

La structure et l'organisation générale du système immunitaire

Jonathan Visentin¹, Guislaine Carcelain, Michelle Rosenzwaig

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	7
II. Les cellules et autres acteurs du système immunitaire	8
III. Les organes du système immunitaire	7
IV. Le système immunitaire en action	14

¹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

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

- une importante capacité **d'échange d'informations**, par contacts membranaires intercellulaires ou par libération de médiateurs solubles. Ces échanges ont lieu entre des acteurs du système immunitaire (par exemple des interactions entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), mais également avec d'autres systèmes (par exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens);
- un bras **effecteur** performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme;
- une forte **régulation** qui est cruciale pour préserver, à tout moment et à tout endroit, l'équilibre du système immunitaire ou homéostasie et garantir une réponse immunitaire adaptée.

La perturbation de l'un de ces systèmes est à l'origine de dérèglements pathologiques comme les déficits immunitaires, les maladies auto-immunes ou les états d'hypersensibilité.

II. Les cellules et autres acteurs du système immunitaire (figures 2.1 et 2.2)

Certaines **cellules immunocompétentes** ont été reconnues comme telles depuis longtemps : les lymphocytes, les granulocytes, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules sont issues d'un précurseur commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente, située dans la moelle osseuse, capable d'auto-renouvellement et de différenciation en cellules souches à plus haut niveau de différenciation puis en progéniteurs. Classiquement, les progéniteurs sont classés en deux familles :

- ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et donnent naissance aux granulocytes, aux monocytes/macrophages, aux cellules dendritiques;
- ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde et donnent naissance aux lymphocytes T, B et NK (*Natural Killers*), aux ILC (*Innate Lymphoid Cells*), aux NKT (*Natural Killer T cells*) et aux MAIT (*Mucosal-Associated Invariant T cells*).

Plus récemment, un rôle dans l'immunité a été reconnu à d'autres cellules telles que les cellules épithéliales, les cellules endothéliales ou même aux plaquettes.

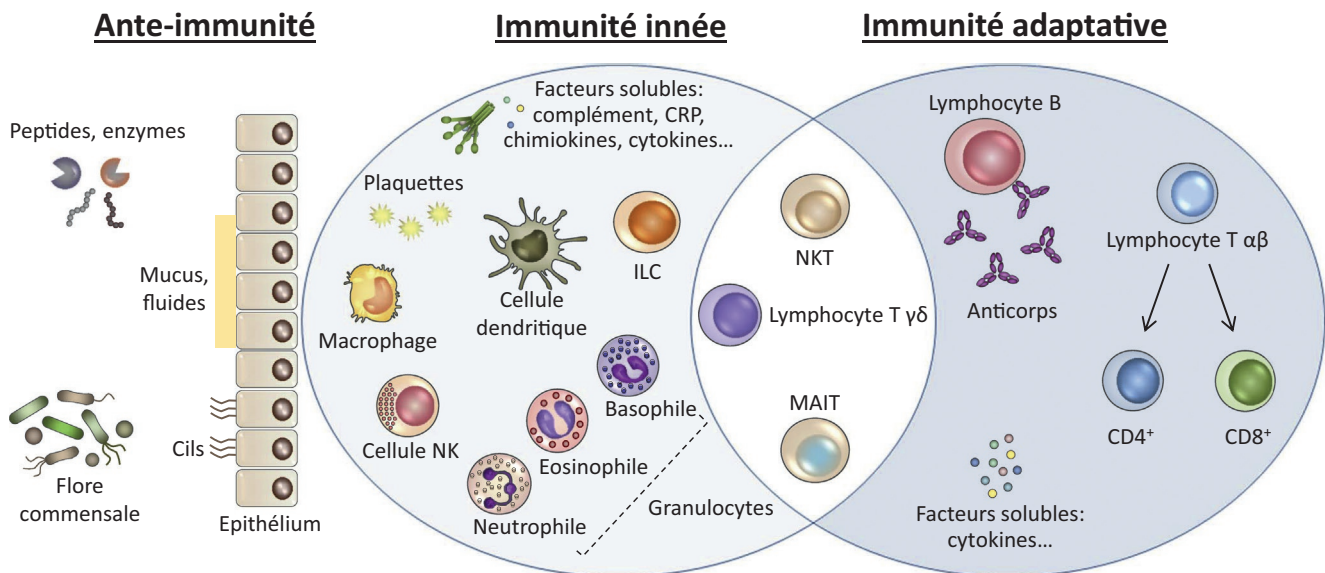


Figure 2.1

Organisation générale du système immunitaire.

Ce schéma illustre l'ensemble des acteurs du système immunitaire, qu'ils fassent partie de l'ante-immunité, de l'immunité innée et/ou adaptative, qu'ils soient de type moléculaire, microbien ou cellulaire.

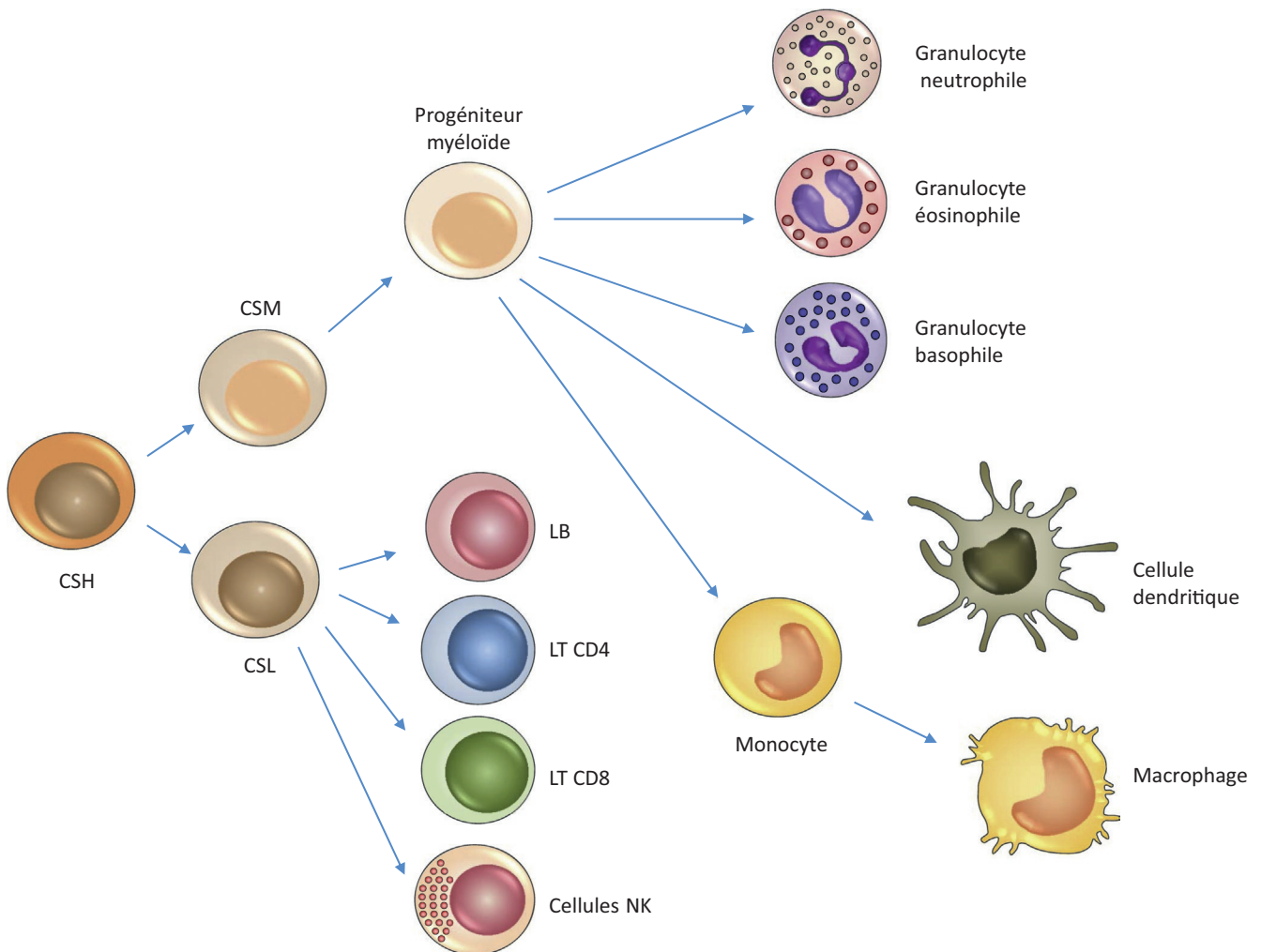


Figure 2.2

Leucopoïèse.

À partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) totipotente (qui peut également donner naissance aux globules rouges ou aux plaquettes) sont générées des Cellules souches lymphoïdes (CSL) et des Cellules souches myéloïdes (CSM). Les premières donnent naissance aux lymphocytes B, aux lymphocytes T CD4 ou CD8 et aux cellules NK. Les secondes sont à l'origine des trois types de granulocytes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles, ainsi qu'aux cellules dendritiques et aux monocytes qui se différencient par la suite en macrophages.

On classe habituellement les cellules immunitaires en cellules de **l'immunité innée** et en cellules de **l'immunité adaptative**. Les cellules de l'immunité innée sont capables de s'activer rapidement, mais ne mettent pas en place de réponse mémoire, ou bien de façon limitée. Au contraire, les cellules de l'immunité adaptative s'activent avec un délai plus long, suite à la reconnaissance de leurs antigènes spécifiques, mais sont capables de mettre en place une réponse mémoire.

En plus des acteurs de type cellulaire, le système immunitaire comprend de nombreuses molécules solubles présentes dans la circulation, dans les espaces extra-cellulaires ou associées aux membranes. Parmi elles, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et le système du complément jouent un rôle primordial dans la défense contre les microbes. En parallèle, les cytokines constituent un extraordinaire système

de communication entre les cellules, qu'elles soient immunitaires ou non. Enfin les chimiokines, qui sont des cytokines particulières, orchestrent la migration et le recrutement des cellules dans des sites spécifiques de l'organisme.

A. Les acteurs de l'ante-immunité

Les cellules-barrière en contact direct avec l'environnement extérieur où les circulations sanguine et lymphatique sont, contrairement à ce que l'on pourrait penser, très actives du point de vue immunitaire. Par exemple, les **cellules épithéliales**, en plus de leur rôle de protection mécanique, participent à la réponse immunitaire innée car elles sont capables de sécréter des peptides antimicrobiens. Ce sont également des cellules sentinelles susceptibles de produire

des cytokines et des chimiokines en présence de signaux de danger. Elles sont de plus impliquées dans la sécrétion des immunoglobulines (IgA sécrétoires notamment) ou dans leur absorption (IgG *via* les FcRn). Les **cellules endothéliales** sont également des cellules sentinelles capables de produire des cytokines et chimiokines en présence de signaux de danger afin d'initier une réponse inflammatoire. Ces cellules adhésives interviennent de plus activement dans la diapédèse, l'une des premières phases de l'inflammation correspondant à la migration des cellules immunitaires de la circulation sanguine vers les tissus. Dans les HEV (veinules à haut endothélium), elles ont une morphologie distincte sous forme de cellules cuboïdes assurant le passage des cellules lymphoïdes dans les organes lymphoïdes secondaires.

Enfin les **plaquettes**, éléments anucléés dérivant des mégacaryocytes de la moelle osseuse, présentent des similitudes avec les cellules endothéliales car elles contiennent des granules de stockage de cytokines, chimiokines et autres médiateurs solubles. Elles peuvent ainsi avoir une action pro-inflammatoire et jouer un autre rôle qu'hémostatique.

Au-delà des cellules, un grand nombre de facteurs mécaniques sont importants pour la protection de l'organisme, tels que la sécrétion de mucus ou de divers fluides qui peuvent être mis en mouvement par des épithéliums ciliés. La flore commensale joue également un rôle important afin de limiter la prolifération des agents pathogènes.

B. Les acteurs de l'immunité innée

Parmi les cellules de l'immunité innée, les granulocytes neutrophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques phagocytent et identifient les éléments étrangers sur lesquels elles reconnaissent des molécules représentatives des grandes familles d'agents microbiens, les PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*), mais aussi des molécules associées au stress cellulaire, les DAMPs (*Danger Associated Molecular Pattern*), grâce à leurs immunorécepteurs appelés PRR (*Pattern Recognition Receptors*). Les lymphocytes NK font également partie de l'immunité innée et détruisent les cellules infectées par des virus ou les cellules tumorales.

1. Les granulocytes

Les granulocytes se divisent en trois lignées distinctes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

- Les **granulocytes neutrophiles** sont les plus nombreux dans la circulation sanguine et sont reconnaissables par leur noyau polylobé. Ils jouent un rôle majeur dans la défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë par leur fonction de cellules phagocytaires et le contenu de leurs

granules cytoplasmiques (plus de 100 enzymes différentes). Les neutrophiles sont également capables d'effectuer la nétose qui est un processus cellulaire libérant des fibres composées d'ADN et de protéines, et dont la fonction est de piéger des micro-organismes pathogènes. Sous l'effet de facteurs chimiotactiques, les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules de l'immunité innée à être recrutées dans les tissus en cas d'infection bactérienne, où elles y auront une durée de vie très brève.

- Les **granulocytes éosinophiles** ont un noyau bilobé et des granulations colorées spécifiquement en rouge orangé par les techniques habituellement utilisées. Ceci est dû au caractère basique des composants cytotoxiques et pro-inflammatoires qu'elles contiennent. Ces cellules sont retrouvées principalement dans les tissus et possèdent un rôle capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité.

- Les **granulocytes basophiles** ont un noyau bilobé peu visible du fait de l'abondance de leurs granulations métachromatiques contenant de l'histamine ainsi que des éléments très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires. Leur équivalent tissulaire est le mastocyte, présent en abondance dans les muqueuses, et ils ont un rôle au cours de l'initiation de la réaction inflammatoire. Les basophiles et les mastocytes ont aussi un rôle important dans les hypersensibilités immédiates.

2. Les monocytes/macrophages

Les monocytes ont également un cytoplasme granuleux contenant de nombreuses enzymes. Moins nombreux que les granulocytes, ils circulent dans le sang et adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus en réponse à certains facteurs chimiotactiques, où ils s'y différencieront en macrophages. Historiquement, les macrophages tissulaires ont été désignés par de nombreux noms en fonction des organes où ils étaient observés : cellules de Küpffer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os. Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires, capables de capter des éléments de tailles diverses (antigènes particuliers, macromolécules, agents microbiens, cellules ou débris cellulaires) avant de les détruire puis de les présenter aux cellules de l'immunité adaptative. Ils produisent également de nombreuses cytokines importantes à toutes les étapes de la réponse immunitaire, y compris dans la phase de réparation tissulaire.

3. Les cellules dendritiques

Les **cellules dendritiques** sont localisées dans de nombreux tissus et organes dans un état immature ayant une importante capacité de capture d'antigènes. À l'inverse, lorsqu'elles

quittent les tissus et migrent vers les tissus lymphoïdes, elles subissent un processus de maturation qui leur fait perdre cette capacité au profit de l'acquisition d'une propriété de présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ce sont les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques qui possèdent des propriétés différentes.

4. Les cellules *Natural Killer*

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

5. Les cellules lymphoïdes non conventionnelles

Ces cellules appartiennent à l'immunité innée ou sont à l'interface entre immunité innée et adaptative. Les **lymphocytes T γ/δ** sont très proches des cellules NK, mais possèdent la particularité d'exprimer un TCR (*T Cell Receptor*) reconnaissant des ligands variés différents du CMH. Les **cellules NK-T** présentes dans les épithéliums et les tissus lymphoïdes reconnaissent des lipides microbiens associés à la molécule CD1 *via* leur TCR semi-invariant. Les **MAIT** (*Mucosal-Associated Invariant T cells*) sont une sous-population de lymphocytes T à TCR semi-invariant localisés dans les muqueuses et possédant des propriétés antimicrobiennes. Les **cellules lymphoïdes innées (ILC)** sont des effecteurs tissulaires jouant un rôle important dans la défense contre les micro-organismes ainsi que dans l'homéostasie tissulaire et les phénomènes inflammatoires.

C. Les acteurs de l'immunité adaptative

Il s'agit principalement des lymphocytes B et T, les lymphocytes B étant responsables de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et les lymphocytes T des réponses cellulaires (auxiliaire, cytotoxique ou régulatrice).

Les lymphocytes B et les lymphocytes T ont une morphologie similaire, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé sans granulation. Ils sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes *via* leurs immunorécepteurs

de type BCR (*B-Cell Receptor*) ou TCR. Le BCR se lie à l'antigène natif alors que le TCR se lie à des antigènes apprêtés et présentés sous forme de peptide associé aux molécules du CMH. Il existe des sous-populations fonctionnelles de lymphocytes T et B définies par leur phénotype, c'est-à-dire un ensemble de caractéristiques moléculaires membranaires, et des propriétés fonctionnelles différentes.

Par exemple, parmi les lymphocytes T, on distingue deux sous-populations majeures : les lymphocytes T auxiliaires ou *helpers* (Th) et les lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T auxiliaires sécrètent des cytokines et sont responsables de l'organisation des réponses immunitaires innées et adaptatives. Les lymphocytes T cytotoxiques provoquent la mort des cellules présentant des antigènes étrangers (dans le cas d'une infection virale ou d'autres pathogènes intra-cellulaires) ou des antigènes du soi anormaux en termes qualitatif et/ou quantitatif (dans le cas d'une cellule tumorale). Il existe également des lymphocytes T régulateurs exerçant des fonctions de régulation et d'inhibition des réponses immunitaires.

Au-delà de leur rôle de précurseur des plasmocytes, cellules principalement présentes dans la moelle osseuse ayant pour fonction la production des anticorps en grande quantité et pendant une longue durée, les lymphocytes B ont également un rôle de CPA aux lymphocytes T. Cette propriété est à la base de la coopération cellulaire entre les lymphocytes T et B afin de réguler l'activation de ces derniers et ainsi la production des anticorps. Au décours des réponses immunitaires, les lymphocytes B comme les lymphocytes T donnent naissance à des cellules mémoires à durée de vie longue dont le rôle est de répondre plus efficacement à une nouvelle exposition à un antigène donné (réponse secondaire).

III. Les organes du système immunitaire

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes dévolus à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques (*figure 2.3*).

Le foie foetal est le premier organe de différenciation des cellules immunitaires, relayé à la naissance par la moelle osseuse. Les Cellules souches lymphoïdes poursuivent leur maturation en lymphocytes B ou T au sein des **organes lymphoïdes primaires (ou centraux)** où ils acquièrent, entre autres, un récepteur propre à chaque cellule : c'est la constitution des répertoires T et B. Les **organes**

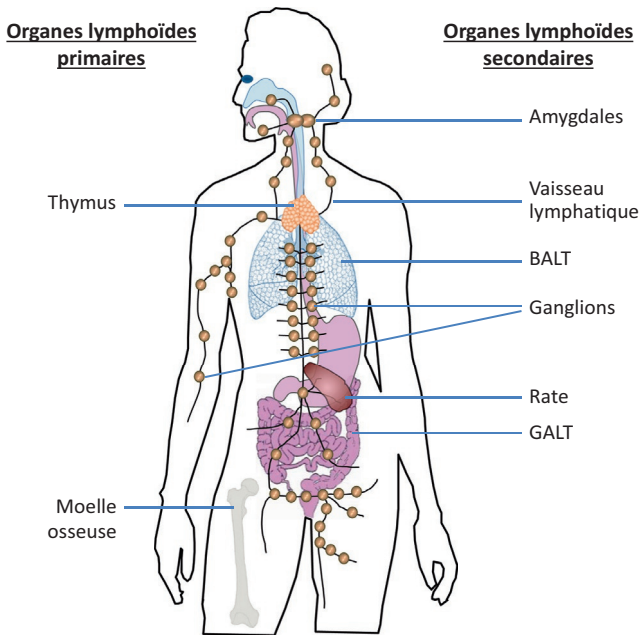


Figure 2.3

Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires.

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

BALT : *Bronchus Associated Lymphoid Tissue*. GALT : *Gut Associated Lymphoid Tissue*.

lymphoïdes secondaires (ou périphériques) sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu des coopérations cellulaires aboutissant à la réponse immunitaire adaptative, c'est-à-dire la présentation et la reconnaissance des antigènes, l'activation, l'expansion clonale et la différenciation des lymphocytes en cellules effectrices.

A. Les organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires sont la moelle osseuse, dans laquelle sont par exemple générés les lymphocytes B et les cellules NK, et le thymus, dans lequel sont générés les lymphocytes T.

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

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

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

B. Les organes lymphoïdes secondaires

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

- leur développement dépend des cellules provenant des organes lymphoïdes primaires;
- leur développement prend lieu essentiellement après la naissance au contact des antigènes de l'environnement;
- ils contiennent des zones où se localiseront de manière privilégiée les lymphocytes T (zone paracorticale des ganglions lymphatiques, par exemple), et les lymphocytes B (centres germinatifs appelés aussi follicules lymphoïdes);
- dans ces structures, les HEV permettent l'entrée contrôlée des lymphocytes.

Ces organes sont le lieu de drainage et de concentration d'antigènes présents dans les tissus, la lymphe (ganglions lymphatiques), le sang (rate), ou les muqueuses (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, ou *Mucosae-Associated Lymphoid Tissue* [MALT]). En parallèle, la vascularisation

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

Deux types d'organes lymphoïdes secondaires systémiques sont individualisés : la pulpe blanche de la rate et les ganglions lymphatiques (figure 2.4).

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux (environ 150 à 200 grammes), elle est de forme ovale et située dans l'hypocondre gauche. Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine, qu'elle filtre grâce à une forte vascularisation qui lui permet également d'assurer l'immunosurveillance des antigènes présents dans le sang. Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie fœtal. Après la naissance, elle comprend une pulpe rouge (99 % de son volume) riche en macrophages servant surtout à la dégradation des hématies, et une pulpe blanche (1 % de la masse splénique) localisée autour des artérioles et correspondant au lieu de mise en place des réponses immunitaires. La pulpe blanche est constituée de gaines lymphatiques ou PALS (pour *Periarteriolar Lymphoid Sheaths*) composées essentiellement de lymphocytes avec une zone centrale riche en lymphocytes T (zone T) et une zone périphérique riche en lymphocytes B (zone B). La zone B est constituée d'une part de follicules lymphoïdes primaires ou secondaires et d'autre part de la zone marginale.

Les **ganglions** sont capsulés, ont un aspect arrondi ou réniforme de 1 à 15 mm de diamètre et sont au nombre de 500 à 1000 chez l'homme. Des vaisseaux lymphatiques les relient pour former des chaînes ganglionnaires. Chaque ganglion possède un système lymphatique afférent développé et un seul vaisseau lymphatique efférent. Dispersés dans tout l'organisme afin de surveiller de nombreux territoires, ils drainent la lymphe émanant du liquide interstitiel qui baigne tous les tissus par leurs lymphatiques afférents. Ils jouent un rôle de filtres permettant la concentration des antigènes solubles ou pris en charge par les CPA. De plus, leur position au carrefour de la circulation hémolymphatique permet d'optimiser la détection des antigènes par les cellules immunitaires qui circulent à travers eux, et donc le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives.

Les ganglions sont constitués de trois régions principales. La zone corticale (zone B) contient des follicules lymphoïdes, riches en lymphocytes B. La zone paracorticale

Les ganglions sont constitués de trois régions principales. La zone corticale (zone B) contient des follicules lymphoïdes, riches en lymphocytes B. La zone paracorticale

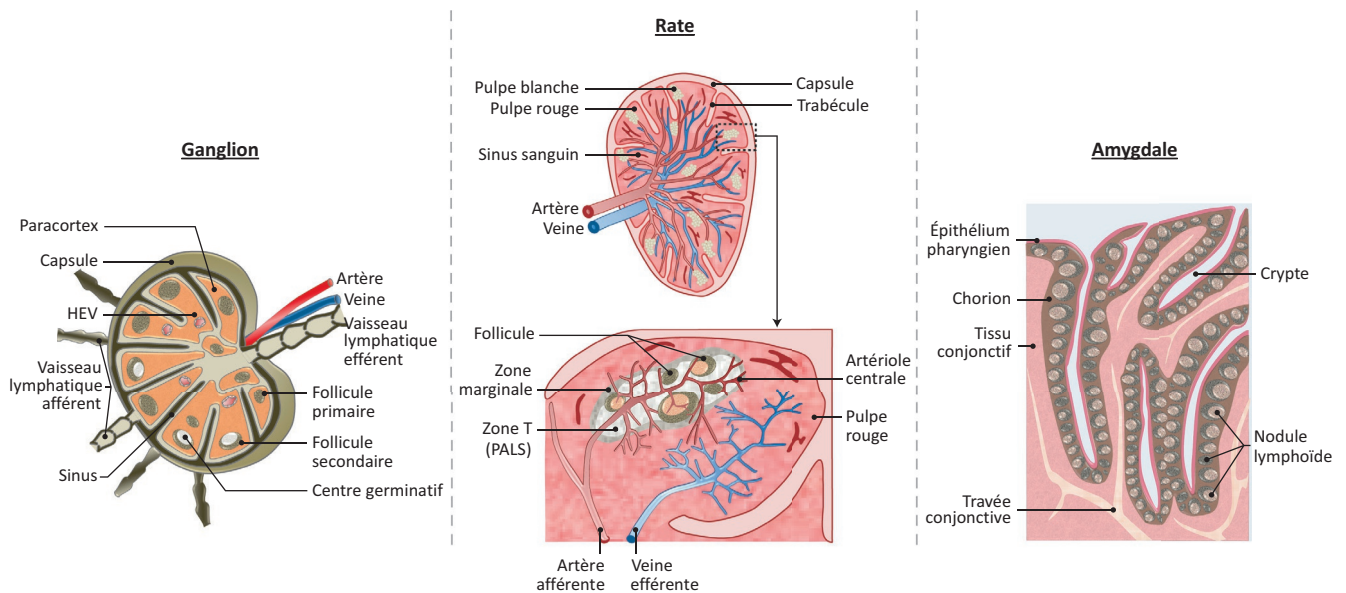


Figure 2.4

Exemples de structures d'organes lymphoïdes secondaires.

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

(zone T) contient essentiellement des lymphocytes T interagissant avec des cellules dendritiques qui leur présentent des antigènes. Enfin, au centre, les sinus ou cordons médullaires riches en macrophages sont le site de capture des antigènes particulaires amenés par la lymphe. La lymphe et les cellules qu'elle contient sortent des ganglions par un canal efférent. L'ensemble du réseau lymphatique est collecté par le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière. Cette organisation singulière avec une circulation hémolymphatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire.

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

IV. Le système immunitaire en action (figure 2.5)

Au cours de cette partie, nous prendrons l'exemple d'une réponse immunitaire à une infection bactérienne extracellulaire avec une porte d'entrée cutanée. À l'état basal, l'épiderme joue une barrière physique naturelle empêchant la pénétration de la bactérie pathogène. Cette protection est renforcée par une compétition avec la flore commensale cutanée pour les nutriments ainsi que par la présence de peptides et enzymes antibactériens. Une rupture de cette barrière (coupure, piqûre, brûlure...) est donc nécessaire afin que la bactérie pénètre dans l'organisme. À ce moment-là, les cellules immunitaires innées résidentes du tissu sous-cutané, macrophages et cellules dendritiques immatures, vont pouvoir reconnaître comme anormale (PAMPs et signal « danger ») la présence de ces bactéries *via* leurs immunorécepteurs (PRR), les internaliser par phagocytose puis initier une réponse inflammatoire. La principale conséquence est une modification de la perméabilité vasculaire et une chimio-attraction permettant aux cellules et aux protéines sanguines de traverser l'endothélium, en particulier les granulocytes neutrophiles jouant un rôle crucial

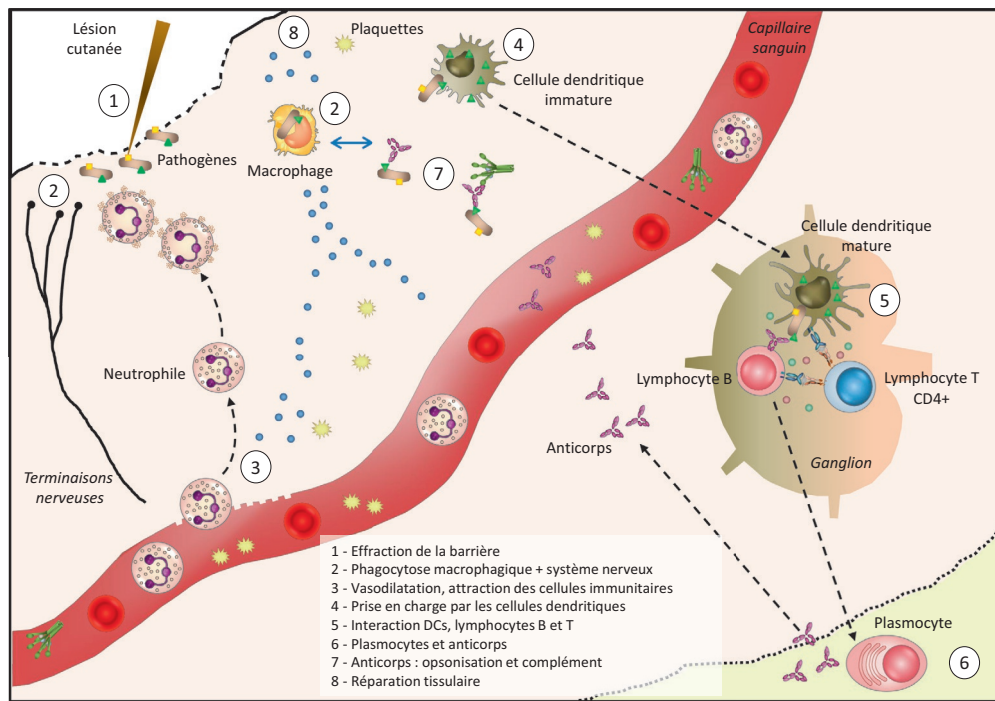


Figure 2.5

Le système immunitaire en action.