

DES de Biologie Médicale Enseignement d'Immunologie



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

Phnom Penh
Septembre 2009

- **INTRODUCTION**
- **LES CELLULES DE L'IMMUNITE**
 - **CELLULES DE L'IMMUNITE INNEE**
 - Phagocytes: Macrophages, Polynucléaires Neutrophiles,
 - Polynucléaires 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**

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

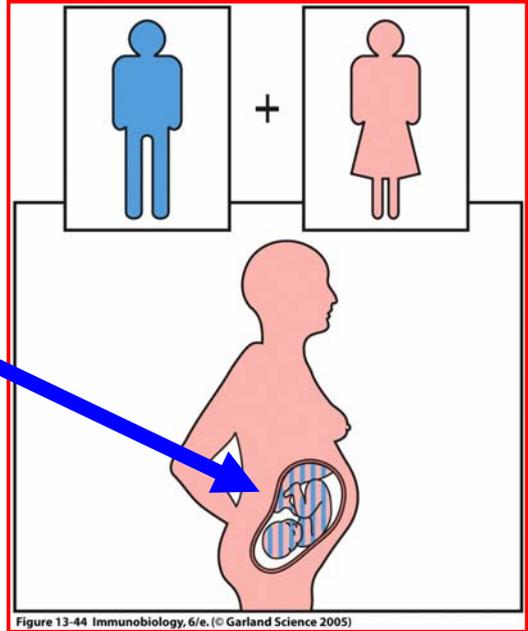
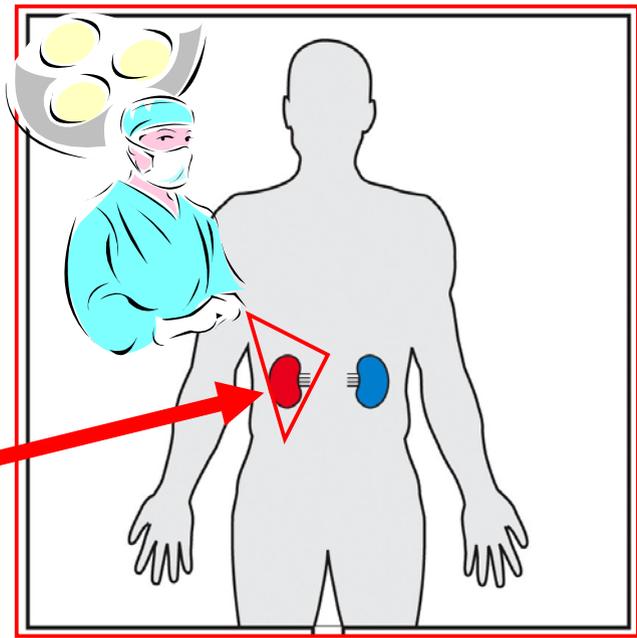
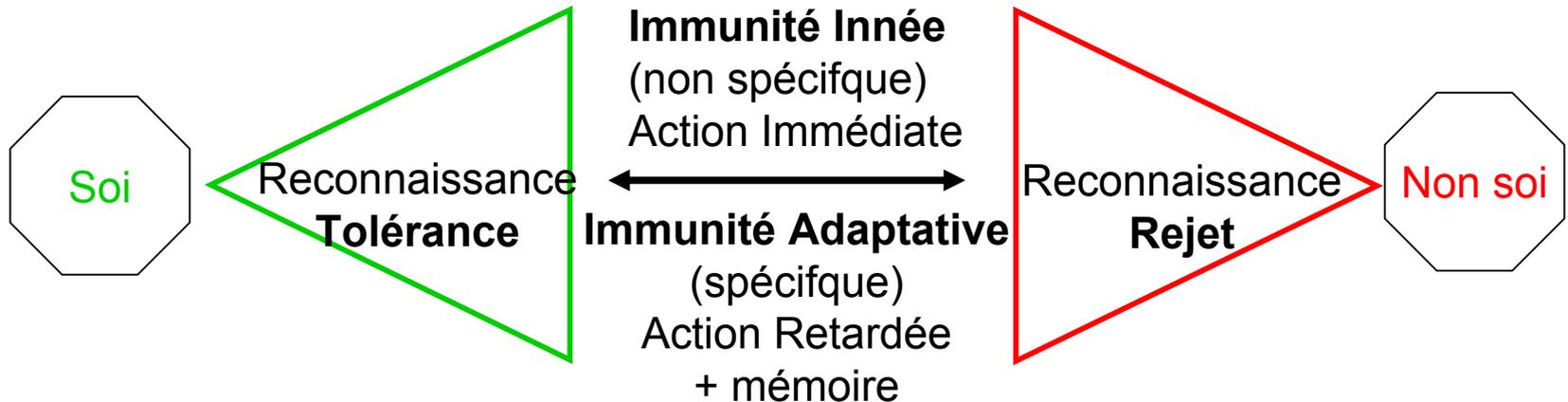


Figure 13-44 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

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

- <u>immunité innée/naturelle</u> :	de contact	phagocytes cellules présentatrices d'Ag cellules NK
	à distance	protéines de phase aigüe lectines complément
- <u>immunité adaptative</u> :	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

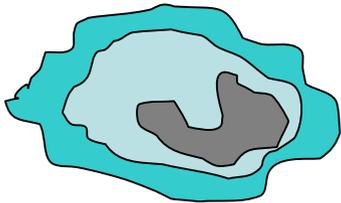
lymphocytes T amplificateurs (CD4+)

code : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

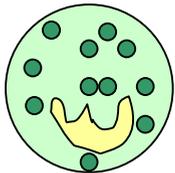
- **INTRODUCTION**
- **LES CELLULES DE L'IMMUNITE**
 - **CELLULES DE L'IMMUNITE INNEE**
 - Phagocytes: Macrophages, Polynucléaires Neutrophiles,
 - Polynucléaires Basophiles, mastocytes
 - Cellules NK
 - Cellules dendritiques
 - **CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE**
 - Lymphocytes B Lymphocytes T
- **LES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

IMMUNITE INNEE: ACTION IMMEDIATE

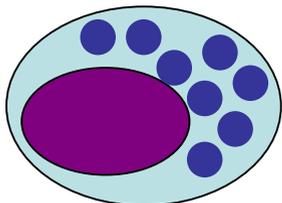
➤ Monocytes/macrophages



➤ Polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles

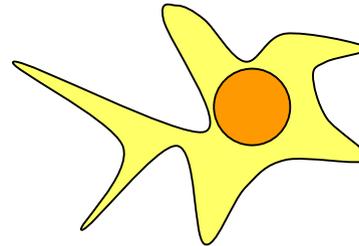


➤ Lymphocytes NK

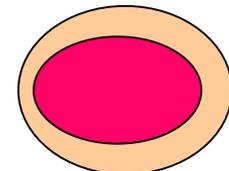


IMMUNITE ADAPTATIVE: ACTION RETARDEE, MEMOIRE

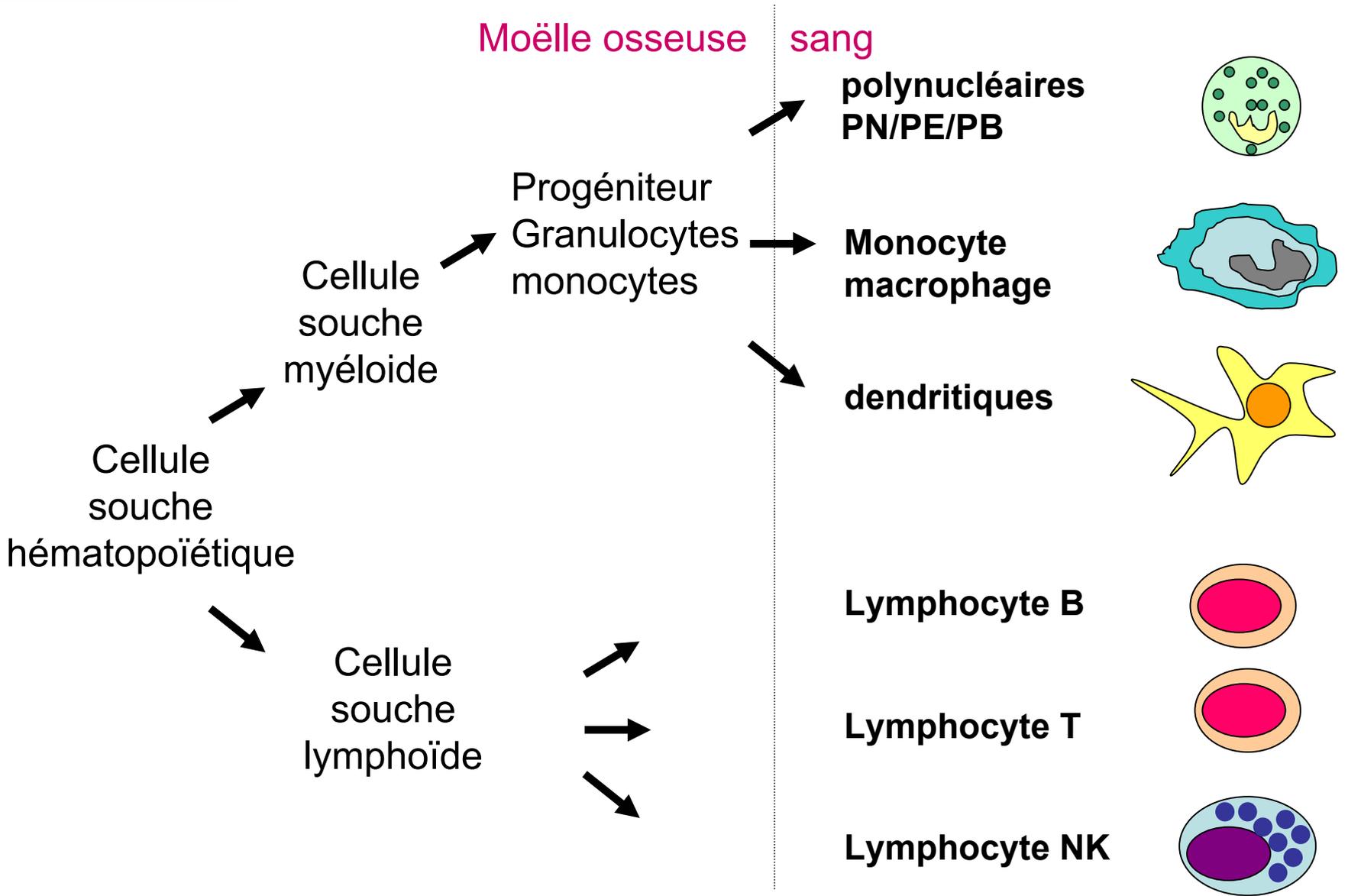
➤ Cellules présentatrices d'antigène - cellules dendritiques



➤ Lymphocytes T et B



CELLULES IMMUNOCOMPETENTES



Les 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**

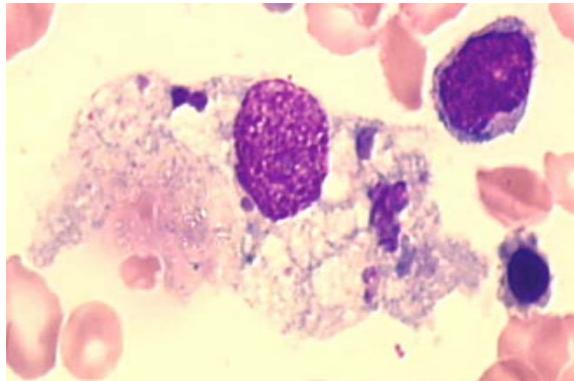
Monocyte



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

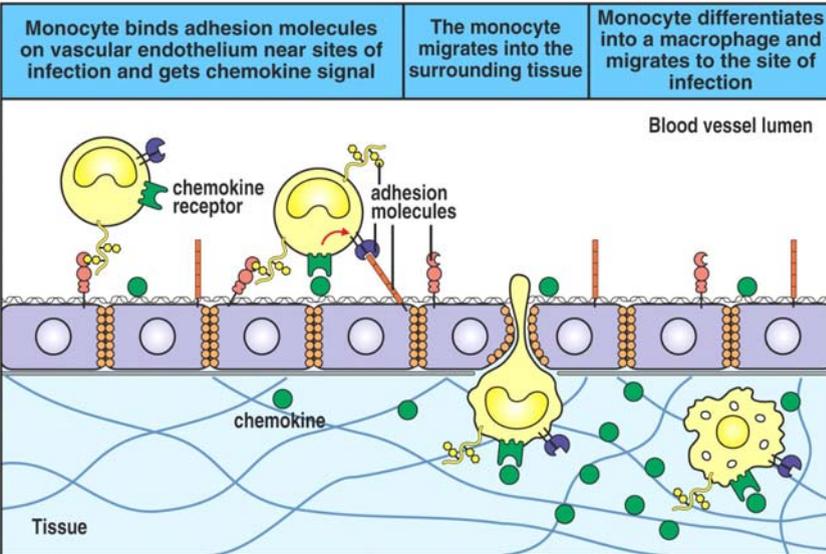


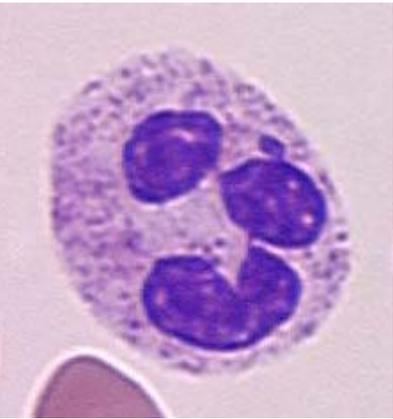
Figure 2-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

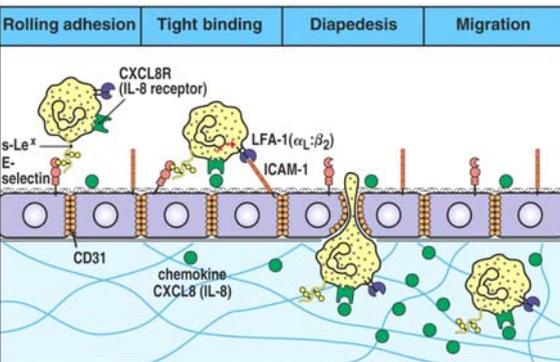
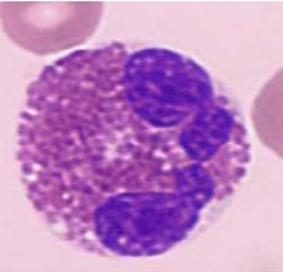


Figure 2-44 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

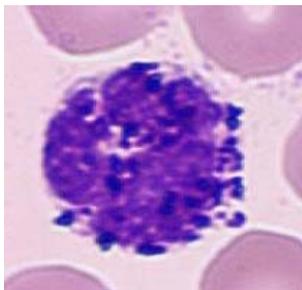
P. Eosinophile



MORPHOLOGIE ET FONCTIONS:

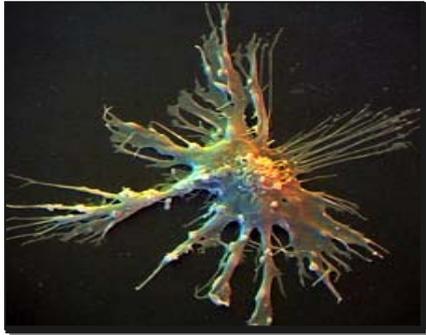
- **taille : 12-17 μ m**
- **Noyau : bilobé**
- **Cytoplasme : grosses granulations orangées (lysosomes)**
- **Numération (chez l'adulte) : < 500 / mm³**
- **Durée de vie: séjour de qq heures dans le sang puis passage dans les tissus.**
- **Fonctions : mobilité, phagocytose, cytotoxicité (++)parasites)**

P. Basophile



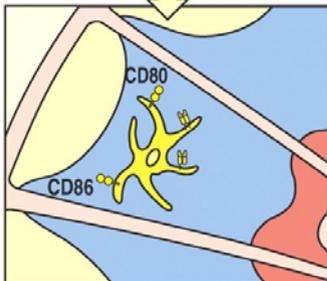
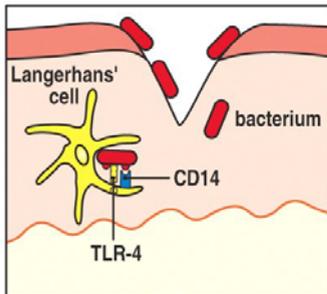
- **taille : 12-14 μ m**
- **Noyau : central, irrégulier, 2-3 lobes**
- **Cytoplasme : grosses granulations basophiles bleu-noir**
- **Numération (chez l'adulte) : 10 à 100 / mm³**
- **Durée de vie: séjour de qq heures dans le sang puis passage dans les tissus.**
- **Fonctions : mobilité, phagocytose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

MASTOCYTES \pm comme P Basophile mais dans les tissus



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



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 :

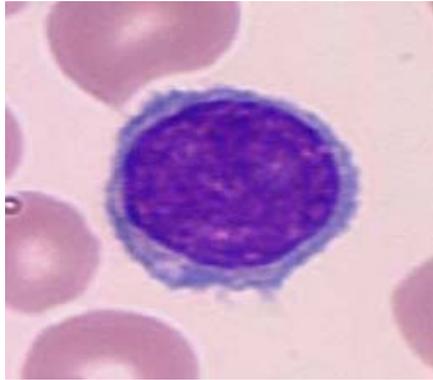
- Cytotoxicité: lyse des cellules cibles (cellules infectées par des virus, cellules tumorales)
 - Dépendante des Ac(ADCC)
 - Lyse cellulaire
- Production de cytokines

LES CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE

LES LYMPHOCYTES B

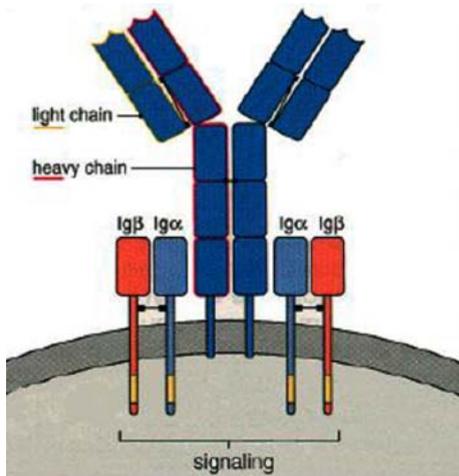
LES CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE

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**

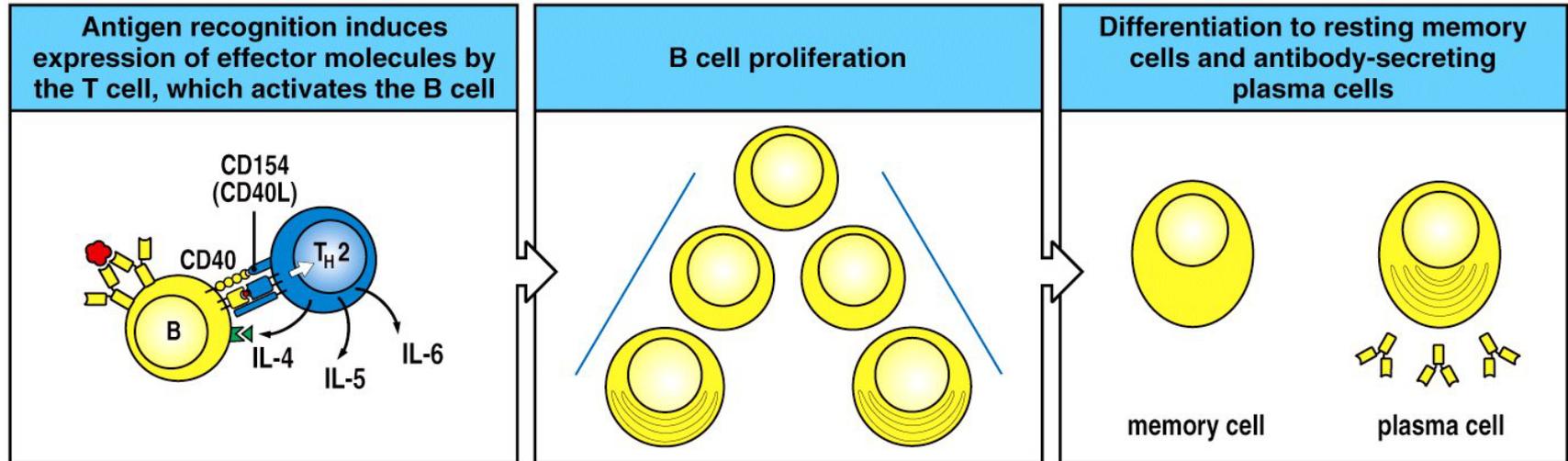


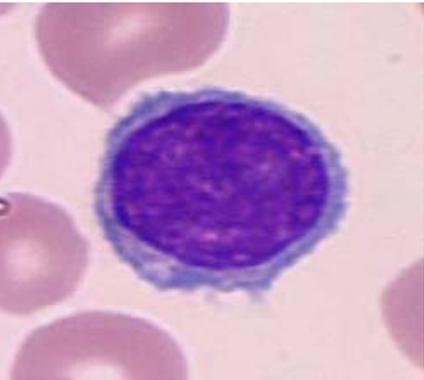
Figure 9-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

FONCTIONS IMMUNITAIRES :

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

LES CELLULES DE L'IMMUNITÉ 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

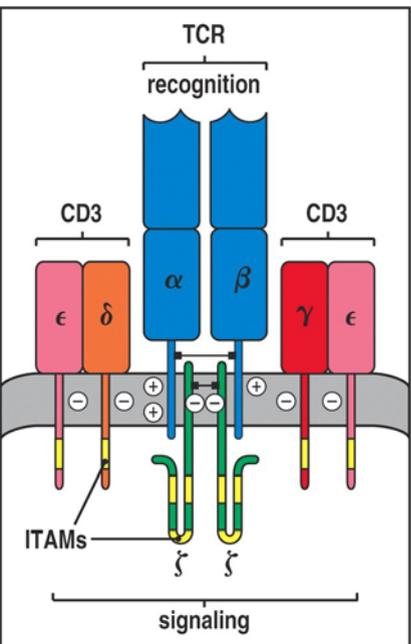


Figure 6-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- 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

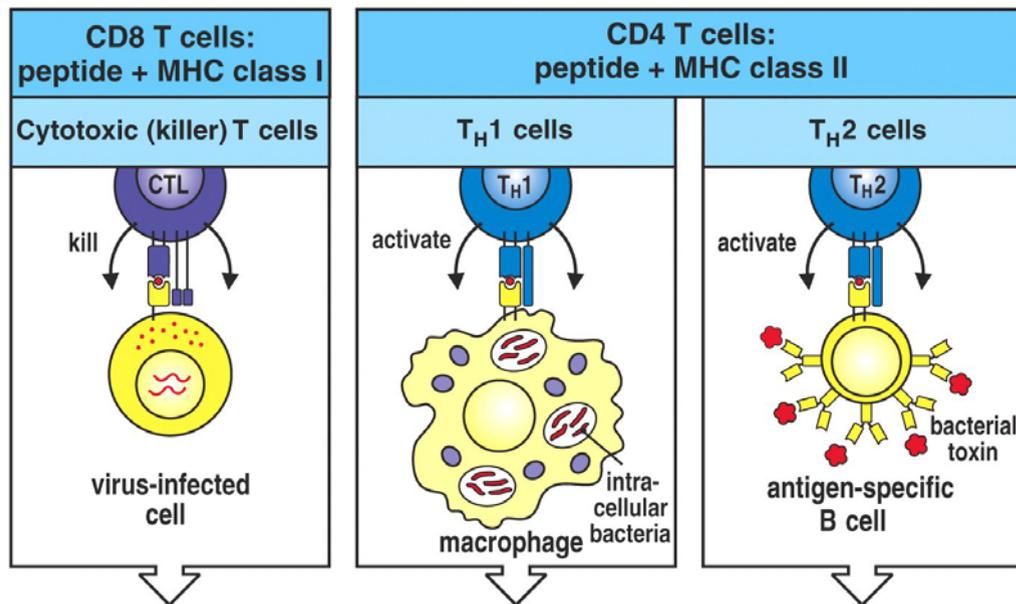


Figure 8-27 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

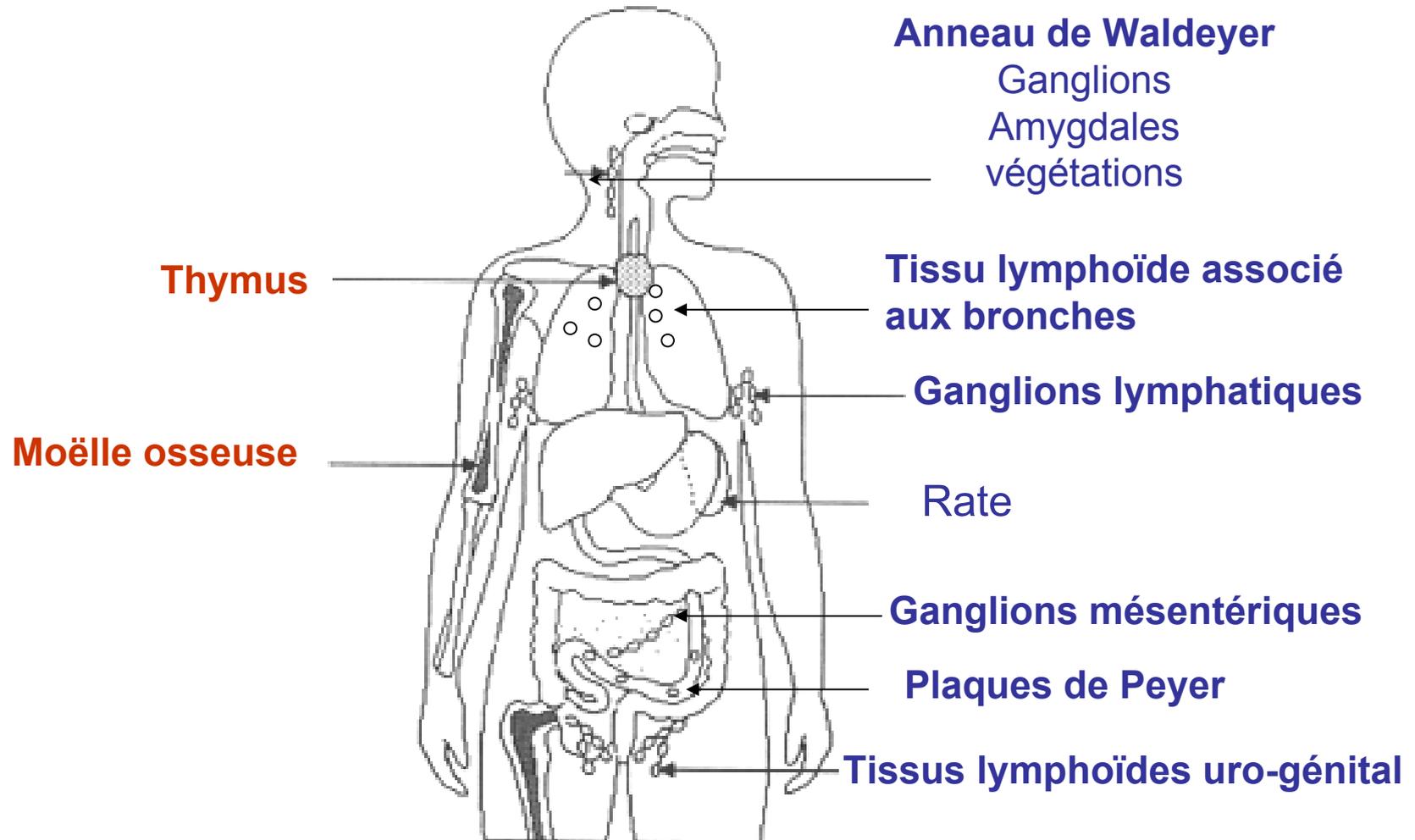
FONCTIONS IMMUNITAIRES :

Reconnaissance de l'antigène spécifique par le récepteur TCR

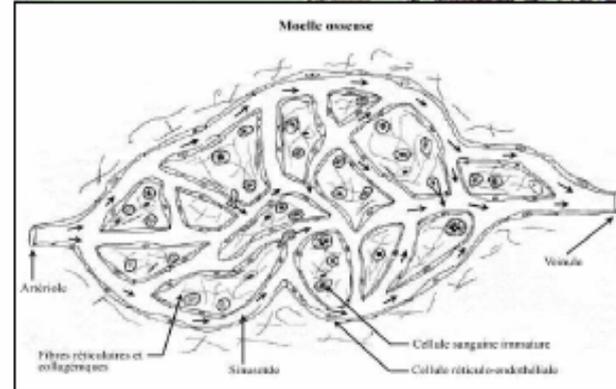
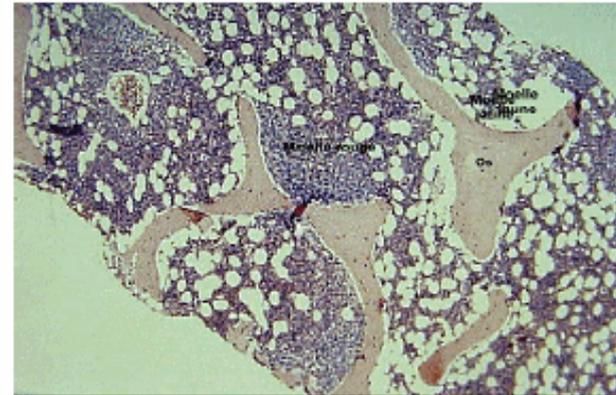
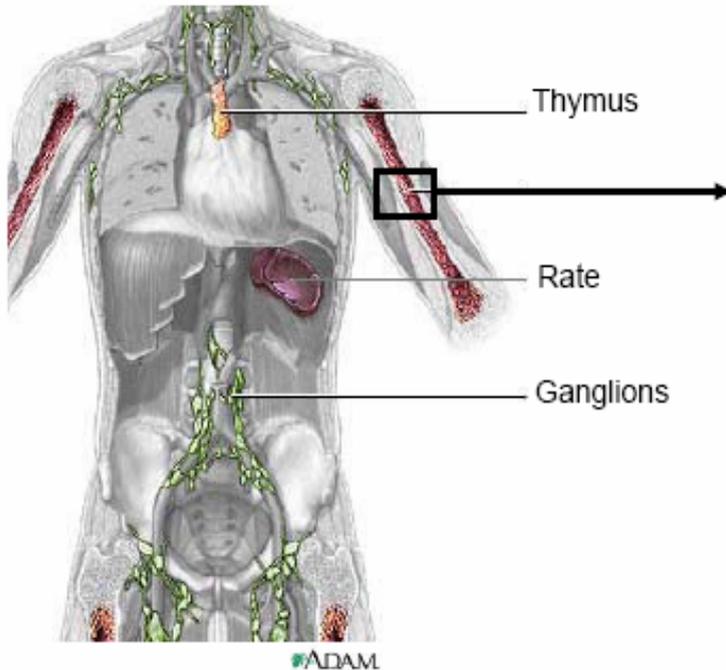
- Régulation de la réponse immunitaire
- Fonctions effectrices
- Mémoire immunitaire

Organes lymphoïdes primaires

Organes lymphoïdes secondaires



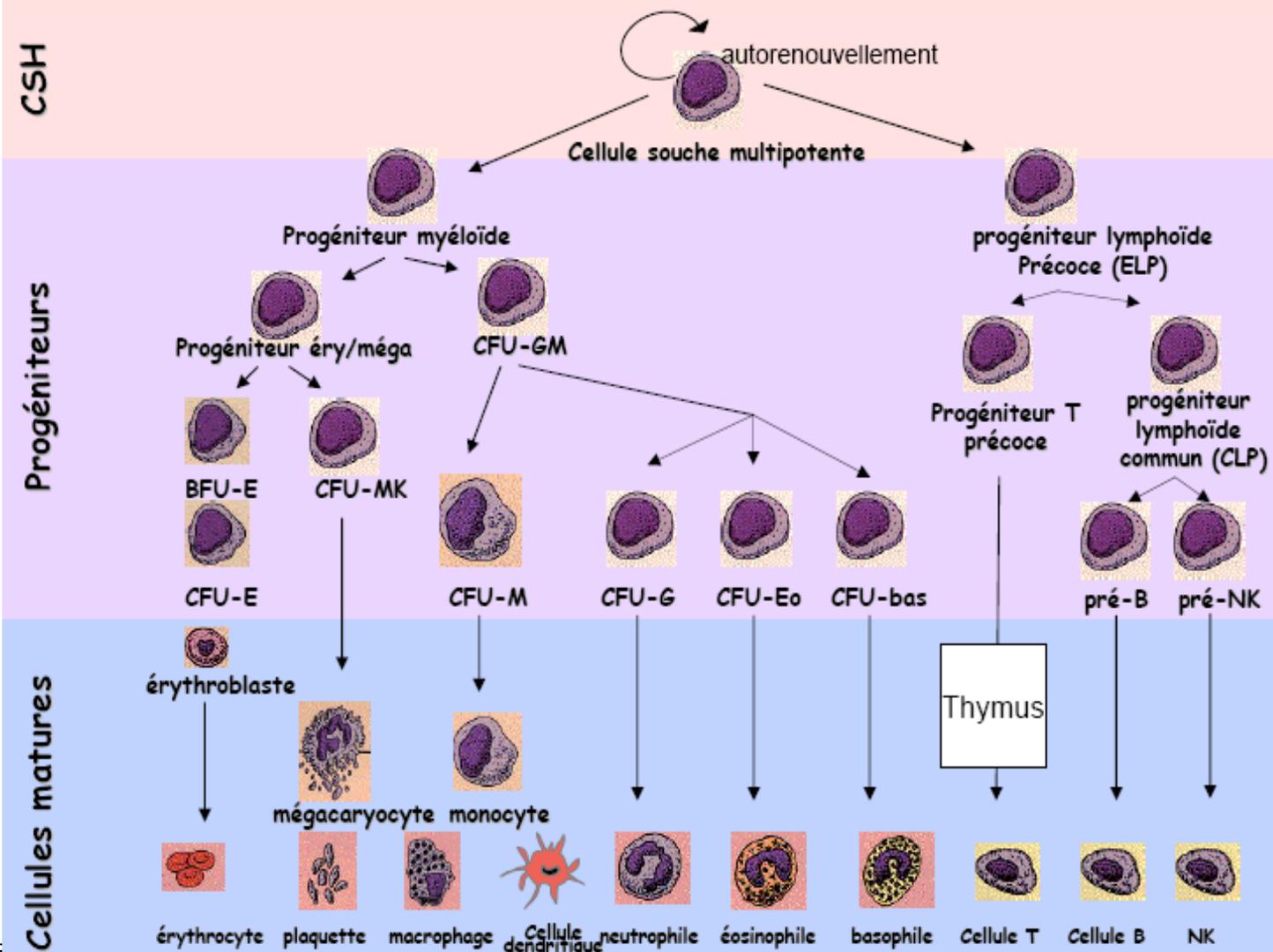
- **Organe souche**
 - Moelle Osseuse
 - **Organes lymphoïdes primaires ou centraux**
 - Moelle Osseuse
 - Thymus
 - **Organes et tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques**
 - **Appareil circulatoire**
 - Sang
 - Système lymphatique
- ➔ Formation Cellules souches hématopoïétiques
 - ➔ Maturation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



Organe souche et lymphoïde primaire

- **Siège de l'Hématopoïèse: Cellules souches → Lignées hématopoïétiques**
- **Structure: stroma médullaire (fibre de réticuline) entre les lamelles osseuse**

ORIGINE DES CELLULES IMMUNITAIRES: L'HEMATOPOIESE

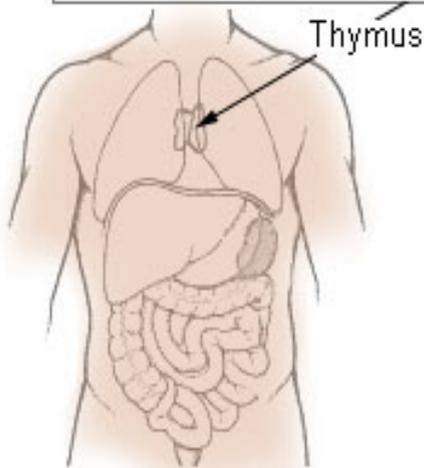
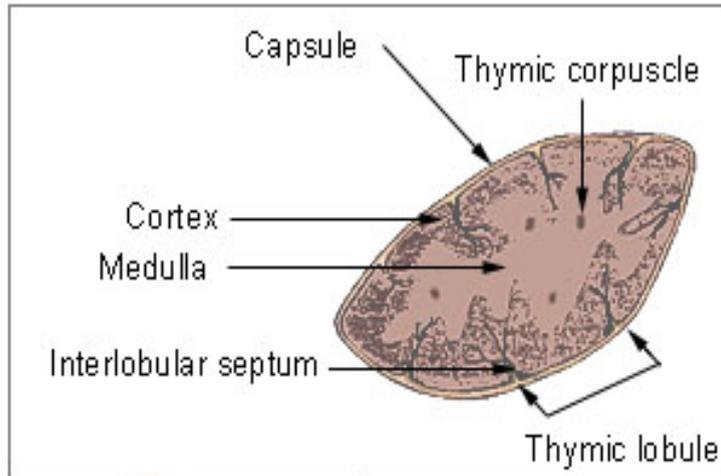


PROLIFERATION

MATURATION DIFFERENCIATION

MO assure 3 fonctions:

- Maintien d'un contingent de **cellules souches**
- **Maturation et différenciation** 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



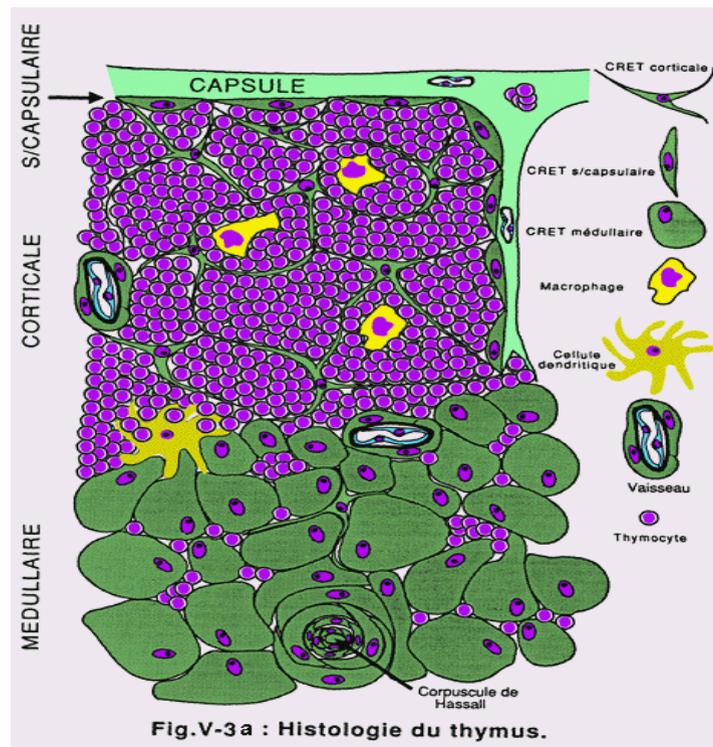
Thymus

ANATOMIE

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

FONCTION:

Maturation et différenciation des précurseurs lymphocytes T



CHAQUE LOBULE

➤ Zone corticale périphérique: Thymocytes corticaux

Cortex sous capsulaire: thymocytes se divisent activement

Cortex profond: différenciation et siège de la sélection positive

➤ Zone médullaire:

Thymocytes médullaires subissent la sélection négative

Corpuscule de Hassal: cellules épithéliales en bulbe d'oignon

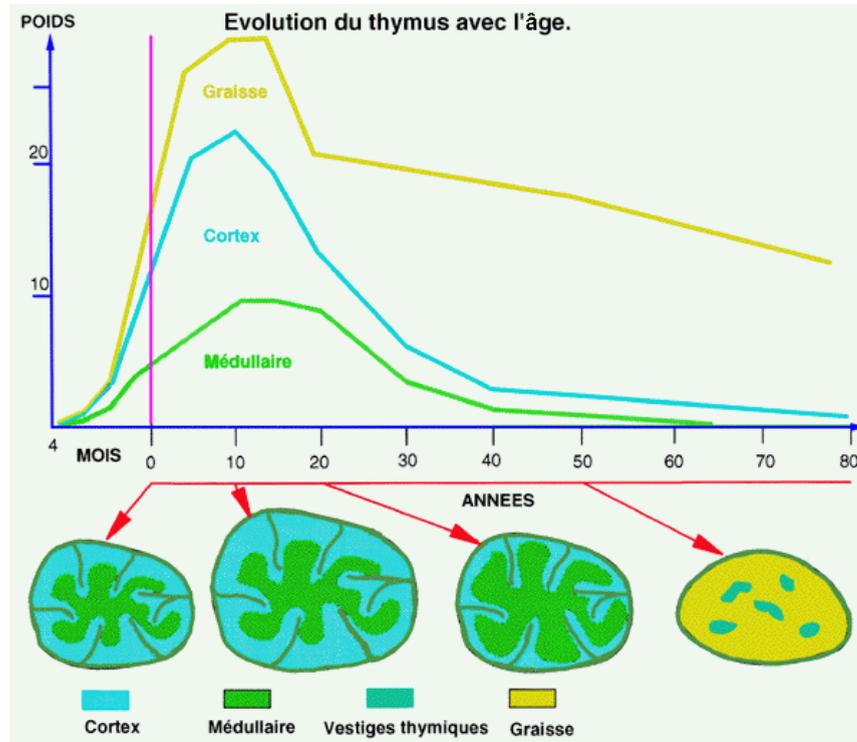
- **Multiplication intense** (plusieurs millions de cellules produites par jour): les précurseurs issus de la MO entrent par voie sanguine et se multiplient au niveau du **cortex superficiel**. (cellules doubles négatives).
- **Maturation, différenciation**: les lymphocytes T acquièrent progressivement: 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

survie des thymocytes
qui reconnaissent le CMH

Négative

destruction des thymocytes qui
reconnaissent trop fortement le soi

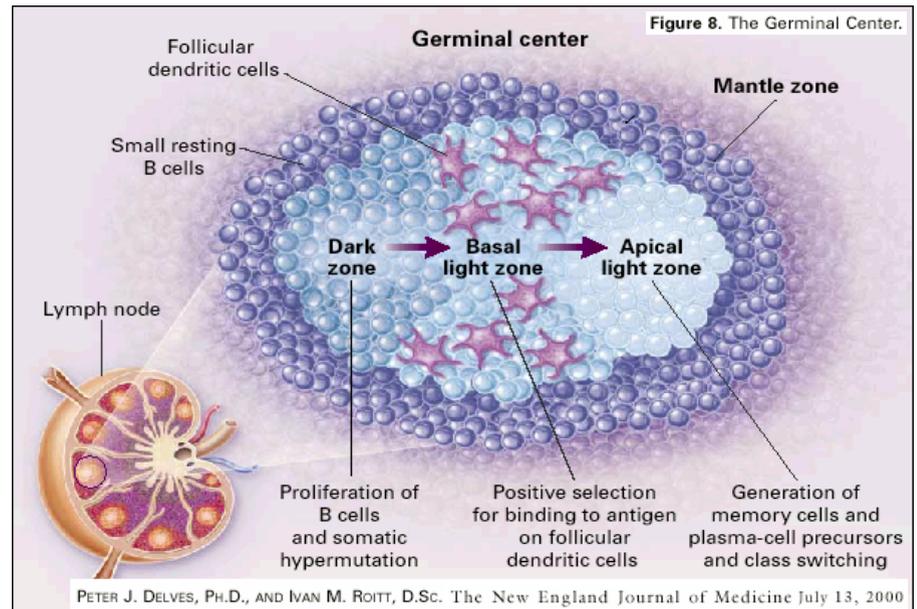


PATHOLOGIE: Syndrome de Di George = Agénésie thymique congénitale
 Déficit immunitaire sévère
 Lymphopénie périphérique sanguine
 Absence d'Immunité cellulaire
 Anomalies de l'Immunité humorale

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

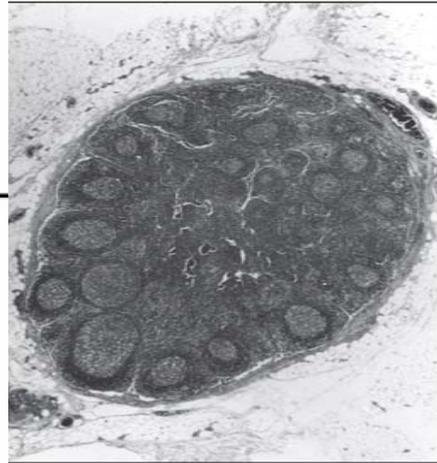
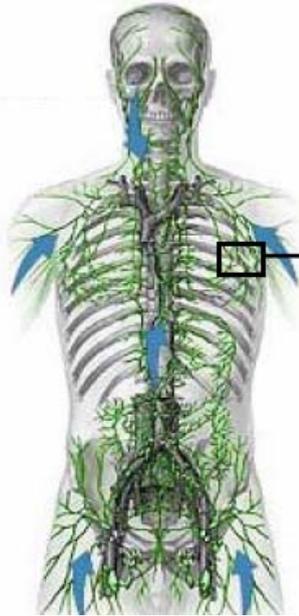


Figure 1-8 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ANATOMIE:

Nodule dispersé le long des voies lymphatiques

Entouré d'une capsule fibreuse

Parenchyme: tissu conjonctif réticulé infiltré de lymphocytes

GANGLIONS LYMPHATIQUES

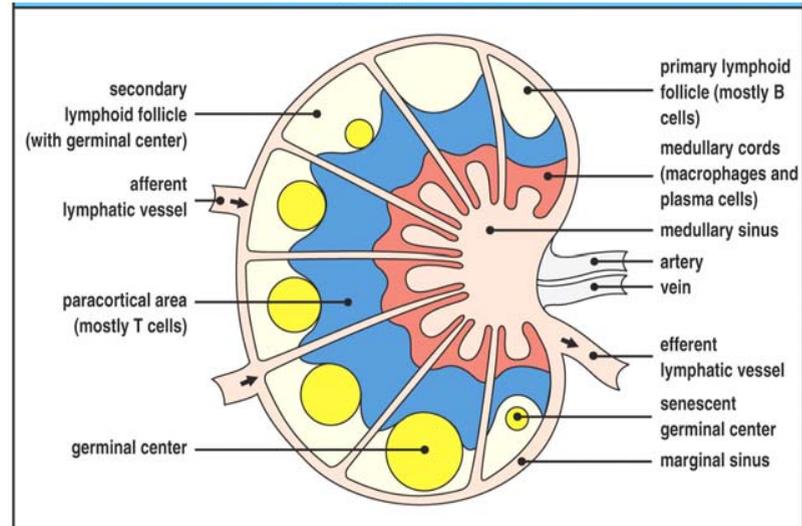


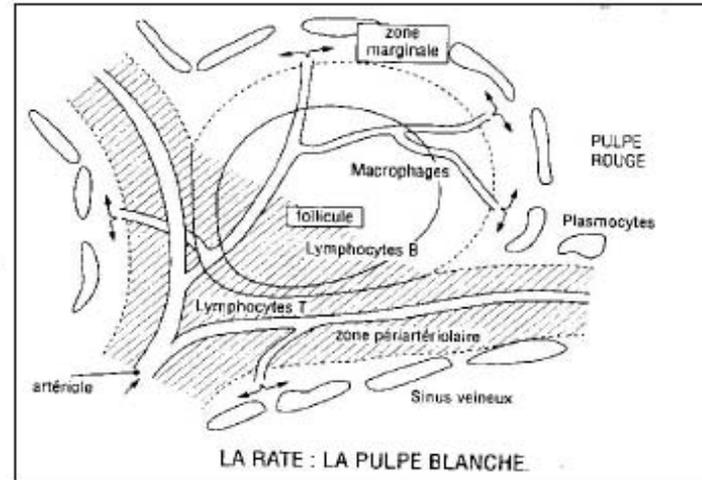
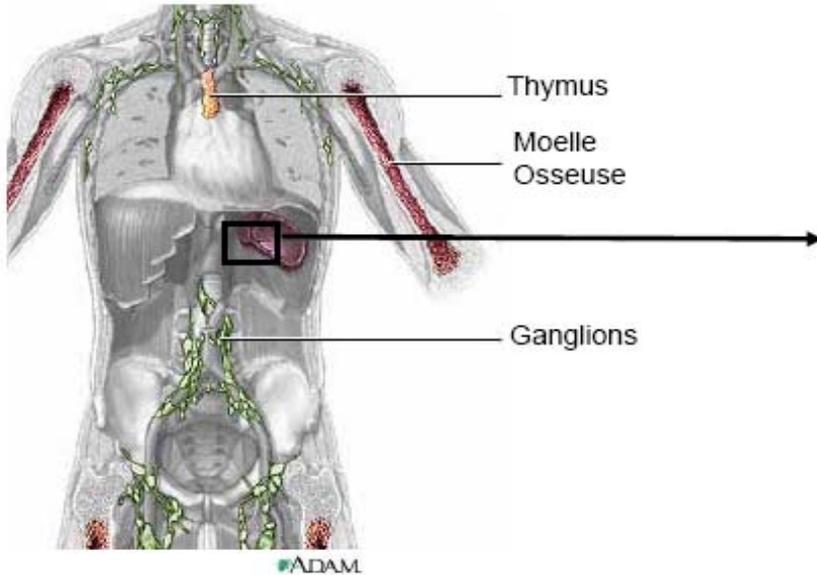
Figure 1-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

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



- **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

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 REPOSE IMMUNITAIRE**

➤ Manchon péri-artériel de lymphocytes T

➤ Follicule lymphoïdes B primaires ou secondaires = corpuscule de Malpighi

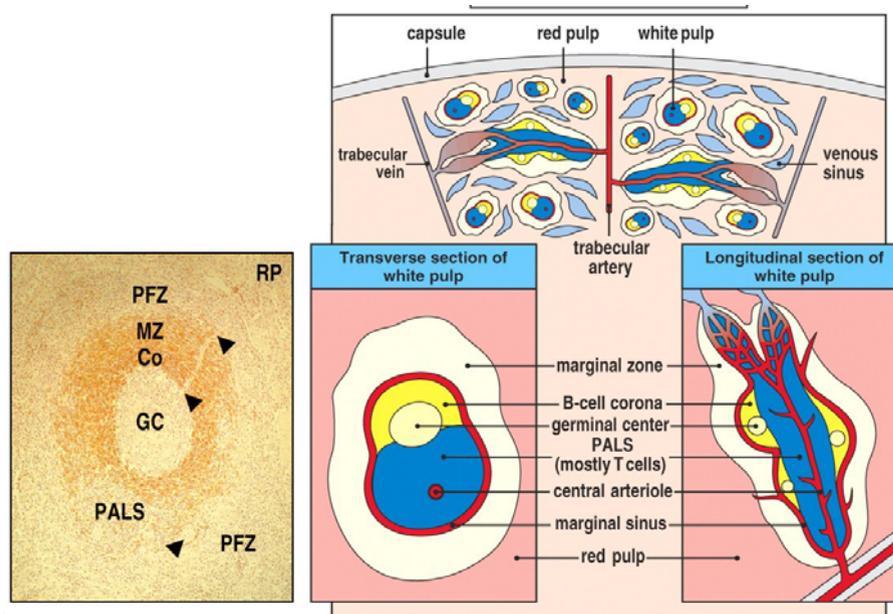
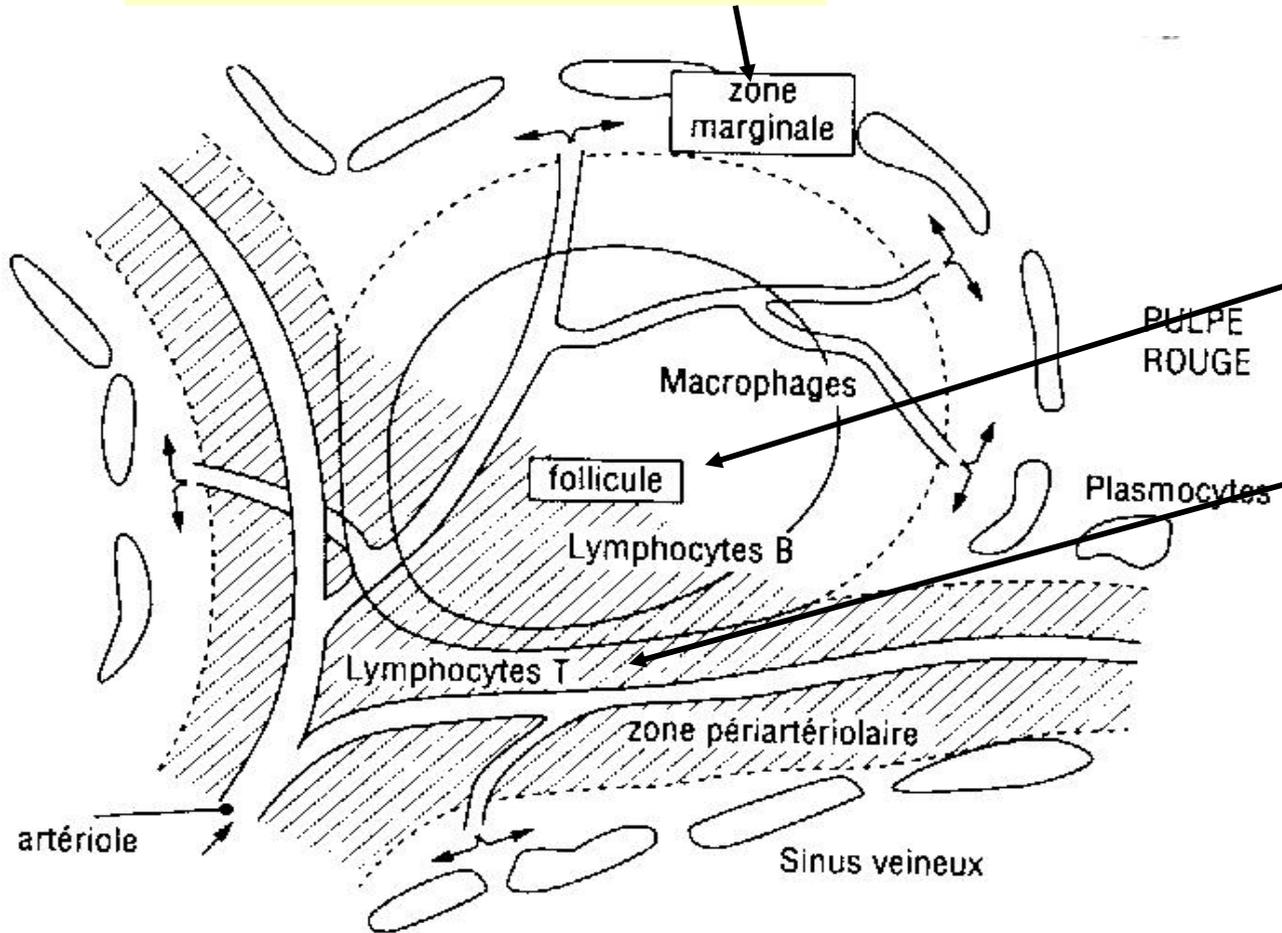


Figure 1-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

STRUCTURE DE LA RATE: Pulpe blanche

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

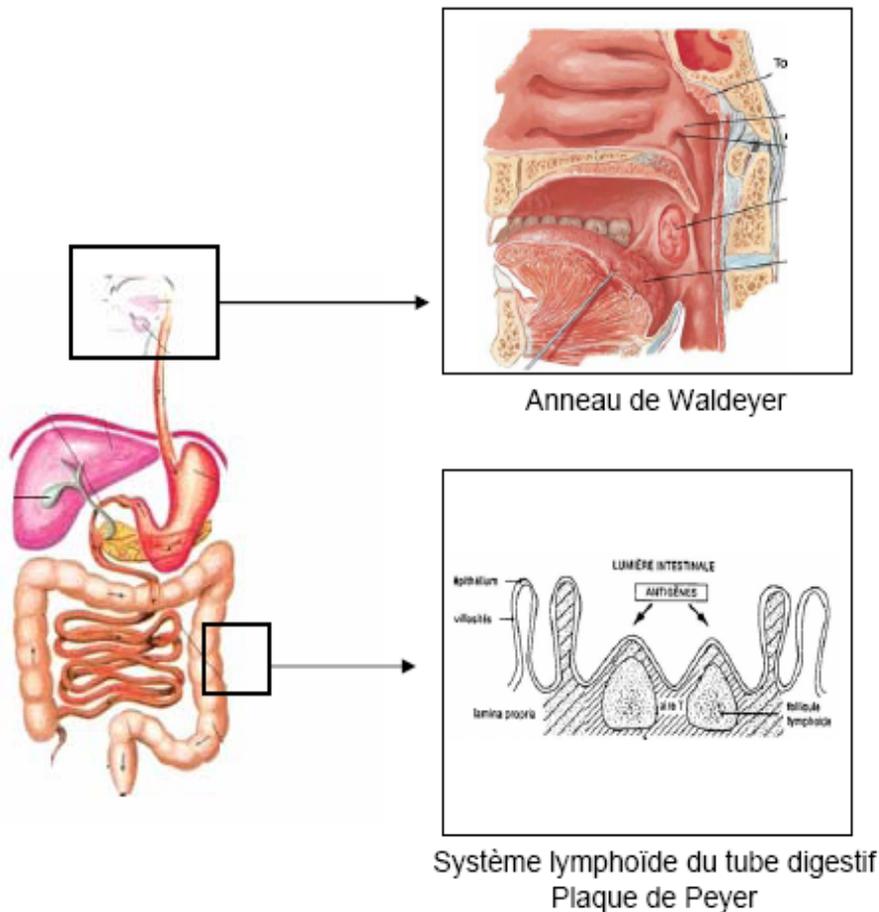


Pulpe blanche

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

LA RATE : LA PULPE BLANCHE.

ORGANES LYMPHOIDES ASSOCIES AUX MUQUEUSES (MALT)



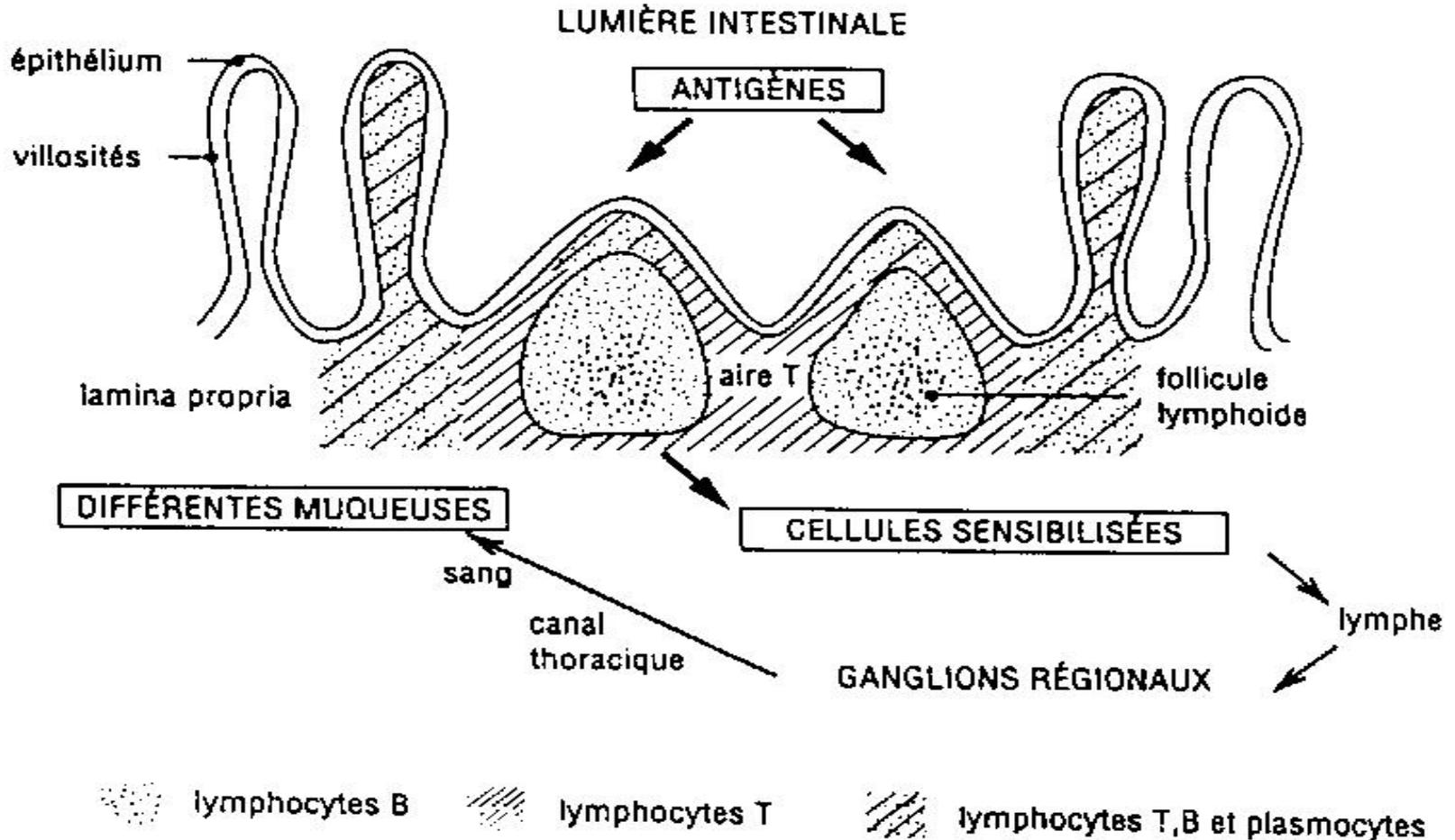
- Assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses
 - Aérienne et respiratoire (BALT)
 - Digestive (GALT)
 - Urogénitale
 - Oculaire

- Comporte du tissu 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+++)

Systeme lymphoïde du tube digestif

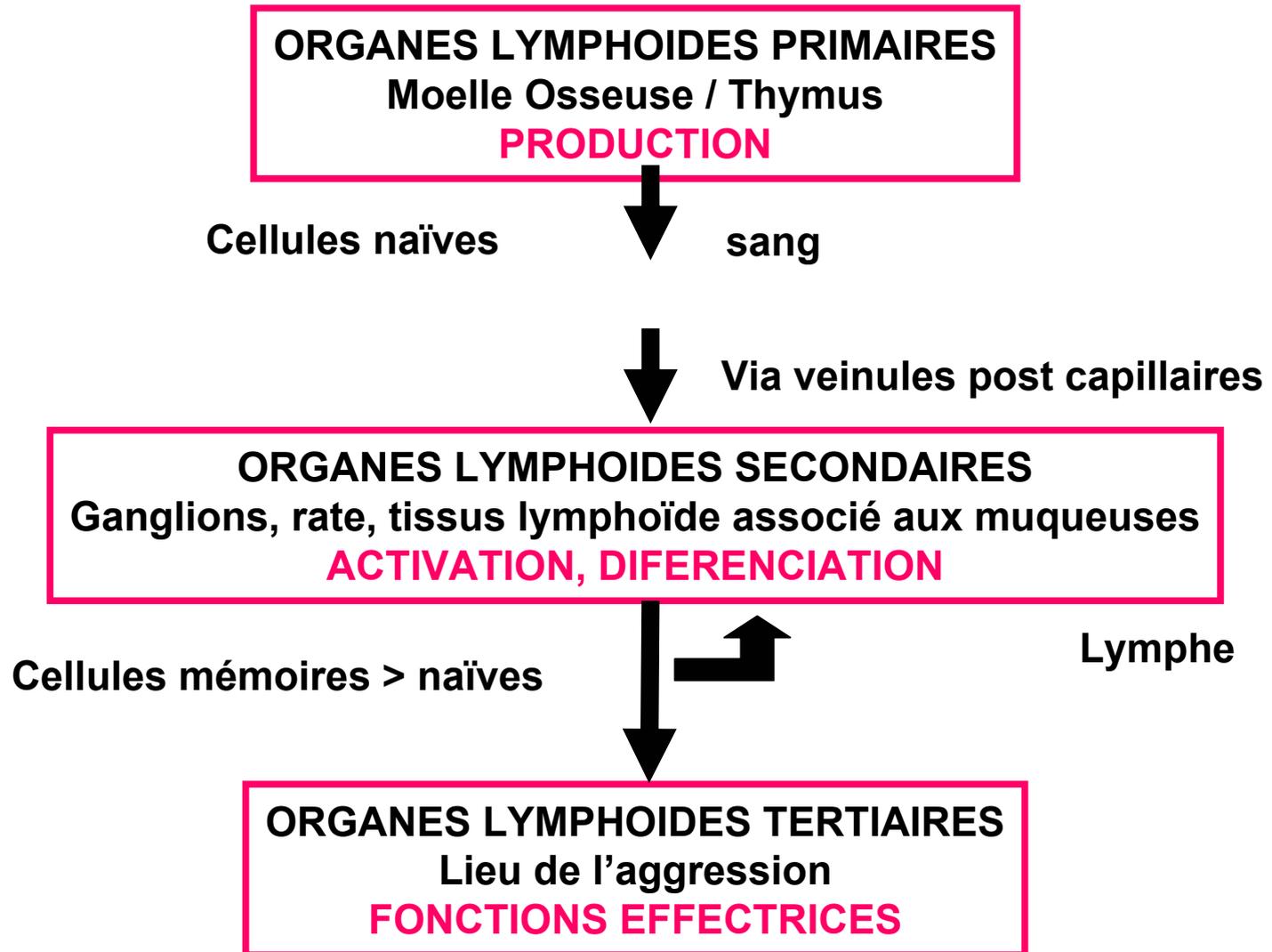
GALT: Plaques de Peyer



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



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

- **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'immunogénicité 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 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

Nomenclature: CD = cluster de différenciation

Un CD définit 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 retrouvés 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 monocyttaire: CD11c, CD14, CD36, CD68

Lignée érythrocytaire: (CD235, CD71, CD36)

Lignée plaquettaire: CD41, CD42, CD61

Stades de différenciation:

LT naïfs: CD45RA, CD62L

LT mémoires: CD45RO

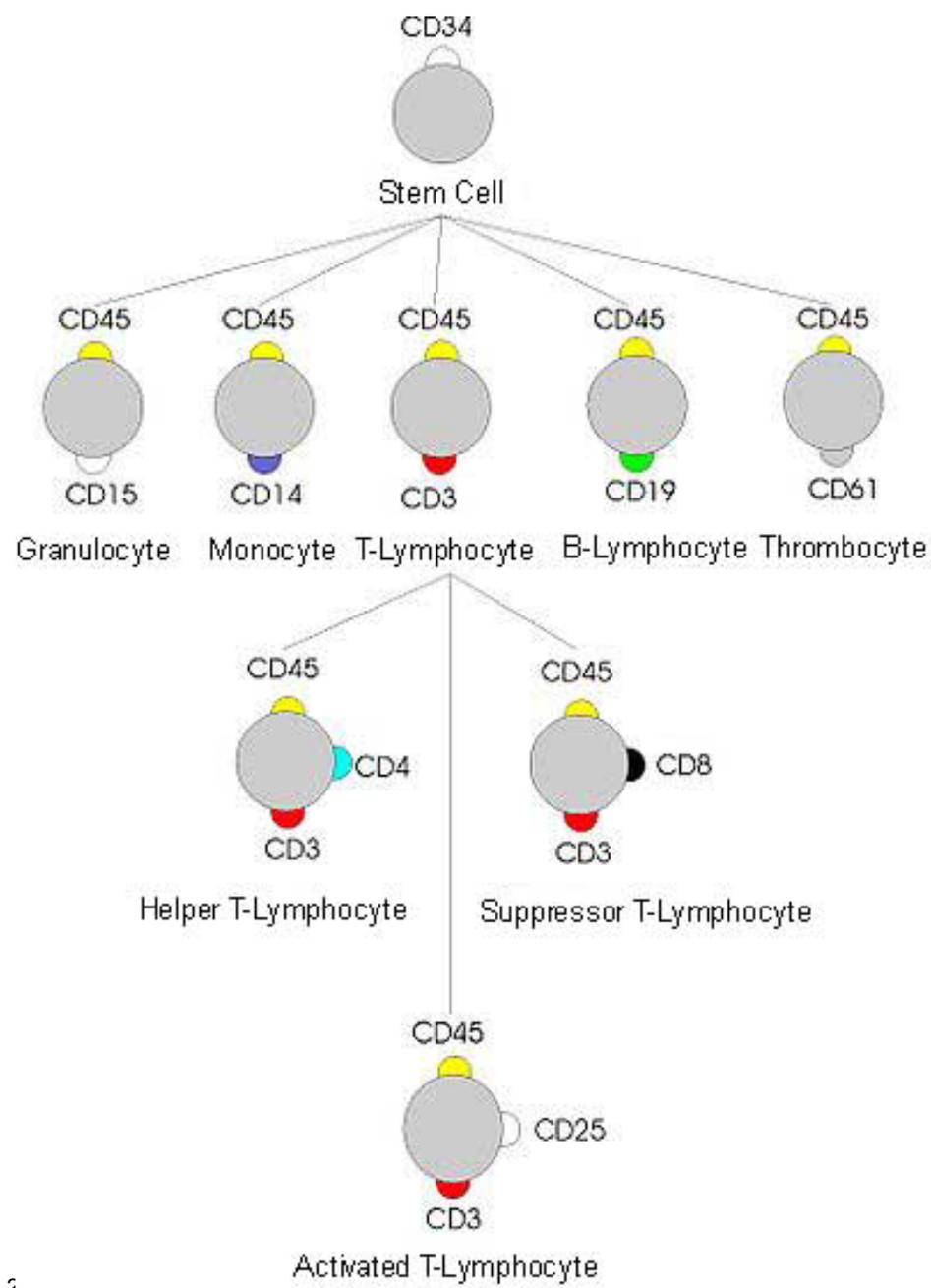
Cellules immatures: CD34

Plasmocytes: CD38, CD138

Molécules d'adhésion: CD11b, CD11c, CD54, CD58

Molécules de costimulation: CD40, CD80, CD86

Marqueurs d'activation: CD25, CD69, CD71, HLA-DR



TCR

récepteur à l'antigène

CD2, CD5, CD7

marqueurs de lignée T

CD3

transduction du signal

CD4

liaison MHC CI II

CD8

liaison MHC CI I

CD28

co-activation / B7

CD40L

co-activation / CD40

IL2R

récepteur à l'IL2

LFA1

molécules d'adhésion

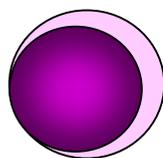
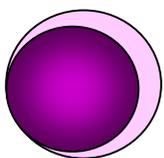
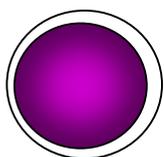
CD45 RA / RO

marqueur de différenciation

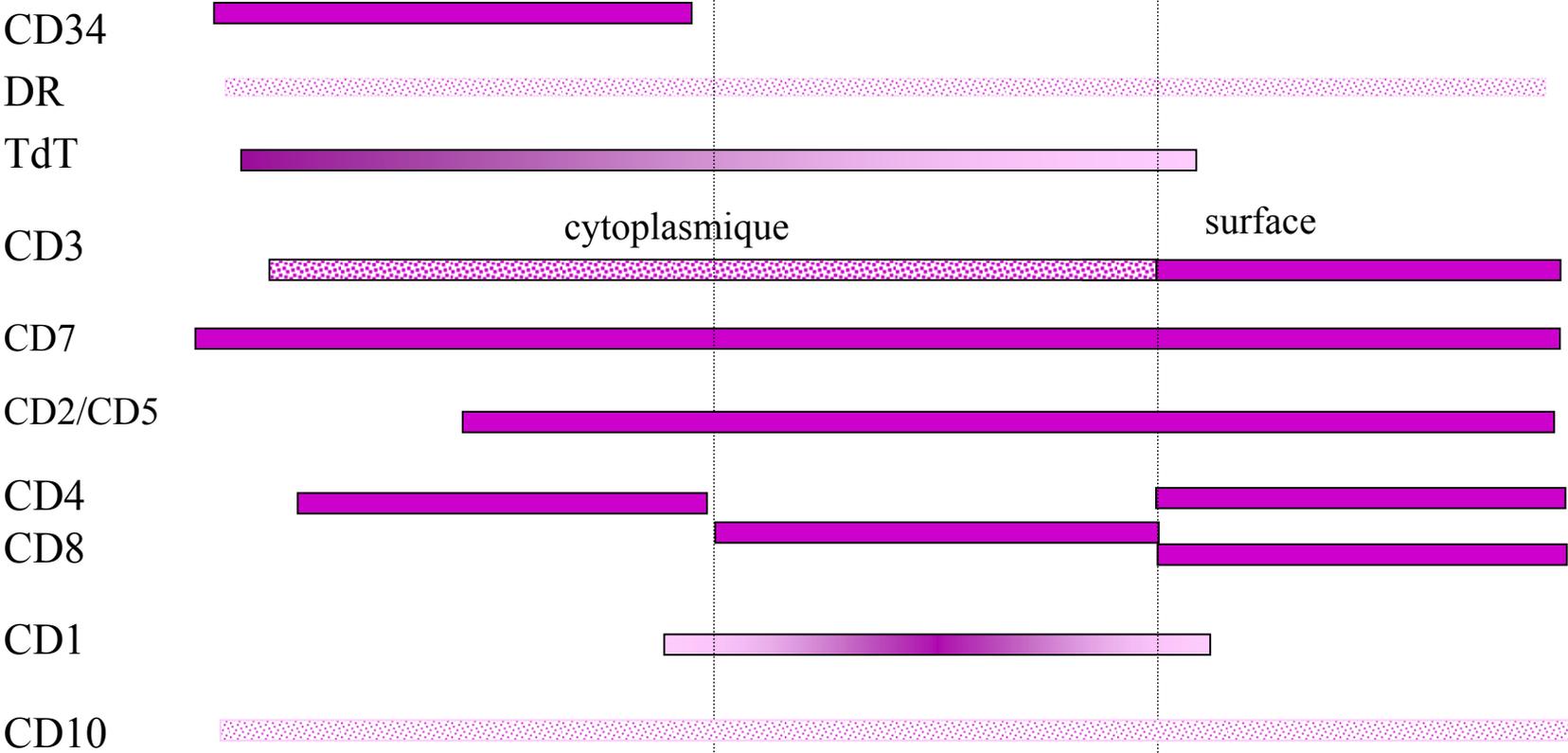
Thymocyte cortical précoce

tardif

médullaire



Progéniteur



cytoplasmique

surface

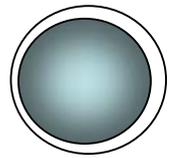
CD4

CD8

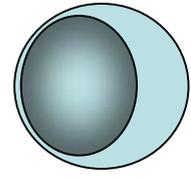
BCR	récepteur à l'antigène
CD19, CD20	marqueurs de lignée B
Igα (CD79a)/ Igβ (CD79b)	transduction du signal
CD21	Récepteur c3d/EBV, transduction
CD22, CD72	molécules d'adhésion
CD40	co-activation / CD40L
CD80/86	co-activation / CD28



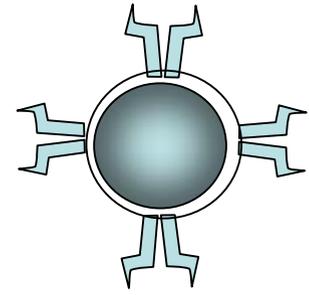
Progéniteur engagé



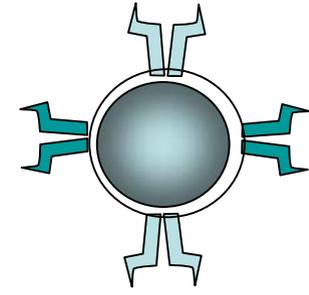
Pro-B



Pré-B



B Immature



B mature

