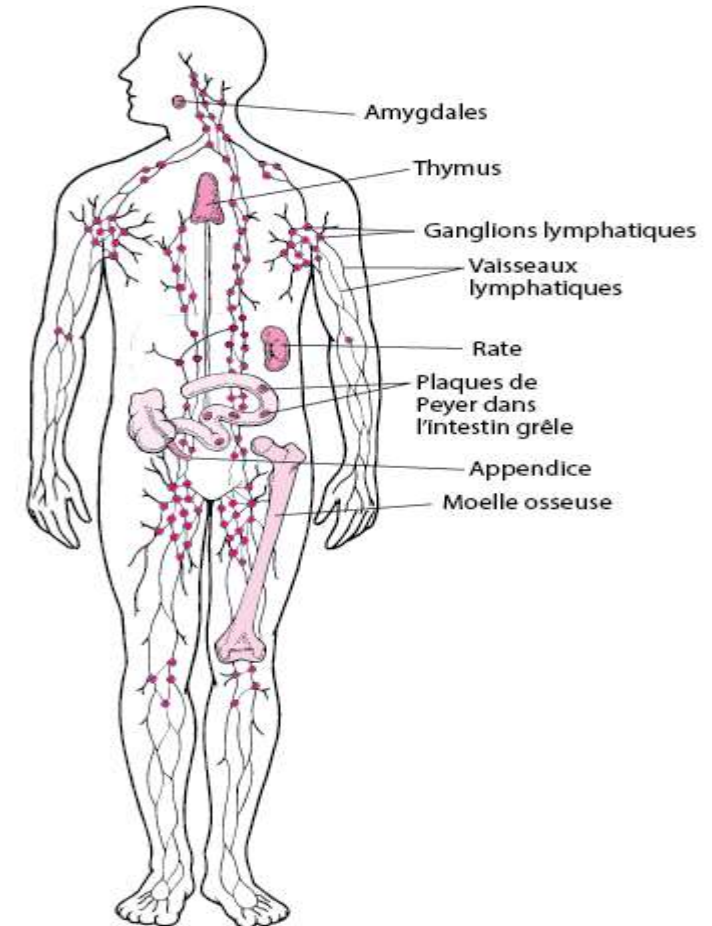


1^{ère} année du second cycle ESSBO
(2023/2024)

Spécialité : Immunotechnologie

Organes et tissus lymphoïdes



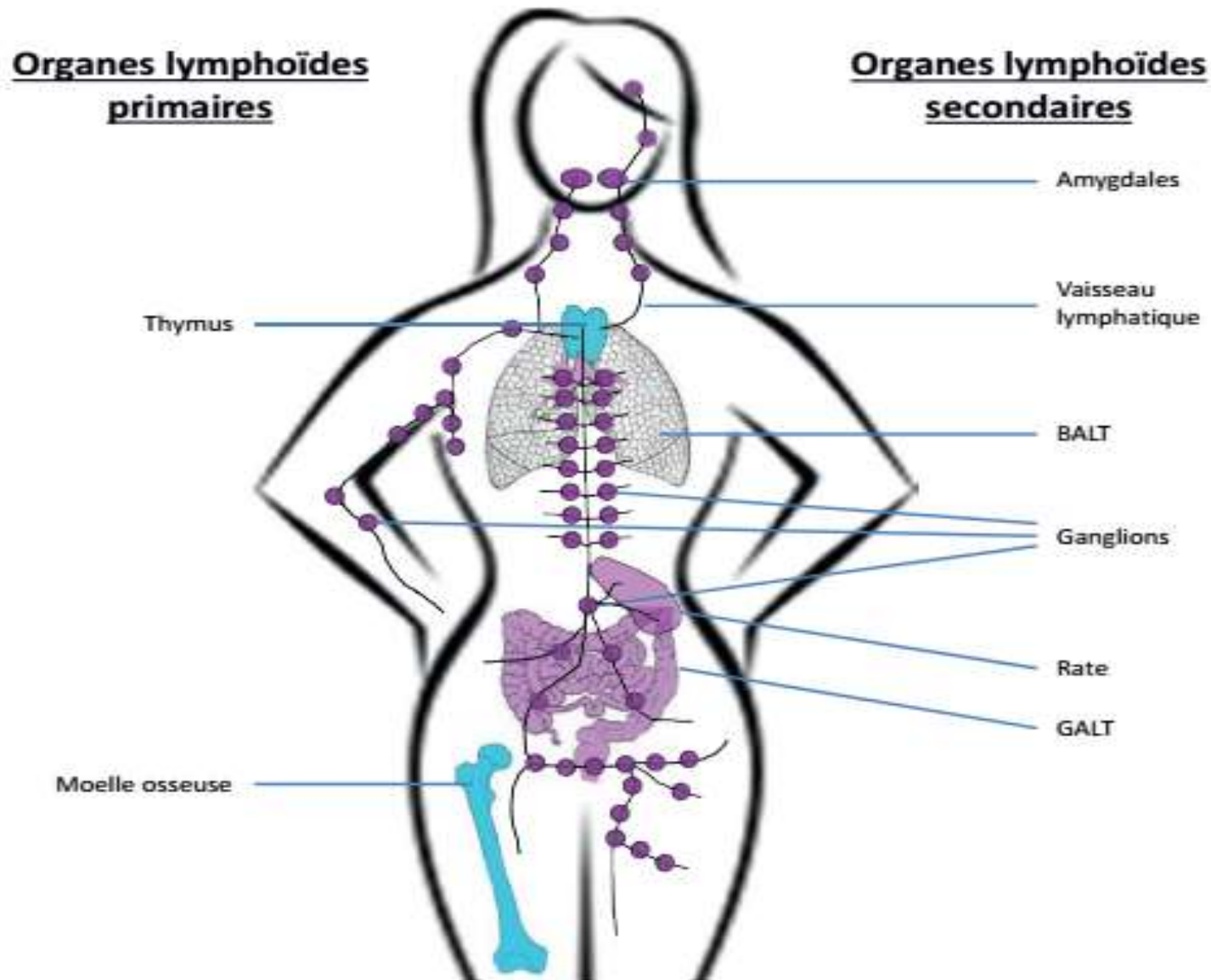
Enseignante : Dr GUENDOZ M

Organes et tissus lymphoïdes

Les tissus du système immunitaire sont composés:

- ❑ **Des organes lymphoïdes primaires (ou centraux)** dans lesquels les lymphocytes **T** et **B** arrivent à **maturation** et deviennent **compétents** pour répondre aux antigènes;
- ❑ **Des organes lymphoïdes périphériques (ou secondaires)** dans lesquels les réponses de l'**immunité adaptative** contre les microbes **se développent**.

Les organes lymphoïdes communiquent entre eux par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques et sanguins.



a. Organes Lymphoïdes Centraux (primaires)

a. Thymus:

Lieu de différenciation et maturation des LT

b. La moelle osseuse:

Lieu de différenciation et maturation des LB

b. Les organes lymphoïdes périphériques (secondaires)

a. Amygdales

b. Ganglions Lymphatiques

b. La rate

c. MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue)

Fig 1. Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires.

Rôle des organes lymphoïdes primaires (ou centraux)

Rôle

- ✓ **Génération et production** des **précurseurs** (progénitures) des cellules immunitaires.
- ✓ **Maturation et différenciation** des précurseurs en cellules immunocompétentes naïves.
- ✓ **Éducation immunitaire** des cellules (tolérance du soi, reconnaissance du non-soi).

Caractéristiques

- ✓ Apparaissent tôt dans la **vie embryonnaire**.
- ✓ Situés en dehors des voies d'entrée des Ag.
- ✓ Lieux **d'acquisition** des **molécules de reconnaissance** et **d'activation** (répertoires).

Organes Lymphoïdes Primaires Ou Centraux (OLP)

On distingue 2 OLP

1. Thymus

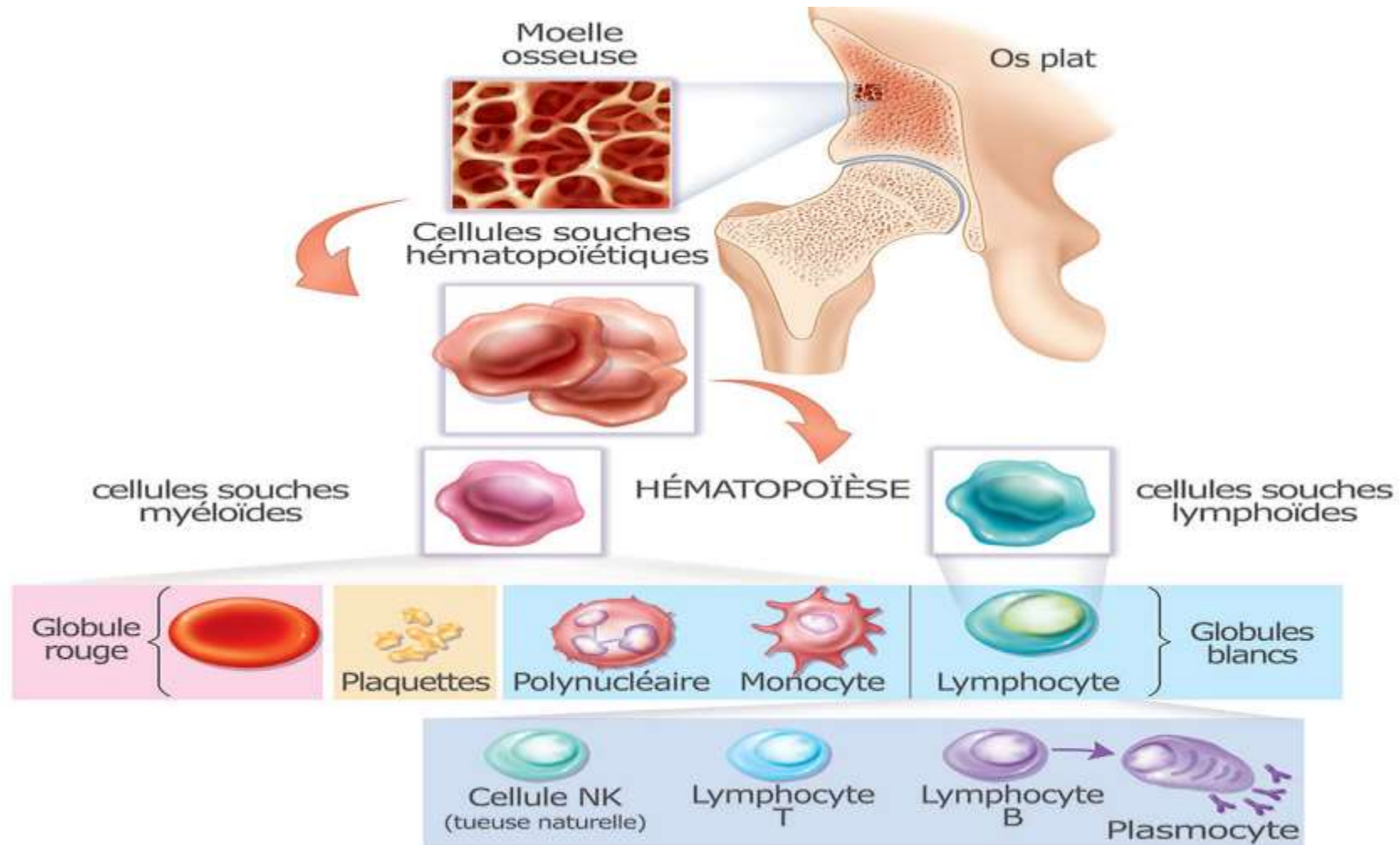
2. Le foie fœtal et, après la naissance la
moelle osseuse

Site de développement des **cellules T**
(se déroule la majeure partie de
différenciation des lymphocytes T).

qui sont:

- ✓ **Les sites de développement des cellules B.**
- ✓ D'où dérive toute la **lignée hématopoïétique lymphoïde et myéloïde.**

Moelle osseuse (MO)



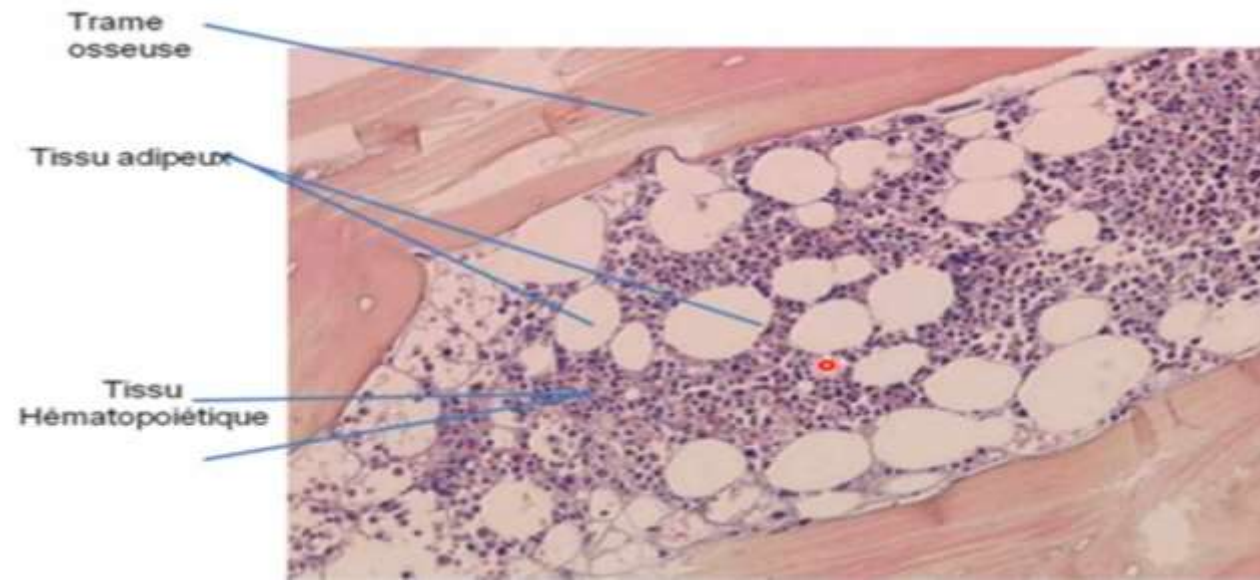
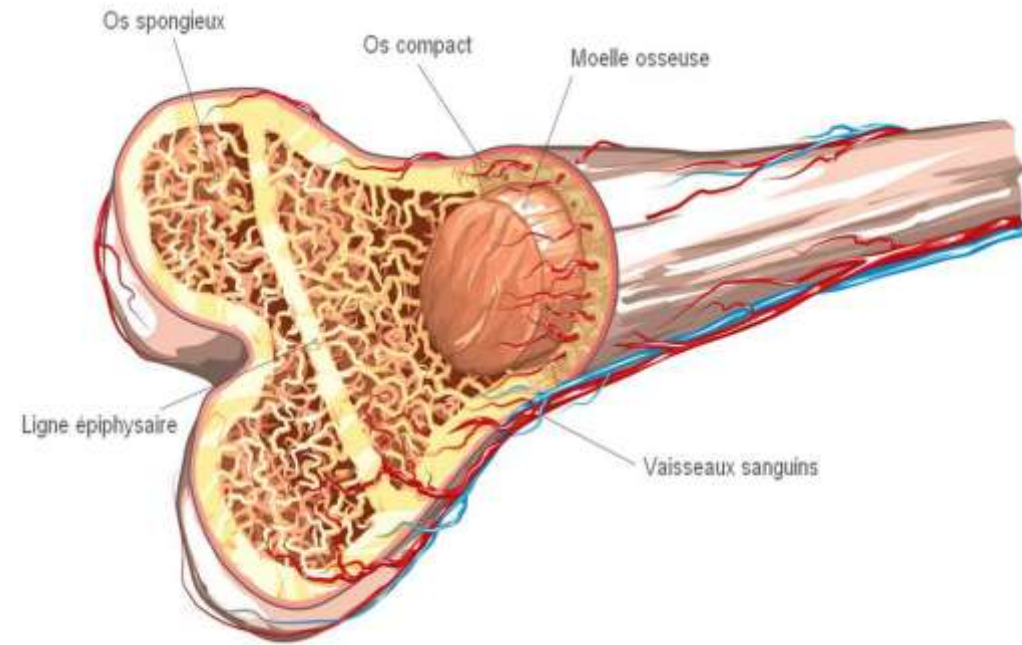
1. Moelle osseuse (MO)

Moelle osseuse (MO)

Tissu occupant l'espace libre à l'intérieur des os aussi bien longs que courts (os du crâne...).

Elle divisée en:

- ❑ **Moelle rouge**, active hématopoïétique
- ❑ **Moelle jaune**, grasseuse, inactive.



La moelle osseuse (MO)

Hématopoïèse

- ✓ Avant **2 mois** de grossesse : **Tissu conjonctif**
- ✓ **2-6 ème mois** de grossesse : **Foie fœtal**
- ✓ À partir de **4 ème mois**: **Commence dans MO**
- ✓ Après la naissance : **Exclusivement dans MO**



LB : Synthèse et maturation total: lymphocyte B mature

LT : Synthèse et début de différenciation primaire : **Précurseurs CD34+**

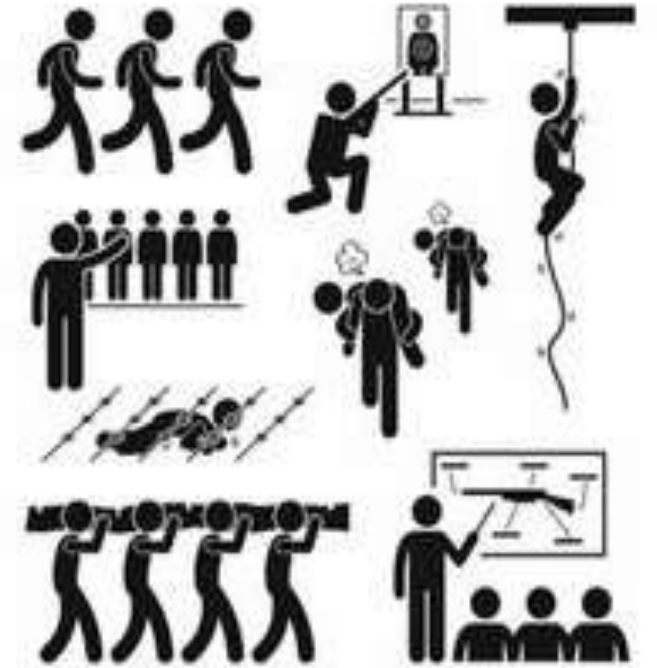
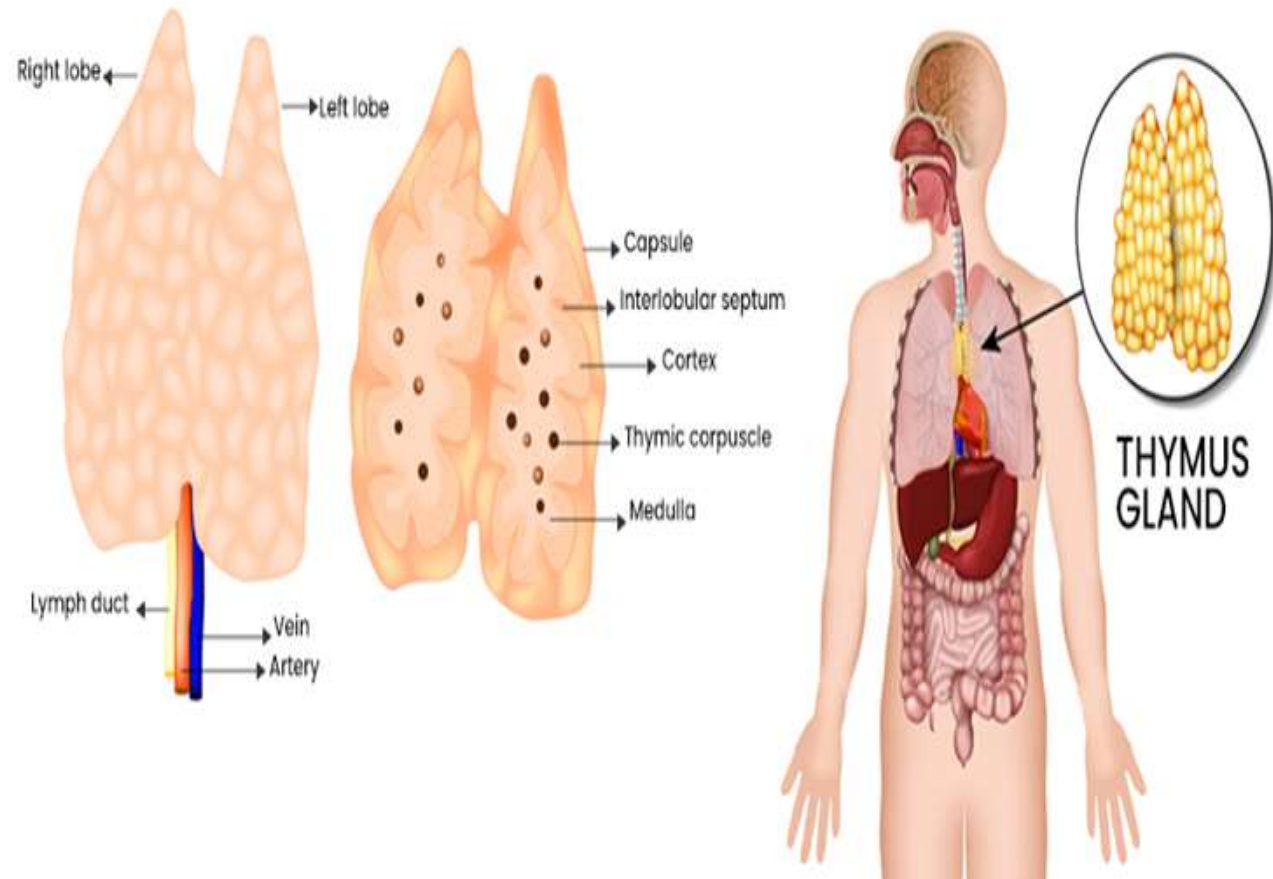


Moelle osseuse (MO)

Fonction :

- ❑ La moelle osseuse est un tissu complexe qui est **le siège de l'hématopoïèse**.
- ❑ C'est le lieu de naissance de **cellules progénitrices** des différentes populations de **lymphocytes** et de cellules **phagocytaires**.
- ❑ Toutes les cellules sanguines dérivent de la cellule souches hématopoïétiques (CSH) ayant 2 propriétés fondamentales : *l'auto-renouvellement* (*maintenir un pool de CSH indifférenciées*) et *la multipotence* (c'est-à-dire, capables de produire plusieurs types de **cellules sanguines**)
Elle possède **un marqueur spécifique** permettant de l'isoler : **CD34⁺**

Thymus



Thymus is the **training school of T cells**

2. Thymus

❑ **Thymus** : Organe lympho-épithélial situé dans:

- ✓ La partie antéro-supérieure du médiastin (**cavité thoracique**)
au dessus du cœur,

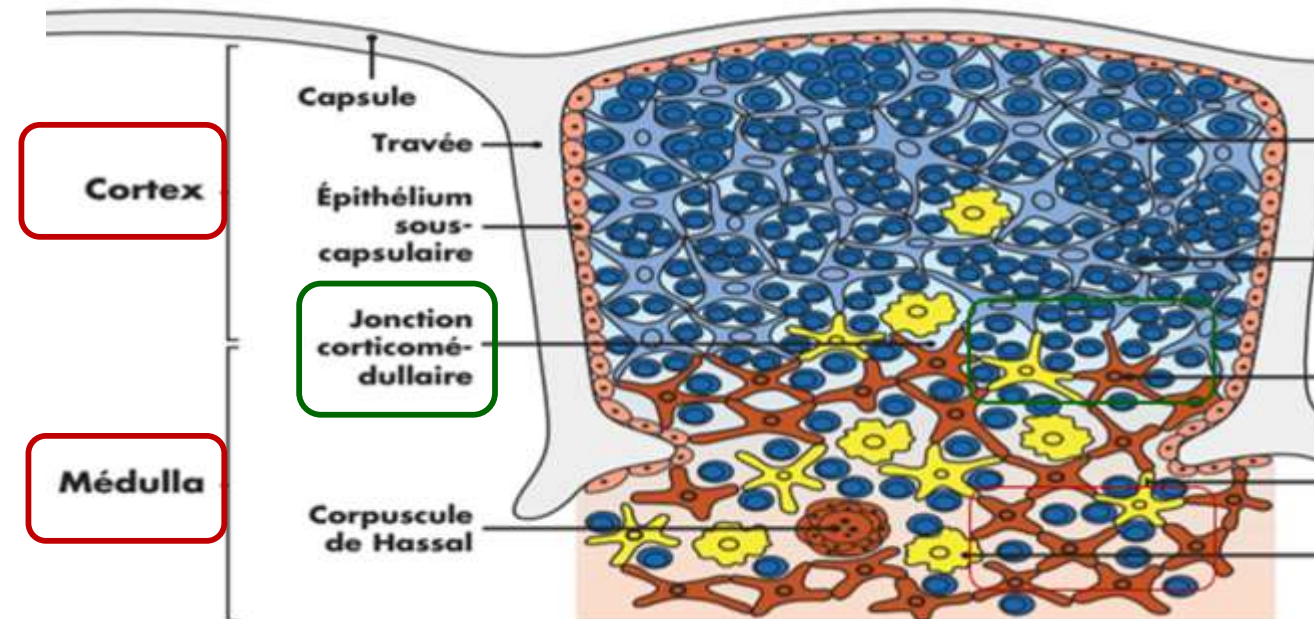
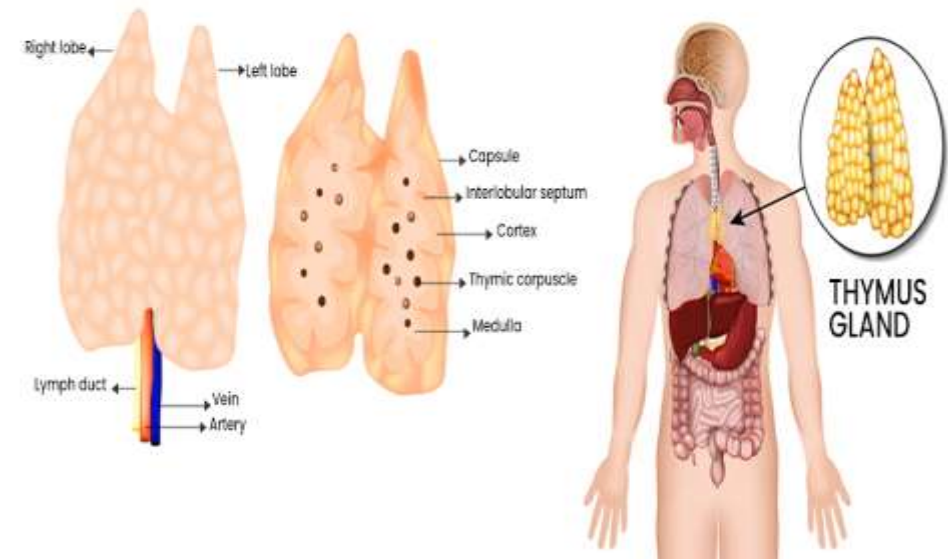
Formé:

- ✓ **De deux lobes**. Chaque lobe est divisé par des septums conjonctifs en **lobules**.
- ✓ Chaque lobule est **divisé en 3 zones (de l'extérieur vers l'intérieur)**

1. Cortex

2. Jonction cortico-médullaire

3. Médulla



Thymus



Deux lobes contigus



Chaque lobe est divisé en lobules



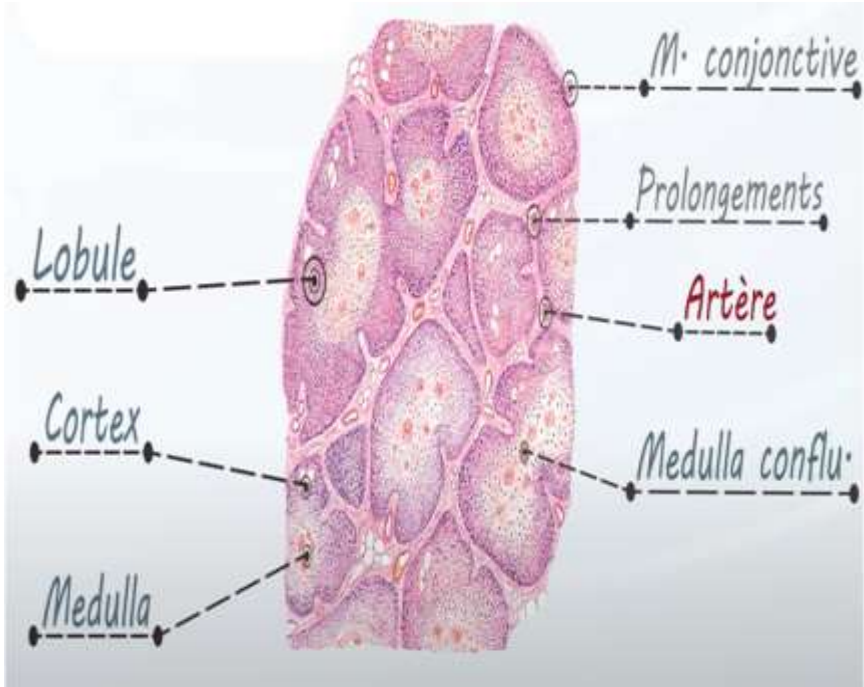
Chaque lobule est divisé en 3 zones

Le compartiment externe dense, ou cortex

- Des thymocytes immatures (95%) et en prolifération.
- Cellules épithéliales nourricières (région sous capsulaire): (hormones et des cytokines)
- Cellule épithéliales thymiques corticales (TEC corticales) expriment (CMH I et II)

La jonction cortico-médullaire

est le lieu d'entrée des progénitures qui viennent de la moelle et de sortie des cellules matures.



Le compartiment interne plus clair, ou médulla (médullaire)

- Des thymocytes plus matures (5%),
- Des macrophages,
- Des cellules dendritiques et Des cellules épithéliales thymiques médullaire (TECm) ; (joue un rôle dans la tolérance au soi).
- Corpuscules de Hassall

Structure du thymus

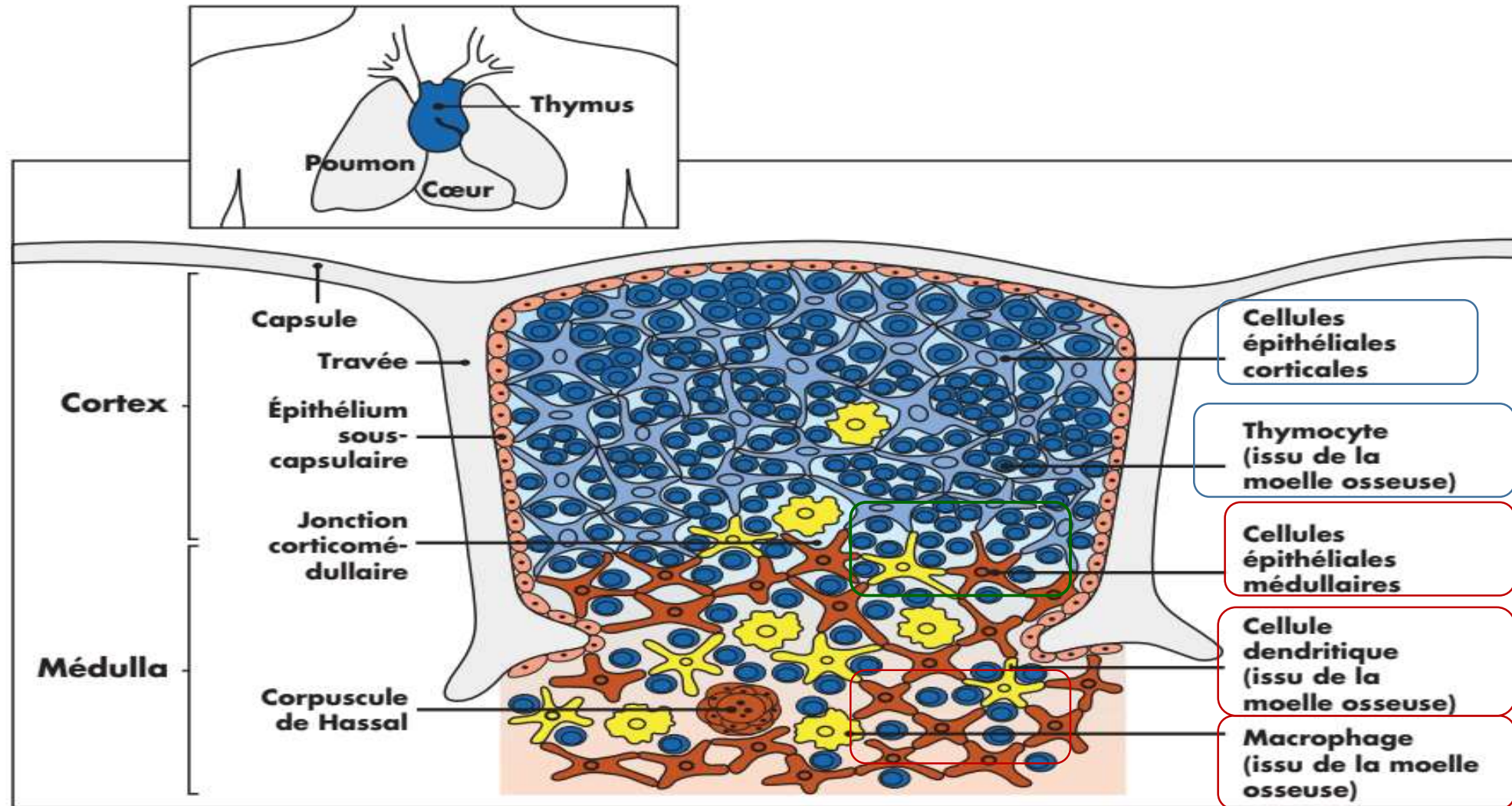
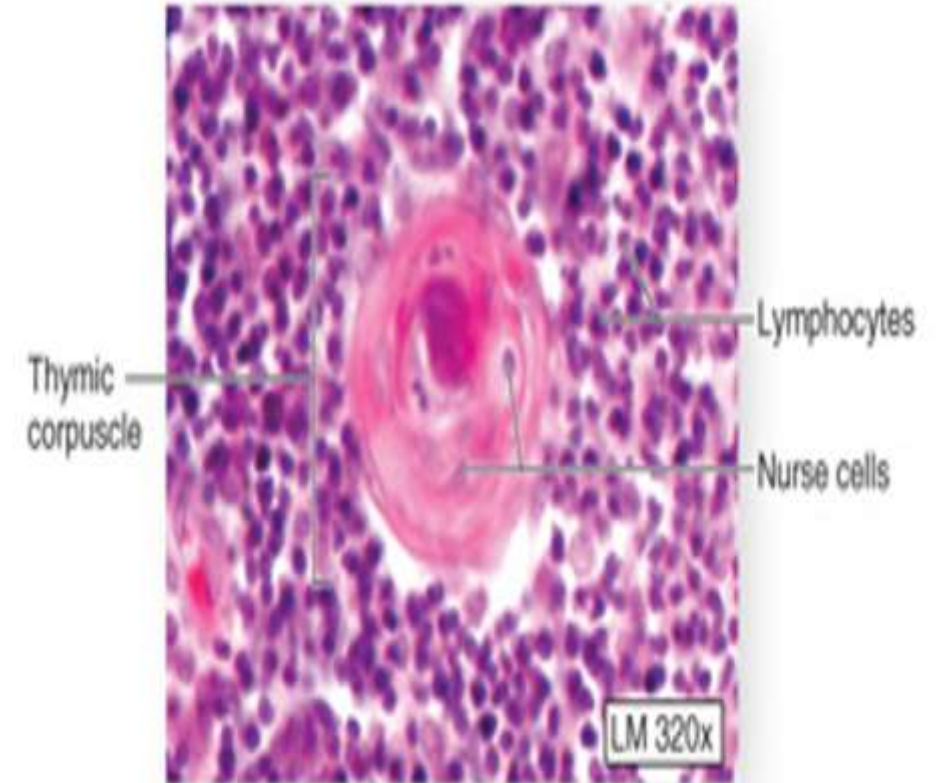


Fig 3. Représentation schématique d'une coupe de thymus (d'après Immunobiology, 7e éd., Garland Science, 2008).

Thymus

✚ Les corpuscules de Hassall

- Formés de cellules épithéliales thymiques de **20-75** microns.
- Les corpuscules de Hassall sont spécifiques pour le thymus.
- **Fonction** : Sécrétion de thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*).



TSLP : induisent la prolifération and différenciation des thymocytes $CD4^+CD8^-CD25^-$ en $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ (**Treg naturels (nTreg)**)

Ontogénèse du thymus

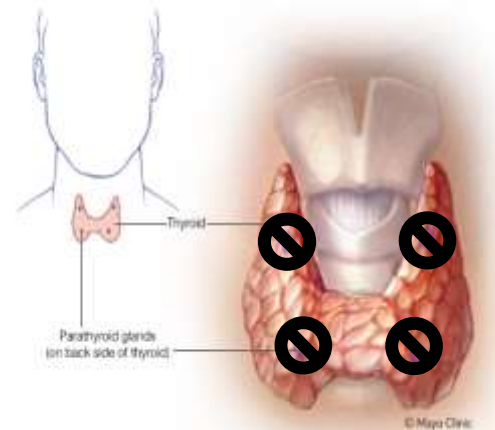
- ❑ Premier organe lymphoïde à apparaître
- ❑ Le **thymus**, se développe à partir des 3^{ème} à 4^{ème} **poches pharyngées** qui donne également naissance aux parathyroïdes.
- ❑ L'absence du développement de **ces poches** est l'origine du **syndrome de DiGeorge** (**l'absence de thymus et de parathyroïdes**).



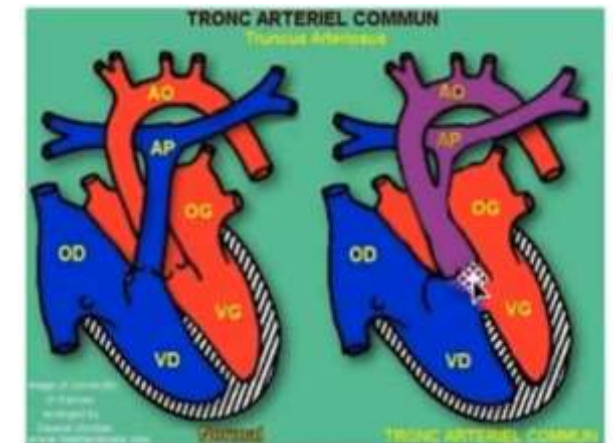
Phénotype DiGeorge



Aplasie thymique



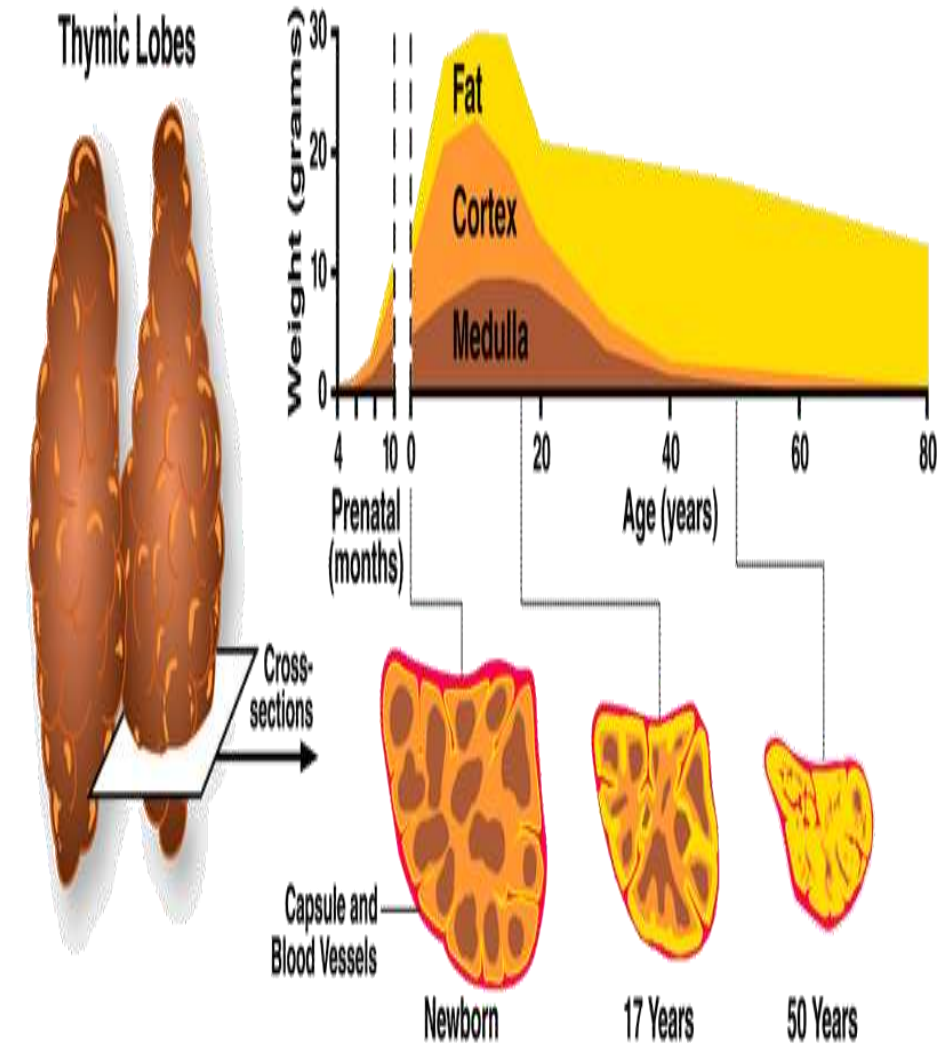
L'absence des parathyroïdes



Malformation cardiaque

Involution du thymus

- ❑ Thymus **régresse** avec **l'âge**.
- ❑ La régression commence à **la puberté** et mais **sans disparition** totale d'organe.
- ❑ Ce phénomène **entraîne**:
 - ✓ Des altérations structurelles.
 - ✓ Un déclin fonctionnel:
 1. Une diminution significative de la **production thymique** des **Lym T naifs**.
 2. Réduit la **diversité** du **récepteur** antigénique des Lym T (**TCR**),
 3. Une perturbation de **l'homéostasie** des lymphocytes T.



Modifications du thymus avec l'âge.

Fonction du thymus

- Le thymus est un organe indispensable à la **maturation des lymphocytes T**.
- Il joue un rôle fondamental dans **l'induction de la tolérance au soi**, par deux mécanismes de **sélection** qui nécessitent la rencontre de **lymphocytes T immatures** avec les **Ag de l'organisme**.
- Ces deux mécanismes aboutissent à la **destruction intra-thymique** des lymphocytes **T autoréactifs**.

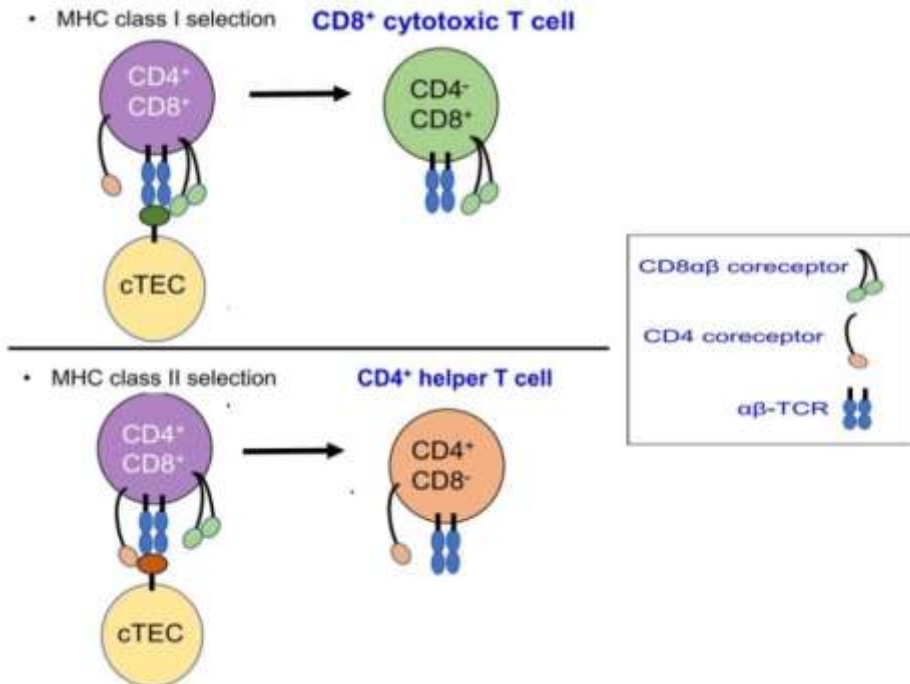
✓ **Sélection positive au niveau du cortex**

- Les lymphocytes T (TCR lie peptide) + CMH1 → CD8
- Les lymphocytes (TCR lie peptide) + CMH2 → CD4

✓ **Sélection négative au niveau de la médulla** : permet la tolérance au soi

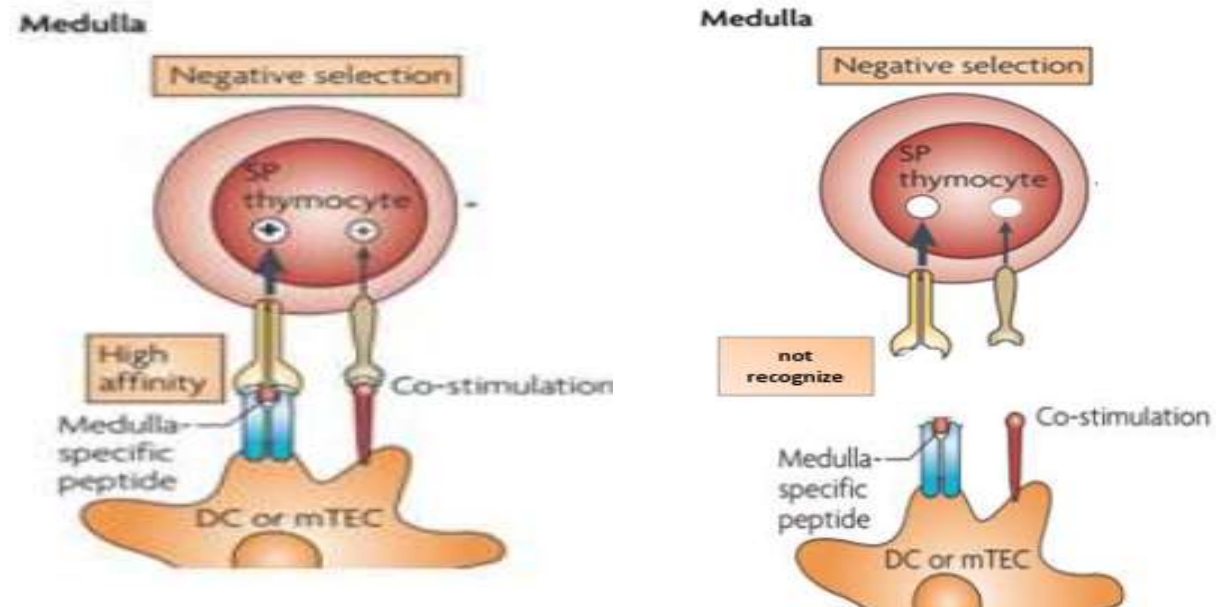
La sélection positive

Le thymocyte **Double Positifs** (**CD4+** et **CD8+**) survivant doit se **délester** du CD4 ou CD8 pour passer au stade simple-positif. Cela dépend du CMH reconnu



La sélection négative

Elle est basée sur le degré d'interaction entre le **TCR** des thymocytes (SP) simple-positifs et les **peptides du soi** liés aux molécules **de CMH (I ou II)** exprimées à la surface des cellules **dendritiques (DC)** et des **macrophages (MO)**.



Fonction du thymus

Fonction sécrétrice

- **Hormones thymiques**
- Thymuline , thymosine ($\alpha 1$ et $\beta 4$), thymopoietine et le facteur humoral thymique
 - Maturation et différenciation des lymphocyte T
 - Production des cellules TEC
- **Sécrétion des cytokines**
 - IL7
 - TNF et IL1
 - Migration la jonction MC vers Cortex CXCL12/CXCR4
 - Migration du cortex vers sc : CCL25 CXCL12CCR9

**L'origine de l'auto-immunité :
Une maladie du thymus?**



Un dysfonctionnement du thymus à l'origine de l'auto-immunité

Fonction normale du thymus

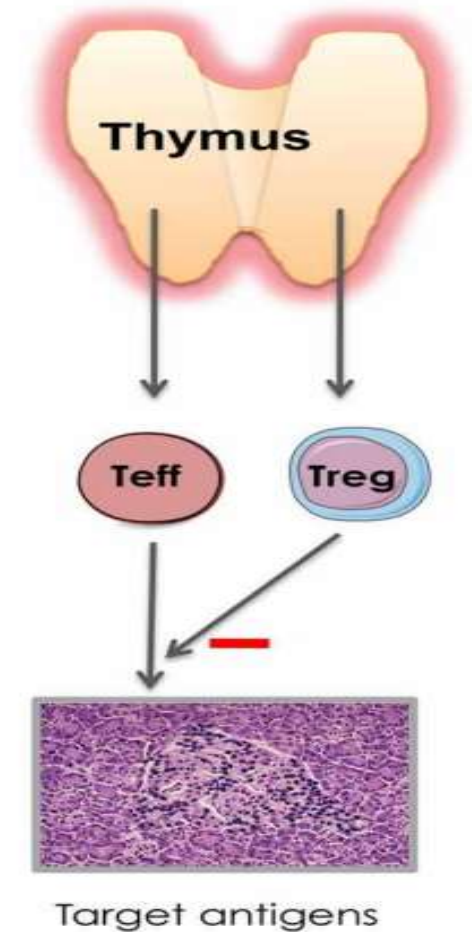
- Expression dans le thymus d'antigènes du Soi sous contrôle de **AIRE** et **Fezf2** .
- Élimination des cellules **T réactives** vis-vis **d'Ag du soi**.
- Sélection de **CD4+ CD25+ Foxp3 tTreg** spécifiques d'antigènes du soi.

Dysfonctionnement du thymus

- Absence ou diminution de l'expression intra-thymique d'antigènes du soi (**APS-1, thyroïdites auto-immunes, rat BB, trisomie 21 etc..**).
- Enrichissement du répertoire T en clones **T (interdites)** réactifs au soi (**Teff**)
- Diminution de la génération de **tTreg** spécifiques **du soi**.

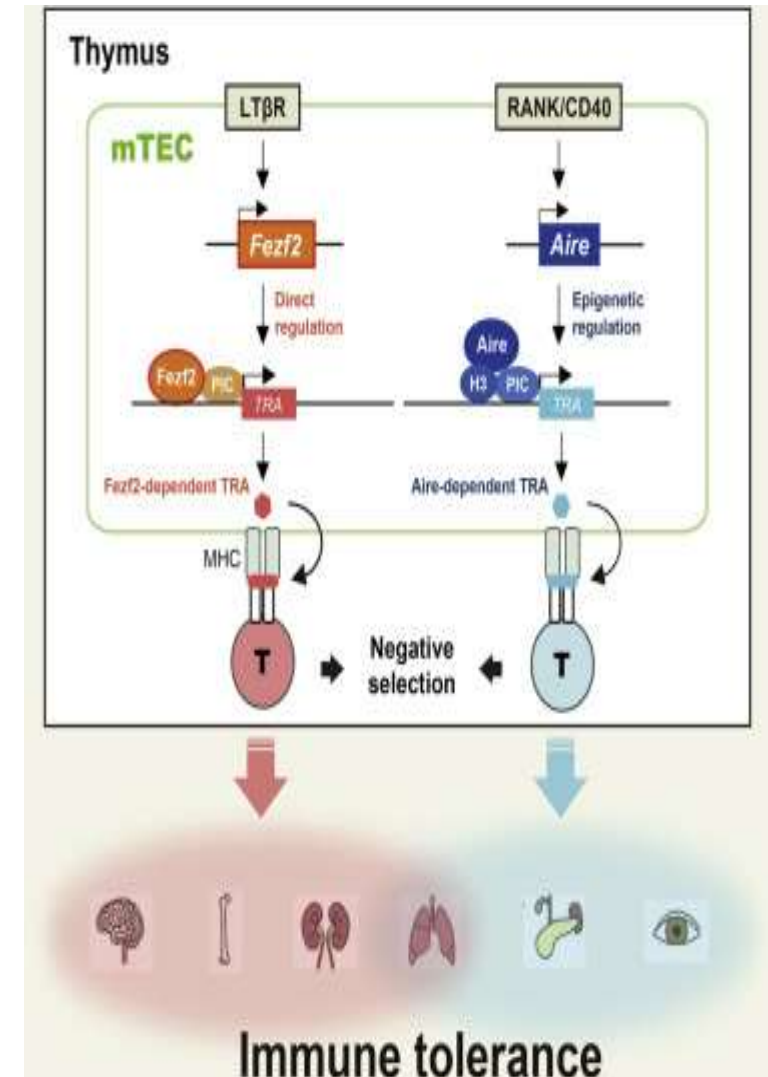
{Pont} entre les cellules **Teff** et les auto- antigènes cibles

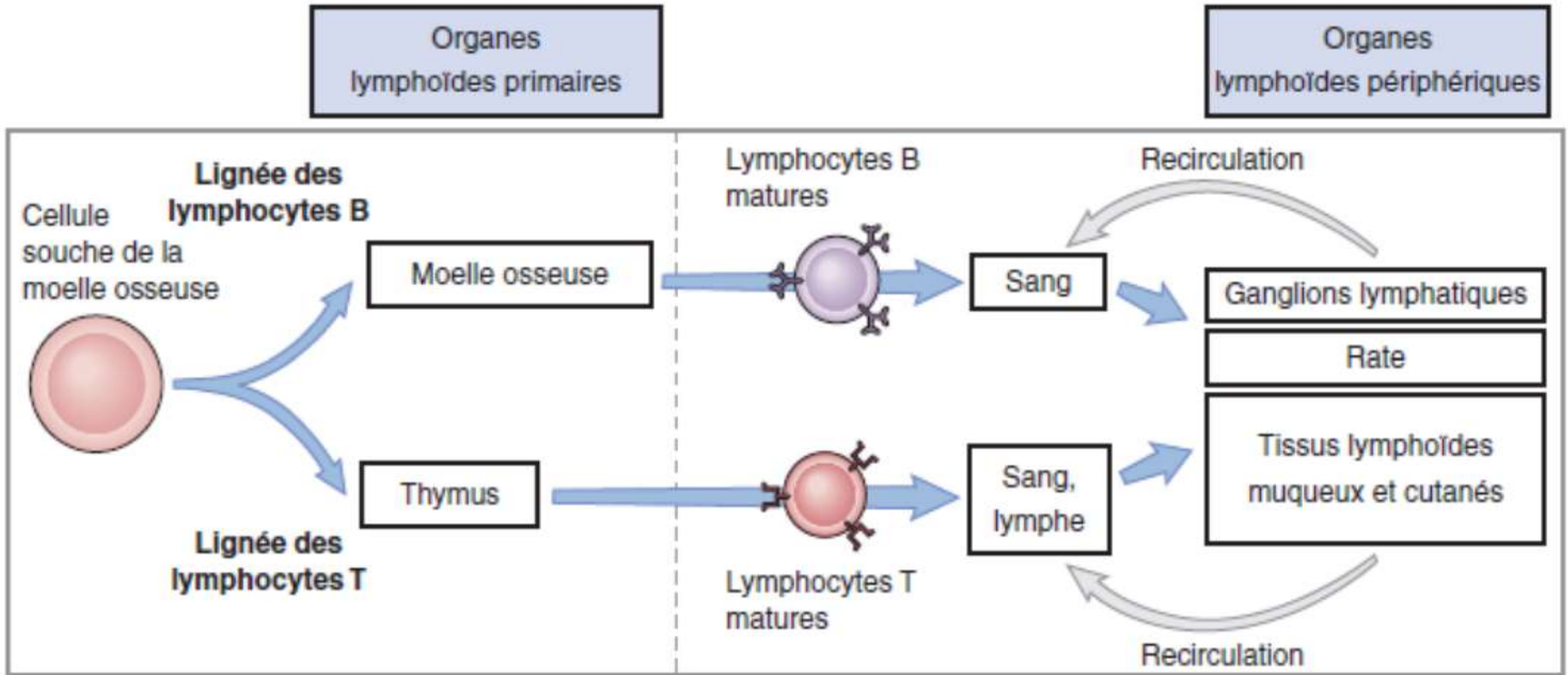
- Rôle de différents facteurs environnementaux (**virus, alimentation, vitamine D et stress**).



Article

- ✓ Les cellules épithéliales médullaires thymiques (**mTEC**) jouent un rôle critique dans **l'induction de la tolérance centrale** des **cellules T**, grâce à leur capacité unique d'exprimer des milliers d'antigènes spécifiques de tissus périphériques (**TRA, tissue-restricted antigen**) (*Lopes et al., 2015*).
- ✓ Le **facteur de transcription** appelé **AIRE (AutoImmune-Regulator-Element)** permet aux cellules épithéliales médullaire thymiques (**mTEC**) d'exprimer d'antigènes spécifiques de tissus périphériques.
- ✓ Des mutations de ce gène sont responsables du syndrome auto-immun **APECED (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy)** (*Besnard et al., 2021*).
- ✓ Plus récemment, il a été montré qu'un deuxième gène, **Fezf2** (family zinc finger 2), contrôle la transcription intra-thymique d'antigènes du soi indépendants de Aire (*Takaba et al., 2015*).





- Les cellules T et B quittent les **OLP** pour exercer leur fonction dans les **OLS**.

Partie 2

Les organes lymphoïdes périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques

Dans la section suivante, nous soulignons certaines des caractéristiques **des organes lymphoïdes périphériques** qui sont importantes pour le développement de **l'immunité adaptative.**

Rôle des organes lymphoïdes périphériques (ou secondaires)

Rôle

- ✓ Concentration et stockage des lymphocytes T et B.
- ✓ Lieux de rencontre des lymphocytes avec les Ag.
- ✓ Activation et différenciation finale des lymphocytes.
- ✓ Site de la réponse immunitaire.

Caractéristiques

- ✓ Apparition tardive, après les organes lymphoïdes primaires.
- ✓ Répartis dans tout l'organisme.
- ✓ Lieux de filtration des Ag, sanguines et lymphatiques tissulaires.

Organes lymphoïdes périphériques ou secondaires (OLS)

- Les **OLS** se répartissent en **2 sous-ensembles** :
 - **Le compartiment systémique** (rate et ganglions lymphatiques).
 - **Le compartiment muqueux** (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, glandes mammaires).

1. La rate

- ❑ L'OLS le plus **volumineux** située dans l'**hypocondre gauche**.
- ❑ La **rate** est un organe de surveillance immunitaire traversé par le sang.
- ❑ Elle **ne possède pas** de **vaisseaux lymphatiques afférents** et **draine** donc les antigènes pénétrant par voie sanguine.
- ❑ La rate est constituée de **2 tissus** :
 - 1-Pulpe rouge périphérique**
 - 2-Pulpe blanche**
- ❑ La rate joue un rôle dans **l'épuration du sang**.

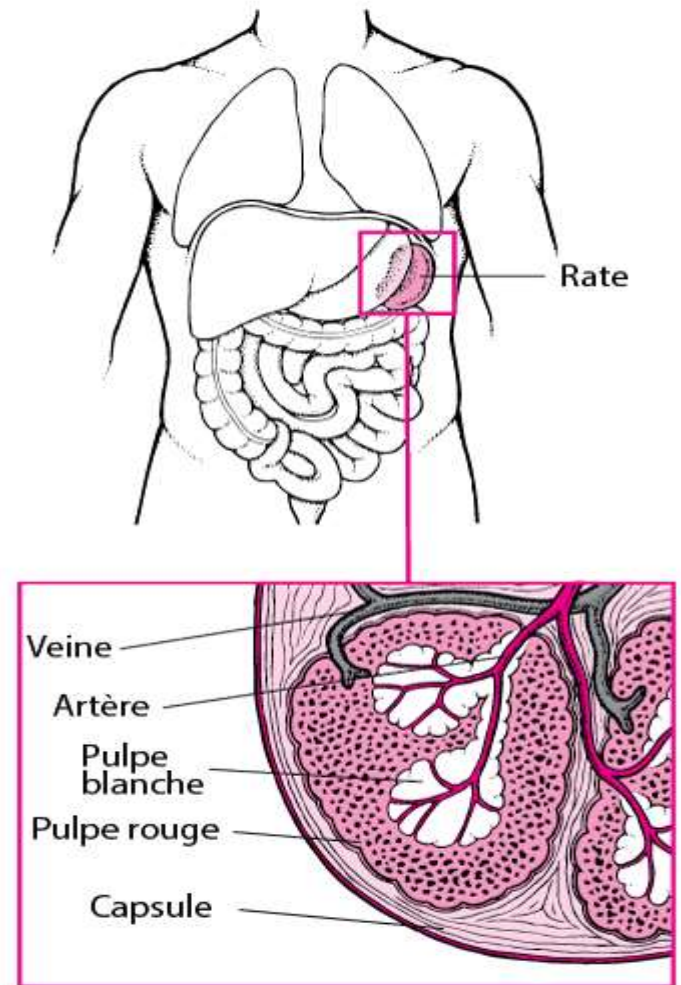


Figure 2 : Localisation de la rate dans l'abdomen

Structure de la rate

1-Pulpe rouge périphérique (**80%** du volume total de l'organe) : contenant

✓ De nombreux **sinus**;

✓ **Réservoir de cellules hématopoïétiques.**

• Lieu de **destruction** des **hématies** et **plaquettes** sénescents (vieilles).

2-Pulpe blanche (**20%** du volume totale de l'organe): organisée **autour** d'une **artériole centrale**, riches en:

✓ **Cellules T** → **au centre**

✓ **cellules B** → **en périphérie** (organisée en follicule **primaire** ou **secondaire**).

□ Ajoutons à cela, **une zone marginale** : riche en:

✓ **Macrophages**;

✓ **Cellules dendritiques** (située à la frontière entre pulpe rouge et pulpe blanche).

Structure de la rate

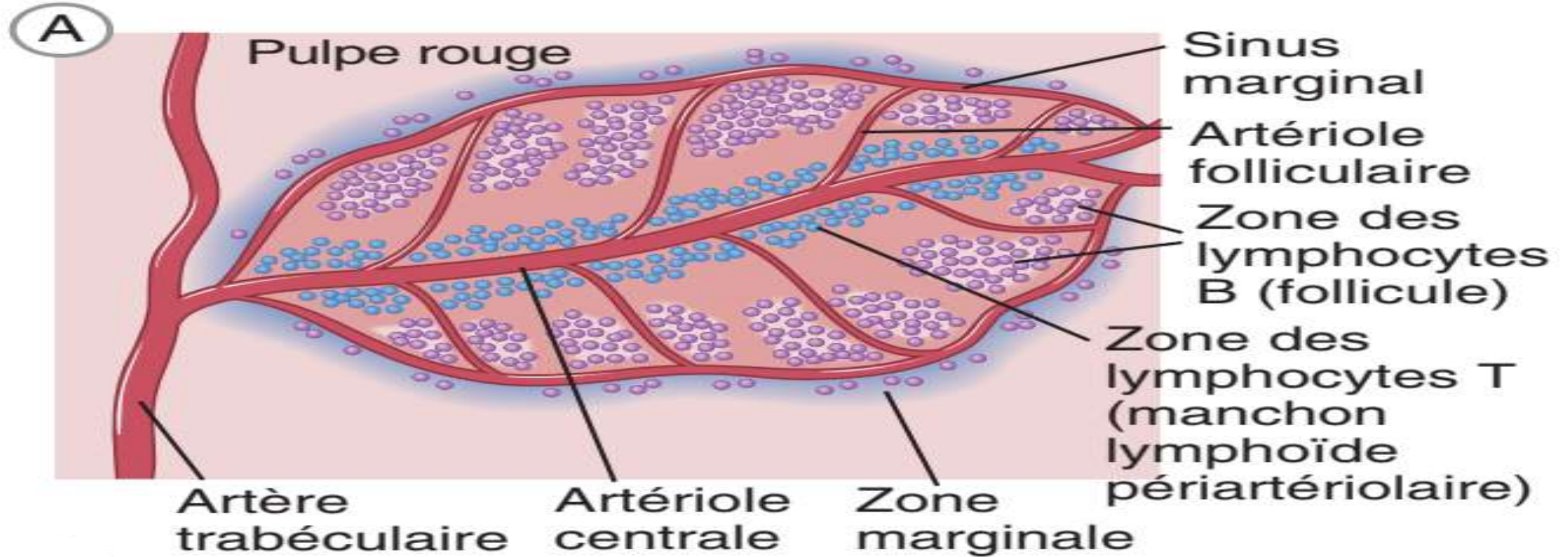


Figure 4. Structure de la rate

Le système immunitaire est situé au niveau de **la pulpe blanche** autour d'une ramification artérielle.



Ganglions lymphatiques

- ❑ Les ganglions lymphatiques **sont des agrégats nodulaires** de tissus **lymphoïdes**.
- ❑ 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.
- ❑ Disposés sur le trajet des voies lymphatiques.
- ❑ Un ganglion peut être divisé en **trois régions**:
 - ✓ **Le cortex**, ou zone corticale
 - ✓ **Le paracortex**, ou zone para-corticale
 - ✓ **La médulla**, ou zone médullaire

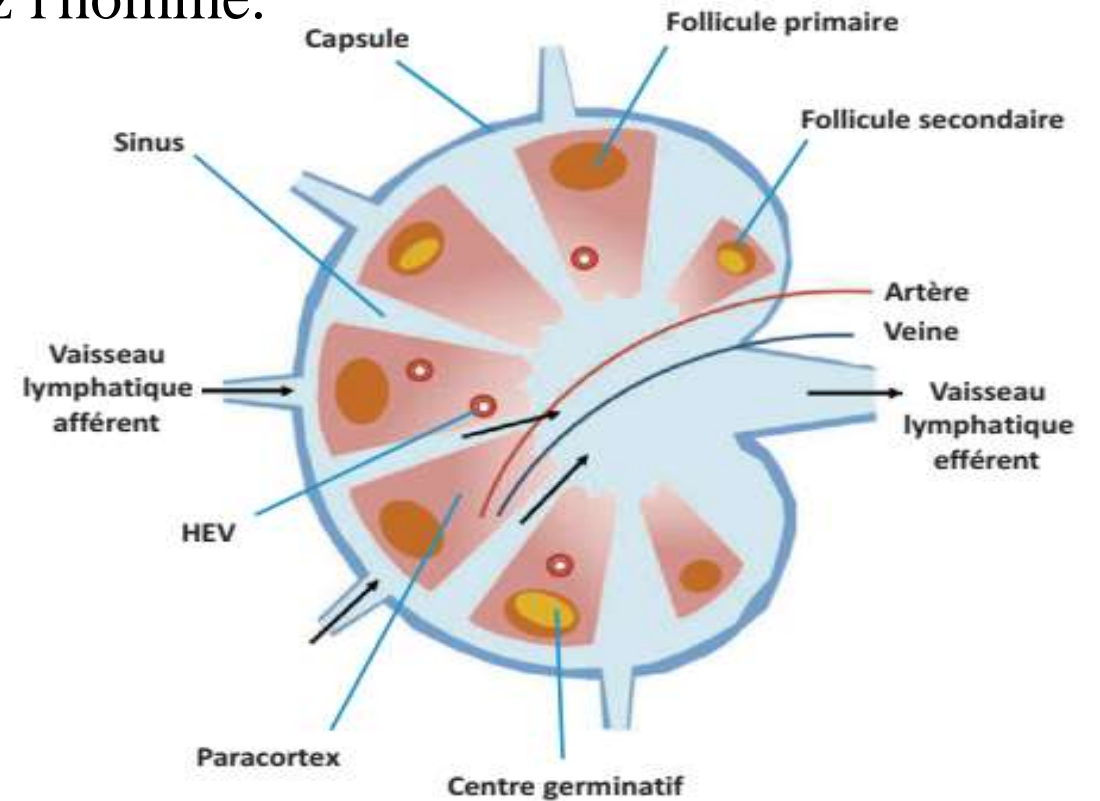


Figure 6. Coupe d'un ganglion lymphoïdes

Structure d'un ganglions lymphoïdes

❑ Zone corticale (la couche la plus externe) :

riche en **LB**. Ces derniers forment des **amas ovales** appelés

✓ **follicules primaires** (en absence de stimulation antigénique);

✓ **follicules secondaires** (après stimulation antigénique) avec **un centre germinatif**.

❑ **Zone paracorticale (cortex profond) :** riche en **LT** et en cellules présentant l'antigène (**cellules dendritiques ou cellules interdigitées**).

❑ **Zone médullaire (La médulla):** zone **mixte** comprenant des **LB**, des **LT**, des **plasmocytes** et des **macrophages**.

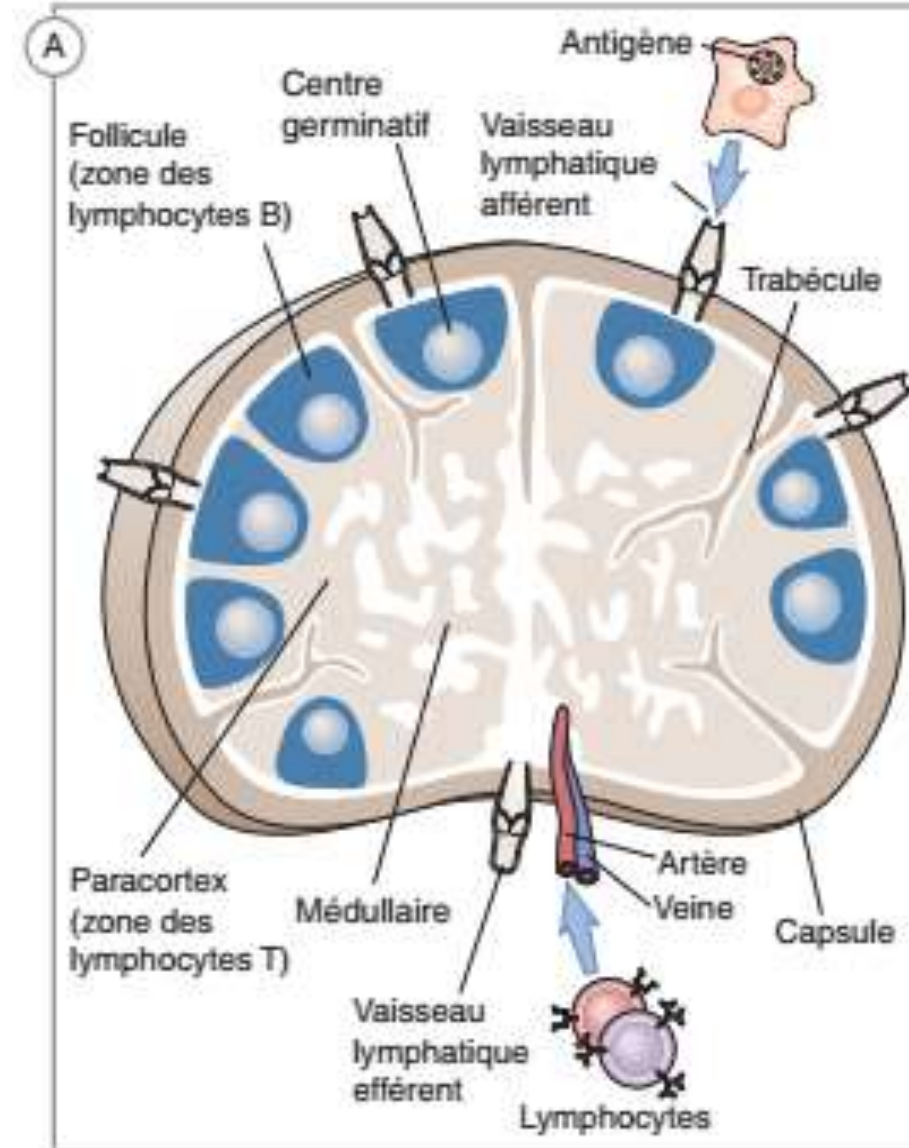


Figure 7. morphologie d'un ganglion lymphoïdes

T:80%
B:15%

LB

Follicule secondaire
(après stimulation
antigénique)



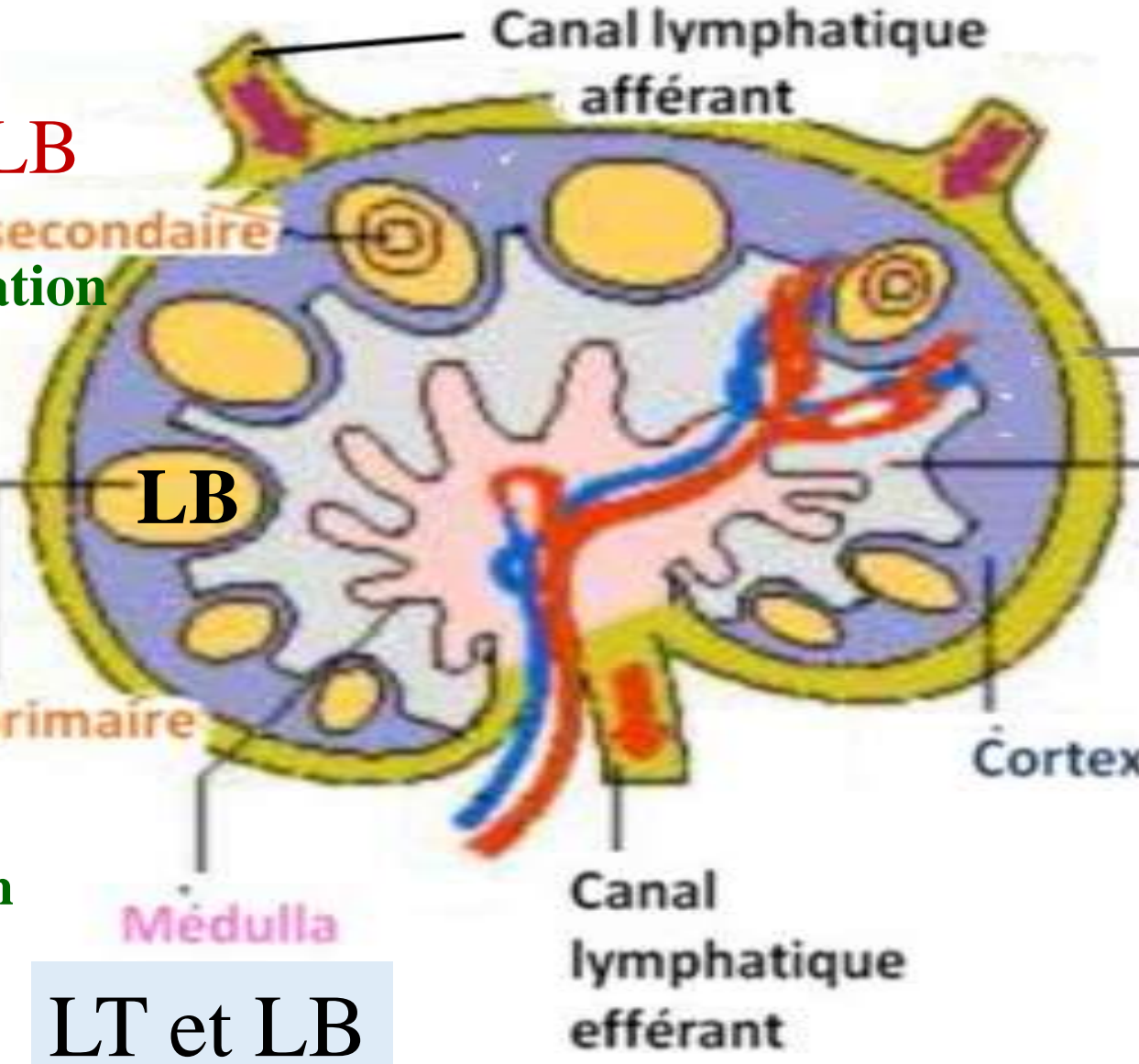
Amas de cellules B

LB

Follicule primaire

(en absence
de stimulation
antigénique);

LT et LB



Canal lymphatique
afférant

Capsule

Para-cortex

Cortex

Canal
lymphatique
efférant

LT et CPA
(cellules DC ou
cellules
interdigitées).

Fonctions d'un ganglions lymphoïdes

Assurent une **double** fonction :

- Filtrer la **lymphe**.
- Surveillance immunitaire avec déclenchement d'une réaction immunitaire spécifique.

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (mucosal associated lymphoid tissue)

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT représentant **80 %** de la masse du **tissu lymphoïde** présent dans l'organisme.

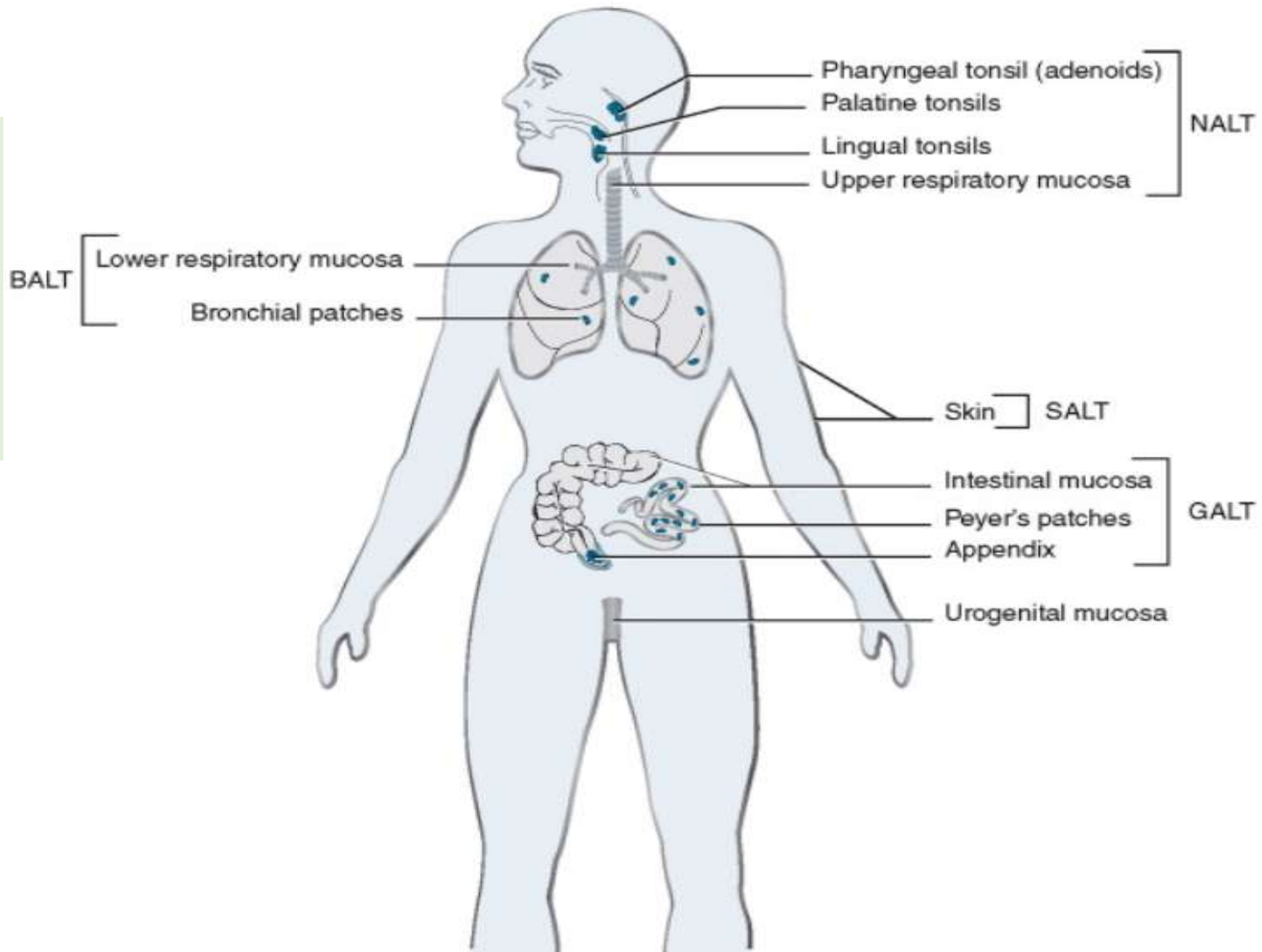
- ❑ Il est **situé** dans le **tractus gastro-intestinal** et **respiratoire**.
- ❑ Il constitue *la porte d'entrée physiologique des antigènes (Ag)*, de ce fait, il est **en état de stimulation permanente**.
- ❑ Il assure la protection de plus de **400 m²** de muqueuses.
- ❑ En assurant une réponse humorale **locale à IgA sécrétoire**.
- ❑ Il comporte:
 1. **Un tissu lymphoïde diffus** (*qui infiltre toutes les muqueuses*).ou
 2. **Structures + ou - individualisées** (*plaques de Payer, appendice, amygdales*).

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

✚ On peut individualiser différents systèmes :

- Le tissu lymphoïde de la muqueuse nasale (NALT) (nasal-associated lymphoid tissue)
 - Le tissu lymphoïde associé aux bronches (BALT) (bronchus associated lymphoid tissue)
 - Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) (Gut associated lymphoid tissue).
- **Organogenèse du MALT** dépend de:
 - TNF, lymphotoxines
 - IL7

Situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes supérieures.



au niveau du nasopharynx .

Tissu lymphoïde associé à l'intestin

Fig 8. Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) et à la peau (SALT)

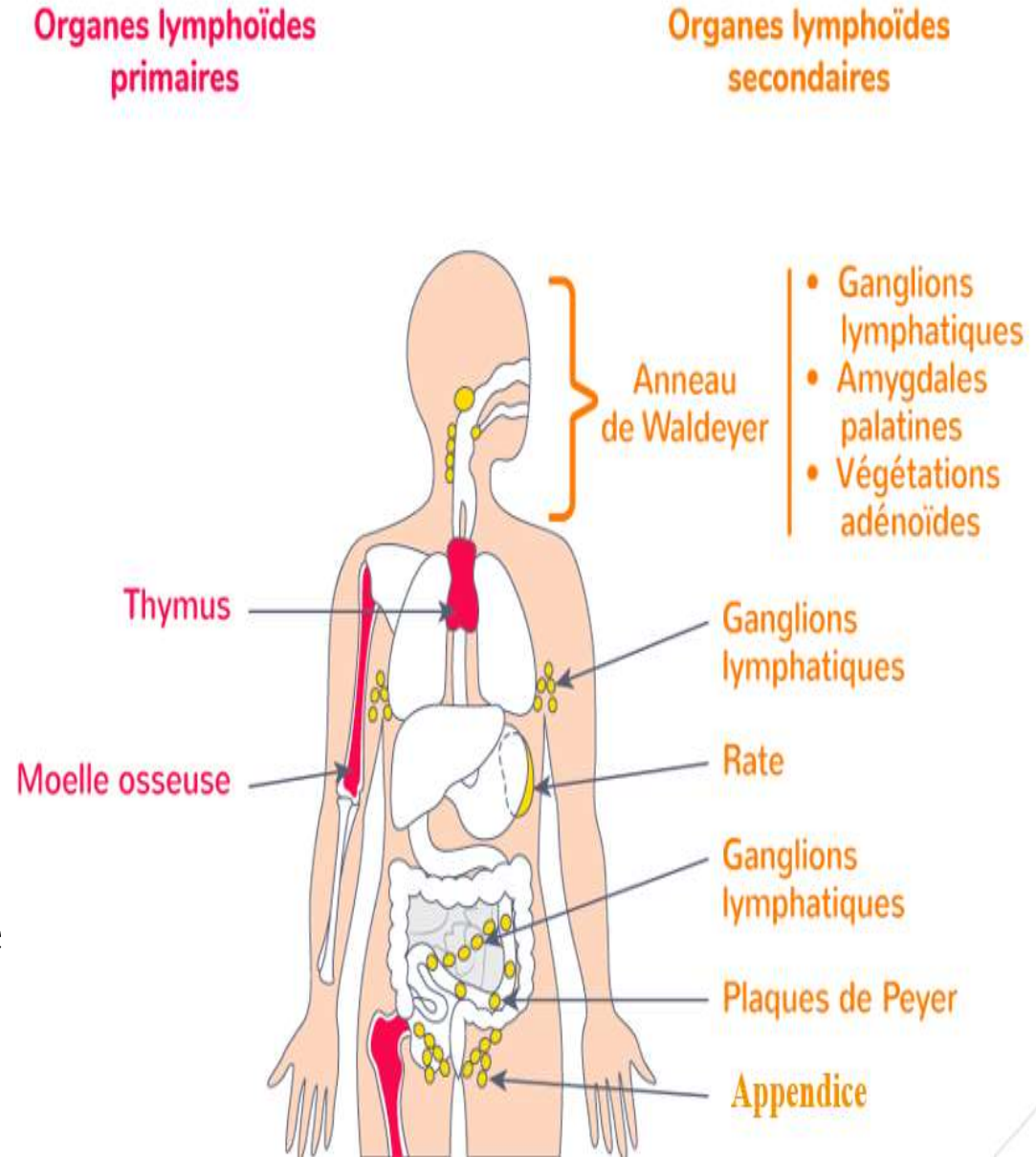
Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

Le MALT inclut plusieurs **structures** anatomiques bien **identifiables**:

Au niveau de la sphère ORL: le terme de **cercle ou anneau de Waldeyer**: regroupe

- Les amygdales palatines,
- les amygdales pharyngées,
- les amygdales linguales,
- les végétations adénoïdes
- le tissu lymphoïde tapissant la trompe d'Eustache (l'oreille interne).

Au niveau du tube digestif: les **plaques de Peyer** et l'**appendice**



Amygdale

Les amygdales sont constituées de **follicules lymphoïdes** situés sous un épithélium multistratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées **cryptes**.

Les **follicules lymphoïdes** sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la **présence de lymphocytes B** et sont particulièrement présent au niveau **des cryptes**.

Entre ces follicules on observe des **nappes** diffuses de **lymphocytes T**

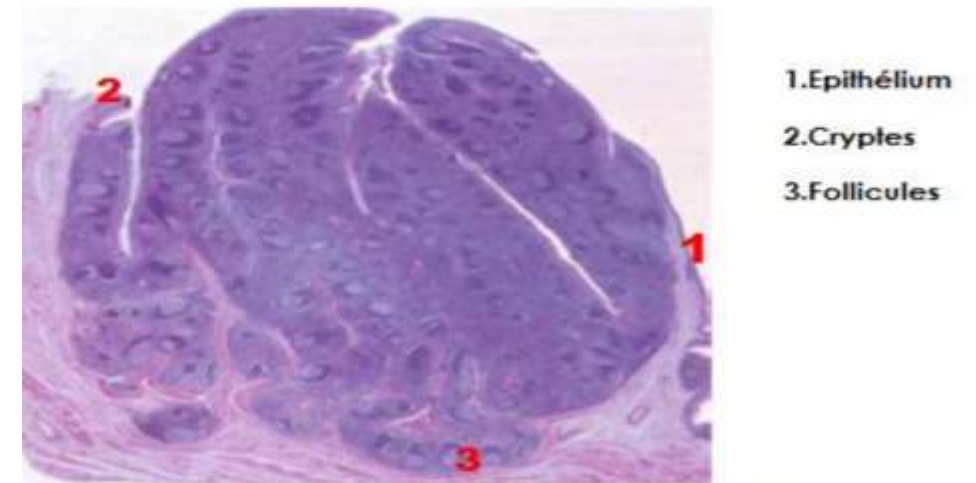
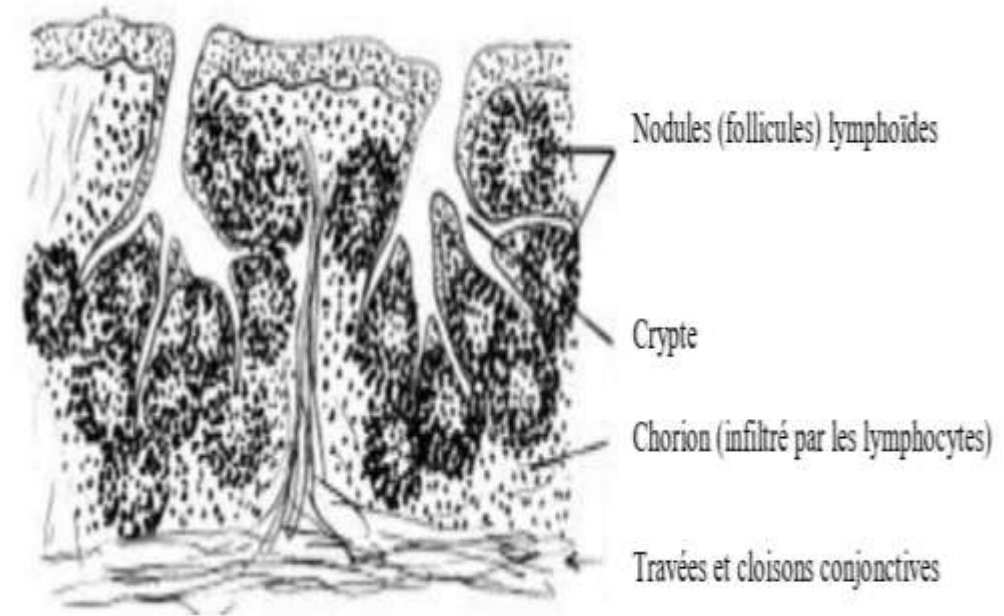


Figure 6. Coupe histologique au niveau de l'amygdale

Amygdale

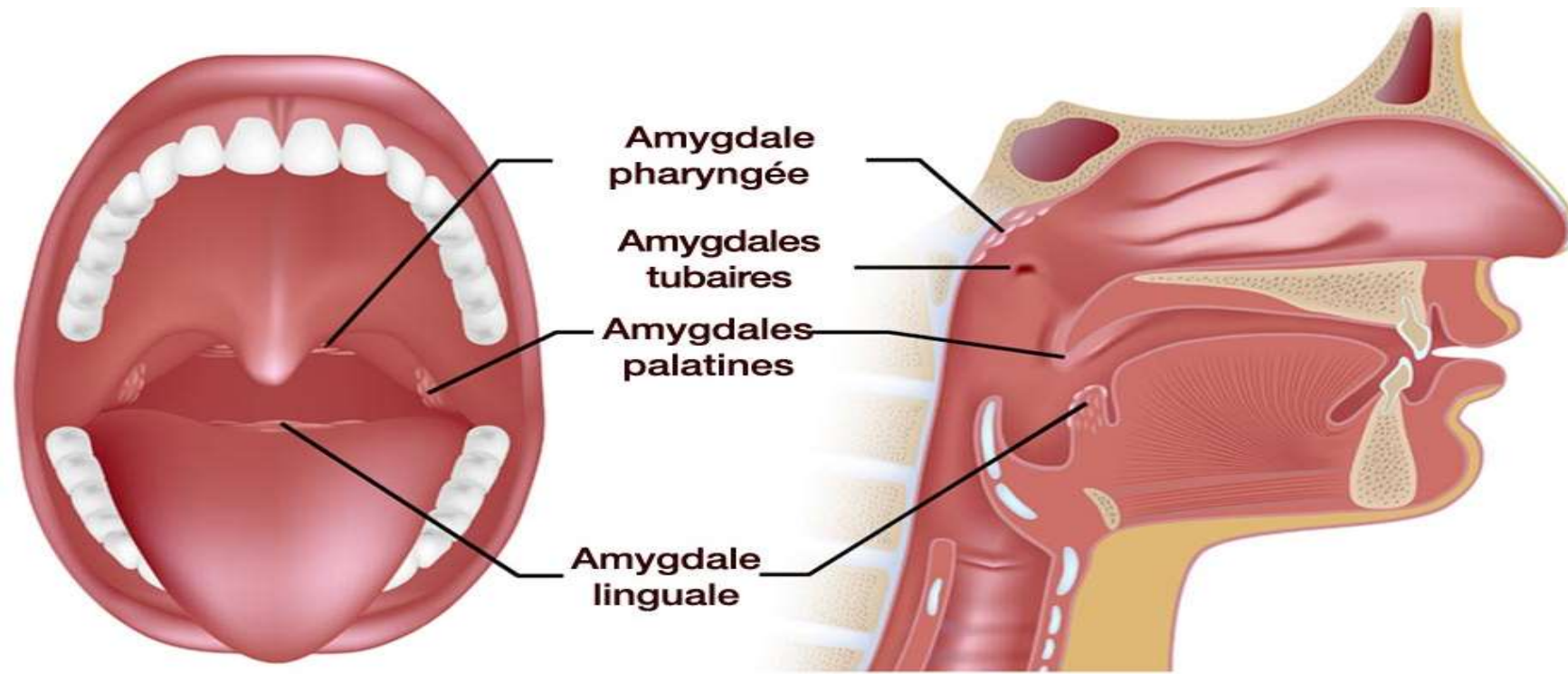


Fig 5. Les 4 types d'amygdales

**Des infections aiguës répétées (angines ou amygdalites, otites)
finissent par affaiblir les amygdales , qui deviennent elles -mêmes
foyer d'infection.**

Organisation du GALT

GALT : il est organisé en **deux** compartiments

a)- Un compartiment inducteur qui regroupe:

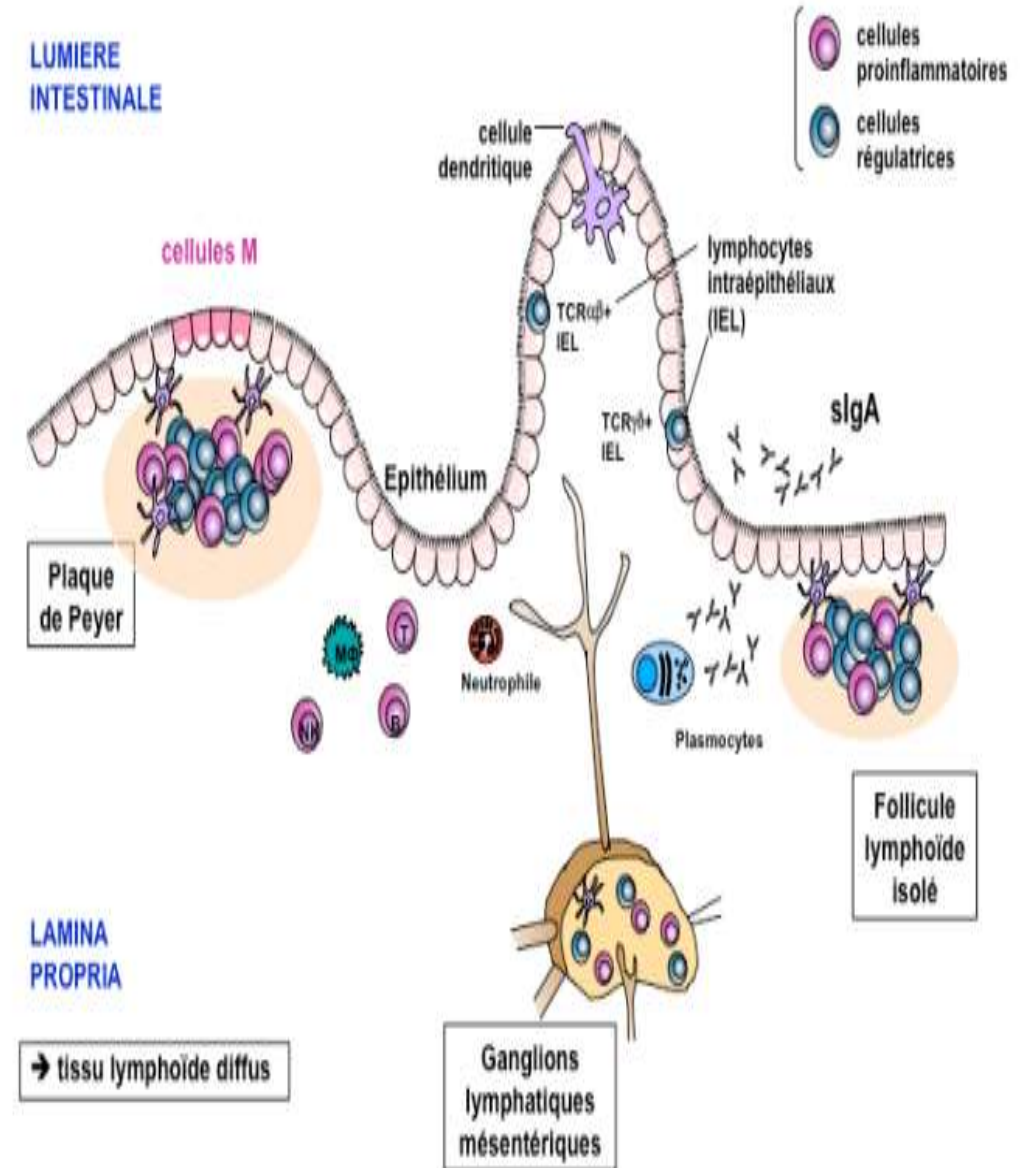
- ✓ les plaques de Peyer.
- ✓ Les follicules lymphoïdes isolés (ILF).
- ✓ les ganglions mésentériques.

→ *C'est le site où s'initie la reconnaissance de l'Ag et la réponse immune intestinale.*

b)-Un compartiment effecteur qui comprend:

- ✓ La lamina propria
- ✓ L'épithélium vilieux

→ *C'est le site qui héberge les cellules immuno-compétentes.*



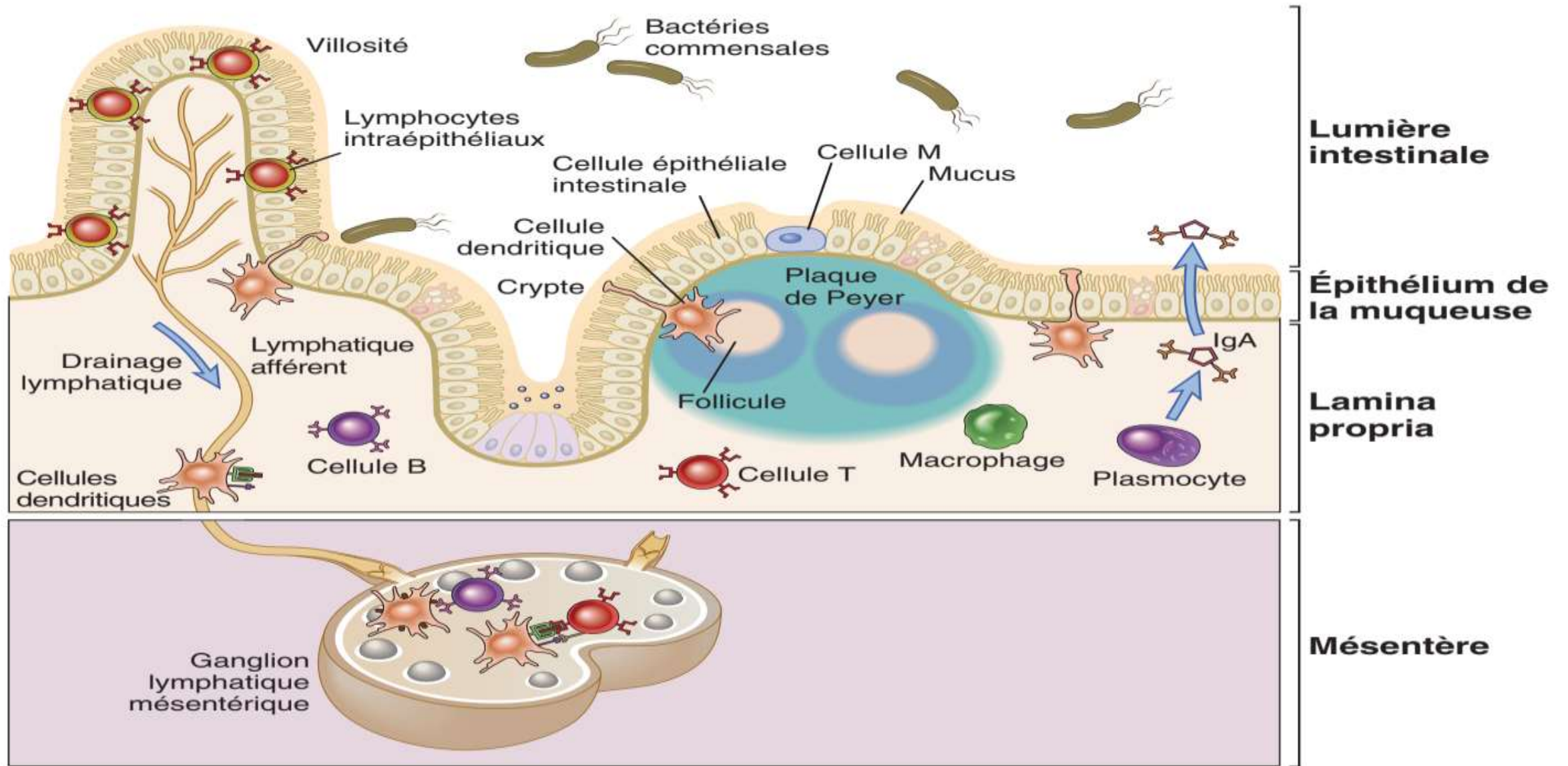


Fig. 1.14 Système immunitaire des muqueuses.

Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Les **lymphocytes naïfs** recirculent constamment entre le **sang** et les **OLS** , où ils peuvent être **activés** par des **antigènes** et devenir des **cellules effectrices**. Celles-ci migrent alors des **tissus lymphoïdes** vers les **sites d'infection**, où les microbes sont **éliminés**.

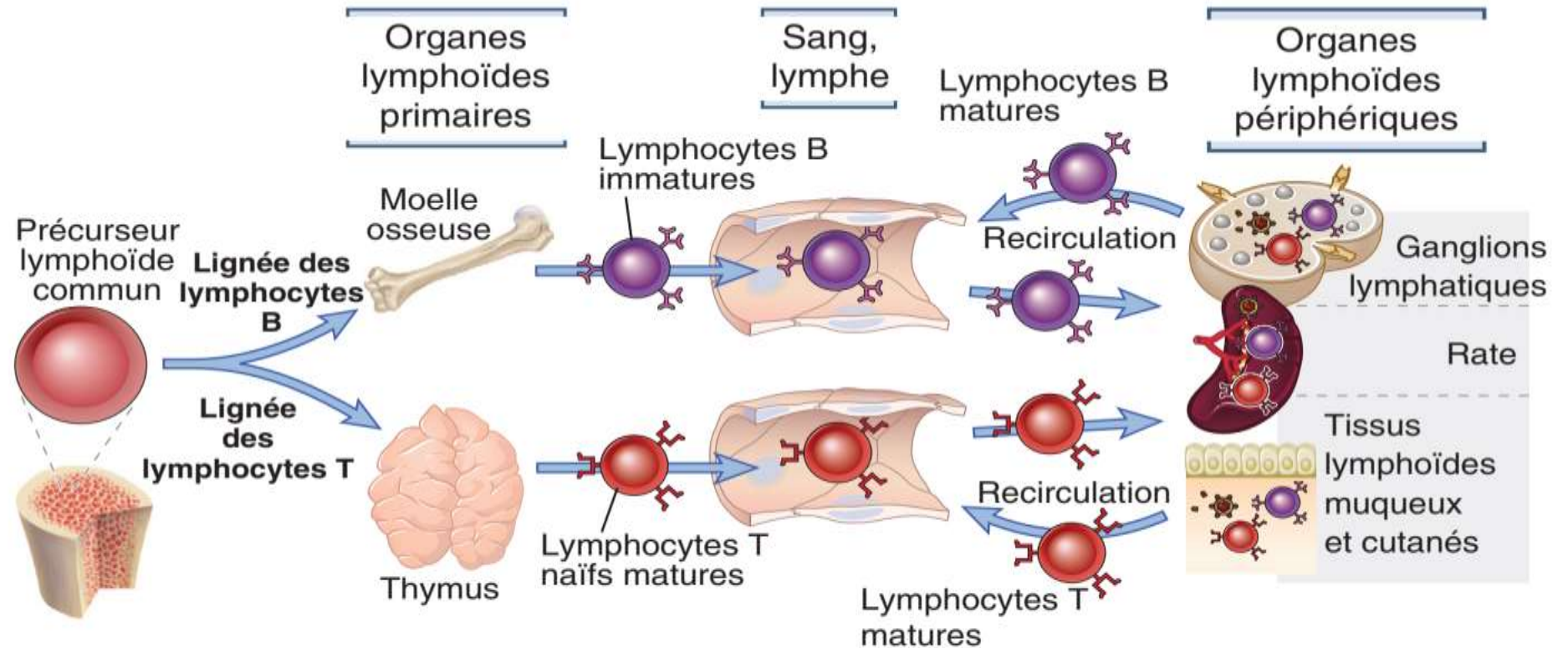


Fig. 1.10 Maturation des lymphocytes. Les lymphocytes se développent à partir de précurseurs dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus). Les lymphocytes matures pénètrent dans les organes lymphoïdes périphériques, où ils répondent à la présence d'antigènes étrangers, et en sortent pour recirculer dans le sang et dans la lymphe.

Avez- vous des questions ?

