

## LES TISSUS LYMPHOÏDES

Les Ig secrétés seront de type A (secrétore) dans le tube digestif et poumons.

### I. Introduction

#### 1. Organe Lymphoïdes Primaires

Lieu où se forme les LT et les LB, correspond à deux types d'organes: la moelle osseuse rouge hématopoïétique (LB et Lpré-T) et le thymus (maturation des Lpré-T en LT, et acquiert les BCR, TCR et CD).

#### 2. Organes Lymphoïdes Secondaires

Permet aux cellules d'acquies leur CD et Récepteur, les lymphocytes migrent via le sang et la lymphe jusqu'à des organes lymphoïdes secondaires où ils pourront rencontrer les Ag pour induire une réponse immunitaire:

- La Rate: Filtre le sang
- Les ganglions lymphatiques et infiltrations lymphoïdes diffuses qu'on retrouve dans les muqueuses bronchiques, intestinale, les amygdales et plaques de Peyer (ce sont les MALT: Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses).

### II. Le Thymus

Est un tissu épithélial, sa charpente est épithéliale contrairement aux autres organes qui sont réticulaires (conjonctive). Les cellules épithéliales vont créer les niches permissives pour la maturation des LT.

Dans la région du cou il y aura des arcs pharyngiens qui se développent et donne du côté interne des poches qui vont être bordés par l'entoblaste. C'est dans ces poches que va se développer le thymus. Le développement est d'abord symétrique à partir des deux poches entoblastiques et les deux ébauches vont ensuite se rejoindre sur la ligne médiane pour former un seul organe.

Présent tout au long de la vie mais aura un développement plus important chez l'enfant que chez l'adulte.

#### 1. Structure

Le thymus aura un aspect tourmenté, on aura une impression de lobule, mais c'est un organe entier et le parenchyme des lobules sont continus. Chaque lobule comporte deux zones distinctes:

- **Zone corticale** peuplée de L-préT secrétés dans la moelle osseuse rouge. Ils sont en voie de maturation après être arrivés dans le thymus par la jonction cortico-médullaire et remontent dans le cortex. Dans le cortex, on retrouve des cellules corticales. Le TC fait une barrière sous-thymienne, empêchant le passage des LpréT dans le cortex
- **Zone Médullaire** est au centre, plus claire on retrouve des cellules épithéliales médullaires très nombreuses, des cellules dendritiques interdigitées et macrophages. Les cellules épithéliales médullaires (fortement éosinophile) s'enroulent sur elles-mêmes pour former des **corpuscules de Hassal**.

#### 2. Structure histologique

Dans la zone corticale, la densité cellulaire est importante, les thymocytes sont nombreux disposés entre les mailles des cellules épithéliales, ils sont denses et petits.

Les cellules épithéliales vont former un continuum (réticulum). On trouve également quelques macrophages

Évolution des LT du cortex vers le centre. Jusqu'à aboutir à la région médullaire où les cellules épithéliales sont beaucoup plus denses, elles perdent leur aspect étoilé, toujours associées par des desmosomes. Et à certains endroits, ces cellules épithéliales forment un enroulement dont la partie centrale, on voit une différenciation kératinisante comme on l'a au niveau de l'épiderme. Les cellules dendritiques se trouvent dans la zone de transition entre le cortex et la médullaire.

## LES TISSUS LYMPHOÏDES

### 3. Vascularisation

Les vaisseaux abordent le thymus dans la zone de jonction cortico-médullaire ils vont donner dans le cortex des capillaires qui sont continus qui détermineront la barrière hémato-thymique.

Dans la région corticale, les thymocytes ne sont pas au contact des éléments de la circulation sanguine et donc pas en contact avec des Ag.

A la jonction cortico-medullaire, on trouve des capillaires et des veinules post-capillaire qui sont plus lâche et où on ne trouvera pas cette barrière: les cellules endothéliales formeront un revêtement discontinu de même les lymphocytes T mature et immature peuvent traverser la barrière sans effort.

Après la puberté le tissu épithélial se fait remplacer par de la masse adipeuse.

### 4. Rôle

Produit des lymphocytes T mature à partir des lymphocytes Précurseurs qui arrivent dans le thymus par la jonction cortico-medullaire. Ces thymocytes iront de la jonction cortico-medullaire vers la région sous-capsulaire, et de la région sous-capsulaire à la région médullaire.

Chronologie:

- x Les lymphocytes remontent vers la région sous-capsulaire. A leur entrée il y aura des signaux important pour la poursuite de l'évolution: c'est l'interaction avec les cellules épithéliales. Cette interaction va se faire par l'intermédiaire du recepteur NOTCH 1 qui va lier le ligand. En l'absence de recepteur Notch il n'y a pas d'évolution possible des lymphocytes T.
- x Les cellules épithéliales vont produire un certain nombre de cytokines qui vont être nécessaire pour l'évolution de ces lymphocytes qui à ce stade sont appelés Thymocytes doubles négatifs ( ni CD-4 ni CD-8). La présence des lymphocytes est indispensable pour que les cellules épithéliales se différencient et acquièrent leur potentialité de produire des cytokines.

Si le thymus n'est pas colonisé par les lymphocytes, alors les cellules épithéliales restent de type cellule basale au lieu d'évoluer en corpuscule de Hassal:

- x Réarrangement des gènes du TCR et va apparaître l'expression du co-recepteur CD3/CD4/CD8. Première sélection de ces lymphocytes par l'intermédiaire du recepteur si des réarrangement n'ont pas aboutit, il va y avoir élimination.
- x Plus tard, le thymocytes devient double positif (CD4+ et CD8+).
- x A terme, il y aura un choix CD4 ou CD8, sélection positive avec élimination des cellules qui ne sont pas capable de reconnaître les Ag du CMH. Se fait par l'interaction entre le CMH localisé sur la membrane des cellules épithéliales et le thymocytes double positif.
- x Sélection négative: ne laisse partir dans la circulation sanguine que les lymphocytes qui ne reconnaissent pas les Ag du soi.

### 5. Eventuels problemes

Si il y a réaction avec les Ag du soi, le thymocyte entrera en apoptose et dégradé avec des macrophages. Les lymphocytes matures mais naïf quittent le thymus pour rejoindre les organes périphériques.

Cette sélection n'est pas totale, un certain nombre de lymphocyte échappent et circulent dans l'organisme risquant de réagir avec des peptides du soi. C'est pour ça qu'une variété particulière de Lymphocyte T CD4+ qui vont être produit dans le thymus appelé Lymphocyte T régulateur ayant pour but en périphérie d'empêcher les réactions auto-immune.

**Le corpuscule de Hassal sécrète de la lymphopoïétine permettant la formation de ces lymphocytes T régulateurs.**

## LES TISSUS LYMPHOÏDES

### III. Les ganglions lymphatiques

Contour formé par de la **réticuline**, formant des mailles entre lesquelles on trouve les éléments du tissu lymphoïde. Ces fibres de réticulines sont formées à partir de fibroblastes spécialisés: **cellules réticulaires**.

Ils sont au nombre de 500-1000 Chez l'homme et dont la taille varie en fonction de la localisation et forme à aspect réniforme avec un hile et a la face concave, l'arrivée de des lymphes. Permettent au Lymphocyte B et T a être des cellules productives (B deviendront des plasmocytes).

Voie de passage perpétuelle pour les lymphocytes qui circulent et recirculent en faisant des passages par ces organes lymphoïdes secondaires.

#### 1. Structure

- **Capsule conjonctive:** au niveau de la face convexe perforée par l'arrivée des vaisseaux lymphatiques afférents. La particularité de ces vaisseaux est de présenter des valvules qui sont des replis de l'endothélium, empêchant le retour de la lymphe.
- **Dans l'épaississement du TC** il y aura des invaginations qui vont couper le parenchyme inégalement.
- **Du côté hilaire:** sortent les vaisseaux lymphatiques éfferents

Le tissu lymphoïde va constituer trois zones.

- **Corticale:** follicules lymphoïdes, Zone B-dépendante.
- **Paracorticale:** En continuité avec la région médullaire. Nappes lymphoïdes contenant les lymphocytes T. Zone T-dépendante ont des veinules à endothélium haut et cellules dendritiques interdigitées à CPA (cellules présentatrices d'antigène) qui présente les Ag + CMH2 aux LT4
- **Médullaire:** cordon cellulaire.

#### 2. Circulation de la lymphe et du sang

La lymphe arrive dans le ganglion au niveau des sinus marginaux (entre les capsules et corticale) puis dans le sinus para-cortical, puis sinus médullaire, avant de se jeter dans les vaisseaux lymphatiques éfferents.

Les artères abordent le ganglion par le hile, remontent dans les cloisons conjonctives, se drainent dans le système veineux qui retourne au hile, présence de valvule anti-reflux. Il y a une différenciation au niveau para-cortical des endothéliums: les endothéliums sont haut/cubique. Ils sécrètent des facteurs qui vont aider à la traversée dans le GG. Epithélium à expression de CAM particulière, selectine.

#### 3. Les follicules lymphoïdes

Lorsque le follicule contient des cellules naïves, ils sont **primaires, homogènes, denses et sombres**. Dès lors qu'il y a une réaction dans le tissu lymphoïde périphérique, le follicule devient secondaire et on a 3 zones:

- **Zone Corticale (coiffe de petits lymphocytes):** Follicule primaire, LB mémoire, immunoblastes
- **Centres germinatifs:**
  - x **Zones claires:** sélectionne des centrocytes et cellules dendritiques folliculaires qui présente des Ag aux LB.
  - x **Zones Sombres:** multiplication active par mitose (LB Activé ou centroblastes)

Les cellules dendritiques présentent les Ag au LB de façon à ce que seul les centrocytes qui reconnaissent l'Ag poursuivent leur maturation. Evoluent en LB mémoire ou immunoblastes (précurseur de plasmocytes). Si les centrocytes reconnaissent l'Ag, ils reçoivent un signal de survie et empêchent l'apoptose: c'est la sélection positive.

5% des thymocytes seront compétents.

## LES TISSUS LYMPHOÏDES

### 4. Les cellules dendritiques

Des macrophages sont appelé Cellule dendritique folliculaire qui n'ont rien à voir avec les autres variétés des cellules dendritique des zones T. Cependant, on peut les distinguer quand ils ont dans leur cytoplasme, des corps apoptotiques qu'ils ont phagocytés.

Pour mettre en évidence les multiplications on doit utiliser des marqueurs de protéines utilisées durant la mitose.

C'est dans le TC qu'il se transforme en plasmocyte sécrétant les Ac.

### 5. Zone paracorticale

La zone paracorticale est T-dépendante, a majorité de cellule T associées à quelques lymphocytes B. On y trouve les cellules interdigitées qui sont mature et inactivé, mais pour la plupart sont immatures. C'est dans cette zone qu'on a des veinules à endothélium hauts, à noyau ovalaire, perpendiculaire à la membrane basale. C'est dans cette zone que passent les éléments de la circulation sanguine vers le ganglion.

### 6. La région médullaire

La région médullaire représenté par les cordons médullaires, cordons cellulaire qui apparaissent anastomosés, formant un réseau autour des sinus médullaire. Plus grande hétérogénéité que dans le reste du GG: macrophage, lymphocyte et plasmocytes.

Dans certains ganglions, les macrophages sont nombreux, cellule à noyau irrégulier, dans le cytoplasme il y a des amas noirâtres, particules phagocytées et ont été transporté jusqu'au niveau du GG lymphatiques.

### 7. Circulation de trucs

Circulation se fait par les vaisseaux lymphatiques afférents, qui vont permettre l'arrivée de la lymphe avec des cellules dendritiques et éventuellement des lymphocytes. Les lymphocytes naïfs recirculent en permanence dans l'organisme, arrivent par les veinules à endothélium haut et la sortie du ganglion lymphatique va se faire par les lymphatiques éférents.

### 8. Rôle du GG

- Filtre la circulation lymphatiques
  - Mécanique: fibres grillagées des voies lymphatiques intraganglionnaire
  - Biologique: arrêt de cellule en migration (tumorale), captant des éléments et produisant des réponses.  
Les cellules tumorales peuvent se détacher de la tumeur primitive, migrant dans les vaisseaux lymphatiques et seront arrêté en partie dans ce filtre ganglionnaire: établissement d'une métastase ganglionnaire.
- Siège de réponses immunitaires adaptatives
  - Réponse innée correspondent à des barrières épithéliales et à toutes les cellules qui sont capable de reconnaître des structures anormales et d'induire une réponse immédiate sans besoin d'adaptation spécifique (macrophage et polynucléaire, mastocyte)
  - Les réponses adaptatives font intervenir les lymphocytes B et T localisées dans des zones particulières qui vont affiner la réaction de l'organisme et qu'il y ait un ciblage très précis de l'élément qui est à éliminer.
  - Zone T et B: mise en évidence par thymomectomie et pathologie congénitale des Lymphocytes B (réaction à un antigène T-dépendant)

## LES TISSUS LYMPHOÏDES

- Les deux types d'antigène:
  - ➔ **Ag T -indépendant**, activant directement la production d'Ac (lipopolysaccharides des parois bactériennes). Se traduit par un dosage dans le sang par une augmentation du taux d'IgM qui disparaissent ensuite et si il y a une même infection avec le même microorganisme, la réaction va se reproduire de la même manière.  
Aboutit à la production d'IgM rapidement sans trace mnésique
  - ➔ **Ag T-dépendant**. Fait intervenir lymphocyte T CD4+, le lymphocyte B, la cellule présentatrice d'antigène interdigitée. La seule interaction physique entre l'Ag et le BCR n'est pas suffisante pour activer les B et déclencher la synthèse d'Ac solubles, d'autres classes que les IgM.  
Les B ont besoin des Th dans le cadre d'une coopération B/T définissant les réponses T-dépendante où les lymphocytes B se comporteront en cellules présentatrice d'antigènes aux lymphocytes T.  
Au niveau des dosages, se traduit: lors d'une première exposition il y aura production d'IgM suivie d'une production d'IgG, A ou E à affinité plus grande pour l'Ag. Lors d'une 2ème exposition la réaction sera directement de type IgG, A ou E.

### Chronologie

- Activation du T auxiliaire (helper) par Cellules Dendritiques Interdigitée dans les zone T dépendante (paracorticales)
- Activation des lymphocytes B: Ac de faible affinité
- Formation du Centre Germinatif : formation des Ac de fortes affinités. Cellules mémoires.

### 9. Cellules dendritiques interdigitées particulières: Cellules de Langerhans

Les cellules dendritiques interdigitées rencontrent les Ag dans le GG ou dans le tissu périphérique, comme les cellules de Langerhans.

Ces cellules ont leur précurseurs dans la moelle osseuse. Ces cellules dendritiques quittent la moelle osseuse sous forme de précurseur et passent dans la circulation sanguine. Elles proviennent soit de monocytes soit à partir d'autres cellules.

Ce précurseur ira vers les tissus périphériques (TC, épithélium...).

C'est une cellule mobile, testant en permanence l'environnement intercellulaire de l'épiderme. Elle est immature à ce stade. Si elle rencontre un Ag, elle va pouvoir capter cet Ag. Elle s'activera et elle va présenter l'Ag associé au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH II).

Elle est désormais mature, elle passe dans le TC (derme), entre dans les vaisseaux lymphatiques et remonte dans les lymphatiques afférents et peut se localiser dans la zone T (paracorticale). Dans cette région T, la cellule dendritique est appelée interdigitée, présentant l'Ag aux LT auxiliaires, qui est un Th naïf. Il va donc activer les lymphocytes et entraîner une expansion clonale, elle sécrète des cytokines et tous les LT sont activés.

La cellule dendritique mature va jouer son rôle puis entre en apoptose.

À la limite entre le follicule et la zone T, il y a interaction avec les LB. Le LB par son récepteur membranaire (qui est une IgM) reconnaît l'Ag qui peut se fixer directement. La cellule B est une cellule présentatrice d'Ag, donc elle va modifier l'Ag et l'exposer associé au CMH II. Va agir avec un Lth qui va agir sur le lymphocyte B, entraînant l'expansion clonale.

Cette activation va aboutir à deux phénomènes:

- Localisation des lymphocytes B dans des zones dites **extrafolliculaires**. Vont se transformer en **plasmocytes**, donc passage d'une cellule qui possède des récepteurs membranaires à une cellule différenciée de manière définitive (le plasmocyte) sans récepteur membranaire mais par contre il sécrète des Ig qui seront encore de faible affinité
- Quelques jours après va se faire la formation du centre germinatif, apparition du follicule secondaire.
  - Maturation d'affinité: production d'Ag mieux préparé
  - Commutation de classe: production d'autre Ig
  - Formation d'immunoblastes (plasmocytes) et de cellules mémoires.

## LES TISSUS LYMPHOÏDES

Chronologie:

- Les **lymphocytes B** deviennent des **centroblastes** qui vont dans la zone sombre se multiplier, et va se produire les hypermutations somatiques qui auront pour but d'augmenter l'affinité des Ac pour l'Ag.
- Ces **centroblastes** vont migrer dans la zone claire où il va y avoir une sélection des centrocytes qui se fait par l'intermédiaire des cellules dendritiques folliculaires: elles absorbent à leur surface les complexes qui vont permettre aux centrocytes de tester les Igs qui sont encore au niveau de la membrane cytoplasmique.
  - Soit le centrocyte entre en apoptose si il n'y a pas d'affinité forte, et le corps apoptotique sera phagocytées par les macrophage dans le centre clair.
  - Si l'affinité est assez bonne, il recoit un signal de survie, il va y avoir **commutation de classe** (au lieu de synthétiser des IgM, il y aura des IgG / IgA / IgE).
- Les **centrocytes** vont devenir pour la plupart des immunoblastes qui vont passer dans la circulation lymphatique et vont se transformer en plasmocytes (cellule secretante d'Ac de type IgG), d'autres formeront les LB mémoire.
  
- Les plasmocytes seront appelé Plasmocytes à vie longue, par opposition aux premier lymphocytes formées. Pendant plusieurs semaines, ils vont secreter des IgG. En cas de vaccination, ces plasmocytes persistent et vont pouvoir transferer leur information à des cellules pour redonner des plasmocytes à vie longue.  
Les plasmocytes pourront se placer dans la moelle osseuse si ce sont des IgG ou dans les chorions des muqueuse quand se sont des IgA.
- Lymphocytes B mémoire qui vont présenter sur leur membrane le meme isotype et avec la meme affinité, la meme Ig. Lors d'une seconde infection, la reconnaissance sera immédiate. (il existe aussi des LT mémoire)

### IV. La Rate

Organe lymphoïde secondaire situé sur le trajet des vaisseaux sanguins constituant par là un lieu de rencontre entre les éléments apportés par le sang et le système lymphoïde.

Sur le plan anatomique, c'est un organe ovalaire, aplati situé dans la région supérieure de l'hypochondre gauche entre l'estomac et le rein gauche, il a une teinte rouge sombre et pèse environ 200g, extrêmement friable.

On distingue deux régions

- **La pulpe rouge**: où s'écoule le sang, ont des sinus veineux (capillaire sinusoides) et cordons de Billroth, cordon cellulaire anastomosés et cellules réticulaires, macrophage et plasmocyte. Les corpuscules de Malpighi sont des follicules lymphoïdes secondaire B-Dépendant.
- **La pulpe blanche**: ce sont les gaines péri-artérielles ont un manché de LT anuclée autour des artères spléniques.

Ces notions macroscopiques se retrouvent en microscopie.

- Une capsule conjonctive (à collagène de type I) envoie des travées découpant incompletement l'organe,
- Petites régions globalement arrondie correspondant à la pulpe blanche
- Pulpe rouge plus complexe

#### 1. Charpente conjonctive

- Tissu conjonctif banal de la capsule et des travées.
- Tissu réticulaire dans l'ensemble du parenchyme: réseau très fin de fibre de réticuline fabriqué par les cellules stromale fibroblastes

Organe sensible aux traumatismes...

## LES TISSUS LYMPHOÏDES

### 2. La circulation du sang dans la rate

L'artère arrive au niveau du hile, envoyant des branches qui remontent dans les travées conjonctives. Elles les quittent pour entrer dans le parenchyme splénique, s'entourent alors de tissus lymphoïdes qui va former une gaine parfois arrondie.

- La pulpe blanche:  
L'ensemble: artère+ gaine peri artérielle + follicule (corpuscule de Malpighi) formeront la pulpe blanche.  
Cette artériole va se subdiviser en petite branches dite pénicillées, qui vont avoir un arriver dans les cordons de la pulpe rouge, le sang sera ensuite repris par les sinus veineux  
Ce type de circulation est appelée: circulation ouverte
- Sinus veineux + cordon: pulpe rouge

### 3. La pulpe blanche

La gaine périarterielle est une forme de cylindre dont l'axe longitudinal est l'artère centrale, formée essentiellement de lymphocytes, de macrophages, et des CDI. Zone T-Dépendante.  
Equivalent a la zone para-corticale du GG

Le corpuscule de malpighi est un follicule lymphoïde qui peut être primaire ou secondaire. On retrouve les même zones:

- **Centre germinatif:**
  - Zone sombre dirigée vers les gaines lymphoïdes, centroblaste
  - Zone claire dirigée vers la pulpe rouge, centrocytes associé à cellules dendritiques folliculaires, macrophages et à quelques T CD4+
- **Manteau:** petit B recirculant (équivalent du follicule primaire) et quelques rares T CD4 et macrophages)

### 4. La pulpe rouge

Comporte deux structures:

- **Cordons de Billroth** associé aux sinus veineux ou capillaires sinusoides. C'est là qu'aboutit toute la circulation artérielle de la rate. Comportent la trame de réticuline, mise en évidence par imprégnation argentique.  
Sur la trame de réticuline il y aura une accumulation de cellules qui sont d'une part tout eles cellules sanguines (GR, toutes les variétés de leucocytes, les plaquettes, des macrophages avec ou sans hémosidérine (granules brunatre) coloré à la coloration de Perls, des plasmocytes et monocytes...)
- Bordé par les **capillaire sinusoides** ou sinus veineux comprenant un endothélium à spécificité: cellules globuleuse, séparée les unes des autres, sans lame basale continue, autour des sinus, il y aura des fibres de réticuline. Disposition des cellules endothéliale est longitudinale, très peu jointives. Permettent le passage des cellules sanguine du cordon de billroth en direction de la lumière des sinusoides.

### 5. Fonction de la rate

Filtre le sang, avec des filtres mécaniques et histologiques, phagocyte les cellules sanguine senescentes, et microorganismes invasif tel que les bactéries, virus, champignons (mycos) et parasites.

### 6. La fabrication d'Ac

Ca se passe dans les cordons de Billroth, on retrouve des plasmocytes, secreteurs d'Ac dans la pulpe blanche par LB ou par immunoblaste dans les corpuscule de Malpighi.