UPMC PARIS UNIVERSITAS

DES de Biologie Médicale
Enseignement d'Immunologie

CM1.1
PRESENTATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE
Cellules, Organes, Molécules

Phnom Penh
Septembre 2009

Michelle Rosenzwajg
Service de Biothérapies/UPMC CNRS UMR7211 INSERM U959
Pitié-Salpétrière - Paris - France
Michelle.rosenzwajg@upmc.fr

UPMC PARIS UNIVERSITAS

PLAN

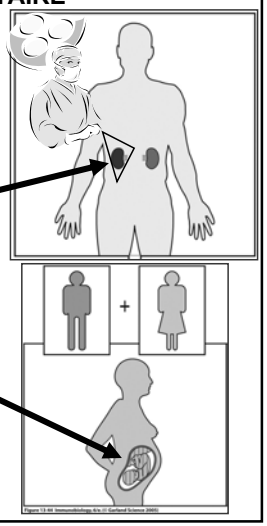
- **INTRODUCTION**
- **LES CELLULES DE L'IMMUNITE**
  - **CELLULES DE L'IMMUNITE INNEE**
    - Phagocytes: Macrophages, Polynucléaires Neutrophiles,
    - Polynucleaires Basophiles, mastocytes
    - Cellules NK
    - Cellules dendritiques
  - **CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE**
    - Lymphocytes B
    - Lymphocytes T
- **LES ORGANES ET TISSUS LYMPHOIDES**
  - **PRIMAIRES: MOELLE, THYMUS**
  - **SECONDAIRES: GANGLIONS, RATE, MALT, GALT**
- **LES MOLECULES: Quelques définitions**

UPMC PARIS UNIVERSITAS

LE SYSTEME IMMUNITAIRE

distinguer **Soi et non-soi**
reconnaître un contexte de **DANGER**

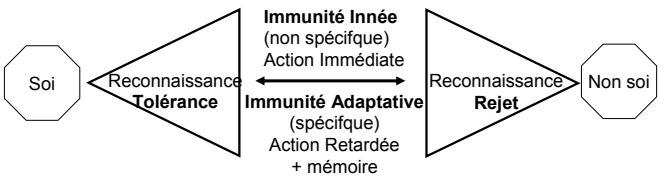
- Non-soi et danger :	parasites micro-organismes **l'Autre (?)** virus
-Soi et danger :	cellules tumorales
-Non-soi sans danger :	foetus



UPMC PARIS UNIVERSITAS

LE SYSTEME IMMUNITAIRE INNE ET ADAPTATIF

Ensemble d'organes, cellules et molécules
- ⇨ Reconnaissance immunologique
- ⇨ Défense contre non-soi ou soi dans un contexte de danger
- ⇨ Régulation de la réponse immune
- ⇨ Mémoire



IMPORTANCE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Rôle du système immunitaire	Implications
Défense contre les infections	**-Déficit immunitaire: sensibilité aux infections augmentées** **-Vaccination: protection contre les infections**
Reconnaissance des greffons tissulaires et protéines nouvellement introduites	**Limite à la transplantation et thérapie génique**
Défenses contre les tumeurs	**Possibilité d'immunothérapie du cancer**
Les anticorps sont des réactifs très spécifiques pour la détection de toutes sorte de molécules	**Utilisation à visée diagnostique et thérapeutique**

LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Ensemble de cellules
- disséminées dans la plupart des tissus
- circulant par le sang et la lymphe
- venant de, et allant vers les organes lymphoïdes

Deux systèmes de défense		
- **immunité innée/naturelle**:	de contact	phagocytes cellules présentatrices d'Ag cellules NK
	à distance	protéines de phase aigüe lectines complément
- **immunité adaptative** :	de contact à distance	Lymphocytes T effecteurs anticorps (Ly B)

Communications
- contacts directs entre cellules
- à distance : protéines sériques, cytokines, interleukines et chimiokines

Coordination/Régulation de l'immunité adaptative
lymphocytes T amplificateurs (CD4+)
code : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

PLAN

- **INTRODUCTION**
- **LES CELLULES DE L'IMMUNITE**
  - **CELLULES DE L'IMMUNITE INNEE**
    - Phagocytes: Macrophages, Polynucléaires Neutrophiles,
    - Polynucleaires Basophiles, mastocytes
    - Cellules NK
    - Cellules dendritiques
  - **CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE**
    - Lymphocytes B Lymphocytes T
- **LES ORGANES LYMPHOIDES**
  - **PRIMAIRES: MOELLE, THYMUS**
  - **SECONDAIRES: GANGLIONS, RATE, MALT, GALT**
- **LES MOLECULES: Quelques définition**

LES CELLULES DE L'IMMUNITE

IMMUNITE INNEE:
ACTION IMMEDIATE

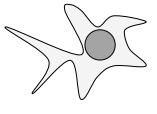
➢Monocytes/macrophages

➢Polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles

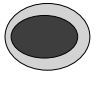
➢Lymphocytes NK

IMMUNITE ADAPTATIVE:
ACTION RETARDEE, MEMOIRE

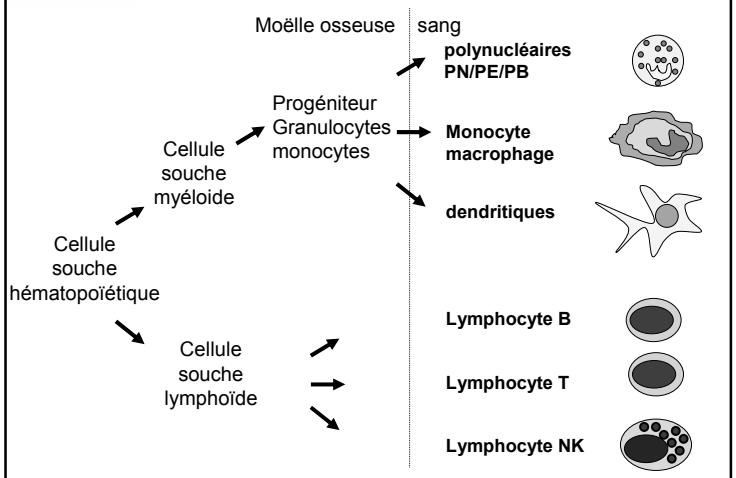
➢ Cellules présentatrices d'antigène
- cellules dendritiques



➢ Lymphocytes T et B



CELLULES IMMUNOCOMPETENTES



LES CELLULES DE L'IMMUNITE INNEE

Les phagocytes:

- **Monocytes macrophages**
- **Polynucléaires neutrophiles**

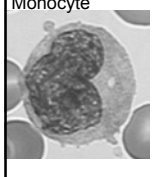
Les autres cellules:

- **Polynucléaires éosinophiles**
- **Polynucléaires basophiles**
- **Mastocytes**
- **Les cellules « natural killer » (NK)**
- **Plaquettes**

- **Cellules dendritiques: entre immunité innée et adaptative**

MONOCYTES/MACROPHAGES

Monocyte



MORPHOLOGIE :

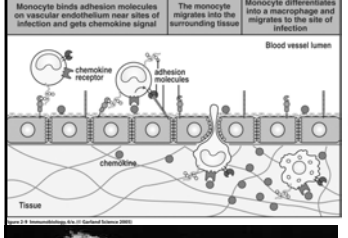
- taille : 15-20 μ m
- Noyau : forme irrégulière
- Cytoplasme : Granulations = enzymes lysosomiales
- Durée de vie: Monocytes circulants : 2-3 j

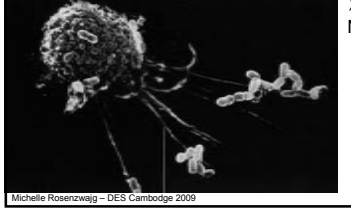
Macrophage

- taille : >monocyte
- Noyau : forme irrégulière
- Cytoplasme : étendu, contours irréguliers
  - Granulations = enzymes =>phagosomes
- Durée de vie:

Macrophages tissulaires : plusieurs années

MONOCYTES/MACROPHAGES

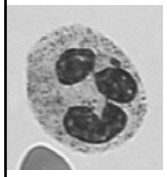




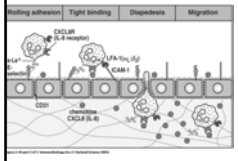
FONCTIONS IMMUNITAIRES:

- Phagocytose: absorber, tuer les pathogènes
- Induction de la réponse inflammatoire
  - Recrutement cellulaire
  - Présentation de peptides (moins que les cellules dendritiques)
- Modulation de la réponse immune et Nettoyage du corps

POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES



MORPHOLOGIE :
- taille : 12-14 μ m
- Noyau : polylobé
- Cytoplasme : granulations contenant des enzymes
- Numération (chez l'adulte) : 1700 à 7000 / mm3
- Durée de vie : séjour de qq heures dans le sang puis passage dans les tissus. Meurent après avoir détruit des bactéries (pus)

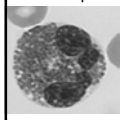


FONCTIONS IMMUNITAIRES :

- Mobilité (diapédèse) : attiré par chimiotactisme
- Phagocytose de corps étrangers :++ bactéries, surtout si recouvertes d'Ac (opsonisées)
- Bactéricidie
- Digestion par les enzymes contenus dans les granules

POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES, BASOPHILES et MASTOCYTES

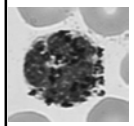
P. Eosinophile



MORPHOLOGIE ET FONCTIONS:

- **taille : 12-17 μ m**
- **Noyau : bilobé**
- **Cytoplasme :grosses granulations orangées (lysosomes)**
- **Numération (chez l'adulte) : < 500 / mm3**
- **Durée de vie: séjour de qq heures dans le sang puis passage dans les tissus.**
- **Fonctions : mobilité, phagocytose, cytotoxicité (++parasites)**

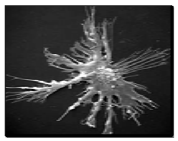
P. Basophile

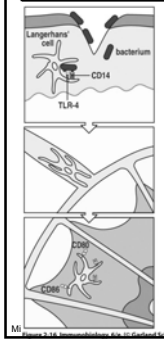


- **taille : 12-14 μ m**
- **Noyau : central, irrégulier, 2-3 lobes**
- **Cytoplasme :grosses granulations basophiles bleu-noir**
- **Numération (chez l'adulte) : 10 à 100 / mm3**
- **Durée de vie: séjour de qq heures dans le sang puis passage dans les tissus.**
- **Fonctions : mobilité, phagocytose réduite, dégranulation de médiateurs (Histamine)**

MASTOCYTES ± comme P Basophile mais dans les tissus

CELLULES DENDRITIQUES





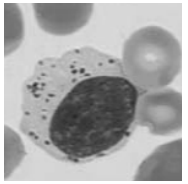
MORPHOLOGIE :

- Cellule étoilée avec des dendrites cytoplasmiques
- Cellules sentinelles dans les tissus périphériques:
  - Dans la peau : cellules de Langerhans

FONCTIONS IMMUNITAIRES :

- Cellules Dendritiques **Immatures**
  - capturent l'Ag par macropinocytose, endocytose, phagocytose
  - maturation et migration vers les ganglions
- Cellules Dendritiques **matures**
  - présentation antigénique
  - activation des lymphocytes T= lien entre le système Inné et adaptatif

CELLULES NK

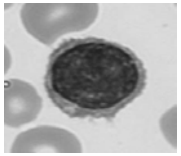


MORPHOLOGIE :
- Cytoplasme : granules lytiques : perforine, granzyme
- marqueurs membranaires: CD16, CD56
- Récepteurs : Absence de récepteur à l'antigène
- Récepteur : KLR, KIR
- Nombre : 10-15% des Lymphocytes sanguins

FONCTIONS IMMUNITAIRES :

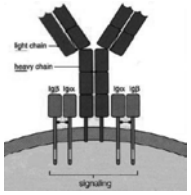
- Cytotoxicité: lyse des cellules cibles (cellules infectées par des virus, cellules tumorales)
  - Dépendante des Ac(ADCC)
  - Lyse celulaire
- Production de cytokines

LES CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE
LYMPHOCYTE B



MORPHOLOGIE :

- taille : 7 -12 μ m
- Récepteur à l'antigène :BCR
- Marqueurs membranaires: CD19, CD20
- Numération : 10 -15% des lymphocytes sanguins
- Durée de vie: qq semaines



- Récepteur à l'antigène spécifique de chaque lymphocyte B
- Reconnaissance de l'antigène sous sa forme native

- **1 antigène = 1 récepteur B = 1 lymphocyte B**

LYMPHOCYTES B

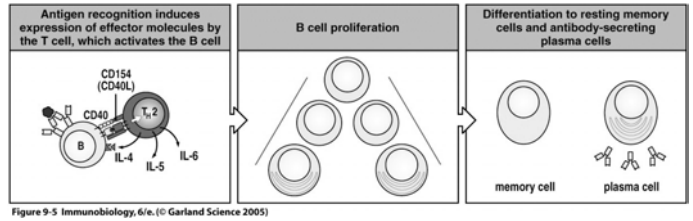
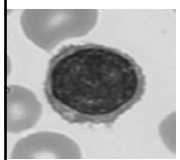


Figure 9-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

FONCTIONS IMMUNITAIRES :

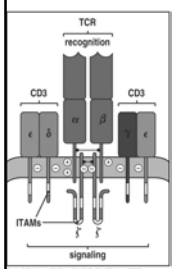
- reconnaissance de l'antigène
- Présentation
- Prolifération
- Différenciation en plasmocyte
- Production d'Immunoglobulines
- Mémoire immunitaire

LES CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE
LYMPHOCYTE T



MORPHOLOGIE :

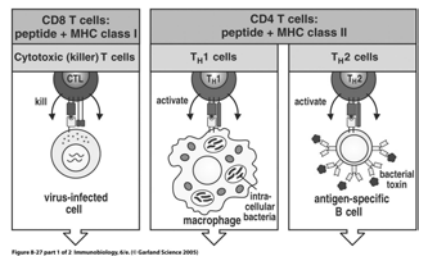
- taille : 7 -12 μ m
- Récepteur à l'antigène : TCR
- Marqueurs membranaires: CD3 CD4 ou CD3 CD8
- Numération : 80% des lymphocytes sanguins
- Durée de vie: qq semaines



- Récepteur à l'antigène spécifique de chaque lymphocyte T

- Reconnaissance de l'antigène sous sa forme protéique: nécessité pour les protéines antigéniques d'être découpées en peptides et d'être associées à de molécules du CMH

LYMPHOCYTES T



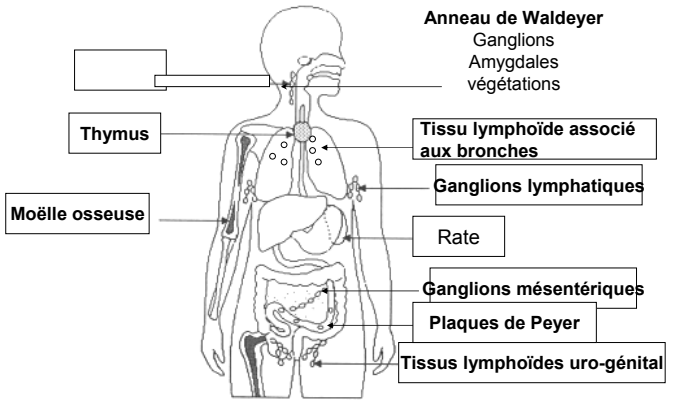
FONCTIONS IMMUNITAIRES :

Reconnaissance de l'antigène spécifique par le récepteur TCR

- Régulation de la réponse immunitaire
- Fonctions effectrices
- Mémoire immunitaire

ORGANES ET TISSUS LYMPHOIDES

Organes lymphoïdes primaires Organes lymphoïdes secondaires



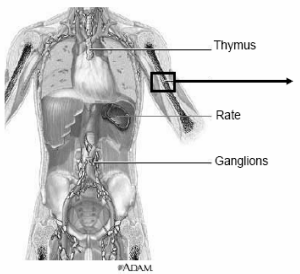
Michelle Rosenzwajg – DES Cambodge

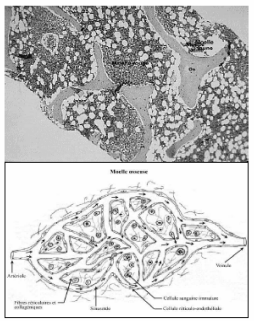
ORGANES ET TISSUS LYMPHOIDES

- **Organe souche**
  - Moelle Osseuse → Formation Cellules souches hématopoïétiques
- **Organes lymphoïdes primaires ou centraux** → Maturation et différenciation des précurseurs lymphoïdes T (thymus) et B (moelle)
  - Moelle Osseuse
  - Thymus
- **Organes et tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques** → Sièges des réactions immunitaires
- **Appareil circulatoire**
  - Sang
  - Système lymphatique → Voies de communication et de transport

Michelle Rosenzwajg – DES Cambodge 2009

MOELLE OSSEUSE

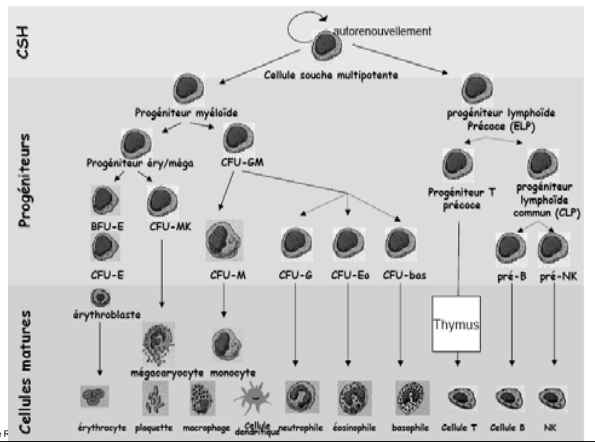




Organe souche et lympoïde primaire
- **Siège de l'Hématopoïèse: Cellules souches→Lignées hématopoïetiques**
- **Structure: stroma médulaire (fibre de réticuline) entre les lamelles osseuse**

Michelle Rosenzwajg – DES Cambodge 2009

ORIGINE DES CELLULES IMMUNITAIRES: L'HEMATOPOIESE



Michelle R

FONCTION DE LA MOELLE OSSEUSE

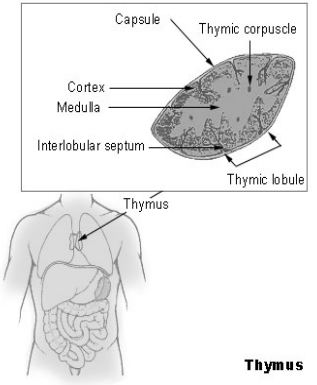
MO assure 3 fonctions:

•Maintien d 'un contingent de **cellules souches**

•**Maturation et différentiation** des prolymphocytes B en lymphocytes B matures aptes à coloniser les organes lymphoïdes secondaires

•L '**hébergement des B activés** par l 'antigène en provenance des organes secondaires et qui se transforment en plasmocytes sécréteurs d 'anticorps

THYMUS



Thymus

ANATOMIE
- Situé dans le médiastin
- Constitué de 2 lobes divisés en lobules (unité structurale)

FONCTION:
Maturation et différenciation des précurseurs lymphocytes T

THYMUS

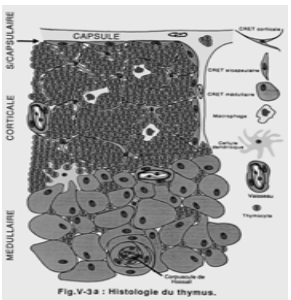


Fig.V-3a : Histologie du thymus.

CHAQUE LOBULE
- Zone corticale périphérique: Thymocytes corticaux
  - Cortex sous capsulaire: thymocytes se divisent activement
  - Cortex profond: différenciation et siège de la sélection positive
- Zone médulaire:
  - Thymocytes médullaires subissent la sélection négative
  - Corpuscule de Hassal: cellules épitheliales en bulbe d'oignon

ROLE DU THYMUS

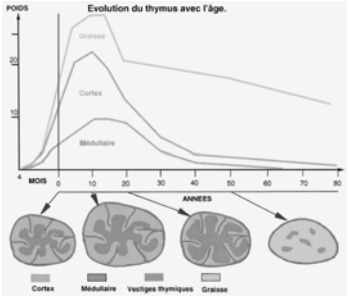
•**Multiplication intense** (plusieurs millions de cellules produites par jour): les précurseurs issus de la MO entrent par voie sanguine et se multiplient au niveau du cortex superficiel. (cellules doubles négatives).

•**Maturation, différentiation**: les lymphocytes T acquièrent progressivement:
le récepteur à l 'antigène TcR (réarrangement des gènes du TcR)
les marqueurs de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8)
(cellules doubles positives au niveau du cortex profond)

•**La double sélection des lymphocytes T**: Permet la tolérance au soi

Positive	**Négative**
survie des thymocytes qui reconnaissent le CMH	destruction des thymocytes qui reconnaissent trop fortement le soi

Evolution du Thymus avec l'âge

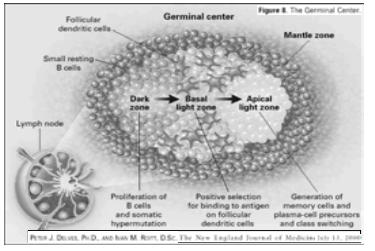


PATHOLOGIE: Syndrome de Di George= Agénésie thymique congénitale
Déficit immunitaire sévère
Lymphopénie périphérique sanguine
Absence d'Immunité cellulaire
Anomalies de l'Immunité humorale

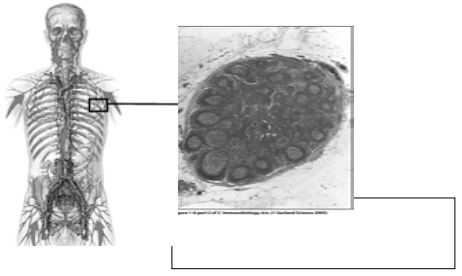
ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

STRUCTURE COMMUNE:

- **Follicules ou nodules lymphoïdes (amas arrondis riches en lymphocytes B)**
  - **Follicules primaires au repos**
  - **Follicules secondaires= Centres germinatifs**
    - Apparaissent après stimulation antigénique
    - Centre germinatif

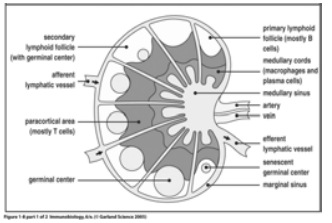


GANGLIONS LYMPHATIQUES



ANATOMIE:
Nodule dispersé le long des voies lymphatiques
Entouré d'une capsule fibreuse
Parenchyme: tissus conjonctif réticulé infiltré de lymphocytes

GANGLIONS LYMPHATIQUES

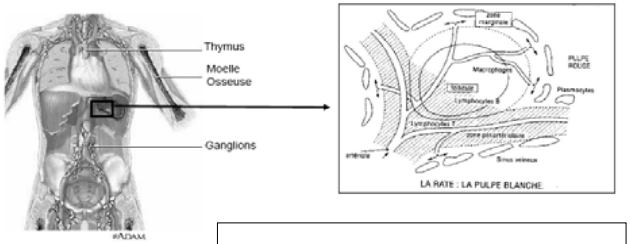


3 Zones de rôle fonctionnel différent
1-Cortex: follicules primaires et secondaires (riche en lymphocytes B)
2-Paracortex: zone Thymo-dépendante (lympho T, macrophages, cellules dendritiques
3- Médullaire: zone centrale (riche en plasmocytes et macrophages)

FONCTIONS IMMUNITAIRES

- Drainage des voies lymphatiques
- Rencontre entre CPA-Ag, lymphocytes B et T
- Réaction immune adaptative

RATE



- **ANATOMIE**
- située dans l'hypochondre gauche
- forme ovale, organe lymphoïde le plus volumineux (≈ 12 cm de L)
- branchée sur la circulation sanguine :
  - rôle +++ épuration du sang (100 à 200 ml/mn) : capture des Ag injectés dans la circulation sanguine capte particules et cellules sanguines altérées
  - organe PHAGOCYTAIRE principal : macrophages +++
- pas de drainage par une circulation lymphatique
- L'organisation des cellules lymphoïdes se fait autour de l'arbre vasculaire

STRUCTURE DE LA RATE

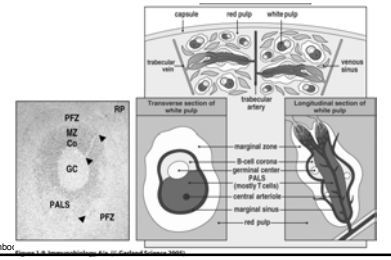
Deux type de tissus

- la pulpe rouge : occupe le plus grand espace, réseau de sinus veineux et de cordons cellulaires (cordons de Billroth) ≈ FILTRE A ANTIGENES destruction des hématies

- -a pulpe blanche : tissus lymphoïdes sous forme de manchons autour des rameaux artériels, entourés de la zone marginale

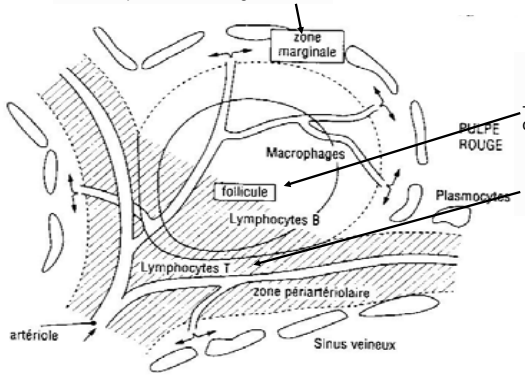
≈ LIEU DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

- Manchon péri-artériel de lymphocytes T
- Follicule lymphoïdes B primaires ou secondaires= corpuscule de Malpighi



STRUCTURE DE LA RATE: Pulpe blanche

Zone marginale: Région d 'échange captation de l 'antigène

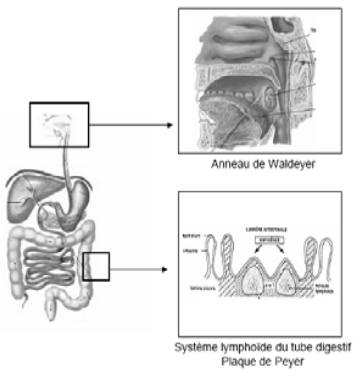


Pulpe blanche

- follicule lymphoïde ou corpuscule de malpighi (LB)
- manchon périartériel (LT)

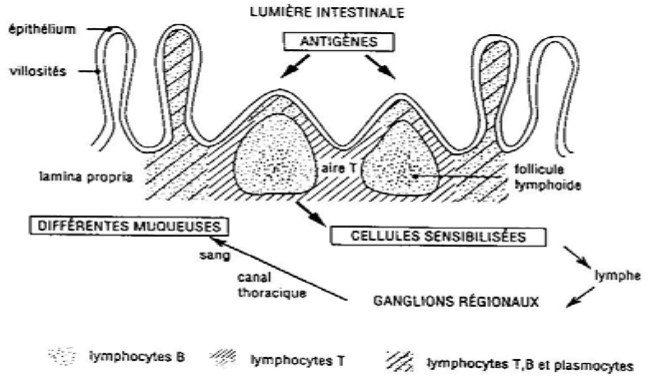
LA RATE : LA PULPE BLANCHE.

ORGANES LYMPHOIDES ASSOCIES AUX MUQUEUSES (MALT)



- Assure la protection de plus de 400 m2 de muqueuses
  - Aérienne et respiratoire (BALT)
  - Digestive (GALT)
  - Urogénitale
  - Oculaire
- Comporte du tissus lymphoïde diffus et des structures individualisées (plaque de Peyer, appendice, amygdales, anneau de Waldeyer)
- Protection locale des muqueuses (adaptation à l'environnement)
- Réponse humorale prépondérante (IgA sécrétoire+++)

Système lymphoïde du tube digestif
GALT: Plaques de Peyer



Répartition tissulaire des populations lymphocytaires

	Lymphocytes T	Lymphocytes B	Lymphocytes NK
Sang périphérique	70-80 %	10-15 %	10-15 %
Moelle osseuse	5-10 %	80-90 %	5-10 %
Thymus	99 %	<1 %	<1%
Ganglions	70-80 %	20-30 %	<1 %
Rate	30-40 %	50-60 %	1-5 %

Circulation des Lymphocytes

ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES
Moelle Osseuse / Thymus
PRODUCTION

Cellules naïves → **sang**

Via veinules post capillaires

ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES
Ganglions, rate, tissus lymphoïde associé aux muqueuses
ACTIVATION, DIFERENCIATION

Cellules mémoires > naïves → **Lymphe**

ORGANES LYMPHOIDES TERTIAIRES
Lieu de l'aggression
FONCTIONS EFFECTRICES

LES MOLECULES DE L'IMMUNITE

- **Quelques définitions:**
  - **Antigène, immunogène…**
  - **Récepteur à l'Antigène**
  - **Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité**
  - **Les cytokines et chimiokines**
  - **Les CD**

LES MOLECULES DE L'IMMUNITE: DEFINITIONS

- **Antigène:** molécule reconnue de manière spécifique par un récepteur clonal du système immunitaire
  - Anticorps et BCR pour antigènes B
  - TCR pour les antigènes T
- **Immunogène:** antigène capable de déclencher une réponse immune spécifique
- **Adjuvant:** substance qui augmente l'immunigénicité d'un antigène
- **Les récepteurs pour l'antigène**
  - BCR pour les lymphocytes B
  - TCR pour les lymphocytes T
- **Le système du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH):** code de lecture l'immunité adaptative

LES MOLECULES DE L'IMMUNITE: DEFINITIONS

- **Les cytokines** sont des médiateurs des communications inter-cellulaires,
  - Elles sont principalement synthétisées en réponse à une activation cellulaire et agissent sur des récepteurs cellulaires
  - Leurs actions peuvent être autocrines, paracrines, endocrines
- **Les interleukines** sont plutôt secrétées par les lymphocytes et les monocytes.
  - Elles jouent un rôle important dans l'orientation de la réponse immune.
- **Les chimiokines** ont une activité chimiotactiques et permettent le recrutement de cellules spécifiques.
  - Elles jouent un rôle important lors de la réponse inflammatoire

LES MOLECULES DE L'IMMUNITE: DEFINITIONS

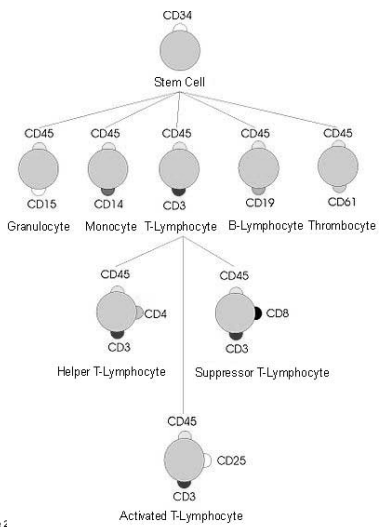
Nomenclature: CD = cluster de différenciation
Un CD définie une molécule qui sera reconnue par des anticorps monoclonaux. Les CD permettent de distinguer des lignées, des stades de différenciation, une spécialisation fonctionnelle ….

Marqueurs de lignées: (parfois aussi retrouvées sur sous population d'autres lignées)

Lignée T :CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8
Lignée B : CD19, CD20, CD22, CD24
Lignée NK: CD16, CD56
Lignée myéloïde: CD13, CD33, CD117
Lignée granuleuses: CD15, CD16, CD66
Lignée monocytaire: CD11c, CD14, CD36CD68
Lignée érythrocytaire: (CD235, CD71, CD36)
Lignée plaquettaire: CD41, CD42, CD61

Stades de différenciation:
LT naïfs: CD45RA, CD62L
LT mémoires: CD45RO
Cellules immatures: CD34
Plasmocytres: CD38, CD138

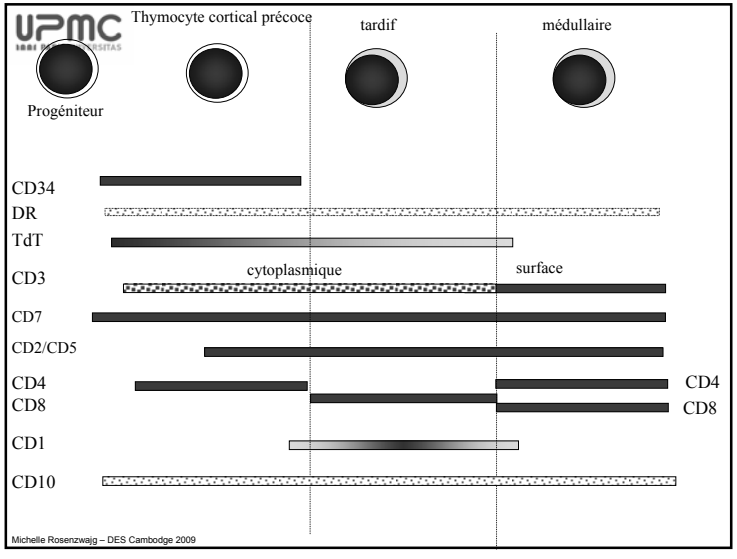
Molécules d'adhésion: CD11b, CD11c, CD54, CD58
Molécules de costimulation: CD40, CD80, CD86
Marqueurs d'activation: CD25, CD69, CD71, HLA-DR



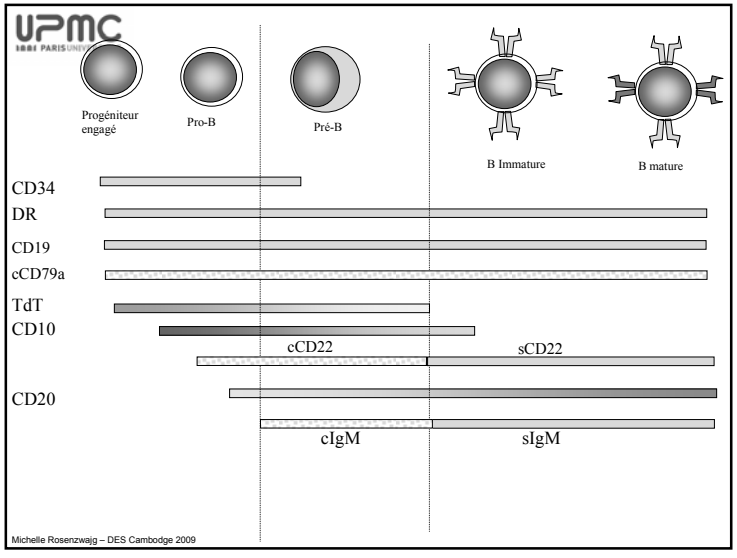
Marqueurs des cellules T

TCR	**récepteur à l'antigène**
CD2, CD5, CD7	**marqueurs de lignée T**
CD3	**transduction du signal**
CD4	**liaison MHC Cl II**
CD8	**liaison MHC Cl I**
CD28	**co-activation / B7**
CD40L	**co-activation / CD40**
IL2R	**récepteur à l'IL2**
LFA1	**molécules d'adhésion**
CD45 RA / RO	**marqueur de différenciation**

Michelle Rosenzwajg – DES Cambodge 2009



Marqueurs des cellules B

BCR	**récepteur à l'antigène**
CD19, CD20	**marqueurs de lignée B**
Igα (CD79a)/ Igβ (CD79b)	**transduction du signal**
CD21	**Récepteur c3d/EBV, transduction**
CD22, CD72	**molécules d'adhésion**
CD40	**co-activation / CD40L**
CD80/86	**co-activation / CD28**

Michelle Rosenzwajg – DES Cambodge 2009