B



CD34
CD19
CD79a, b
Chaîne μ
cytoplasmique

Pré B



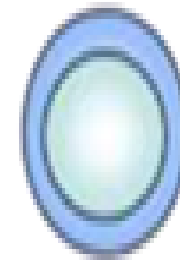
CD19
CD20
CD21
CD79a, b
pré BCR

B immature



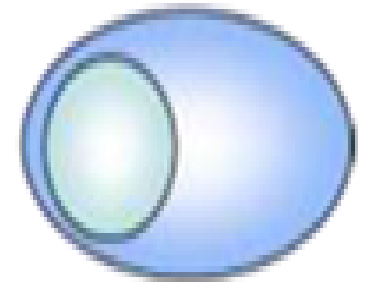
CD19
CD20
CD21
CD79a, b
BCR: IgM

B mature



CD19
CD20
CD21
CD79a, b
BCR: IgM, IgD

Plasmocyte



Différents stades du développement du lymphocyte B (indépendante de l'antigène)

- Les précurseurs lymphoïdes communs issus des HSC possèdent la capacité de reconstituer de façon restreinte la lignée lymphoïde (cellules T, B et NK).
1. **Le stade pré-pro B** : cellules qui n'ont pas encore réarrangé les gènes des immunoglobulines.
 2. **Le stade pro-B** : A ce stade les réarrangements des gènes d'immunoglobulines commencent à se mettre en place. Apparition du marqueur CD19.
 3. **Le stade pré-B** : Apparition des IgM.

4. Le stade B immature: IgM de surface conférant à la cellule sa spécificité de reconnaissance de l'antigène. Ces cellules B immatures ou naïves (car ils n'ont pas encore rencontré leur antigène spécifique) coexpriment ainsi les deux types d'immunoglobulines (IgM, IgD) avec la même spécificité. Les lymphocytes B immatures sont alors sujets à un processus de sélection négative au cours duquel les cellules possédant des immunoglobulines membranaires spécifiques pour les antigènes du soi sont éliminées. Les cellules qui survivent quittent alors la moelle osseuse pour se rendre dans les organes lymphoïdes secondaires où elles pourront subir les dernières étapes de maturation.

Différenciation des LB dépendante de l'antigène

- Les cellules B immatures qui ont quitté la moelle osseuse passent par un stade intermédiaire, le ***stade B transitionnel***. C'est à ce stade qu'a lieu la sélection périphérique. Les lymphocytes B qui survivent à la sélection périphérique expriment une IgM et une IgD de surface et se différencient soit en lymphocytes B folliculaires conventionnels impliqués dans les réponses humorales dépendantes des lymphocytes T soit en lymphocytes B de la zone marginale qui sont impliqués dans les réponses humorales thymo-indépendantes.

- Les lymphocytes ***B folliculaires***. Après l'activation par leur rencontre avec l'antigène, les lymphocytes B peuvent soit se différencier rapidement en plasmocytes à IgM à courte durée de vie, soit former les centres germinatifs où ils subissent les processus d'**hypermutation somatique** et de **commutation isotypique**, avant de se différencier en cellules B mémoires ou en plasmocytes long survivants.