

LES ORGANES LYMPHOIDES

Dr Hatem MASMOUDI

I) Introduction

Les lymphocytes B et T prennent naissance, sont éduqués et stockés dans des organes spécialisés, les organes lymphoïdes.

On distingue classiquement les organes lymphoïdes primaires où a lieu la lymphopoïèse c'est à dire le processus de différenciation des lymphocytes B et T à partir de cellules souches lymphoïdes, et les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques vers lesquels migrent les lymphocytes B et T et où sont initiées et/ou amplifiées les réponses immunitaires.

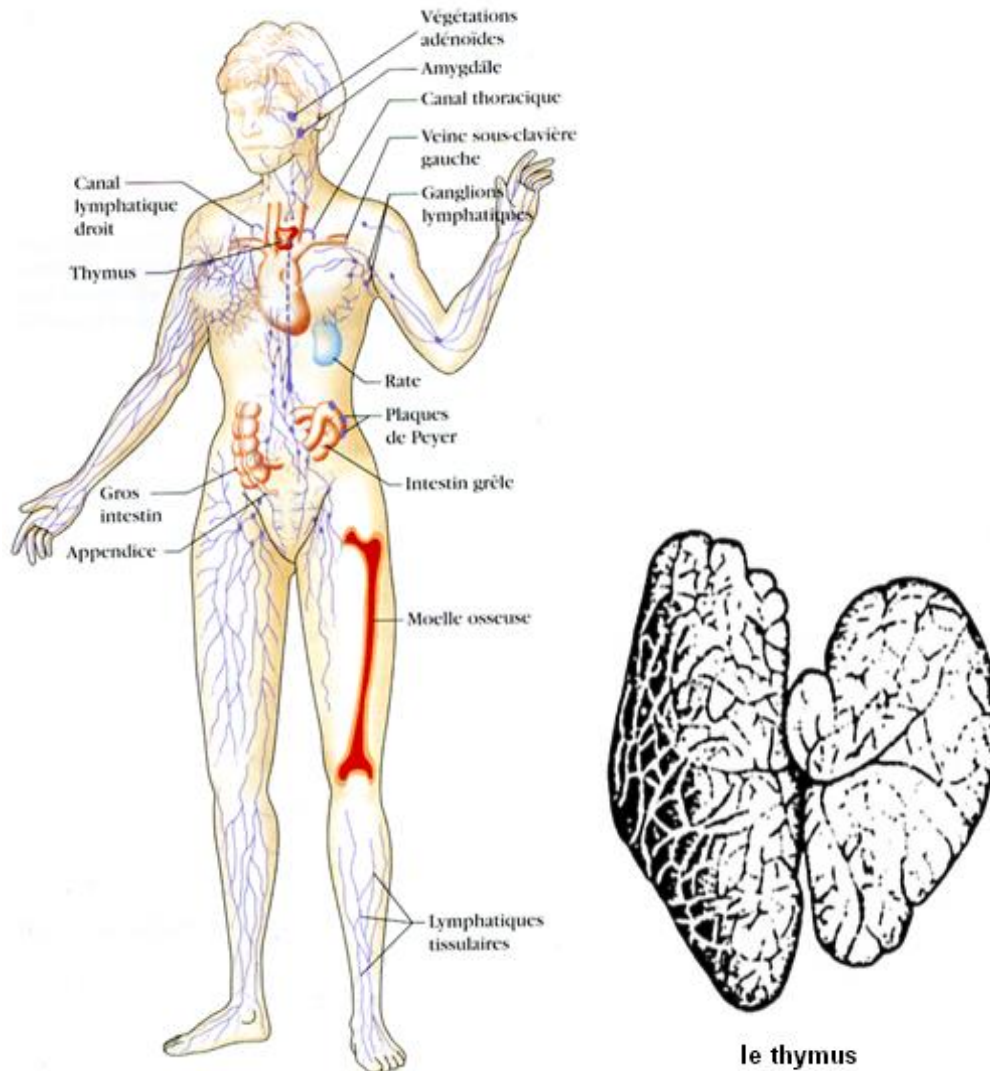
Les organes lymphoïdes comportent un système lymphatique et sanguin qui permet une circulation cellulaire interne et assure une distribution ubiquitaire des cellules impliquées dans les réponses immunitaires. Le système lymphoïde comprend donc, un contingent de cellules fixes formant la trame des différents organes et voies de circulation, et un contingent de cellules mobiles qui assurent le transport de l'information et l'intervention à distance.

Dans tous les organes lymphoïdes, les cellules stromales jouent un rôle important dans la différenciation et la maturation des précurseurs et/ou dans le développement et le maintien des fonctions des cellules matures.

C'est dans les organes lymphoïdes primaires que les lymphocytes acquièrent leur répertoire de reconnaissance de l'antigène (Ag) et apprennent à distinguer le soi du non soi. Tandis que c'est dans les organes lymphoïdes secondaires que les lymphocytes B et T interagissent entre eux et avec l'Ag.

Les organes lymphoïdes primaires sont le thymus, lieu de la différenciation des lymphocytes T ; et la moelle osseuse, lieu de différenciation des lymphocytes B chez les mammifères (équivalent de la bourse de Fabricius chez les oiseaux).

Les organes lymphoïdes secondaires sont la rate, les ganglions lymphatiques et le tissu lymphatique associé aux muqueuses ou MALT.



II) Le thymus

Le thymus est le lieu de la différenciation des lymphocytes T à partir des cellules souches lymphoïdes provenant de la moelle osseuse. Son développement est indépendant des stimulations antigéniques.

C'est un organe lymphe-épithélial issu d'une ébauche provenant des 3^{ème} et 4^{ème} poches endodermiques pharyngiennes. L'ébauche thymique épithéliale (d'origine endodermique) est pénétrée par des cellules souches

(d'origine mésenchymateuse) qui proviennent successivement du sac vitellin, du foie fœtal (6 - 7^{ème} semaine au 7^{ème} mois de la grossesse) et de la moelle osseuse (à partir du 4^{ème} mois). Après la naissance, la moelle osseuse est l'unique source de cellules souches lymphoïdes. L'ébauche du thymus est commune avec celle des glandes parathyroïdes, ce qui explique la symptomatologie du syndrome de Di-Georges (ou dysplasie thymique congénitale) marquée par une hypocalcémie rebelle dès les 24 - 48 premières heures de la vie.

Situé dans la partie supérieure du médiastin antérieur reposant sur le péricarde au niveau de la naissance des gros vaisseaux aortiques, le thymus est constitué de 2 lobes reliés par un isthme médian.

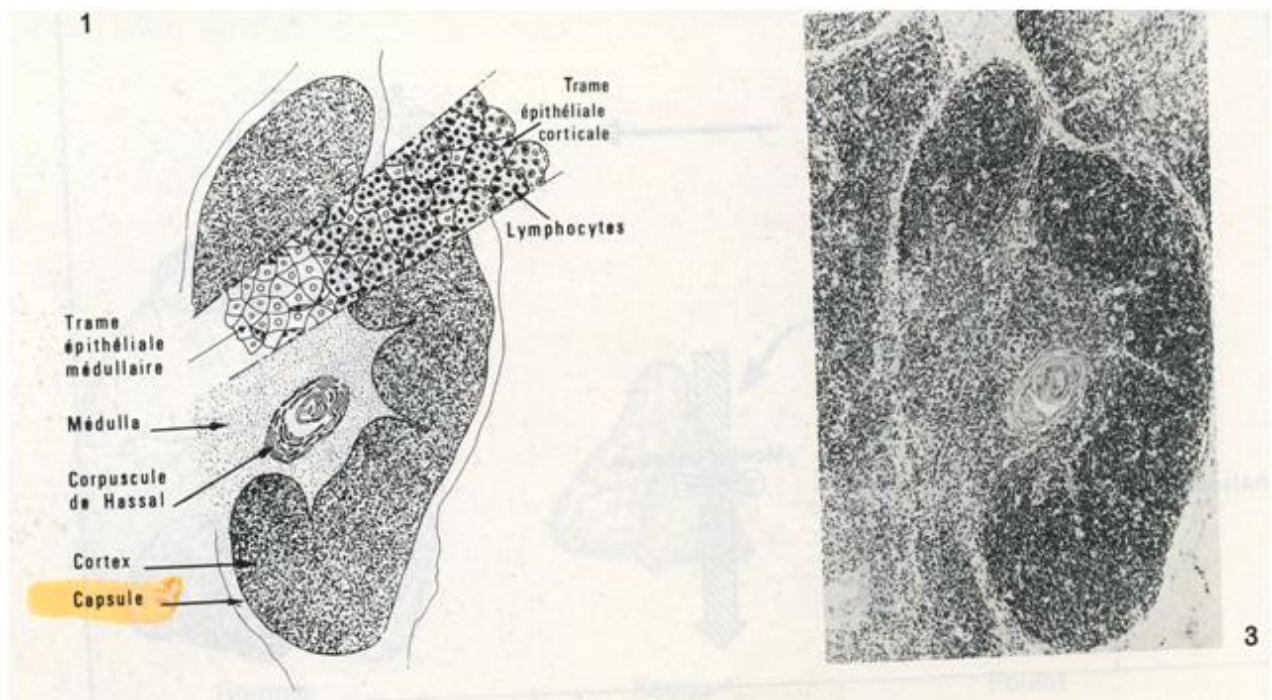
Chaque lobe thymique est découpé en lobules par des travées de tissu conjonctif qui servent de support aux vaisseaux. Chaque lobule comprend un cortex périphérique dense très riche en thymocytes (cellules lymphoïdes thymiques en cours de différenciation) et une médullaire plus claire et moins riche en thymocytes. Les thymocytes corticaux sont relativement immatures et prolifèrent activement, tandis que les thymocytes médullaires sont plus matures et prolifèrent peu.

Le stroma thymique est essentiellement constitué par des cellules épithéliales corticales et médullaires (d'origine endodermique) auxquelles sont associées des cellules réticulaires d'origine mésenchymateuse qui ont migré dans l'ébauche thymique à partir de la moelle osseuse: macrophages et cellules inter digitées (IDC pour interdigitatedcells) ou interdigitantes.

Au niveau du cortex, on retrouve un type particulier de cellules épithéliales, les cellules nourricières ("Nurse cells") qui contiennent dans leur cytoplasme ou dans les multiples replis de leur membrane plasmique de nombreux thymocytes.

Dans la médullaire, les cellules épithéliales se regroupent souvent en structures arrondies où elles sont empilées et enroulées les unes sur les autres, les corpuscules de Hassal.

Les cellules épithéliales secrètent les hormones thymiques (thymuline, thymopoïétine et thymosine- α 1) et produisent certaines cytokines telles que l'IL1 (interleukine1), l'IL3, l'IL6, l'IL7 et le GM-CSF ("Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor"). Les macrophages secrètent eux aussi l'IL1, l'IL6 et le GM-CSF. Les thymocytes produisent d'autres cytokines notamment l'IL2, l'IL3, l'IL4 et l'INF γ (Interféron gamma).

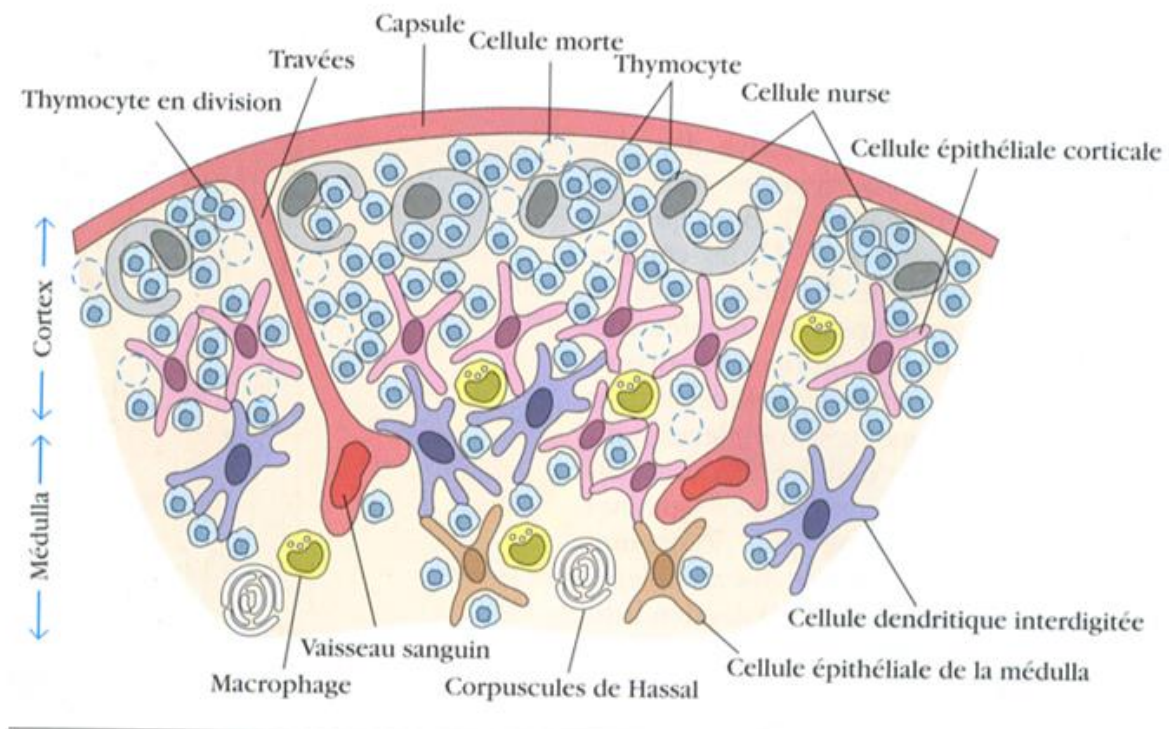


Tous ces facteurs (hormones thymiques et cytokines) constituent un réseau complexe contrôlant la différenciation, la prolifération et la maturation des cellules de la lignée T au niveau du thymus.

La maturation des lymphocytes T dans le thymus procède également de l'interaction des précurseurs en voie de différenciation avec les cellules stromales. Ces interactions font impliquer le récepteur spécifique pour l'antigène ou TCR ("T cellreceptor") du côté des thymocytes et les molécules HLA classe I et classe II exprimées par les cellules stromales (cellules épithéliales, macrophages et cellules inter digitées) et les peptides du soi qu'elles présentent. Elles sont cruciales pour la différenciation des lymphocytes T et la sélection

d'un répertoire T (l'ensemble des différents TCR exprimés par tous les lymphocytes T matures) restreint au CMH (complexe majeur d'histocompatibilité = système HLA chez l'homme) et non agressif pour les antigènes du soi (cf: cours Lymphocytes B et T, cours Système HLA).

Le thymus est irrigué par des artères qui se ramifient en suivant les septums inter-lobulaires et pénètrent dans les lobules au niveau de la jonction cortico-médullaire. Le parenchyme thymique n'a pas de vascularisation lymphatique et le thymus semble être à l'écart des voies de circulation des lymphocytes.

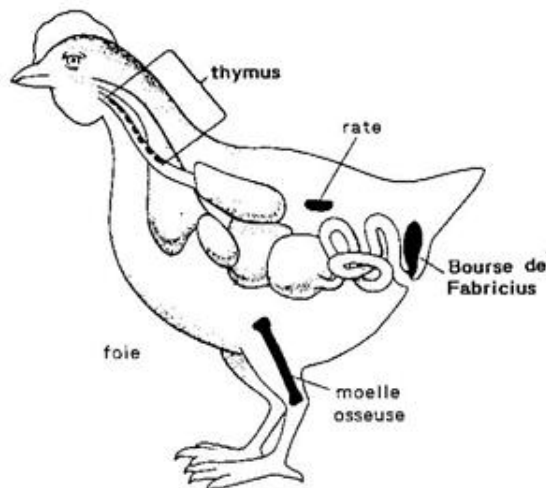


Le thymus involue avec l'âge. L'atrophie thymique porte d'abord sur le cortex qui devient de plus en plus étroit tandis que le parenchyme s'infiltré de tissu adipeux. Chez l'homme, le thymus atteint sa taille maximale à la puberté puis il s'atrophie progressivement. De 70 g en moyenne chez l'enfant, il ne pèse plus que 3 g environ chez le sujet âgé.

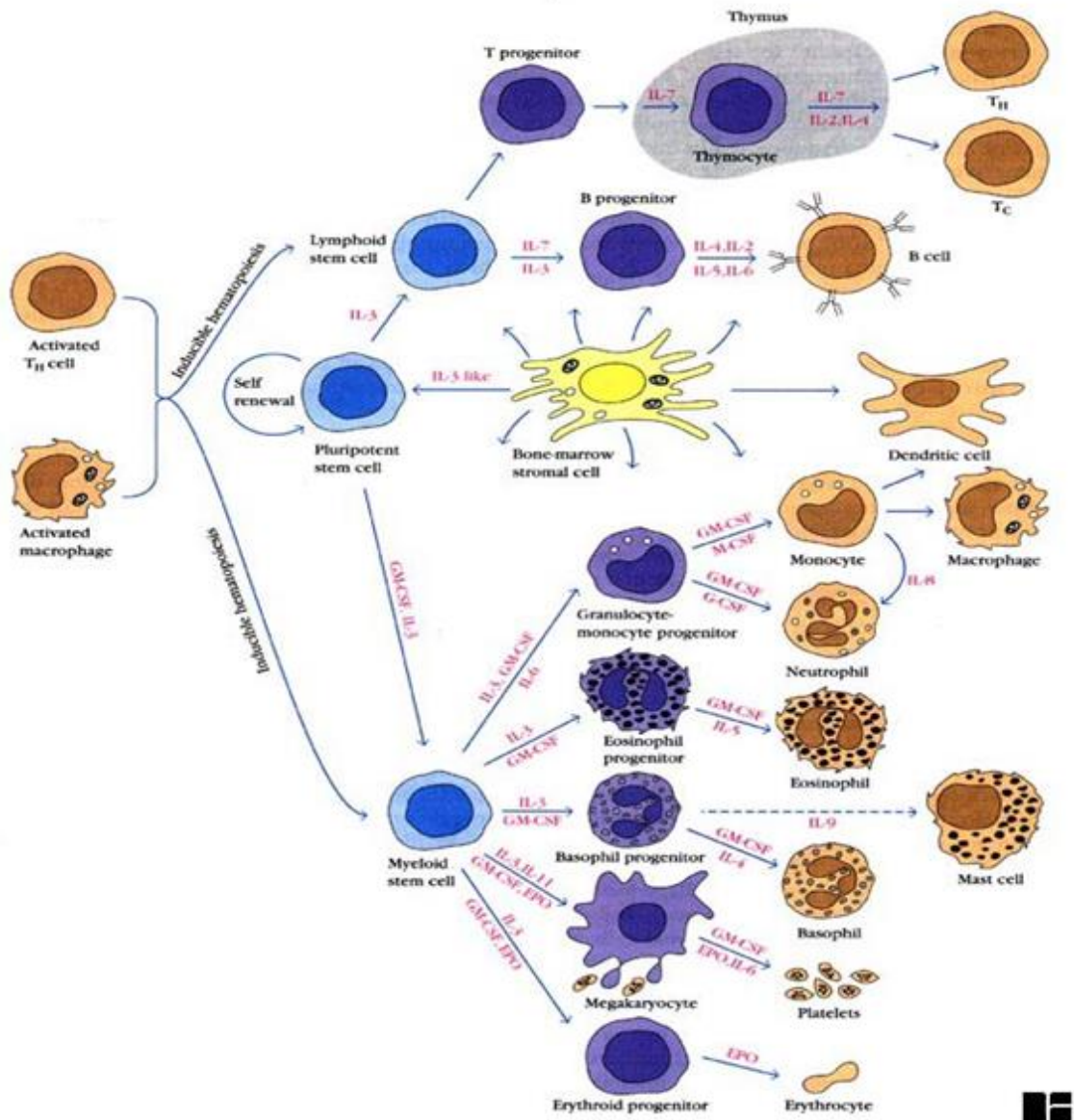
III) La moelle osseuse

Chez les oiseaux, la différenciation des lymphocytes B à partir des cellules souches lymphoïdes se fait dans un organe lymphoïde bien individualisé, la bourse de Fabricius. Comme le thymus, c'est un organe lymphoïde primaire, de structure lympho-épithéliale qui involue rapidement avec l'âge et dont le développement embryonnaire, très précoce, est indépendant des stimulations antigéniques.

On a longtemps et en vain cherché un équivalent de la bourse de Fabricius chez les mammifères. Il est quasiment admis à l'heure actuelle que la différenciation des lymphocytes de la lignée B à partir des cellules souches lymphoïdes se fait chez les mammifères et plus particulièrement chez l'homme sur place au niveau de la moelle osseuse (fœtale puis adulte).



La moelle osseuse n'est pas un organe lymphoïde à proprement parler. Cependant, son importance est capitale puisque, d'une part c'est elle qui produit les cellules souches lymphoïdes et myéloïdes, d'autre part c'est à son niveau qu'a lieu la différenciation des différents précurseurs hématopoïétiques (exception faite des lymphocytes T). Initialement constituée d'éléments mésenchymateux primitifs, la moelle osseuse ne trouve sa pleine activité hématopoïétique que vers le milieu de la gestation, quand l'hématopoïèse hépatique (foie fœtal) commence à régresser.



La moelle osseuse a une répartition ubiquitaire. Elle occupe les espaces libres à l'intérieur des os. La moelle osseuse est constituée d'un système complexe de vaisseaux qui circulent au milieu du tissu hématopoïétique. Ce dernier comprend toutes les lignées de cellules circulantes et leurs précurseurs en contact étroit avec les cellules du stroma, macrophages et cellules réticulaires.

En ce qui concerne la maturation des lymphocytes B, on peut décrire une évolution centripète des cellules avec un gradient de maturation de la paroi

osseuse interne jusqu'au sinus de la moelle d'où les lymphocytes B matures vont migrer vers les organes lymphoïdes périphériques.

Outre les lymphocytes B, la moelle osseuse contient de nombreux lymphocytes T et des plasmocytes. Elle peut donc aussi être considérée comme un organe lymphoïde secondaire.

IV) La rate

La rate est située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. C'est un énorme filtre interposé sur les vaisseaux sanguins. Organe lymphoïde secondaire dérivant d'un épaissement mésenchymateux, la rate répond aux Ag apportés par la circulation sanguine. Contrairement aux ganglions lymphatiques, la rate n'est pas alimentée par des vaisseaux lymphatiques.

La rate est entourée d'une capsule conjonctive qui émet des travées à l'intérieur du parenchyme splénique. Les branches de l'artère splénique entrent par le hile et pénètrent dans le parenchyme splénique en suivant le chemin tracé par les cloisons conjonctives tout en s'entourant d'un manchon lymphoïde péri-artériel qui constitue la pulpe blanche de la rate. Autour de la pulpe blanche se trouve la zone marginale qui est une zone intermédiaire entre la pulpe blanche et la pulpe rouge. La pulpe rouge est constituée d'un réseau de sinus veineux, de vaisseaux et de cordons spléniques (cordons de Billroth).

La pulpe rouge est impliquée dans l'élimination (assurée par les macrophages spléniques) des particules et des cellules altérées véhiculées par le sang (notamment les hématies sénescentes). De plus, elle fonctionne comme un réservoir de globules rouges, de polynucléaires et de plaquettes qui peuvent être injectés dans la circulation sanguine en cas de besoin (hémorragie..).

La pulpe blanche correspond au tissu lymphoïde. Elle est constituée de 2 zones distinctes organisées autour d'une artériole centrale:

- le manchon lymphoïde péri-artériel dont la partie interne le long des vaisseaux est essentiellement peuplée par des lymphocytes T tandis que les lymphocytes B occupent la partie externe;
- les follicules lymphoïdes : les follicules lymphoïdes primaires correspondent à des amas de petits lymphocytes B au repos organisés en des structures plus ou moins arrondies comprenant aussi des cellules dendritiques et des macrophages. Après un défi antigénique, le follicule primaire se réorganise et se transforme en un follicule secondaire comprenant un anneau dense de petits lymphocytes B entourant un centre germinatif (plus claire) où l'on trouve des lymphocytes B en prolifération en réponse à la stimulation antigénique à côté de quelques cellules T auxiliaires, de macrophages et de cellules dendritiques. Au cours de ces divisions cellulaires successives, les lymphocytes B activés par l'Ag font muter à une vitesse exceptionnelle les gènes des régions variables des chaînes légères et lourdes de leurs immunoglobulines. Seuls les lymphocytes B produisant les Ac qui fixent le plus fortement l'Ag (affinité élevée) seront sélectionnés pour passer à l'étape ultime de leur différenciation et se transformer soit en plasmocytes producteurs d'Ac soit en cellules B mémoire à longue durée de vie. Le reste des lymphocytes B (ceux non sélectionnés pour cause d'affinité insuffisante) meurent par apoptose (mort cellulaire programmée) et sont éliminés par les macrophages.

La pulpe blanche se prolonge par *la zone marginale* qui contient de nombreux lymphocytes B dont certains sont organisés en follicules lymphoïdes. La zone marginale contient également des macrophages et des cellules dendritiques.

Les cellules B et T ne sont pas seules dans leurs aires respectives. Ainsi, la zone T contient un réseau de cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse appelées cellules inter digitées tandis que la zone B contient un réseau de cellules dendritiques folliculaires dont les longs prolongements sont en contact avec les cellules B comme ceux des cellules inter digitées le sont avec les

cellules T. Les cellules folliculaires dendritiques (FDC) semblent être spécialisées dans la capture des Ag sous forme de complexes immuns qui ne sont pas ingérés mais restent fixés intacts à leur surface pour être ainsi présentés aux cellules B.

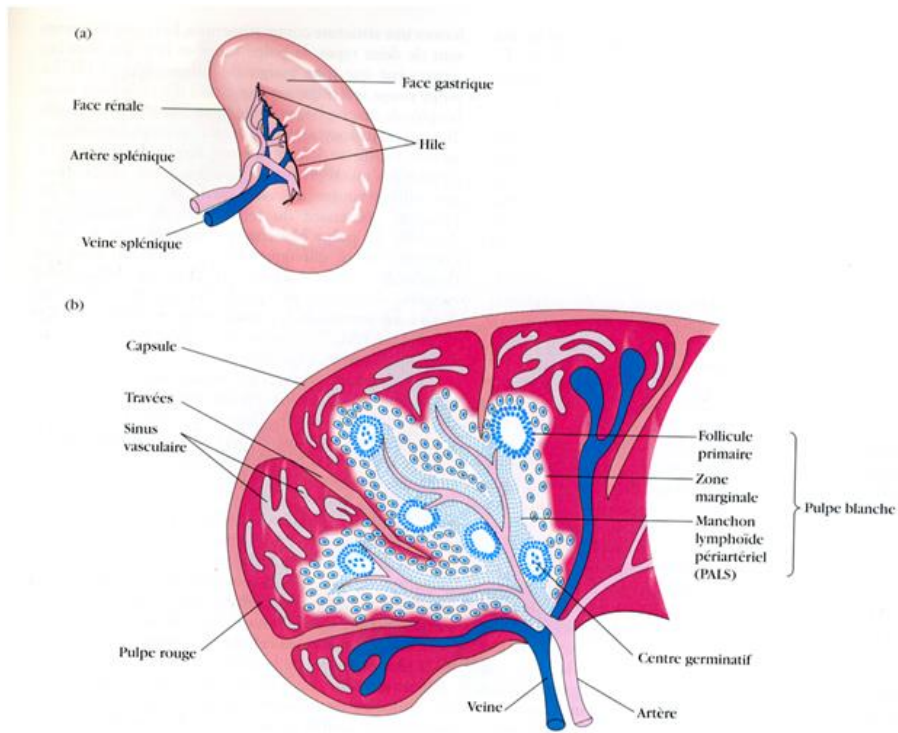


FIGURE 2.19 Structure de la rate. (a) La rate, qui mesure environ 5 pouces (de 12 à 13 cm) de long chez l'adulte, est l'organe lymphoïde secondaire le plus gros. Elle est spécialisée dans la capture des antigènes véhiculés par le sang. (b) Coupe schématique de la rate. L'artère splénique traverse la capsule et se divise en artérioles de plus en plus petites, qui se terminent dans des sinus vasculaires qui s'écoulent dans la veine splénique. La pulpe rouge remplie d'érythrocytes entoure les sinus. La pulpe blanche forme un manchon lymphoïde periartériolaire (PALS) autour des artérioles ; ce manchon contient de nombreuses cellules T. Étroitement associée au PALS, la zone marginale, région riche en cellules B, contient des follicules lymphoïdes qui peuvent se développer en follicules secondaires contenant des centres germinatifs.

Contrairement aux cellules interdigitées, les cellules folliculaires dendritiques ne dérivent pas de précurseurs de la moelle osseuse, ne phagocytent pas et n'expriment pas les Ag HLA classe II.

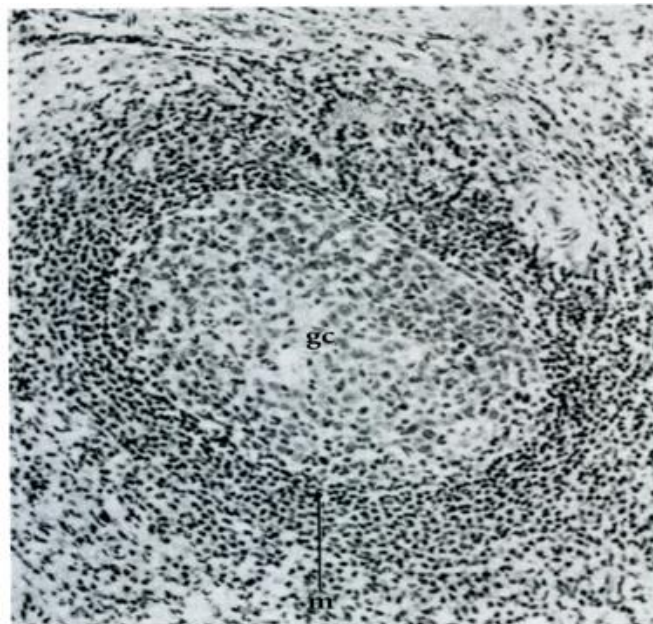
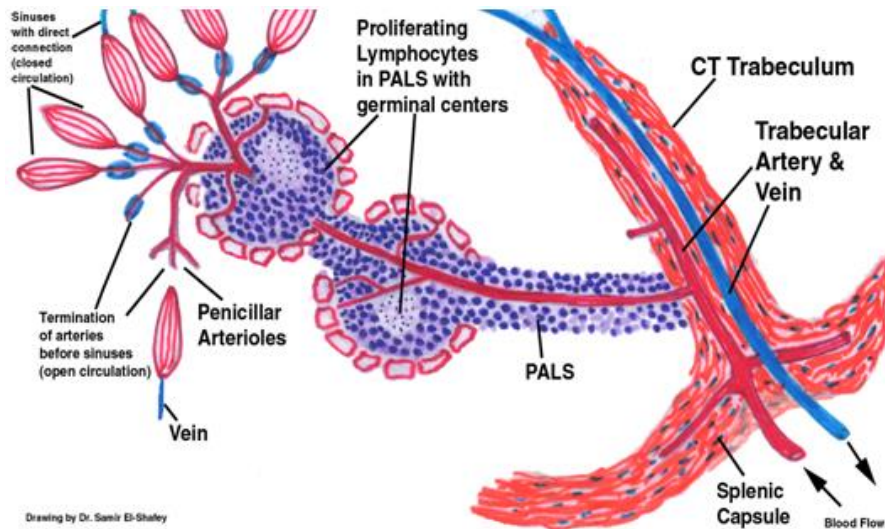


FIGURE 2.17 Follicule lymphoïde secondaire constitué d'un gros centre germinatif (gc) entouré d'un manteau dense (m) de petits lymphocytes. [D'après W Bloom et DW Fawcett, 1975, *Textbook of Histology*, 10^e éd., W.B. Saunders Co.]

V- Les ganglions lymphatiques

Ce sont des organes lymphoïdes arrondis ou réniformes de 10 à 15 mm de diamètre, isolés ou le plus souvent réunis en groupe le long du trajet des vaisseaux lymphatiques et constitués d'un parenchyme infiltré de lymphocytes et entouré d'une capsule. Organes lymphoïdes secondaires d'origine mésenchymateuse, les ganglions répondent aux Ag circulants dans la lymphe et

provenant de la peau (ganglions superficiels) ou des viscères (ganglions profonds).

Le ganglion lymphatique reçoit la lymphe par les canaux lymphatiques afférents qui se jettent sous la capsule au niveau du sinus marginal ou périphérique séparant la capsule conjonctive du parenchyme ganglionnaire.

Les sinus intermédiaires du cortex se ramifient en sinus médullaires séparés les uns des autres par les cordons médullaires. Les sinus médullaires se résolvent dans le canal lymphatique efférent qui, comme la veine ganglionnaire, quitte le ganglion par le hile.

La vascularisation sanguine du ganglion est assurée par une artère ganglionnaire qui pénètre par le hile. C'est au niveau des veinules post-capillaires du cortex profond que se fait le passage des lymphocytes entre le sang et la lymphe.

Le ganglion comprend 3 zones :

- une zone corticale ou cortex périphérique riche en lymphocytes B,
- une zone para corticale ou cortex profond riche en lymphocytes T,
- une zone médullaire plus claire et moins dense en cellules, de structure cordonale avec de nombreux sinus ramifiés. Les cordons médullaires contiennent des macrophages, des plasmocytes et des lymphocytes B et T.

Le cortex externe contient de nombreux follicules lymphoïdes primaires et secondaires (avec centre germinatif). Le centre germinatif est le lieu essentiel où les lymphocytes B activés par l'Ag prolifèrent et poursuivent leur différenciation terminale aboutissant à la production de plasmocytes et de cellules B mémoire re-circulantes à longue durée de vie.

Le cortex profond ou para cortex est une zone riche en lymphocytes T mais contient aussi quelques lymphocytes B qui migrent rapidement vers les zones folliculaires ou vers la médullaire. Le stroma du cortex profond est essentiellement formé de cellules interdigitées qui expriment les molécules HLA classe II et assurent la présentation des Ag aux lymphocytes T helper

CD4⁺. Ainsi, c'est au niveau du cortex externe que se développent les réponses à médiation humorale, tandis que le cortex profond représente la zone d'initiation des réponses à médiation cellulaire telle que l'hypersensibilité retardée (HSR).

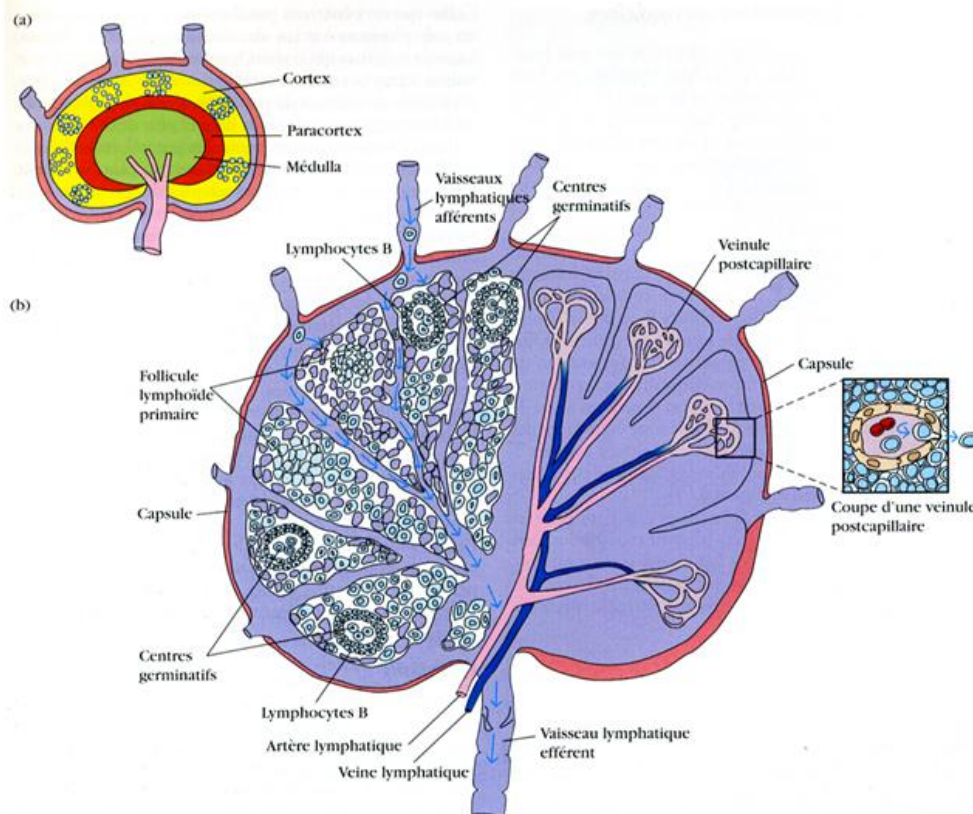


FIGURE 2.18 Structure d'un ganglion lymphatique. (a) Les trois couches d'un ganglion lymphatique correspondent à des microenvironnements distincts. (b) Le côté gauche représente l'arrangement du réticulum et des lymphocytes au sein des différentes régions d'un ganglion lymphatique. Les macrophages et les cellules dendritiques qui captent l'antigène sont présents dans le cortex et le paracortex. Les cellules T_H sont concentrées dans le paracortex ; les cellules B sont localisées essentiellement dans le cortex, au sein des follicules et des centres germinatifs. La médulla (médullaire) est largement peuplée de plasmocytes producteurs d'anticorps. Les lymphocytes circulant dans la lymphe sont amenés aux ganglions par des vaisseaux lymphatiques afférents ; ils pénètrent dans la matrice réticulaire du ganglion ou bien ils passent à travers et quittent ce dernier par le vaisseau lymphatique éférent. Le côté droit de (b) présente l'artère lymphatique et la veine et les veinules postcapillaires. Les lymphocytes de la circulation peuvent passer des veinules postcapillaires aux ganglions par un processus appelé extravasation (*encart*).

VI) Le système lymphoïde associé aux muqueuses

D'une surface totale de près de 400 m², les muqueuses qui bordent les systèmes digestif, respiratoire et urogénital représentent les principaux sites d'entrée pour la plupart des pathogènes. Elles sont défendues par un groupe de tissus lymphoïdes connus collectivement sous le nom de tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). L'importance fonctionnelle du MALT dans les défenses de l'organisme est attestée par le nombre de plasmocytes producteurs

d'anticorps (beaucoup plus que ceux de la rate, des ganglions et de la moelle osseuse réunis) et la quantité d'IgA sécrétoires qu'ils produisent quotidiennement (bien plus que le total des Ig sériques des 5 classes). D'un point de vue structural, le MALT comprend les amygdales, l'appendice, les plaques de Peyer et les amas de tissu lymphoïde présents dans la lamina propria et dans la sous-muqueuse des tractus gastro-intestinal, respiratoire et urogénital. Les lymphocytes de ces amas peuvent former des agrégats diffus ou s'assembler en follicules lymphoïdes contenant souvent des centres germinatifs.

Les amygdales sont des structures nodulaires constituées d'un réseau de cellules réticulaires et de fibres. Elles contiennent une quantité considérable de tissu lymphoïde avec de nombreux centres germinatifs. Les amygdales sont retrouvées dans 3 régions de la sphère ORL : linguale, palatine et nasopharyngée.

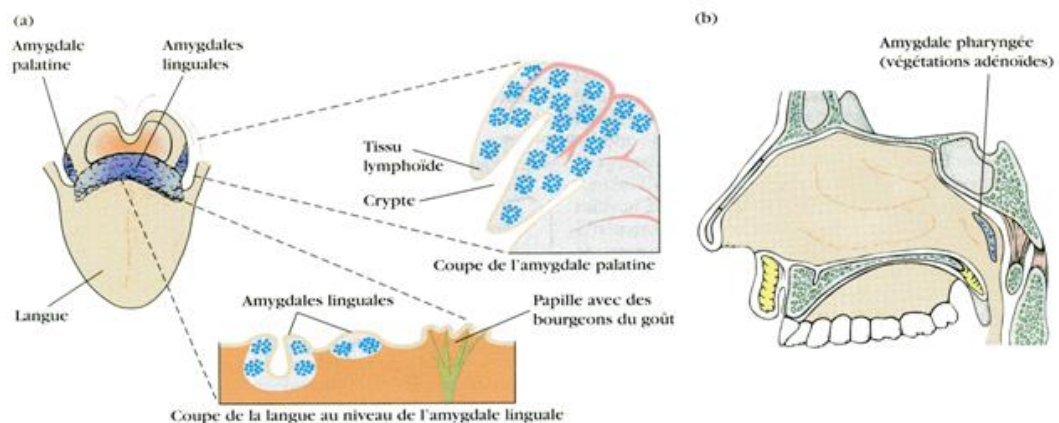


FIGURE 2.20 Les trois types d'amygdales. (a) Position et caractéristiques internes des amygdales palatine et linguale ; (b) vue de la position des amygdales nasopharyngées (adénoïdes).

Les plaques de Peyer correspondent à des follicules lymphoïdes regroupés au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse de l'intestin grêle. L'épithélium intestinal recouvrant le dôme des plaques de Peyer permet le transport des Ag de la lumière intestinale vers le tissu lymphoïde. Cette fonction est assurée par des cellules épithéliales particulières, les cellules M ("Microfold"), intercalées entre les entérocytes. La membrane basale est

discontinue au niveau de la cellule M dont la membrane plasmique présente de nombreux replis où se logent des lymphocytes et des macrophages.

En plus de ces tissus lymphoïdes organisés, le MALT comprend les nombreux lymphocytes de la lamina propria et de la couche épithéliale des muqueuses. La lamina propria contient en plus de nombreux plasmocytes (surtout sécréteurs d'IgA) et mastocytes, des polynucléaires (surtout éosinophiles) et des macrophages.

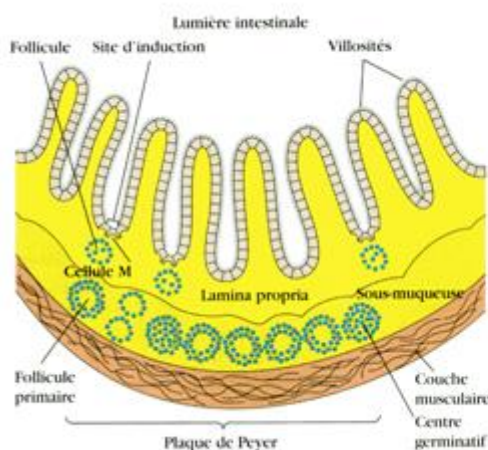


FIGURE 2.21 Coupe schématique de la muqueuse bordant l'intestin montrant un nodule de follicules lymphoïdes qui constitue une plaque de Peyer dans la sous-muqueuse. La lamina propria intestinale contient des amas lâches de cellules lymphoïdes et des follicules diffus.

Les lymphocytes de la couche épithéliale sont des lymphocytes T particuliers appelés lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) et qui se distinguent des lymphocytes T circulants par une proportion plus importante de cellules à TCR de type γ/δ et de cellules $CD8^+$ cytotoxiques.

Parmi ces lymphocytes intra épithéliaux, il existe une sous population de lymphocytes T dont la différenciation, à partir des cellules souches lymphoïdes provenant de la moelle osseuse, se fait en dehors et indépendamment du thymus, vraisemblablement au niveau des plaques de Peyer.

Les lymphocytes de cette lignée T « extra thymique » portent une molécule $CD8\ \alpha/\alpha$ (dépourvue de la chaîne β) et semblent se différencier au contact des Ag (pas de sélection positive par les molécules CMH du soi ni de sélection négative par les Ag du soi).

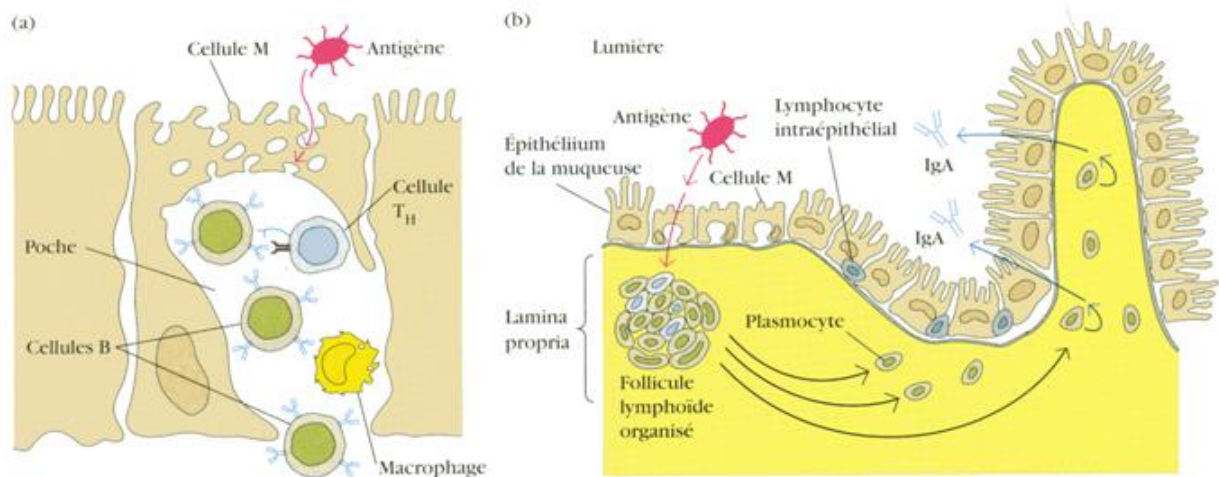
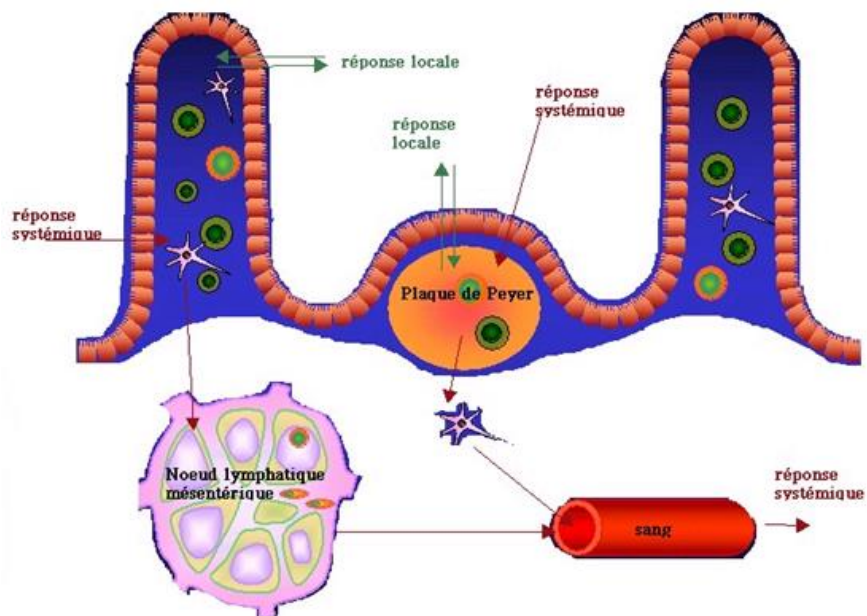


FIGURE 2.22 Structure des cellules M et production d'IgA au niveau des sites inductifs. (a) Les cellules M localisées dans les muqueuses endocytosent l'antigène venant de la lumière des tracts digestif, respiratoire et génito-urinaire. L'antigène est transporté à travers la cellule et libéré dans la grande poche basolatérale. (b) L'antigène transporté à travers la couche épithéliale par les cellules M au niveau d'un site inductif active les cellules B des follicules lymphoïdes sous-jacents. Les cellules B activées se différencient en plasmocytes producteurs d'IgA qui migrent le long de la sous-muqueuse. La couche épithéliale externe de la muqueuse contient des lymphocytes intraépithéliaux dont beaucoup d'entre eux sont des cellules T CD8⁺ qui expriment des TCR $\gamma\delta$ dont la diversité pour l'antigène est limitée.



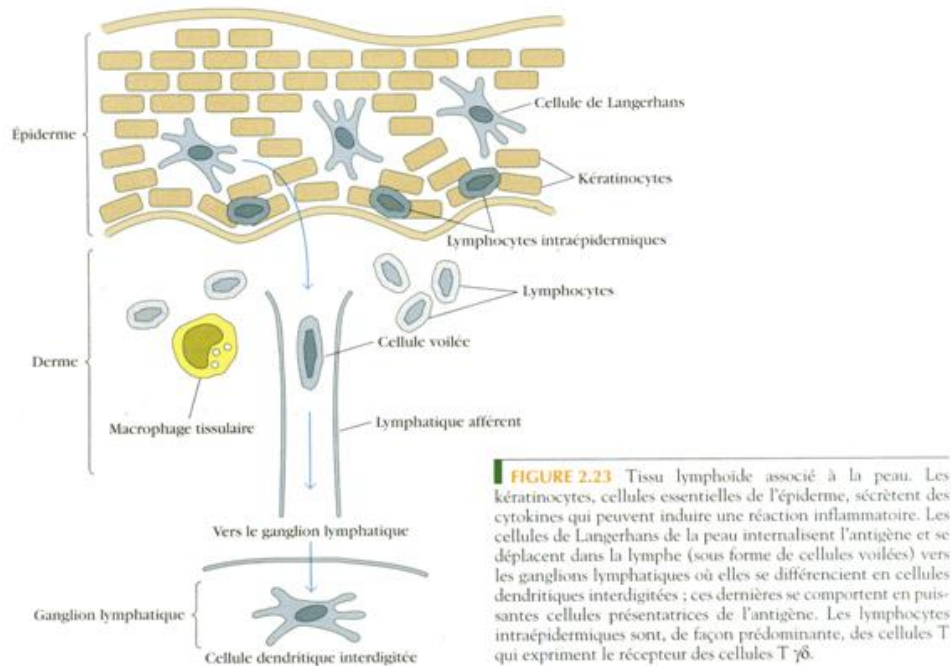


FIGURE 2.23 Tissu lymphoïde associé à la peau. Les kératinocytes, cellules essentielles de l'épiderme, sécrètent des cytokines qui peuvent induire une réaction inflammatoire. Les cellules de Langerhans de la peau internalisent l'antigène et se déplacent dans la lymphe (sous forme de cellules voilées) vers les ganglions lymphatiques où elles se différencient en cellules dendritiques interdigitées ; ces dernières se comportent en puissantes cellules présentatrices de l'antigène. Les lymphocytes intraépidermiques sont, de façon prédominante, des cellules T qui expriment le récepteur des cellules T $\gamma\delta$.

VII) Circulation des lymphocytes et phénomène du « homing »

La majorité des petits lymphocytes circulent en permanence d'un organe lymphoïde à l'autre en passant par le sang et la lymphe, c'est la circulation des lymphocytes.

Considérable en intensité, la circulation des lymphocytes à travers l'organisme leur permet vraisemblablement de « patrouiller » à la recherche de leur cible : l'Ag à reconnaître spécifiquement.

Les lymphocytes B et T produits dans les organes lymphoïdes primaires migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où ils occupent des localisations préférentielles, c'est le phénomène du homing.

Les mécanismes qui guident la migration et la circulation des lymphocytes sont très complexes et commencent à peine à se percevoir. Ils font intervenir l'interaction entre des molécules d'adhésion leucocytaire exprimées à la surface des lymphocytes (sélectine-L ou CD62L, LFA-1...) et leurs contre-structures portées par les cellules endothéliales (CD34, ICAM-1...).