

**MERCI DE BIEN VOULOIR ETEINDRE
VOS TELEPHONES MOBILES**

LE SYSTEME IMMUNITAIRE :

Bases fondamentales

Pr. AZELMAD KHADIJA

Introduction au système immunitaire

INTRODUCTION

- L'immunologie est l'étude du système immunitaire (SI) et de ses réponses contre les micro-organismes invasifs.
- **La fonction physiologique du SI est de prévenir les infections et d'éradiquer les infections déclarées.**
- L'importance du système immunitaire pour la santé apparaît de façon dramatique chez les personnes présentant un déficit des réponses immunitaires . (Sensibles à des infections graves menaçant souvent le pronostic vital).
- L'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) au cours des années 1980 a tragiquement mis en évidence l'importance du système immunitaire pour la défense des individus contre les infections.

INTRODUCTION

À l'inverse, **la stimulation des réponses immunitaires** contre les microbes par la vaccination constitue la méthode la plus efficace pour protéger les individus contre les infections, et c'est précisément cette approche qui a permis, par exemple, l'éradication mondiale de la variole .

- Importance du système immunitaire chez le sujet sain ou malade.

Rôle du système immunitaire	Implications
Défense contre les infections	Un déficit immunitaire entraîne une aggravation de la sensibilité aux infections ; par exemple dans le sida La vaccination stimule les défenses immunitaires et protège contre les infections
Le système immunitaire reconnaît les greffons tissulaires et les protéines nouvellement introduites et y répond	Les réponses immunitaires sont des barrières importantes à la transplantation et à la thérapie génique
Défense contre les tumeurs	Possibilité d'une immunothérapie du cancer

INTRODUCTION

➤ Le système immunitaire a pour fonction principale de protéger l'organisme contre les agents pathogènes. On définit deux types d'immunité :

1 L'immunité non spécifique (ou innée ou bien naturelle): 1^{ère} ligne de défense de l'organisme, a pour support :

- Des **barrières anatomiques** (barrières cutanéomuqueuses)
- Des **cellules** : **PNN, macrophages, cellules NK.**

2 L'immunité spécifique (ou adaptative ou bien acquise): possédant 2 caractéristiques:

- La **spécificité**, via les récepteurs spécifiques de l'antigène: **TCR/ BCR.**
- La **mémoire**, qui permet d'avoir une réponse plus rapide et plus efficace lors de la réintroduction de l'antigène. → **elle est assurée par** :
 - **Les lymphocytes B (LB)**, pour une réponse **humorale.**
 - **Les lymphocytes T (LT)**, pour une réponse **cellulaire.**

Immunité Naturelle ou innée

- Le terme d'*immunité innée* (également appelée immunité naturelle ou non spécifique) fait référence à un type de défense développé par l'hôte est toujours présent chez les individus sains en dehors de toute stimulation antigénique (ex: pathogènes).

Immunité adaptative ou acquise

- Le terme l'immunité adaptative (également appelée *immunité acquise ou spécifique*) est le type de défense qui est stimulé par les microbes qui envahissent les tissus, c'est-à-dire qu'elle s'adapte à la présence des micro-organismes invasifs.

La première ligne de défense de l'immunité naturelle

La première ligne de défense de l'immunité naturelle est constituée par:

❑ les barrières épithéliales cutanéomuqueuses :

Les portes d'entrée les plus fréquentes des microbes, à savoir la peau, le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire, sont protégées par des épithéliums continus qui constituent des barrières physiques et chimiques contre les infections

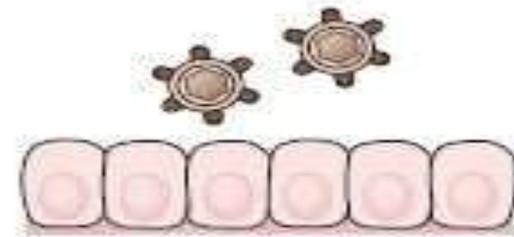
❑ barrières épithéliales phagocytes :

Neutrophiles et monocytes/macrophages.

La fonction: Bloquer la pénétration des microbes.

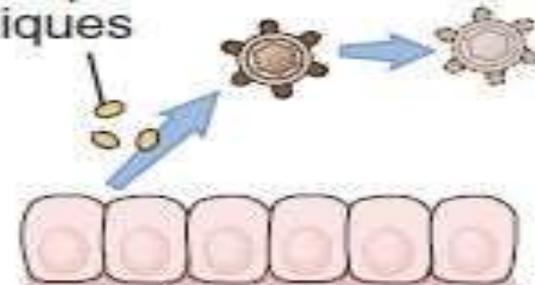
La première ligne de défense de l'immunité naturelle

Barrière physique
contre l'infection



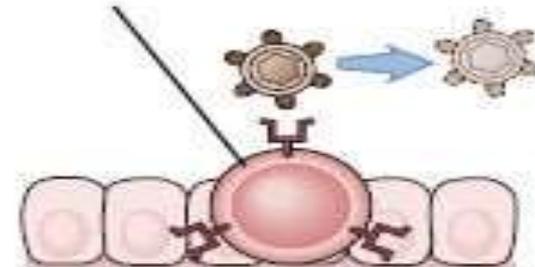
Destruction des microbes
par des antibiotiques
produits localement

Antibiotiques
peptidiques



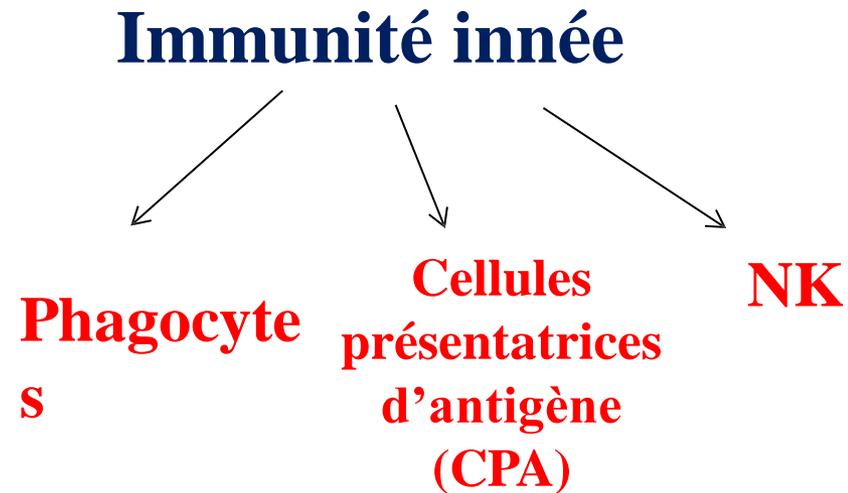
Destruction, par les
lymphocytes intraépithéliaux,
des microbes et des
cellules infectées

Lymphocyte
intraépithélial



PRINCIPALES CELLULES DE L'IMMUNITÉ

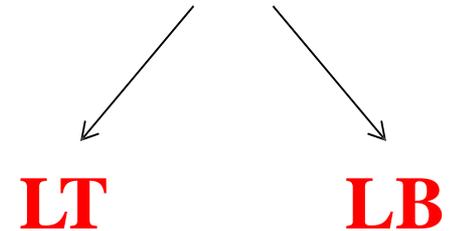
Si les microbes réussissent à passer les épithéliums et à pénétrer dans les tissus ou dans la circulation, ils sont attaqués par les phagocytes, par des lymphocytes spécialisés appelés cellules tueuses ou NK (*natural killer*), et par plusieurs protéines plasmatiques, notamment les protéines du système du complément.



Principaux mécanismes de l'immunité adaptative

- Le système immunitaire adaptatif se compose des lymphocytes et de leurs produits, notamment les anticorps.
- les cellules de l'immunité acquise, c'est-à-dire les lymphocytes, expriment des récepteurs qui reconnaissent, de manière spécifique, différentes substances produites par les microbes, ainsi que des molécules non infectieuses.

Immunité spécifique

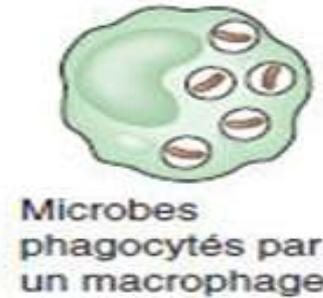


Types d'immunité adaptative

Immunité

Immunité cellulaire

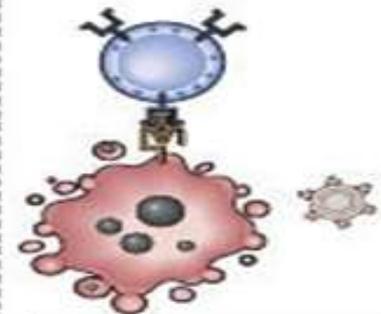
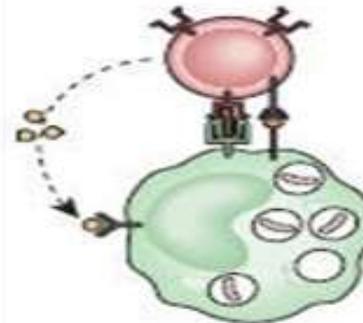
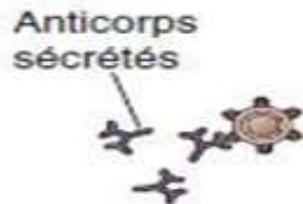
Microbe



Lymphocytes répondeurs



Mécanisme effecteur



Fonctions

Bloquent les infections et éliminent les microbes extracellulaires

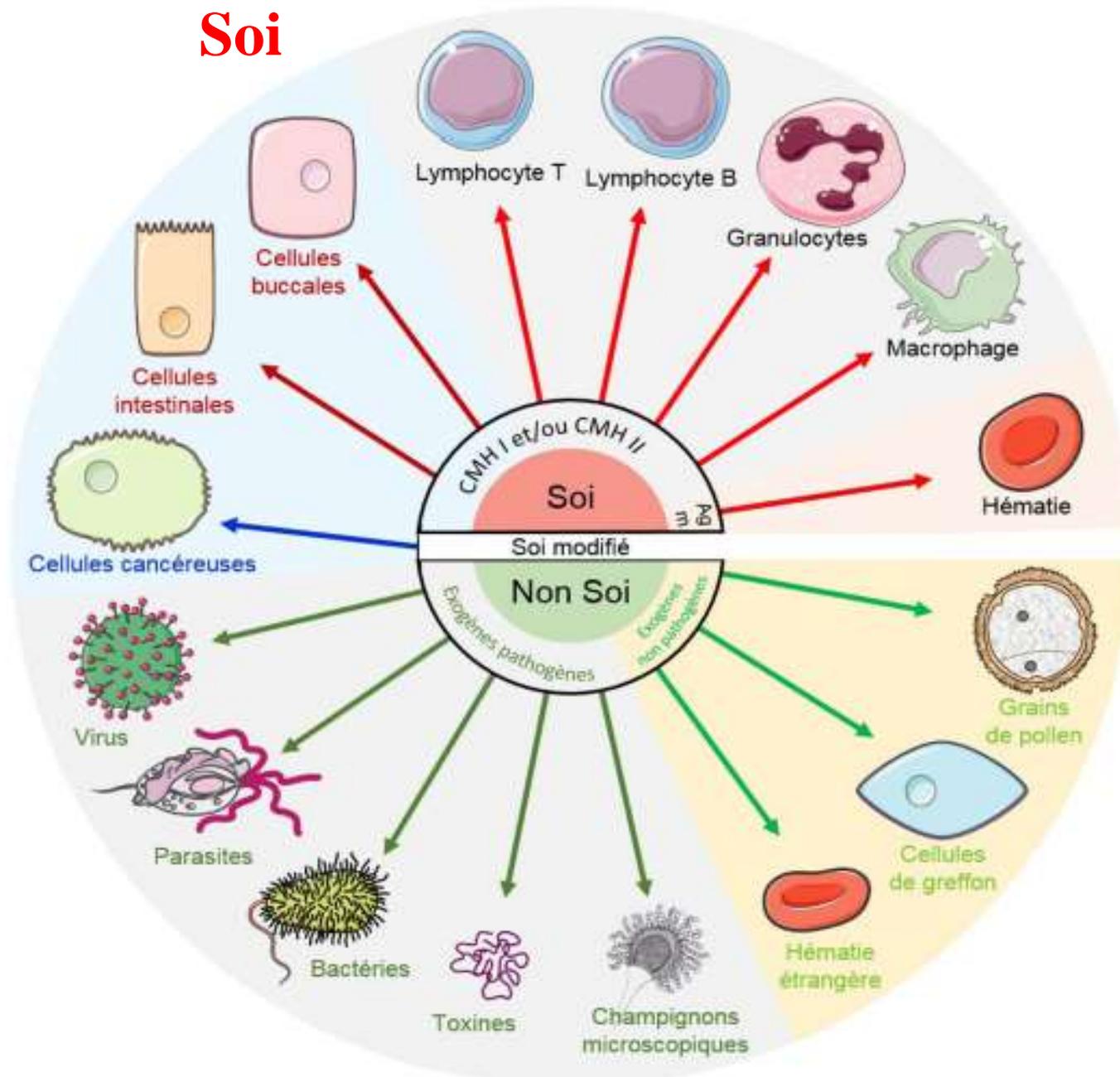
Activent les macrophages pour tuer les microbes phagocytés

Tuent les cellules infectées et éliminent les réservoirs d'infection

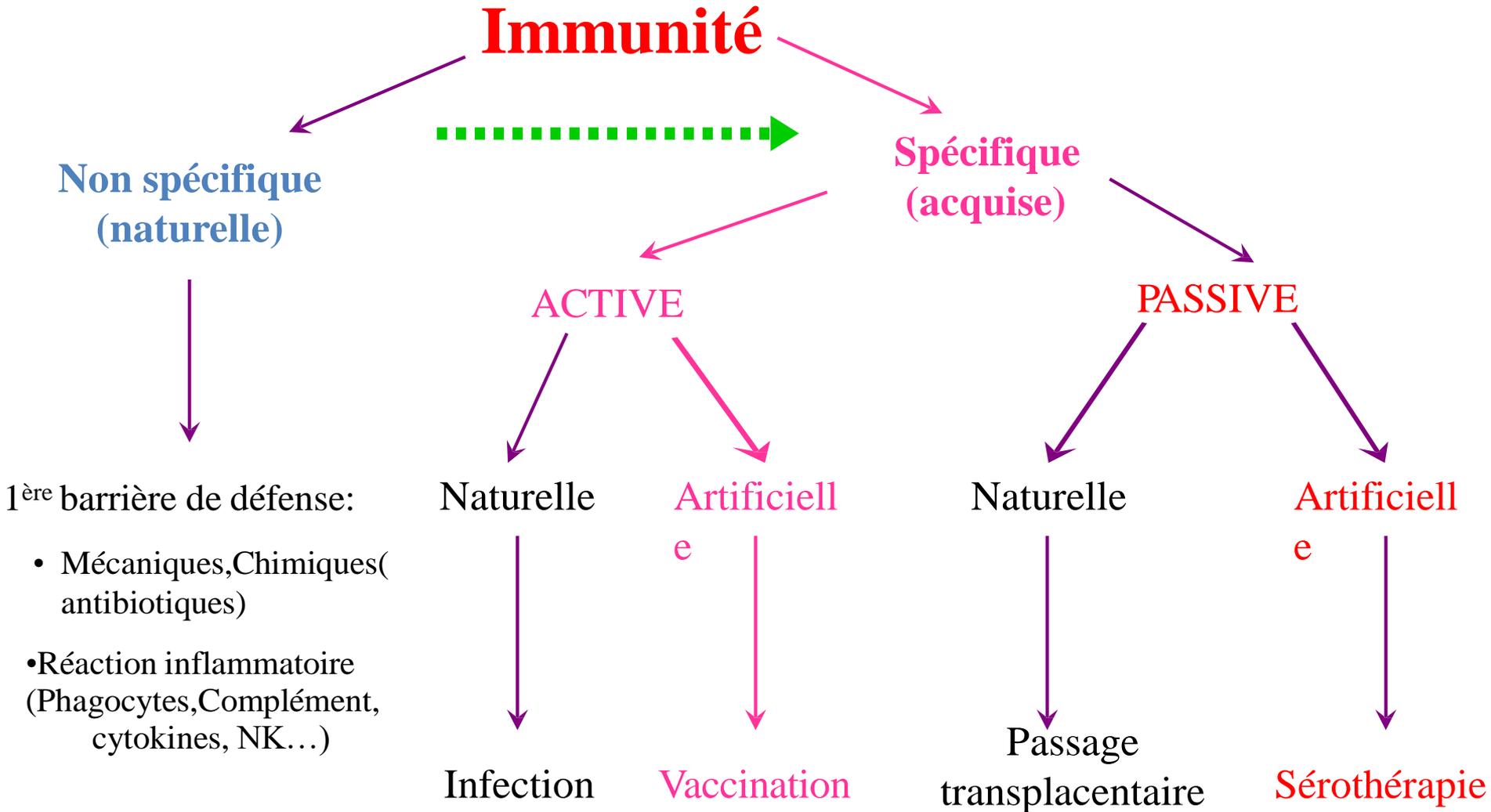
Propriétés des réponses immunitaires adaptatives

Propriété	Conséquence fonctionnelle
Spécificité	Permet à des antigènes distincts d'induire des réponses spécifiques
Diversité	Permet au système immunitaire de répondre à une grande variété d'antigènes
Mémoire	Amplifie les réponses lors de contacts répétés avec un même antigène
Expansion clonale	Augmente le nombre de lymphocytes spécifiques d'un antigène pour faire face aux microbes
Spécialisation	Induit des réponses optimales pour la défense contre différents types de microbes
Atténuation et homéostasie	Permet au système immunitaire de répondre à de nouveaux antigènes
Absence de réactivité contre le soi	Empêche des lésions contre l'hôte au cours des réponses aux antigènes pathogènes

Notion du **Soi** et de **non Soi**



LES DIFFERENTS TYPES D'IMMUNITÉ



ORGANES et TISSUS

LYMPHOÏDES/

ou

Les organes du SI

Les organes du SI

- **Le système lymphatique**

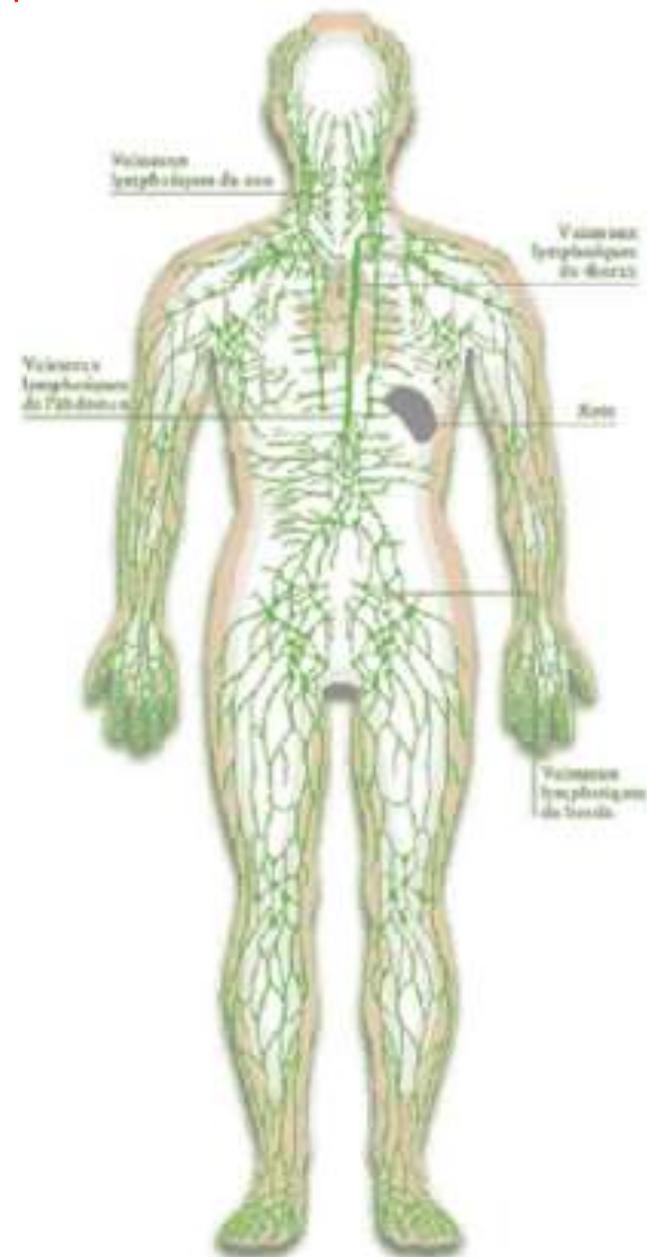
1. **La moelle osseuse**

2. **Le thymus**

3. **Les ganglions lymphatiques**

4. **La rate**

5. **Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses**



Le système lymphatique

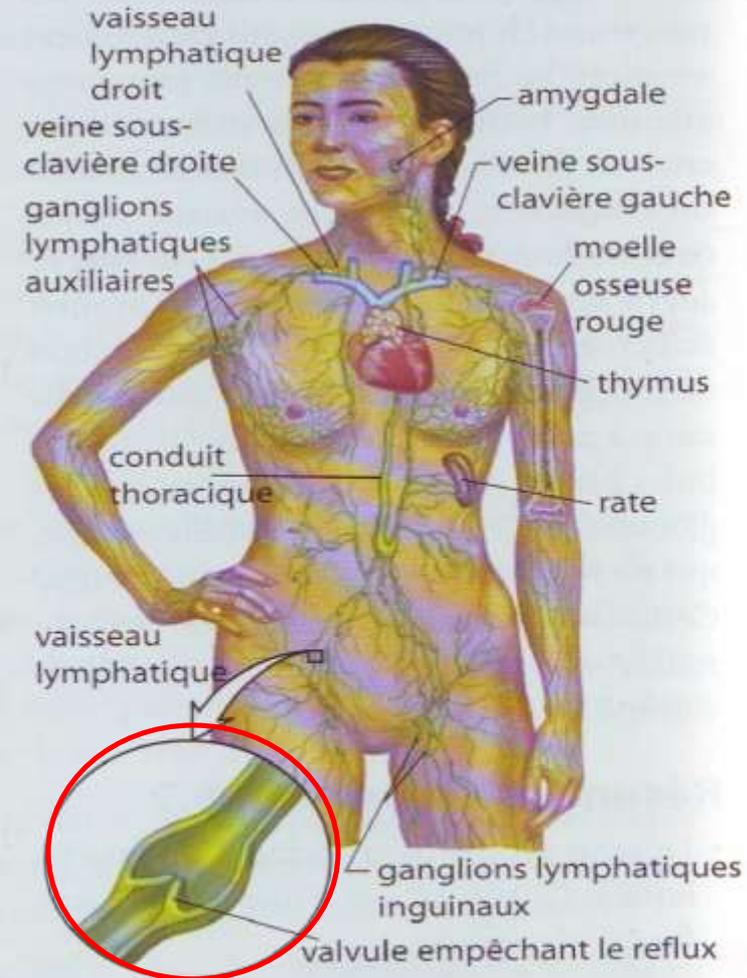


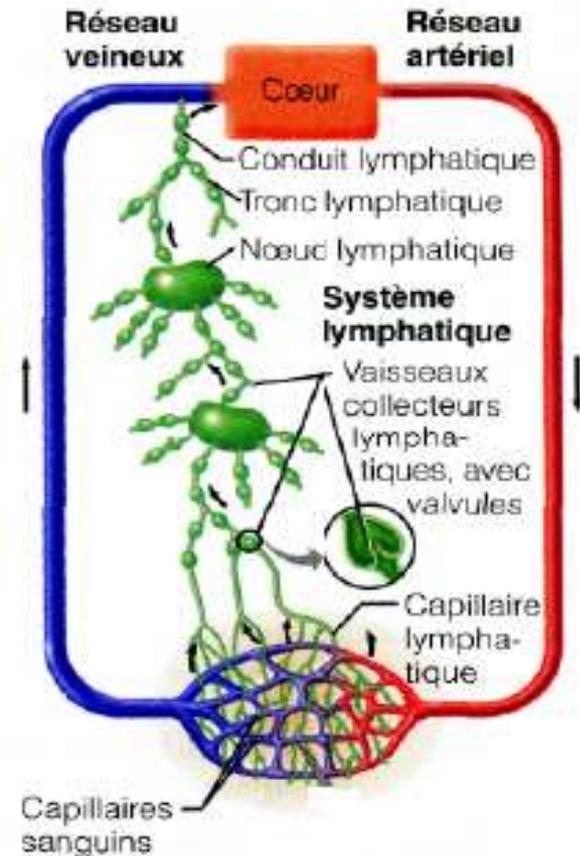
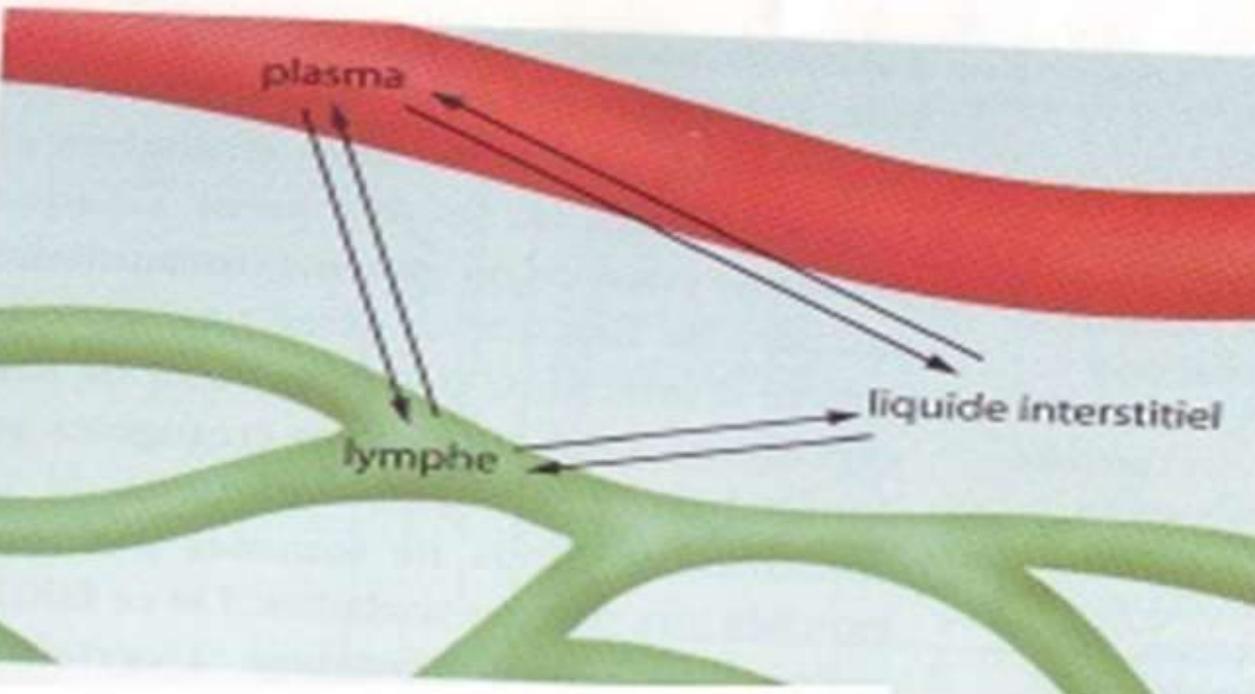
Figure 8.25 Le système lymphatique humain parcourt le corps entier. Ses plus gros vaisseaux se situent dans la région de l'abdomen et de la cavité thoracique.

Est un réseau de vaisseaux et de ganglions associés qui s'étend dans le corps entier.

Il contient de la **Lymph****e**: liquide interstitiel transporté partout dans le corps par le système lymphatique. Il est jaune pâle ou incolore, et sa composition est très semblable à celle du plasma sanguin.

Le système lymphatique

- Les vaisseaux lymphatiques sont étroitement associés aux capillaires du système cardiovasculaire. Le liquide qui s'échappe des capillaires cardiovasculaires forme une partie du liquide interstitiel.



Le système lymphatique

- Mécanisme homéostatique (maintien l'organisme d'un milieu physiologique interne relativement stable.)
- Il comprend une variété de globules blancs et de protéines qui attaquent des corps étrangers (tels que les bactéries et les virus.)
- Il reconnaît et détruit les cellules endommagées et les excroissances anormales (p.ex. une tumeur)

Comment pouvons-nous absorber des bactéries et des virus?

L'air, la nourriture, etc. (on contient déjà 10 000 fois plus de cellules étrangères dans le corps humain que de cellules humaines.)

ORGANES et TISSUS LYMPHOÏDES

➤ Le fonctionnement du système immunitaire est garanti par des organes lymphoïdes , on en distingue 2 types:

❖ Les organes lymphoïdes **primaires** (ou centraux): site de différenciation et de maturation des lymphocytes:

- **moelle osseuses**

- **Thymus**

❖ Les organes lymphoïdes **secondaires** (ou périphériques): siège de la réponse immunitaire:

- **La rate**

- **Les ganglions lymphatiques**

- **Tissu lymphoïde associé aux muqueuses**

ORGANES et TISSUS LYMPHOÏDES

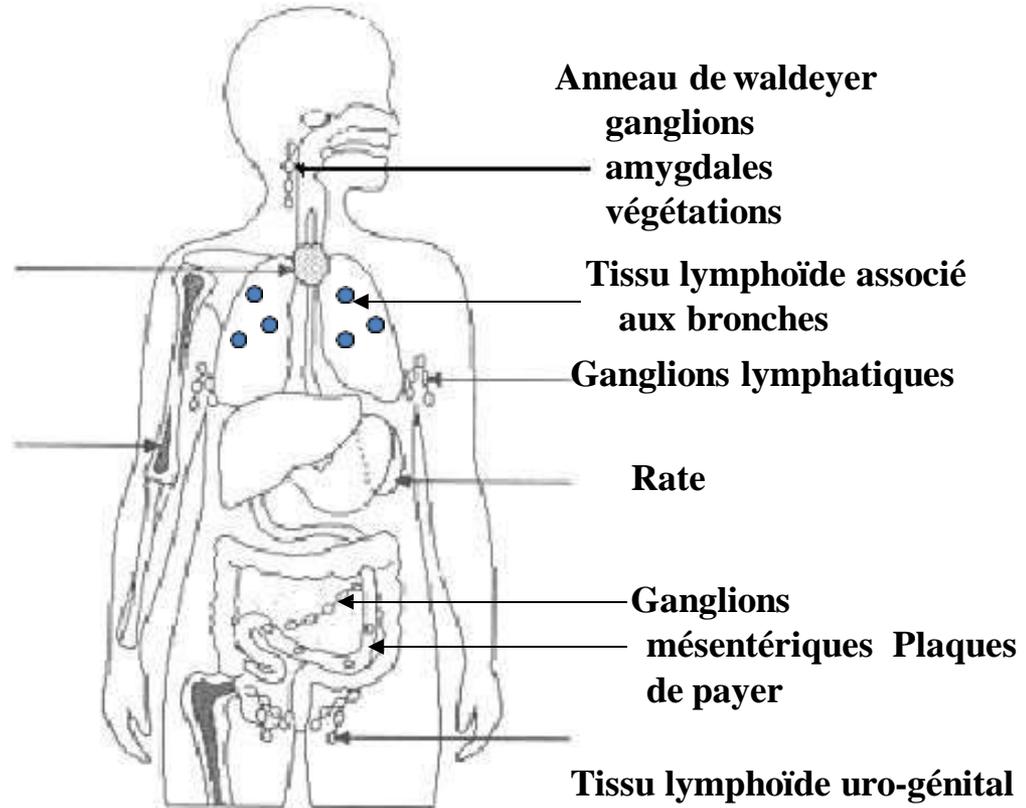
Organes lymphoïdes primaires



Thymus

Moelle osseuse

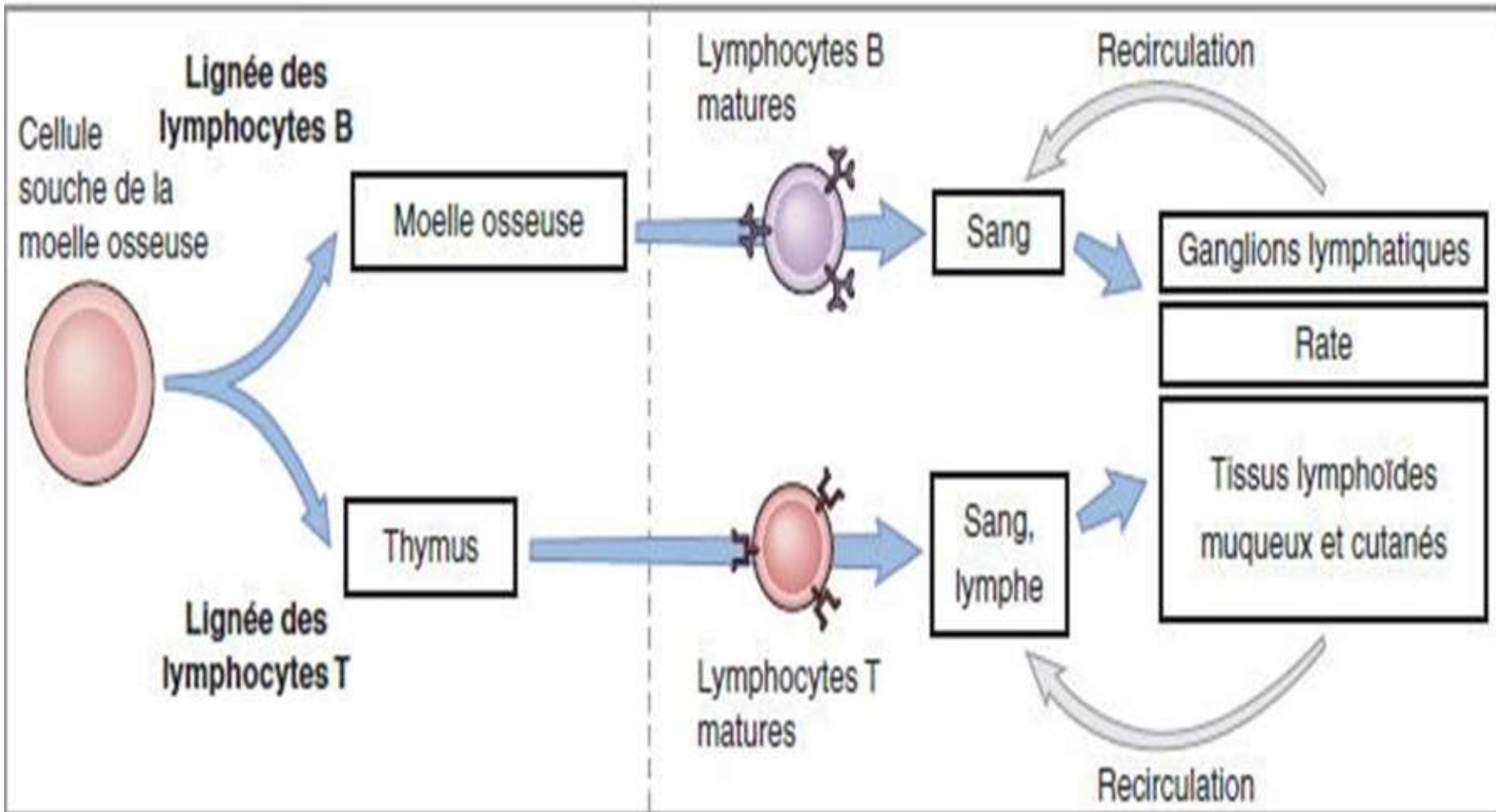
Organes lymphoïdes secondaires



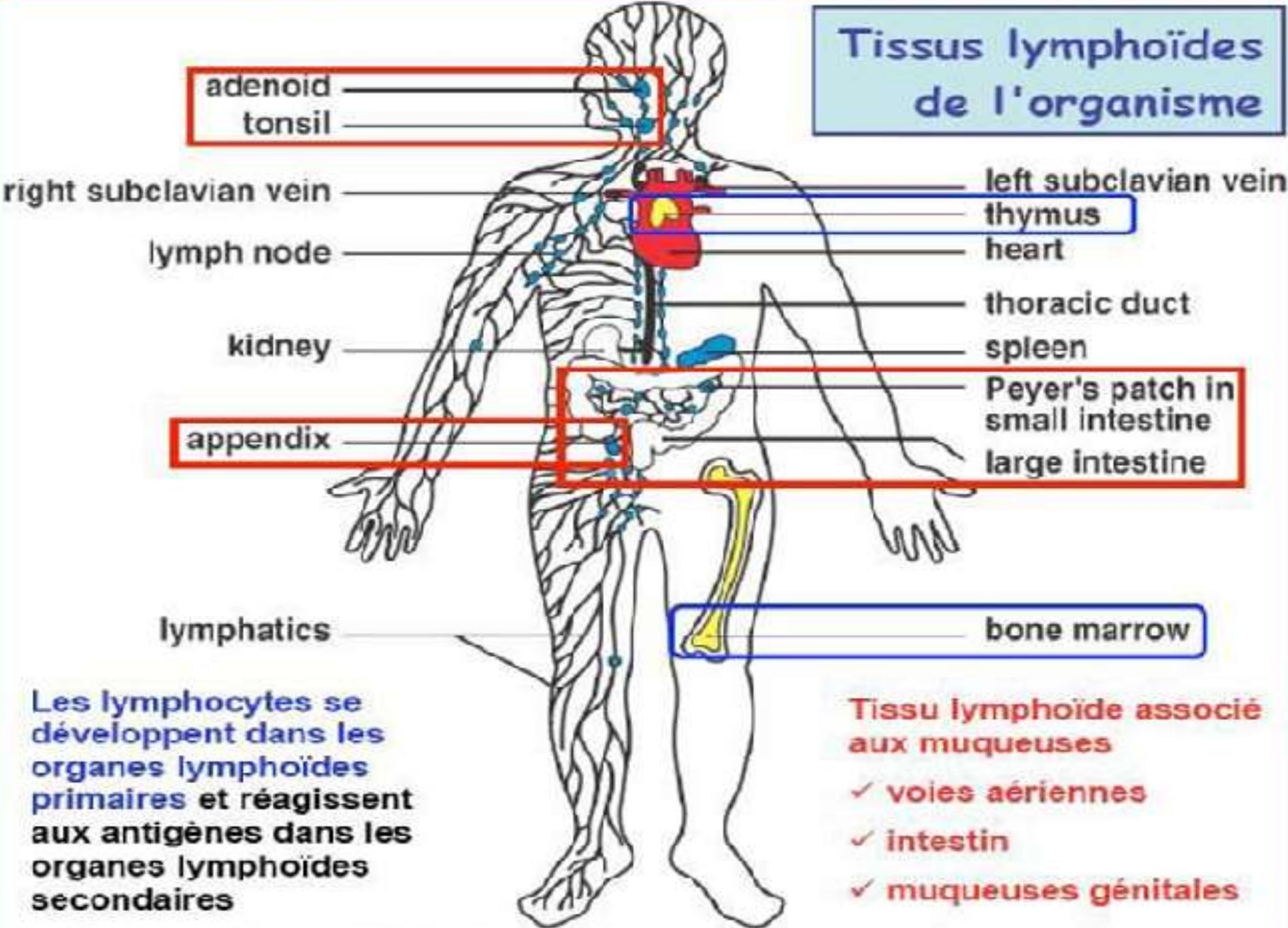
ORGANES et TISSUS LYMPHOÏDES

Organes lymphoïdes primaires

Organes lymphoïdes périphériques



Tissus lymphoïdes de l'organisme



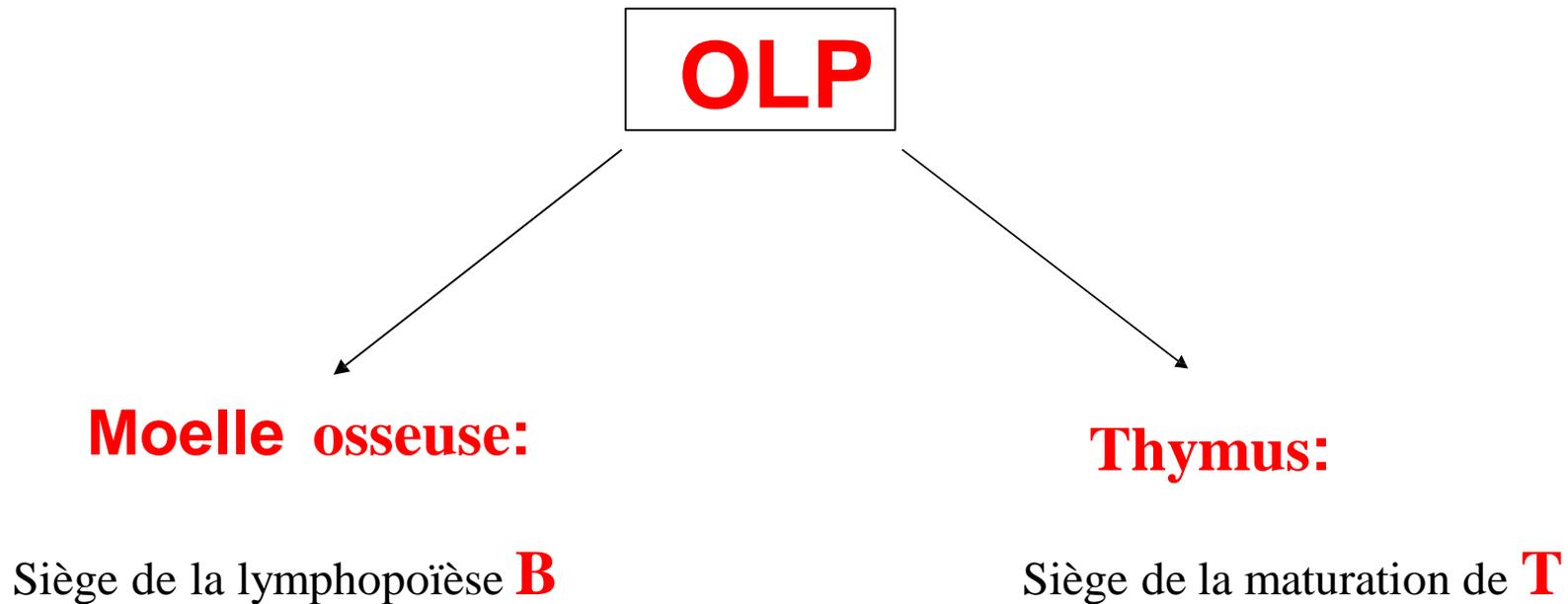
Les lymphocytes se développent dans les organes lymphoïdes primaires et réagissent aux antigènes dans les organes lymphoïdes secondaires

- Tissu lymphoïde associé aux muqueuses**
- ✓ voies aériennes
 - ✓ intestin
 - ✓ muqueuses génitales

Figure 1-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

LES ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES OU CENTRAUX (OLP) :

- Les **OLP** constituent le siège de maturation et de différenciation des précurseurs lymphoïdes



LES ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES OU CENTRAUX (OLP) :

Caractères généraux

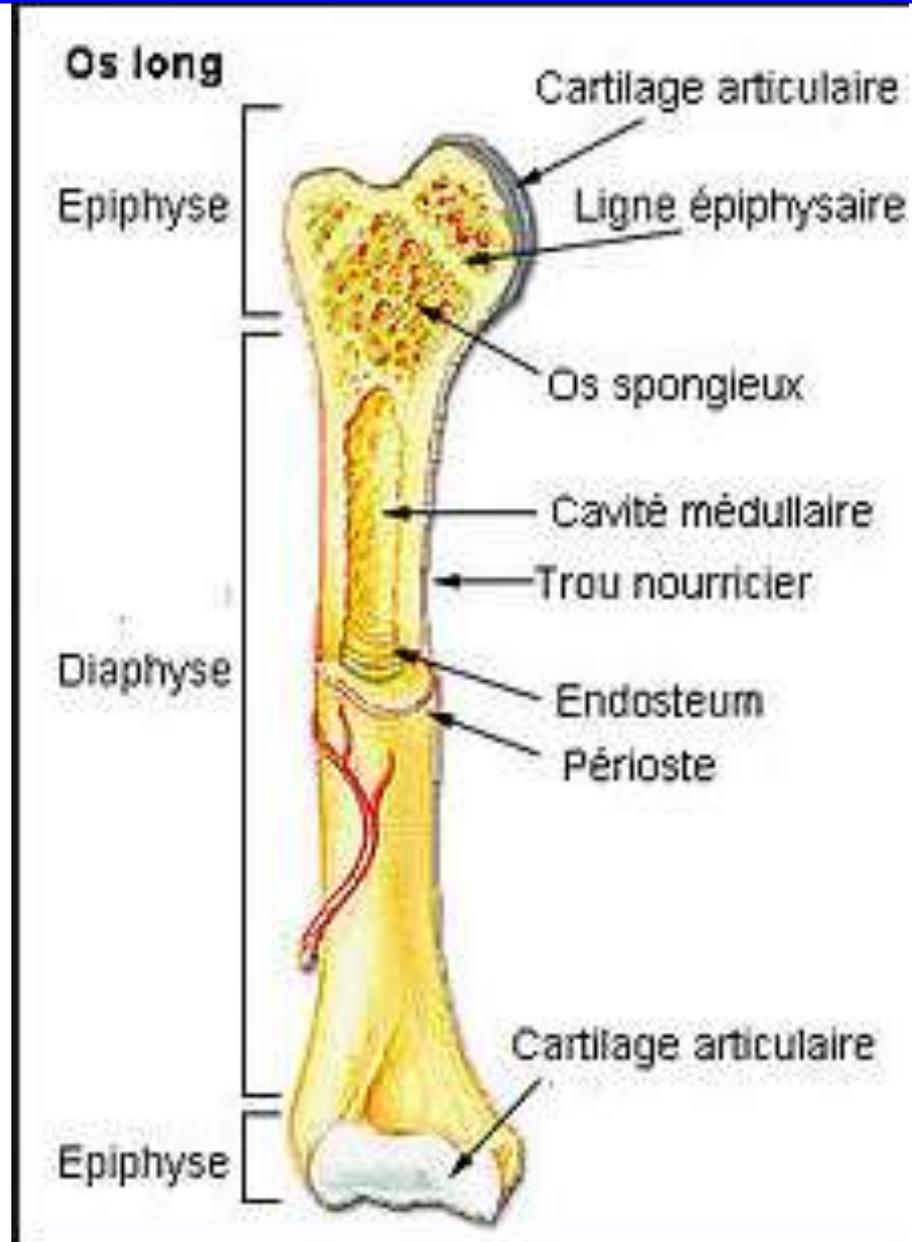
- Les OLP apparaissent tôt dans la vie embryonnaire avant les organes lymphoïdes secondaires
- C'est dans les organes lymphoïdes primaires que les lymphocytes acquièrent le répertoire de reconnaissance pour l'antigène. Ils apprennent à distinguer les antigènes du soi tolérés des antigènes du non soi qui normalement ne le sont pas.
- Les OLP sont situés en dehors des voies de pénétration et de circulation des antigènes

Moelle osseuse (MO)

➤ La moelle osseuse occupe l'espace libre à l'intérieur des os, on distingue:

- ❑ La Moelle rouge, active hématopoïétique
- ❑ La moelle jaune, graisseuse, inactive.

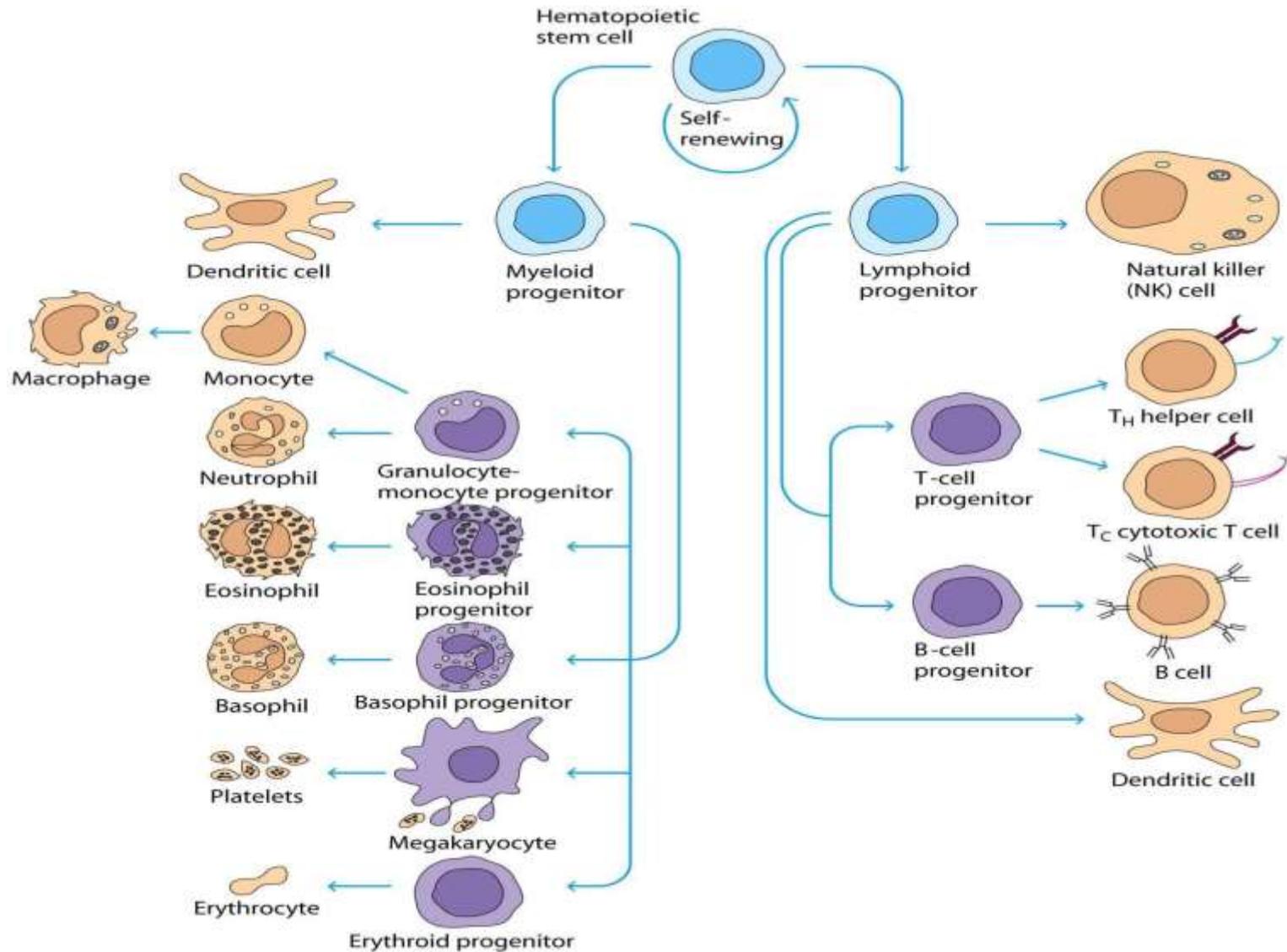
➤ La MO est le siège de la lymphopoïèse B, mais elle n'est pas qu'un organe lymphoïde, puisqu'elle est le siège de l'**hématopoïèse**.



Hématopoïèse

- ❑ **L'hématopoïèse** est le processus physiologique permettant la création, la différenciation et le renouvellement de toutes les cellules du SI, les globules rouges et les plaquettes, à partir des CSH multipotentes.
- ❑ *Siège de l'hématopoïèse* (génération des cellules sanguines). Toutes les cellules sanguines dérivent d'une *cellule souche hématopoïétique* ayant 2 propriétés essentielles: **l'auto-renouvellement et la pluripotence**. Elle possède un marqueur spécifique permettant de l'isoler: **CD34+**.

Hématopoïèse

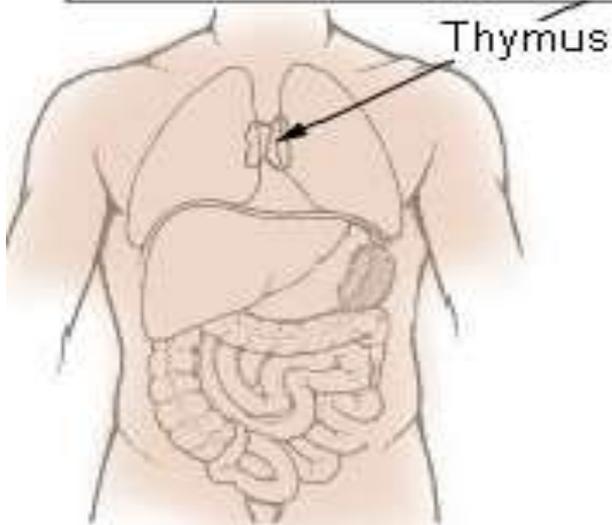
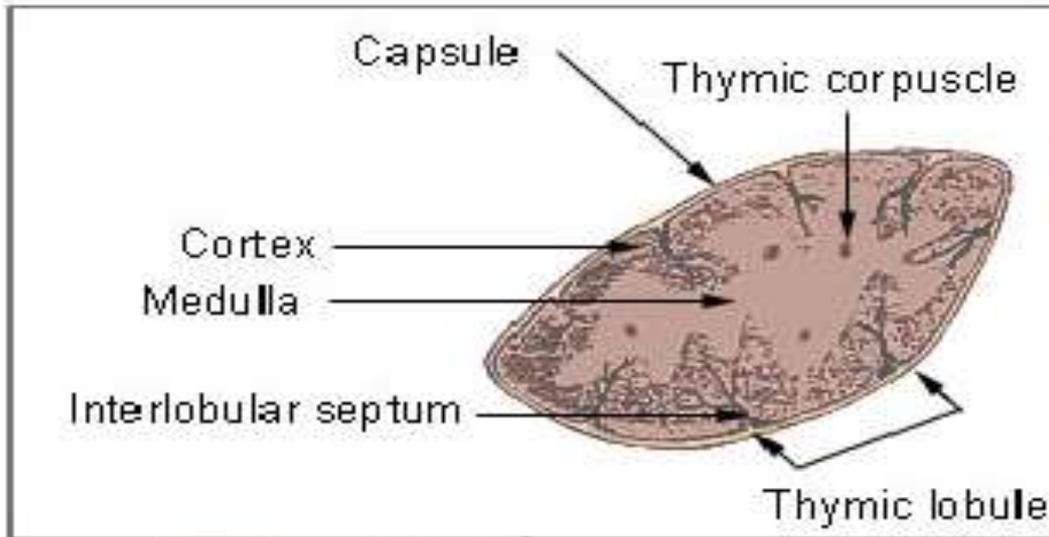


Cell type	Proportion of leukocytes (%)
Neutrophil	40–75
Eosinophil	1–6
Basophil	<1
Monocyte	2–10
Lymphocyte	20–50

Figure 1-12 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

Thymus



Thymus

❖ **Ontogénie :**

Le thymus se développe, à partir des 3^{ème} et 4^{ème} poches pharyngées qui donnent également naissance aux parathyroïdes. L'absence du développement de ces poches est à l'origine du syndrome de DiGeorge.

❖ **Structure :**

Le thymus est constitué de deux lobes entourés d'une fine capsule.

Chaque lobe est divisé en lobules, chaque lobule est organisé en deux compartiments :

→ Un compartiment externe dense, ou cortex ;

→ Un compartiment interne plus clair, ou médullaire.

• **Le cortex** contient de nombreux thymocytes (95%) immatures sur une trame de cellules épithéliales spécialisées appelées cellules nourricières « nurse cells » sécrétant des hormones thymiques et des cytokines.

• **La médullaire** est pauvrement peuplée, contient des thymocytes (5%) plus matures, qui sont en contact des corpuscules de Hassal, des cellules dendritiques et des macrophages.

Thymus

Maturation des lymphocytes T:

❑ Différenciation du cortex vers la médulla:

En contact des cellules épithéliales (via des contacts directs et des molécules solubles : cytokines).

❑ Différents stades successifs:

Prothymocytes – préthymocytes – thymocytes double négatifs- thymocytes double positifs.

❑ Au cours de ces étapes, les cellules acquièrent progressivement:

Le récepteur de l'antigène TCR et les marqueurs de surface (CD2, CD3, CD4, CD8).

Thymus

❑ Sélection des lymphocytes T :

Au cours de leur différenciation, les thymocytes subissent

→ **Une sélection positive**, au niveau de la région cortico-médullaire :

TC_{D4}⁺CD₈⁺ deviennent **simple positifs CD₄⁺ ou CD₈⁺**

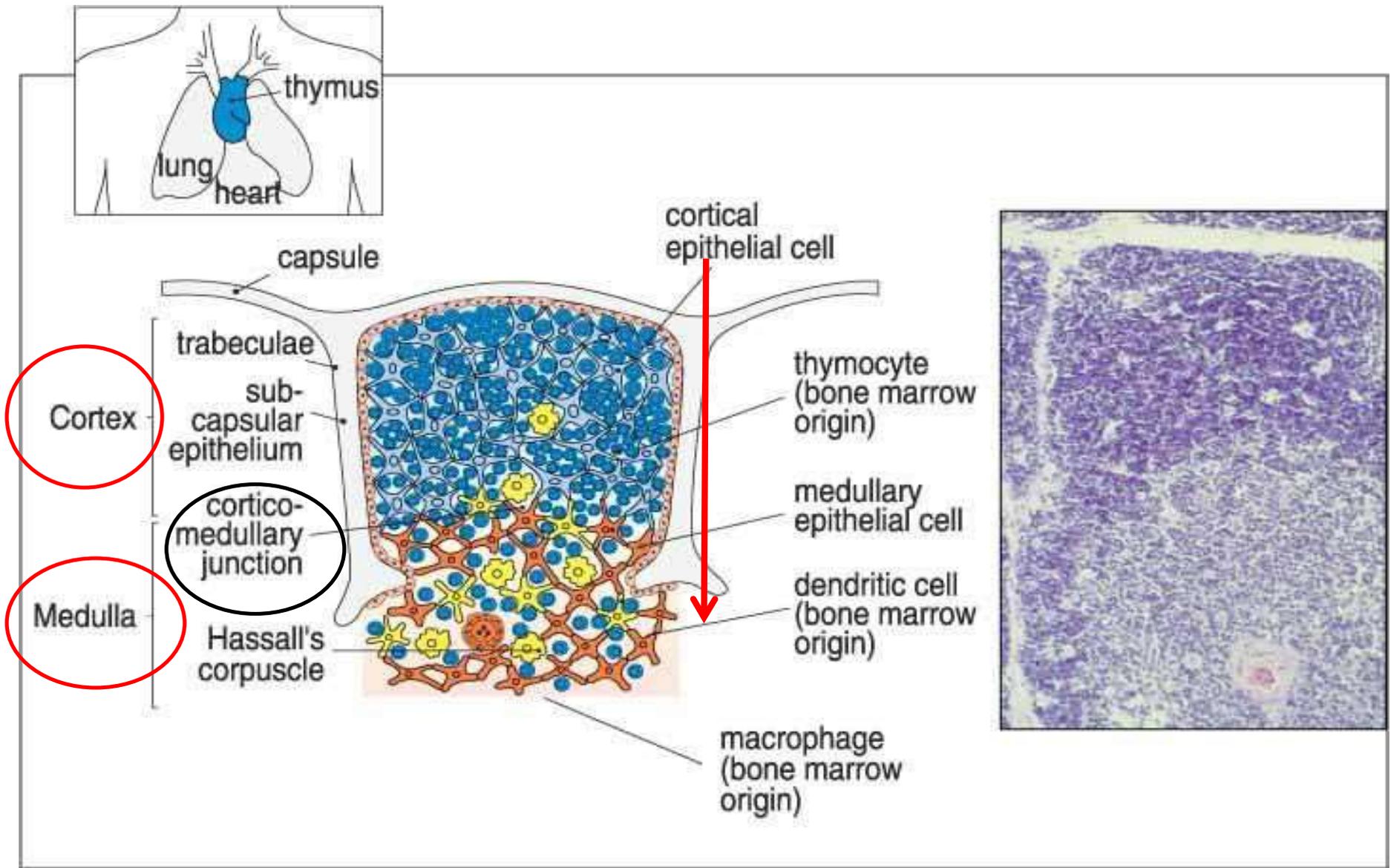
→ **Une sélection négative**, au niveau de la médullaire, où les thymocytes ayant un **TCR** avec forte affinité pour les peptides du soi, sont éliminés par **apoptose**.

❑ **LT** reconnaît l'**Ag** après son apprêtement par la CPA:

TC_{D4}⁺ dont le **TCR** lie peptide +**CMH II**

TC_{D8}⁺ dont le **TCR** lie peptide +**CMH I**

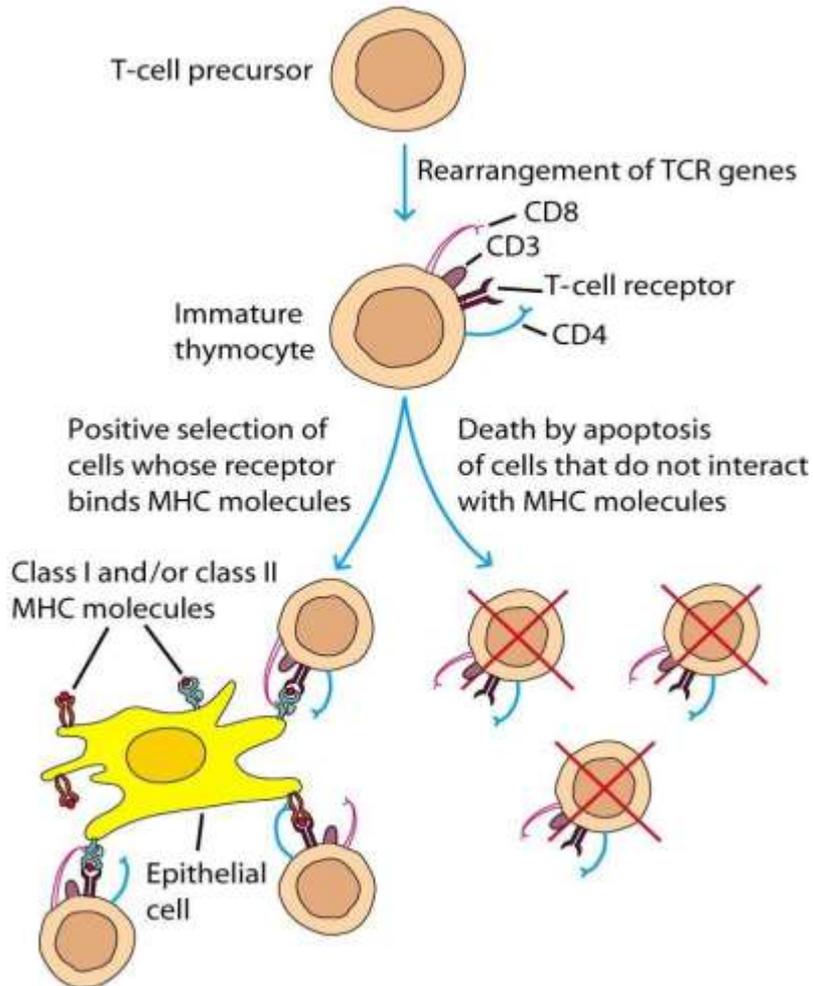
❑ Cette capacité de reconnaissance est acquise au cours de la maturation intrathymique



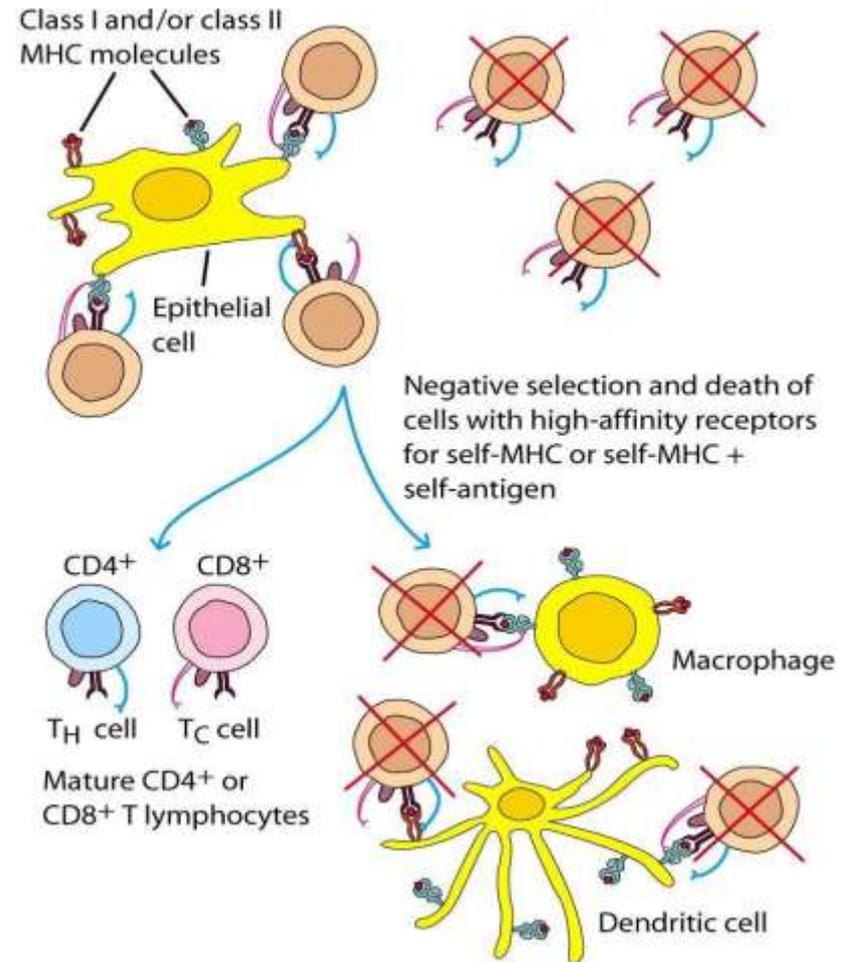
La structure du thymus: section colorée de tissu

Thymus

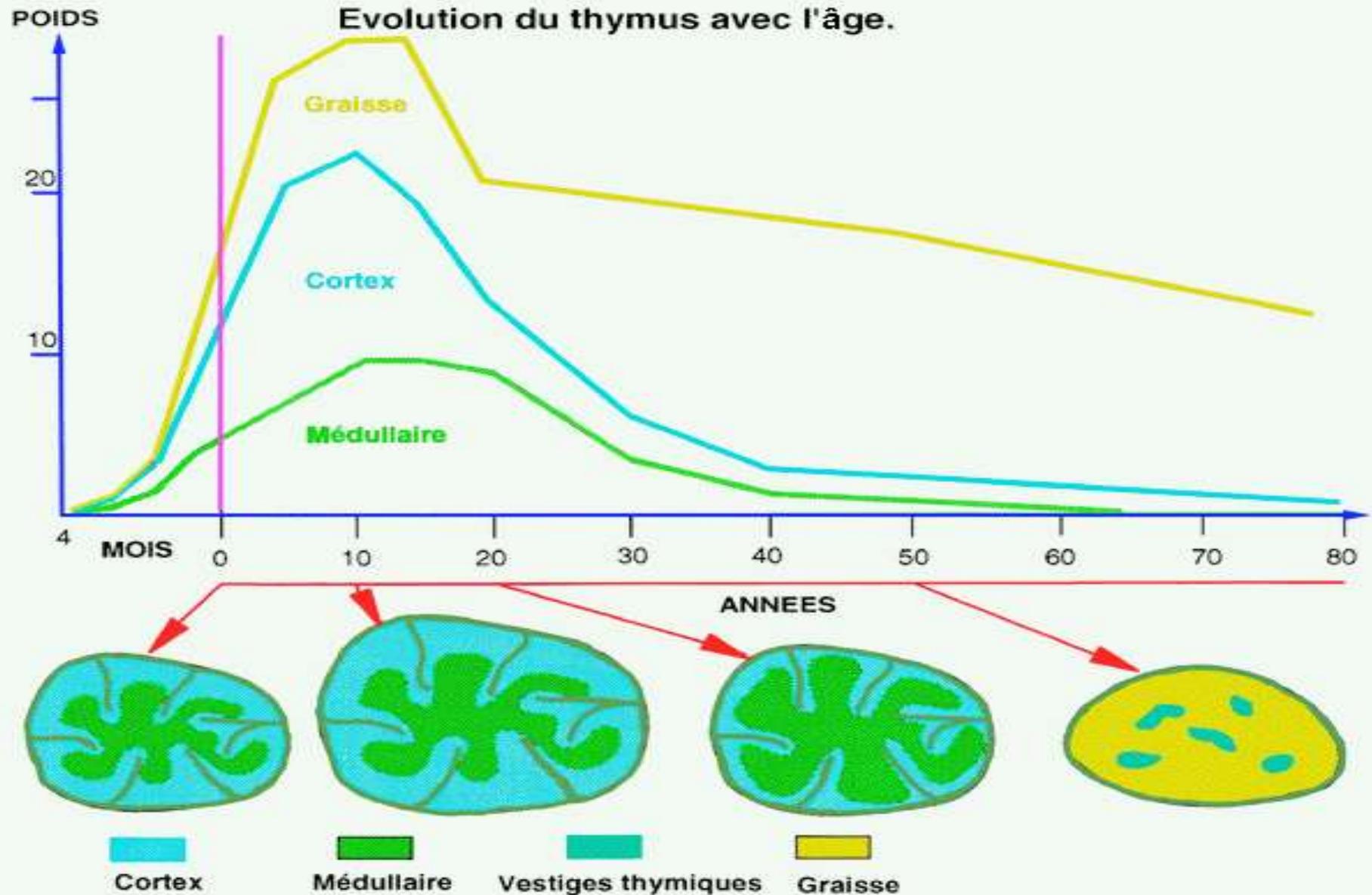
Sélection positive



Sélection négative



Involution du thymus



ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (OLS)

Caractères généraux:

- Leur développement est plus tardif que celui des OLP.
- Leur peuplement se fait à partir de cellules provenant de ces derniers (LT, LB).
- Ils sont situés sur les voies de pénétration des antigènes
- Sont le siège de la réponse immunitaire (contact de cellules immunocompétentes avec l'antigène.

Les organes lymphoïdes périphériques se répartissent en 2 sous-ensembles :

- Le compartiment systémique : rate, ganglions lymphatiques
- Le compartiment muqueux : le tissu lymphoïde associé aux muqueuses, glandes mammaires.

ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (OLS)

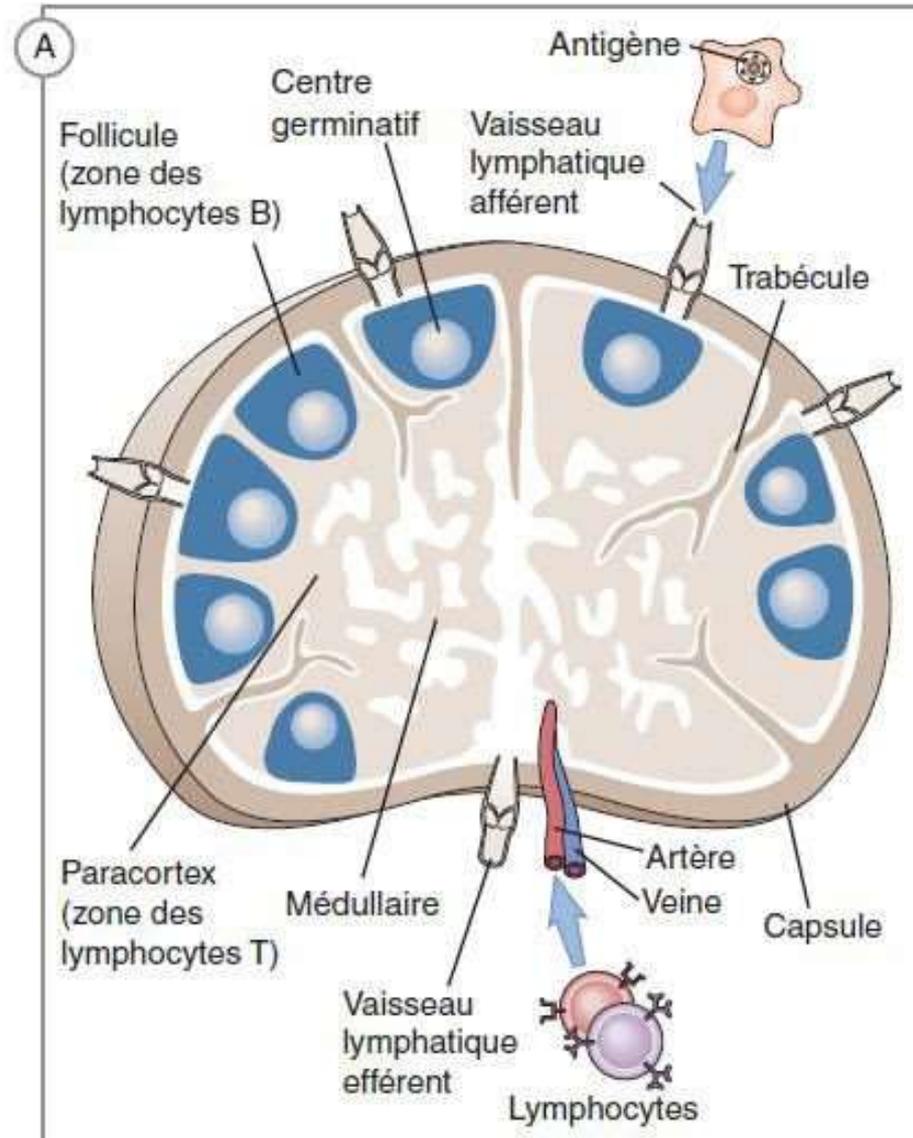
- Les organes lymphoïdes secondaires / périphériques:
 - Ganglions lymphatiques.
 - Rate.
 - Tissu lymphoïde associé aux muqueuses.
- organisés pour optimiser les interactions entre les antigènes, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les lymphocytes.

Les Ganglions lymphatiques

Les **ganglions lymphatiques** sont des **agrégats nodulaires** de tissus lymphoïdes situés le long des voies lymphatiques qui traversent l'organisme .

- petits organes réniformes encapsulés, de 1 à 15 mm de diamètre
- sont disposés sur le trajet des voies lymphatiques
- La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens :

tissus → ganglions → sang



Les Ganglions lymphatiques

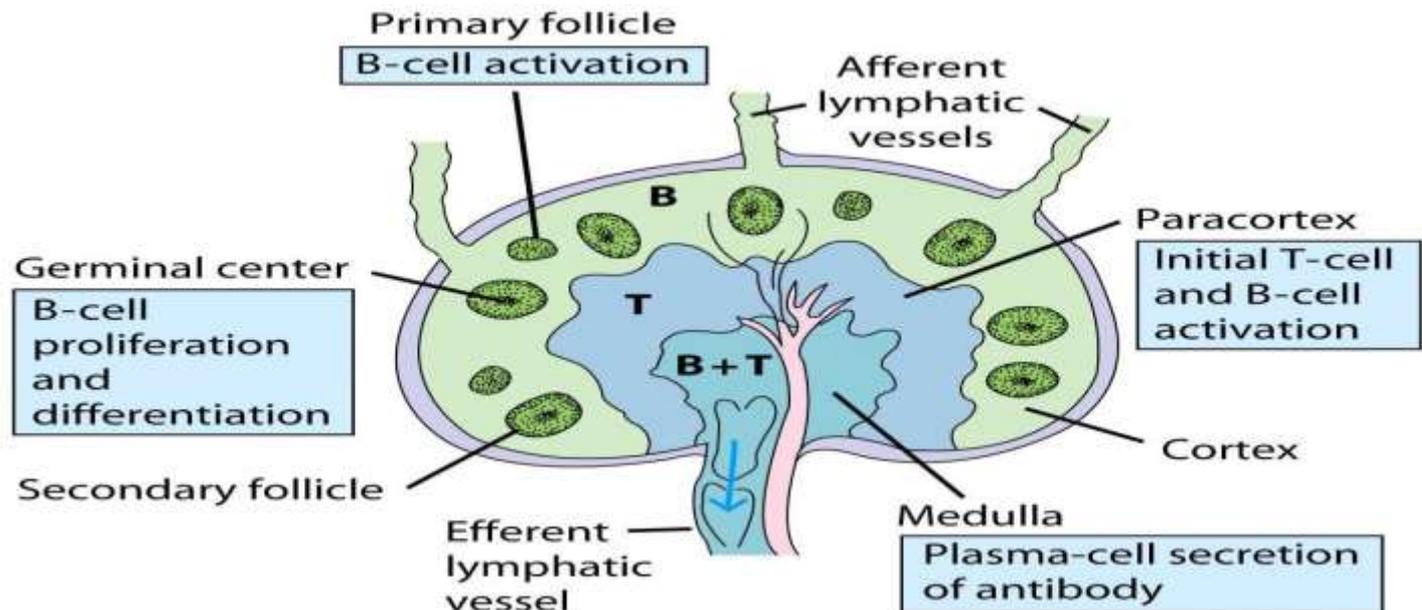
On distingue 3 sous régions

➤ une région périphérique sous capsulaire : Zone corticale riche en lymphocytes B organisés en couronne pour former le follicule primaire.

Après stimulation antigénique, le follicule primaire se transforme en follicule secondaire.

➤ Une région plus profonde, proche du hile : zone médullaire, c'est une zone mixte comprenant des lymphocytes B, T, des plasmocytes et des macrophages

- entre les 2 régions se situe la zone paracorticale : aire thymo-dépendante riche en lymphocytes T et en CPA.



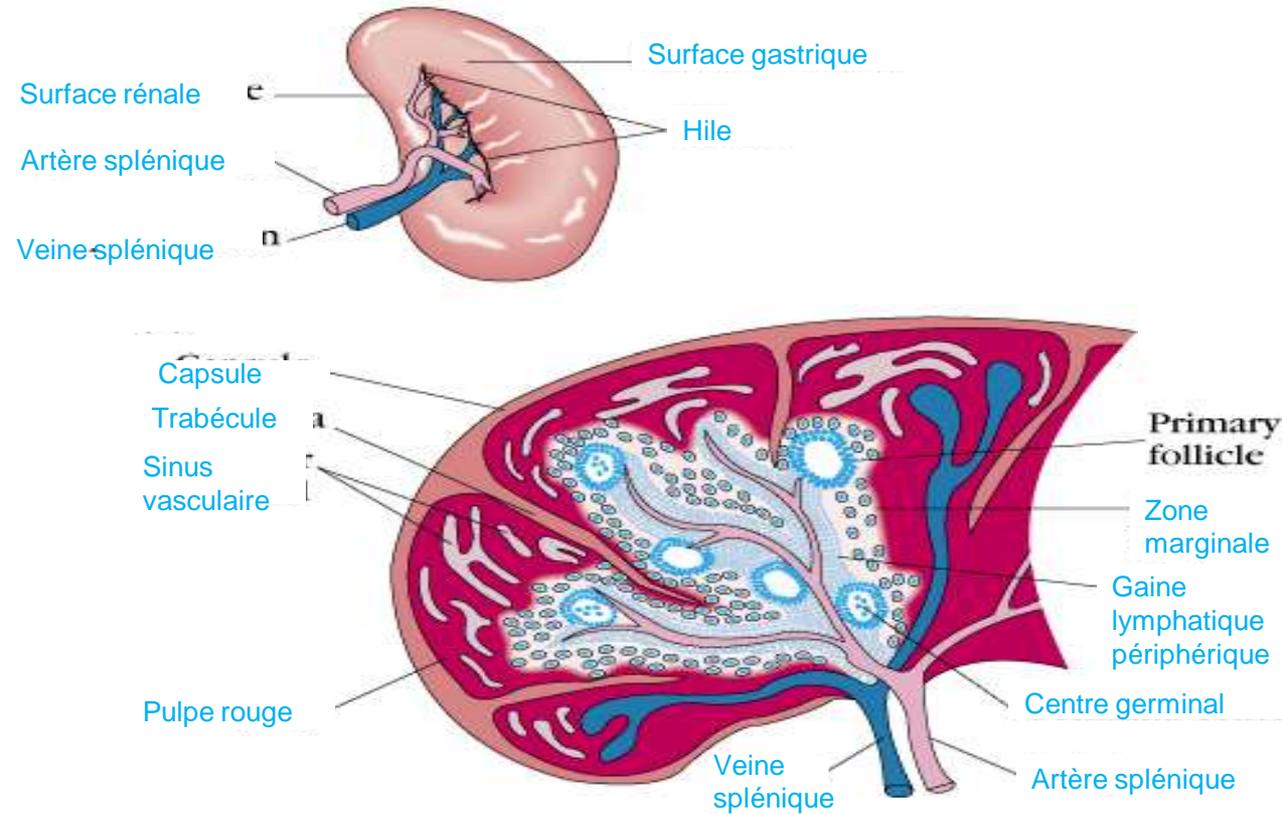
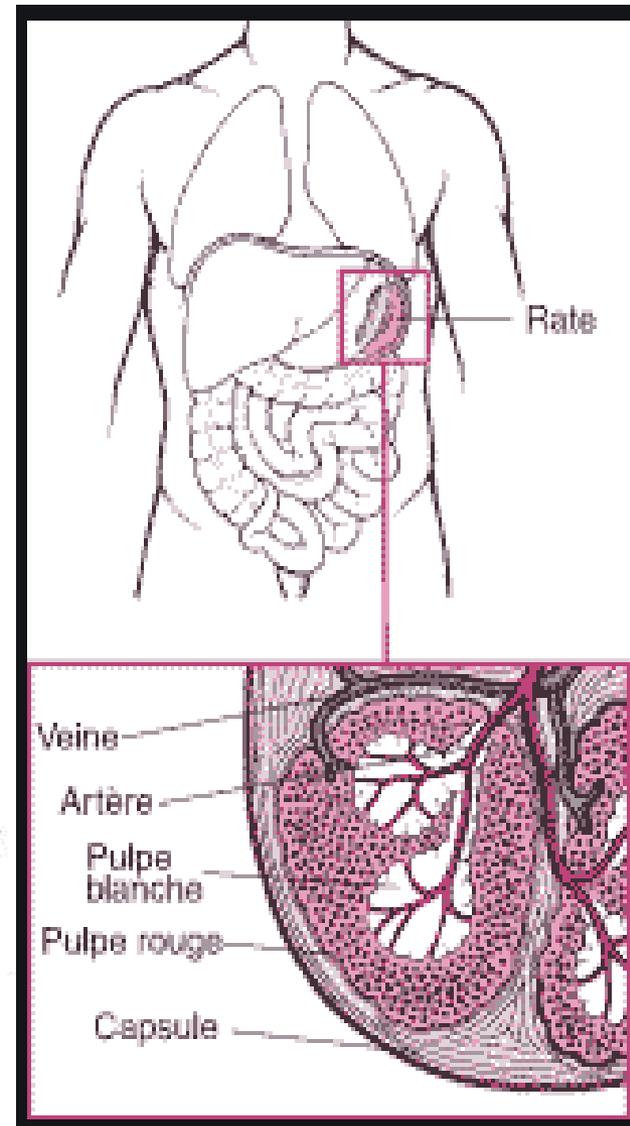
Les Ganglions lymphatiques

- ❑ Les fluides produits par tous les épithéliums et les tissus conjonctifs, de l'organisme, sont drainés par le système lymphatique, qui transportent ce fluide, appelé lymphe, des tissus vers les ganglions lymphatiques.
- ❑ Lorsque la lymphe traverse les ganglions lymphatiques, les CPA se trouvent dans les ganglions lymphatiques sont en mesure de prélever un échantillon des antigènes des microbes qui peuvent pénétrer à travers les épithéliums dans les tissus.

La rate

- La **rate** est un **organe abdominal** qui joue le même rôle dans les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes transportés par voie sanguine que celui des **ganglions lymphatiques** dans les réponses dirigées contre les antigènes transportés par la lymph.
- C'est l'organe lymphoïde secondaire le plus **volumineux** . Elle est interposée sur la circulation sanguine :Elle joue un rôle dans l'épuration du sang (100 à 200 ml/mn) , la rate ne possède pas de vaisseaux lymphatiques afférents et draine donc les antigènes pénétrant par voie sanguine.

La rate



ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES (OLS)

La Rate

Organisation de la rate :

On y distingue 2 types de tissus : la pulpe rouge et la pulpe blanche séparées par une zone marginale.

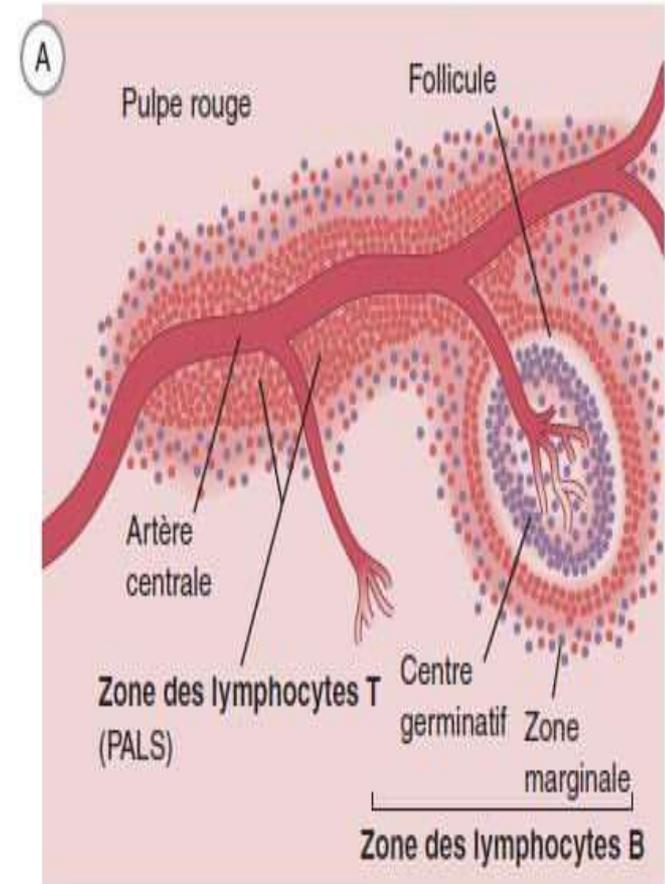
→ **La pulpe rouge:** (plus de **80%** du volume de la rate)
réservoir des cellules hématopoïétiques.

→ **La pulpe blanche:** (moins de 20% du volume de la rate)
c'est le tissu lymphoïde

proprement dit, organisé autour d'une artériole centrale,
formant le manchon lymphoïde péri-artériolaire contenant:

- **Une zone centrale riche en lymphocytes T;**
- **Une zone plus périphérique riche en lymphocytes B**

→ **La zone marginale:** riche en macrophages et en cellules dendritiques, elle contient quelques LB.



Abul K.Abbas, Andrew H.Lichtman, 2009

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses : MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue)

- ❖ assure la protection de plus de 83 m² de muqueuses
- ❖ (respiratoire, digestive, urogénitale, oculaire...)
- ❖ Constitue la porte d'entrée physiologique des antigènes, de ce fait il est en état de stimulation permanente.
- ❖ comporte un tissu lymphoïde diffus (qui infiltre toutes les muqueuses) et des structures plus ou moins individualisées (plaque de Peyer, appendice, amygdales)
- ❖ Assure une réponse humorale locale à IgA sécrétoires +++

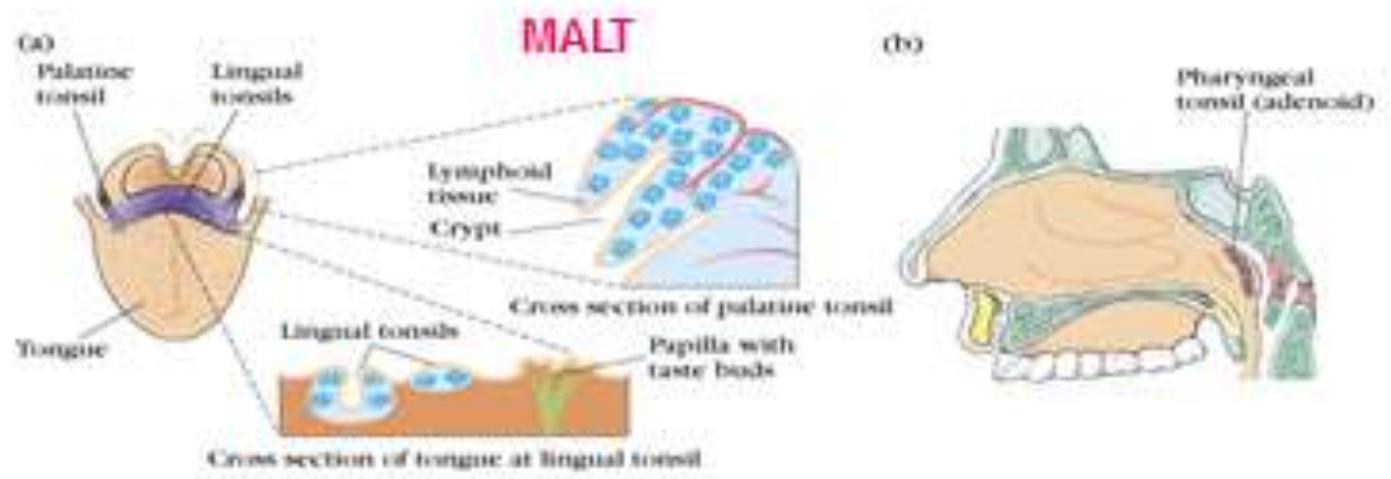
MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue)

on peut individualiser différents systèmes:

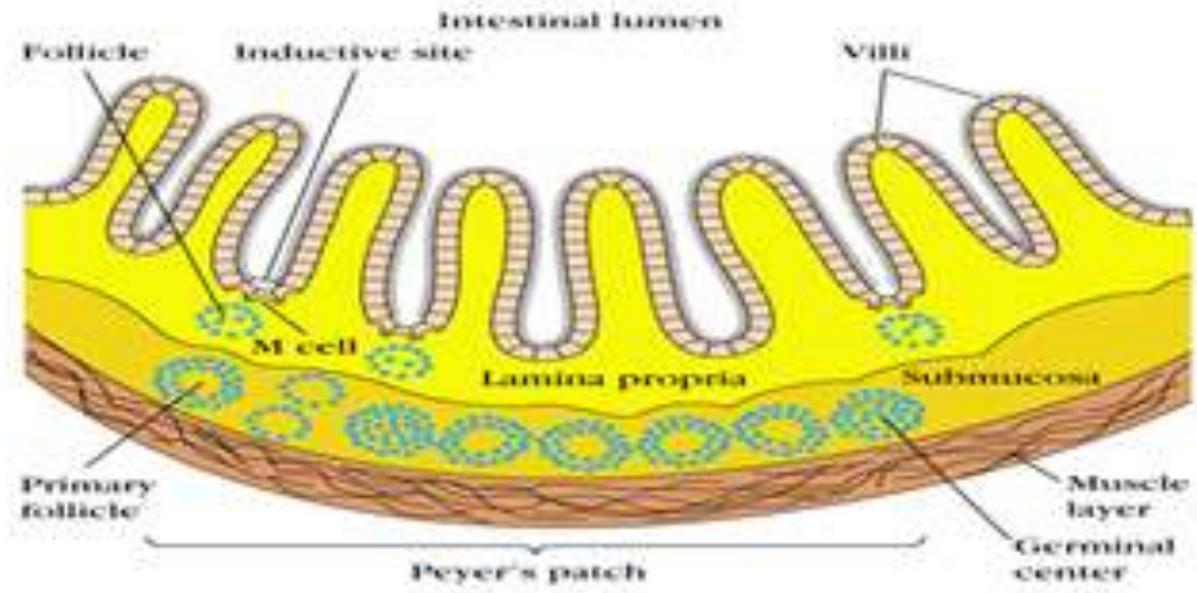
- ❑ **NALT : au niveau du nasopharynx:** (Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue)
- ❑ **BALT : au niveau des voies aériennes supérieures :** (Bronchus Associated Lymphoid Tissue)
- ❑ **GALT : au niveau du tube digestif :** (Gut Associated Lymphoid Tissue) :
contient à lui seul plus de cellules immunitaires que le reste de l'organisme

MALT le BALT et le GALT

BALT



GALT



ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (OLS)

TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AUX MUQUEUSES

(MALT):

- Le système immunitaire intestinal: rôle principal: immunité anti-infectieuse.
- La défense de la muqueuse intestinale est assurée par:
 - des moyens non spécifiques.
 - des moyens **spécifiques**.
- La muqueuse intestinale: Le **GALT** est formé de 2 compartiments:

❑ **Compartiment inducteur:** fait de tissus organisés:

- Plaques de Peyer,
- Ganglions mésentériques.
- Follicules lymphoïdes isolés (ILF: isolated lymphoid follicles)

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

❑ **Compartiment effecteur:** lymphocytes dispersés à travers

- Lamina propria,
- Epithélium villositaire

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

TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AUX MUQUEUSES (MALT)

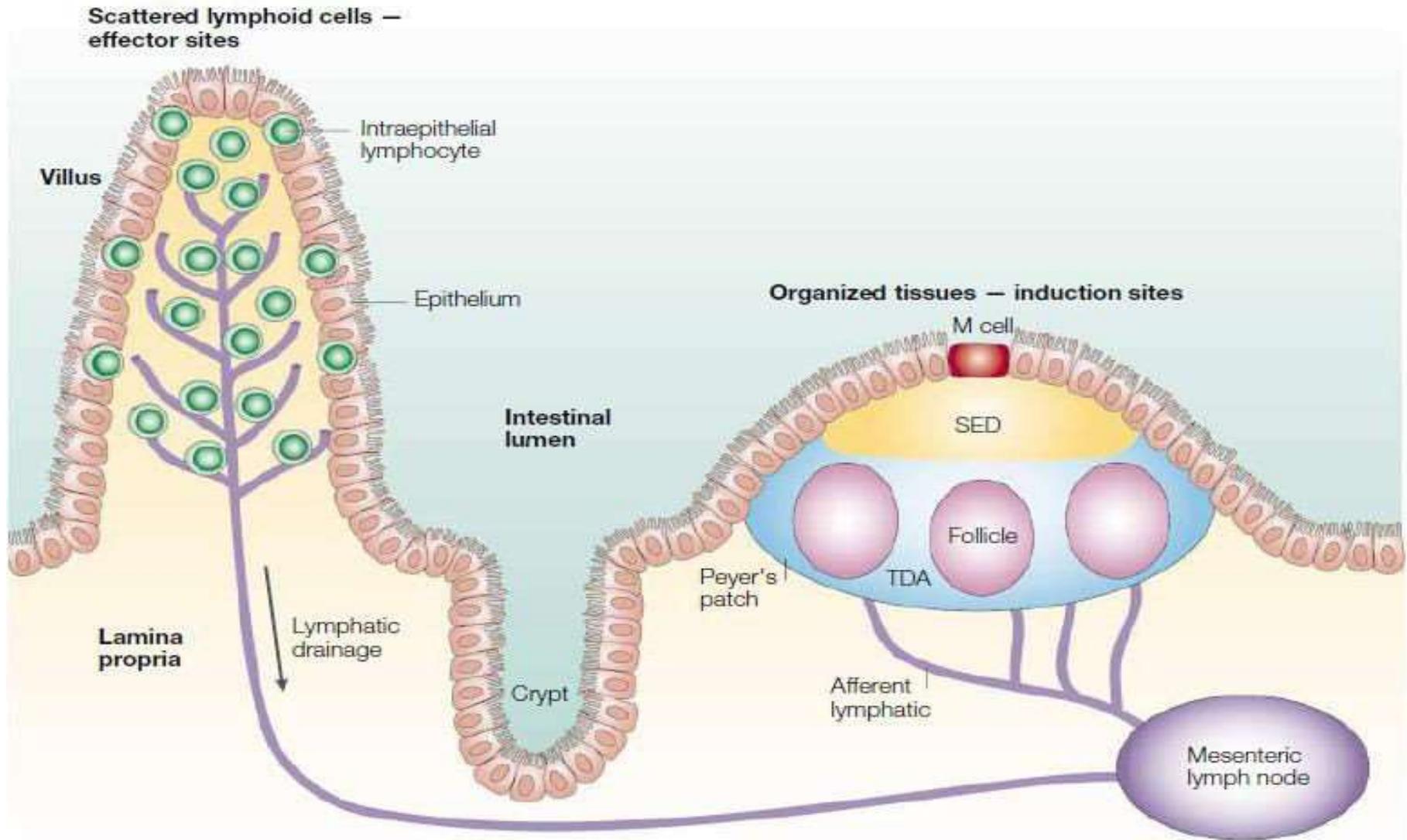


Schéma représentatif du GALT

Allan Mcl.Mowat, 2003

ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES (OLS)

TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AUX MUQUEUSES

(MALT):

Tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive (GALT):

➤ **Plaques de peyer** : site des précurseurs :

- Contiennent des LT, LB, CD

- Sont surplombées par les cellules **M** (*Microfold cells*), qui captent l'Ag de la lumière intestinale et l'acheminent vers le site des précurseurs.

- Les lymphocytes T et B stimulés → ganglion mésentérique → circulation sanguine → le site des effecteurs qui est la lamina propria, mais aussi dans d'autres territoires muqueux et glandulaires tels que les glandes lacrymales, salivaires, bronchiques et la glande mammaire...

➤ **Lamina propria** : site des effecteurs

- C'est le site de différenciation terminale des LT et des LB (originaires des plaques de peyer).

- Plasmocytes sécrétant des IgA sécrétoires

- Lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) pour la plupart CD8+, T $\gamma\delta$.

ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (OLS)

TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AUX MUQUEUSES (MALT):

Tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive (GALT):

LES PLAQUES DE PEYER (PP)

- Décrites pour la première fois par Joseph Hans Conrad Peyer en 1677.
 - Il s'agit de l'organe lymphoïde secondaire le plus étudié.
 - Agrégats lymphoïdes dans la sous-muqueuse le long de l'intestin grêle
- Organisées en zones T-dépendantes et follicules primaires et secondaires.

ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES (OLS)

TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AUX MUQUEUSES

(MALT):

Tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive (GALT):

Ganglions mésentériques MLN (mesenteric lymphoid node)

- 1ers **ganglions lymphatiques** qui se développent durant la vie embryonnaire.
- Les plus gros ganglions lymphatiques de l'organisme.
- Expriment les molécules d'adhésion au niveau de leur « High endothelial venules: **HEV** » à savoir: **Mad CAM**, ICAM1, ICAM2.
- Les **MLN bloquent** le passage dans la circulation sanguine des CD portant des bactéries commensales et empêchent de ce fait une réponse systémique.

ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES (OLS)

TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AUX MUQUEUSES

(MALT):

Tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive (GALT):

Lamina propria

- Tissu conjonctif lâche .
- S'étend du **pôle basal de l'épithélium intestinal** jusqu'à la muscularis mucosae (ou musculaire muqueuse) .
- La composition cellulaire **est très polymorphe**: LT, LB, plasmocyte à IgA, macrophages, CD, mastocytes, peu de polynucléaires neutrophiles dans l'intestin grêle sain.
- Les lymphocytes T ont un phénotype effecteur/ mémoire .

Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Les lymphocytes recirculent constamment entre les tissus de sorte que les lymphocytes naïfs traversent les organes lymphoïdes périphériques, dans lesquels les réponses immunitaires sont déclenchées, et que les lymphocytes effecteurs migrent vers les sites d'infection, où les microbes sont éliminés.

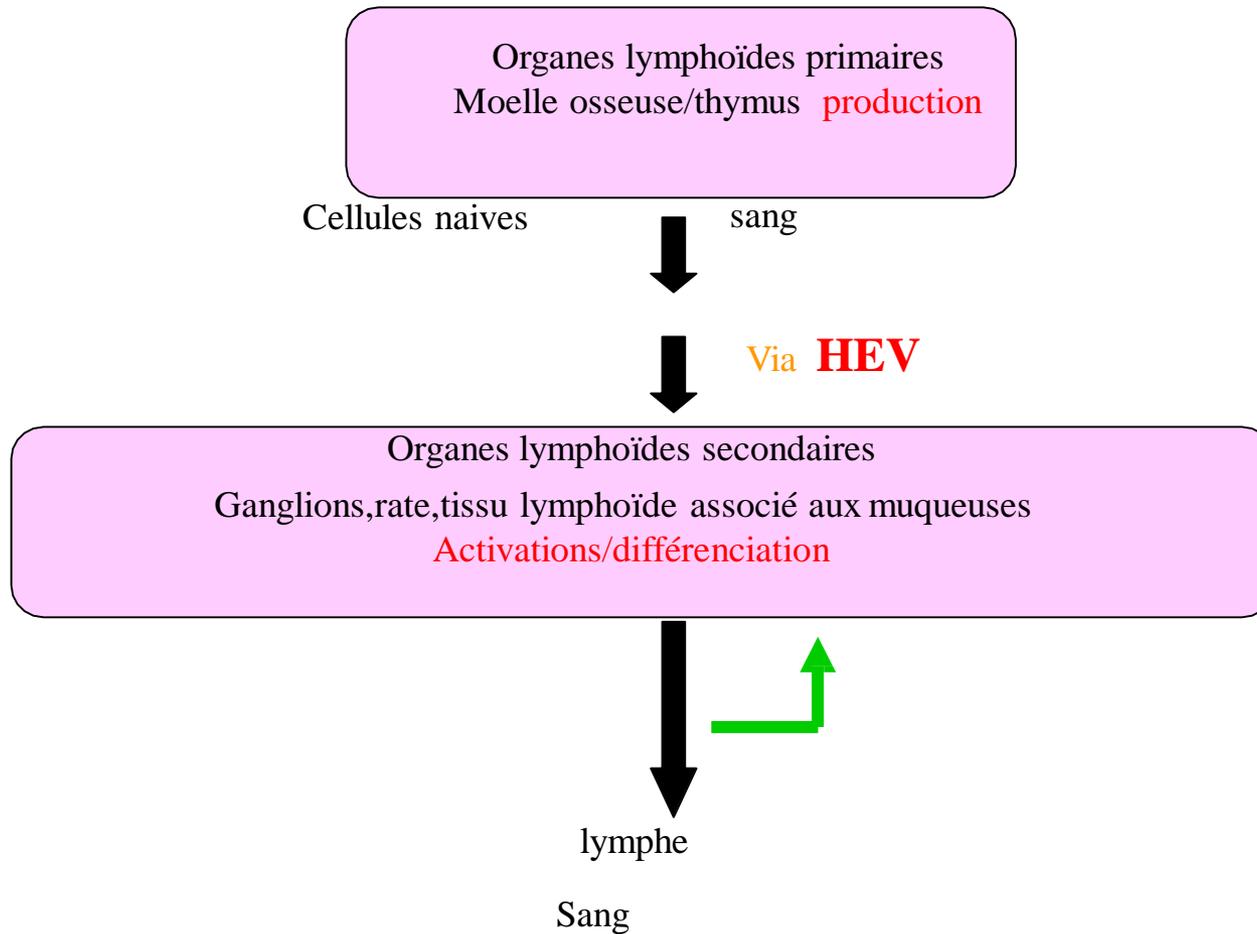
En revanche, les LB effecteurs restent dans les organes lymphoïdes, et n'ont pas besoin de migrer dans les foyers infectieux. En effet, les LB sécrètent des anticorps, et les anticorps pénètrent dans le sang pour trouver les microbes et les toxines microbiennes.

Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Les LT naïfs qui sont arrivés à maturation dans le thymus et ont gagné la circulation sanguine migrent vers les ganglions lymphatiques où ils peuvent trouver les antigènes qui parviennent par les vaisseaux lymphatiques qui drainent les épithéliums et les organe parenchymateux.

Ces LT naïfs entrent dans les ganglions lymphatiques à hauteur des veinules post-capillaires spécialisées, que l'on appelle **veinules à endothélium élevé (HEV : *high endothelial* venule)**, présentes dans les ganglions lymphatiques.

Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus



Suite.....



Les cellules du système immunitaire (SI)