

E. Heinen, M.-P. Defresne, J. Boniver et L.J. Simar

ORGANES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les cellules lymphoïdes apparaissent dans des organes lymphoïdes dits centraux ou primaires, y subissent une première phase de maturation puis passent dans la circulation sanguine et lymphatique et peuplent des organes lymphoïdes dits périphériques ou secondaires (Fig. 5-1). Si à ce niveau, elles rencontrent l'antigène qu'elles reconnaissent spécifiquement et des conditions adéquates d'environnement, elles survivent, prolifèrent et subissent une seconde phase de maturation pour donner des cellules effectrices ou à mémoire qui peuvent exercer leurs fonctions sur place ou dans des tissus (conjonctifs ou épithéliaux) de l'organisme; la première phase est appelée lymphogenèse (ou lymphopoïèse), la seconde immunogenèse (ou immunopoïèse); pour l'homogénéité du texte nous utiliserons toujours la terminologie lympho- ou immunogenèse.

Les organes du système immunitaire se composent donc de cellules lymphoïdes mobiles et de cellules formant un micro-environnement spécifique (cellules de la trame et cellules dites accessoires) jouant un rôle déterminant dans la

migration, la survie, la prolifération, la différenciation et les fonctions des cellules lymphoïdes [2, 13, 14].

ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES [6]

Ces organes sont le siège de la lymphogenèse. Chez les oiseaux, la bourse de Fabricius et le thymus produisent respectivement les cellules B (burso-dépendantes) et T (thymo-dépendantes). La situation est différente chez les mammifères : les moelles hématopoïétiques produisent des cellules pré-B achevant leur première phase de maturation sur place et des pré-T qui iront coloniser le thymus. Durant la vie fœtale, ce sont d'abord le foie et la rate puis les moelles osseuses qui forment des cellules pré-B (voir chapitre 15).

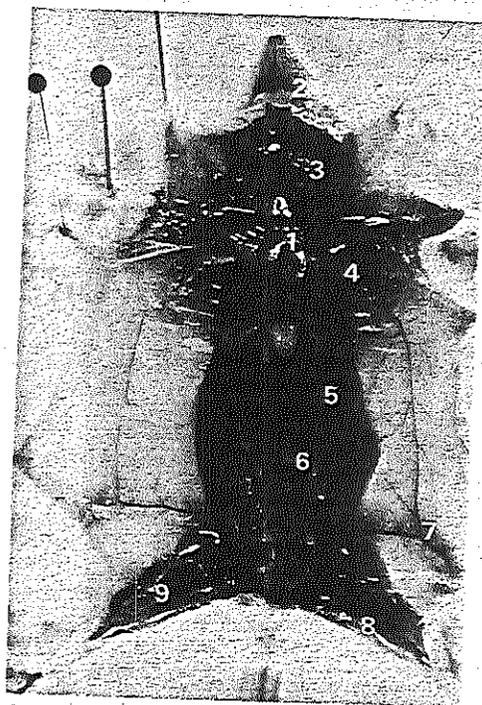
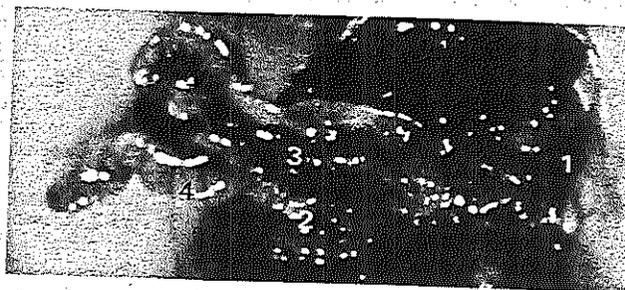
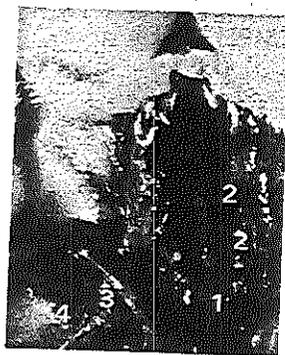


Figure 5-1 Les organes lymphoïdes primaires et secondaires.

a) 1. Thymus; 2. Amygdale; 3. Ganglions du cou; 4. Ganglions brachiaux et axillaires; 5. Rate; 6. Ganglions mésentériques et plaques de Peyer; 7. Ganglion inguinal; 8. Ganglion popité; 9. Moelle osseuse hématopoïétique.
b) 1. Thymus; 2. Ganglions du cou; 3. Ganglion axillaire; 4. Ganglion brachial.
c) 1. Rate; 2. Plaque de Peyer; 3. Ganglions mésentériques; 4. Cæcum.



MOELLE OSSEUSE HÉMATOPOÏÉTIQUE

Chez les mammifères, la moelle osseuse est responsable de la formation des cellules précurseurs des lignées B et T. Aussi peut-on restaurer le système immunitaire des animaux irradiés par l'injection de cellules de moelle.

Située dans les espaces des os spongieux, la moelle osseuse rouge est constituée de tissu conjonctif lâche (tissu réticulé) très vascularisé : les artères nourricières perforant l'enceinte osseuse se capillarisent dans la zone périphérique, puis se continuent en des sinus veineux convergeant vers les veines centrales. La paroi des sinus veineux est mince, discontinue par endroits et formée de cellules endothéliales reposant sur des fibres réticulées. Parmi les cellules non hématopoïétiques, on trouve notamment des cellules réticulées d'aspect fibroblastique, des macrophages et des cellules adipeuses.

Les précurseurs de cellules B ou T prolifèrent dans la partie périphérique proche de l'enceinte osseuse, puis durant leur maturation évoluent vers la zone centrale où soit ils passent dans la circulation sanguine, soit dégèrent sur place. Au départ, ces cellules ont l'aspect de blastes proliférant activement puis, durant leur maturation, elles prennent l'aspect de lymphocytes typiques. Les cellules B de la moelle osseuse passent par différentes étapes évolutives : à partir de cellules-souches pluripotentielles se développent des cellules dites *pré-pré-B* (ou *pré-B* précoces) reconnaissables à l'aide d'anticorps spécifiques et sièges des premiers signes d'arrangements géniques des chaînes lourdes des Ig (sélection des gènes Dh et Jh, voir chapitre 6). A l'étape suivante, les cellules appelées *pré-B* contiennent des chaînes lourdes d'IgM intracytoplasmiques; viennent ensuite les cellules dites *immatures* possédant des IgM fonctionnelles à leur surface (ces cellules ont donc aussi réalisé les arrangements géniques nécessaires à l'expression des chaînes légères kappa ou lambda). Si ces cellules immatures entrent en contact avec l'antigène qui leur est spécifique, il semble qu'elles dégèrent. Ceci pourrait partiellement expliquer la tolérance à l'égard de certains antigènes (voir chapitre 12). Ces cellules immatures acquièrent des antigènes et des récepteurs de surface (antigènes majeurs d'histocompatibilité de classe II, récepteurs pour le fragment Fc des différentes classes d'Ig, etc.) et quittent la

moelle osseuse; elles sont alors appelées *cellules vierges* ou *cellules B matures*. Ces cellules peuvent être activées au contact d'un antigène et donner lieu à une réponse immune dite primaire.

Les précurseurs des cellules T ne réalisent pas un tel réarrangement génique mais quittent la moelle osseuse et s'installent dans la zone corticale du thymus pour y réaliser leur remodelage génique aboutissant à l'expression de leur récepteur spécifique.

BOURSE DE FABRICIUS

Une cellule-souche pluripotentielle doit subir deux événements majeurs pour devenir un lymphocyte B sécrétant des immunoglobulines. Le premier est de s'engager dans la voie de différenciation B, le second est d'acquiescer la propriété de produire des Ig d'une spécificité particulière.

La moelle des mammifères est le siège d'une considérable activité hématopoïétique et participe au développement d'autres lignées. Les oiseaux possèdent par contre un organe spécialisé pour la seule production des lymphocytes B, la bourse de Fabricius, colonisée par des cellules-souches, contrôlant leur différenciation et libérant des lymphocytes B mûrs vers la périphérie. Le rôle de la bourse de Fabricius pour les lymphocytes B chez l'oiseau peut donc être comparé à celui du thymus pour les lymphocytes T. L'étude de la lymphogénèse B y est donc plus aisée que chez les mammifères.

Localisation, architecture et développement de la bourse de Fabricius

La bourse est localisée à la base du cloaque (Fig. 5-2). Le rudiment se développe au 4^e jour de l'embryogénèse chez le poulet (voir chapitre 15) : il est formé d'une couche de cellules épithéliales qui se plisse progressivement. Les premières cellules souches colonisent l'ébauche bursale entre le 8^e et le 14^e jour de l'embryogénèse et induisent la formation des follicules (Fig. 5-3 a). Dans chaque follicule, les cellules-souches donnent naissance à une population de cellules exprimant des monomères d'IgM à leur surface.

Chaque follicule possède une médullaire peuplée par des cellules épithéliales, des macrophages, des cellules sécrétrices de nature dendri-

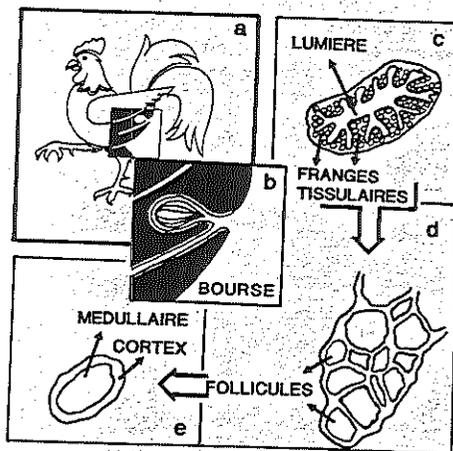


Figure 5-2 Anatomie de la bourse de Fabricius (d'après Ratcliffe M.J.H.). La bourse de Fabricius (b), est localisée à la base du cloaque (a). Elle est formée d'une série de franges tissulaires entourant une lumière centrale (c). Chaque frange est composée de plusieurs follicules (d) possédant chacun une médullaire et un cortex (e).

tique, des lymphocytes, des lymphoblastes et quelques plasmocytes. Elle est entourée par une couche de cellules épithéliales (voir Fig. 5-3 a).

Le développement de la bourse se fait en deux étapes :

— l'étape embryonnaire pendant laquelle se déroulent la colonisation du rudiment et la croissance d'environ 10^4 follicules bursaux, par expansion de leurs clones B;

— l'étape post-éclosion durant laquelle les cellules bursales migrent vers les organes lymphoïdes périphériques. A 4 semaines, le système immunitaire B du poulet est développé et la bourse commence à involuer. A 6 mois, il ne reste que des vestiges nécrotiques, apparemment non fonctionnels.

Cellules-souches prébursales

Les cellules-souches prébursales sont situées dans la moelle des embryons (Fig. 5-3 b). On n'en détecte plus chez les poussins âgés de trois jours; leur présence est donc limitée à certains stades du développement. Selon certains auteurs, il existerait aussi chez l'embryon des cellules-

souches pluripotentes, capables de peupler le thymus et la bourse; ces cellules perdraient leur capacité de peupler la bourse après l'éclosion. On a estimé qu'environ 2 à 7 cellules-souches colonisent chaque follicule et qu'il n'existe aucune migration d'un follicule à l'autre. Les cellules-souches sont engagées dans la voie de différenciation B, elles ont déjà réarrangé les gènes codant pour les Ig et expriment des monomères d'IgM à leur surface : on peut, dans certaines conditions, inhiber leur capacité de coloniser la bourse embryonnaire en les incubant avec des anticorps anti-IgM.

Puisque la bourse de Fabricius contient environ 10^4 follicules colonisés par une moyenne de deux cellules-souches, on peut estimer à 2×10^4 le nombre de réarrangements productifs dans le système B du poulet. Ces réarrangements donnent naissance à une population de précurseurs pour la lignée B.

Bien que les réarrangements se soient produits avant l'entrée des cellules-souches dans la bourse, cette dernière représente une étape obligatoire de la différenciation des lymphocytes B : elle permet le clonage et la prolifération de ces précurseurs.

Cellules-souches bursales (Fig. 5-3 b)

Chaque follicule contient une population oligoclonale dérivant de quelques cellules-souches prébursales qui ont déjà réarrangé les gènes codant pour les IgM. On a montré que différentes spécificités naissent successivement dans les follicules bursaux embryonnaires. Cette diversification est nécessaire au développement complet du compartiment B : elle se produit au niveau des IgM et donne naissance au répertoire pré-immun. Les cellules B ainsi formées migrent en périphérie et peuvent subir une expansion clonale stimulée par différents antigènes circulants.

Un point important de ce système est la génération de la diversité à partir d'un nombre limité de réarrangements : par le mécanisme de conversion génique (voir chapitre 6).

Plusieurs questions restent sans réponse dans ce modèle : quels sont les signaux spécifiques qui induisent cette conversion génique ? Quelle est la fréquence de ces événements ? En effet, si l'on considère le taux de prolifération des cellules B dans la bourse en développement, elle devrait contenir 10^{20} cellules à 3 semaines. Or, elle n'en contient que 10^9 à 3.10^9 et il y a environ 6.10^9 lymphocytes B en périphérie. On en déduit donc

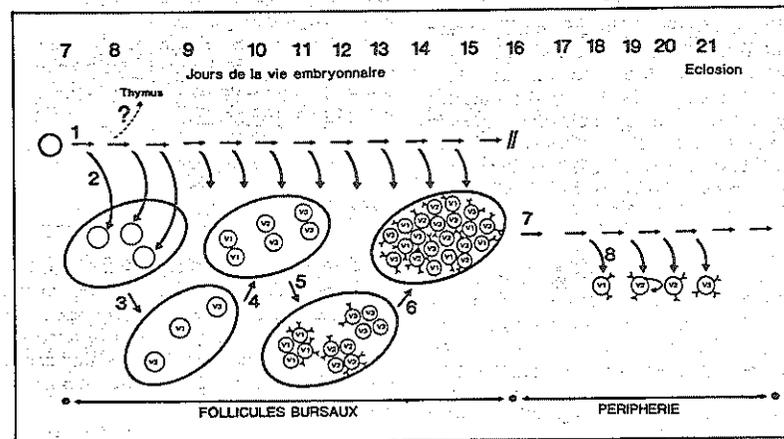
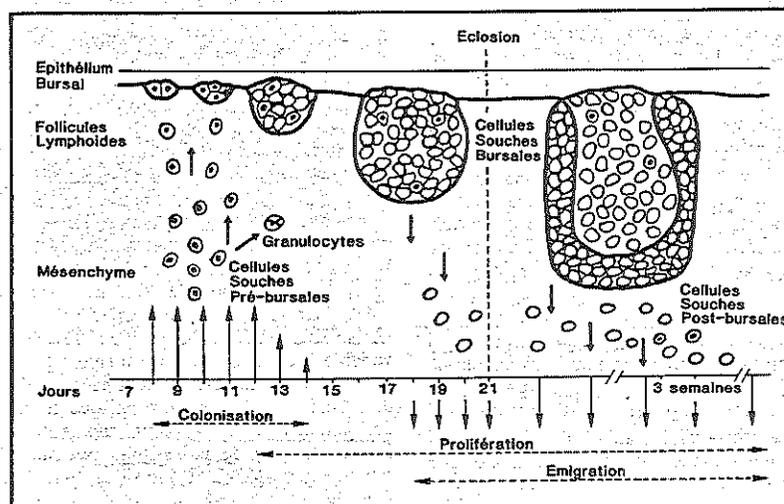


Figure 5-3 Développement de la bourse de Fabricius chez le poulet.

a) Représentation schématique du développement de la bourse (d'après Weill J.C. et Reynaud C.A., 1987).

b) Ontogénie des cellules B chez le poulet (d'après Ratcliffe M.J.H.).

Les cellules B prébursales (1) sont détectées dans la circulation embryonnaire du 7^e au 16^e jour du développement. Entre le 7^e et le 15^e jour, des follicules bursaux sont peuplés par des cellules-souches prébursales en faible nombre (2). Elles sont très rapidement programmées pour l'expression d'une région ν particulière (3) et commencent alors à se diviser (4). Les sig sont observées aux alentours du 11^e-12^e jour (5), délai après lequel on observe une prolifération intense et une augmentation de l'expression des Ig (6). Le follicule bursal produit alors des cellules B (7) qui migrent vers la périphérie aux environs du 18^e jour (8).

que 1 à 10 p. cent des cellules produites quittent la bourse chaque jour et que les autres meurent in situ. Cette estimation permet d'imaginer qu'il y a un taux élevé d'événements abortifs, probablement dus à l'imprécision du mécanisme de conversion génique : la cellule B doit posséder des IgM de surface pour se maintenir dans la réserve de cellules en division active.

Rôle de la bourse dans la maturation des cellules B [15, 20]

L'épithélium de la bourse induit l'expression d'antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des cellules-souches pré-bursales. Il sécrète en plus une hormone, la bursapoiétine qui est responsable de l'expression d'un antigène, appelé BU-1 à la surface des cellules B [8].

L'ablation de la bourse au 17^e jour du développement embryonnaire du poulet entraîne une agammaglobulinémie totale. Une telle « bursectomie » est parfois observée chez les oiseaux infectés par le Bimavirus responsable de la maladie de Gumboro (voir chapitre 37). Par contre, si l'on enlève les tissus qui vont constituer l'épithélium bursal à la 60^e heure de l'embryogénèse, on obtient des poulets immunodéficients qui possèdent cependant des cellules B circulantes et des Ig sériques. Il apparaît donc que la maturation des cellules B peut se dérouler, au moins partiellement, ailleurs que dans la bourse de Fabricius, dans un tissu dont la nature reste inconnue.

Migration des lymphocytes B et maturation post-bursale

Chez le poulet, les cellules formées dans la bourse commencent à coloniser les organes périphériques aux environs du 18^e jour de l'embryogénèse (voir Fig. 5-3 b) : La bourse involue après l'éclosion; toutefois, la réserve périphérique des cellules B est maintenue et est capable de restaurer à long terme l'immunité humorale lorsqu'on l'injecte à un receveur présentant un déficit en cellules B.

On ne sait pas comment les clones B sont maintenus dans les organes lymphoïdes secondaires : soit par un phénomène constant de production et de mort cellulaire ou par des cellules B qui survivent longtemps.

Les cellules-souches périphériques n'ont pas la

même capacité de produire des variants somatiques que leur équivalent bursal, ce qui a comme conséquence une très faible capacité adaptative.

La principale différence dans l'ontogénèse des cellules B chez les oiseaux et chez les mammifères est l'absence de cellules pré-B chez les oiseaux (c'est-à-dire des cellules qui ne possèdent pas de slg mais expriment des chaînes lourdes dans leur cytoplasme). Chez les mammifères adultes, les précurseurs se transforment continuellement en lymphocytes B dans la moelle. Par contre, chez le poulet adulte, toutes les cellules B dérivent de cellules qui expriment déjà des slg au moment de l'éclosion.

Le répertoire des cellules B des mammifères est le résultat du réarrangement des gènes de la région variable de la lignée germinale et de leurs mutations somatiques. On peut penser qu'il en est de même chez les oiseaux puisque le répertoire des cellules B dérive d'un très petit nombre (moins de 10^5) de précurseurs programmés. Le follicule germinale qui est le siège d'une prolifération B intense est probablement le site de production de tels mutants somatiques. Il représente un matériel idéal pour étudier in situ les mutations somatiques dans un petit nombre de clones de cellules B. Le poulet reste donc un modèle expérimental intéressant pour étudier les stades précoces de la différenciation des lymphocytes B.

THYMUS

Le thymus joue un rôle essentiel dans l'élaboration des mécanismes de défense immunitaire. C'est l'organe lymphoïde central responsable de la formation des lymphocytes T qui exercent un rôle de régulation dans les réponses immunes, et un rôle effecteur dans les réponses immunes cellulaires.

Localisation, architecture et développement du thymus [10, 12]

Le thymus des vertébrés est situé derrière le sternum dans le médiastin antérosupérieur : il s'étend du péricarde qu'il recouvre partiellement à la base du cou où il envoie deux prolongements (Fig. 5-1).

Il est composé de différents types cellulaires (Fig. 5-4) :

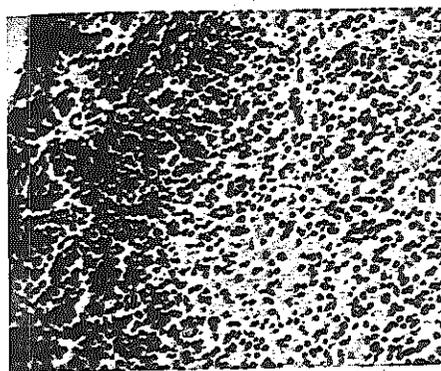


Figure 5-4 a Architecture du thymus.

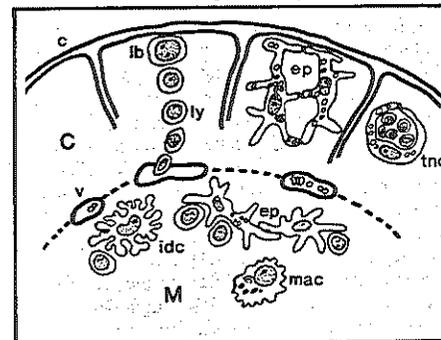


Figure 5-4 b Représentation schématique de l'architecture du thymus. c = capsule, C = cortex, ep = cellule épithéliale, idc = cellule interdigitante, M = médullaire, mac = macrophage, lb = lymphoblaste, ly = lymphocyte, tnc = cellule nurse thymique, v = vaisseau sanguin. (D'après Van Vliet E. Thèse de Doctorat 1985 Erasmus University Rotterdam).

cellules épithéliales est entouré d'une capsule de mésenchyme. Durant l'ontogénèse, cette ébauche est colonisée par des précurseurs de lymphocytes, de macrophages et de cellules dendritiques qui proviennent du foie fœtal chez l'embryon et de la moelle hématopoïétique après la naissance. Progressivement les masses stromales et lymphocytaires augmentent et les cellules de la trame s'organisent pour constituer l'architecture du thymus adulte, formé de deux lobes séparés qui présentent une structure lobulée. On y distingue une région corticale et une région médullaire qui diffèrent par la nature des cellules lymphoïdes et des cellules de la trame qui les occupent.

Des vaisseaux sanguins pénètrent au niveau de la jonction entre les zones corticale et médullaire. A cet endroit, se branchent des arcs et des réseaux capillaires qui irriguent respectivement le cortex et la région médullaire. Ces vaisseaux se continuent par des veines localisées dans la zone médullaire et à la jonction corticomédullaire. Dans le cortex, les capillaires sont entourés par des cellules épithéliales et des macrophages; de plus leurs cellules endothéliales sont unies par des jonctions serrées. Cette disposition constitue une barrière empêchant la diffusion des antigènes dans le cortex. Par contre dans la région médullaire, la paroi des veinules est perméable aux macromolécules qui peuvent ainsi accéder aux thymocytes locaux.

Le thymus joue un rôle capital dans le développement de la fonction immune; cependant, son rôle chez les adultes est encore un sujet controversé. En effet, à la fin du premier mois chez la souris, et dans les premières années de la vie chez l'homme, il commence à involuer spontanément. Les causes de cette involution sont encore inconnues, il faut la distinguer des atrophies provoquées par des causes extrinsèques comme le stress, les infections, la grossesse, la lactation, certains antibiotiques et certains états de malnutrition.

En dehors de toute agression externe, on retrouve des vestiges de tissu thymique entourés de tissus fibreux et graisseux chez des personnes âgées de plus de cent ans : les cellules épithéliales de ces résidus continuent à produire des hormones, et les études immunohistologiques montrent que les différentes sous-populations thymocytaires décrites dans le thymus jeune sont toujours présentes. Il semble donc que ces résidus thymiques soient toujours fonctionnels, et que le thymus garde un rôle actif dans la réponse immune tout au long de l'existence.

— chez la souris et chez l'homme, l'épithélium dérive à la fois de la 3^e poche pharyngée et de la crête neurale; il a donc une origine endo-ectodermique; chez l'oiseau par contre, il provient uniquement de l'ectoderme;

— les cellules mésenchymateuses proviennent par contre du mésenchyme des arcs pharyngés.

Tout au début du développement, ces cellules s'organisent de façon assez simple : un amas de

Cellules de la trame (non lymphoïdes)

Les *cellules épithéliales* sont caractérisées par la présence de tonofilaments et de desmosomes. Il en existe plusieurs catégories différant par leur localisation, leur morphologie et leur phénotype. Dans le cortex, elles possèdent de longs prolongements cytoplasmiques qui forment un réseau de mailles : certaines d'entre elles, localisées dans la zone sous-capsulaire englobent des lymphocytes dans les replis de leur cytoplasme et forment ainsi des complexes lymphoépithéliaux dénommés « cellules nurses thymiques ». Elles expriment les antigènes de classe I et de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), une glycoprotéine appelée A2B5 caractéristique des cellules neuroendocrines, et contiennent de la thymuline et des neuropeptides.

Dans la région médullaire, les cellules épithéliales possèdent moins de prolongements cytoplasmiques et forment des flots cellulaires plus compacts que dans le cortex. Elles expriment également la glycoprotéine A2B5 et contiennent de la thymuline et des neuropeptides. Elles ne sont toutefois pas identiques aux cellules constitutives des cellules nurses : elles possèdent en effet certaines structures moléculaires distinctes de celles présentes au niveau des cellules du cortex.

Les *macrophages* sont dispersés dans le cortex et la zone médullaire; ils sont particulièrement nombreux au niveau de la jonction entre ces deux régions. Ces cellules sont caractérisées par leur forme irrégulière et par la présence de nombreux phagolysosomes contenant des débris lymphocytaires. Enfin, les *cellules dendritiques* (ou cellules interdigitantes) sont situées uniquement dans la zone médullaire et à la jonction entre les régions corticale et médullaire. Leur cytoplasme, très pâle, contient des corps denses et des granules de Birbeck et envoi de nombreux prolongements entre les lymphocytes; leur noyau excentrique est réniforme. Leur membrane exprime des glycoprotéines de classe II du CMH.

Sous-populations thymocytaires

[11, 18]

C'est dans le thymus que les précurseurs lymphocytaires T se multiplient et acquièrent le « répertoire » nécessaire à leur compétence immunologique. Ce processus est complexe et implique un accroissement numérique et l'acquisition de nombreux caractères nouveaux :

— des récepteurs membranaires leur conférant

la capacité de pénétrer dans les tissus lymphoïdes périphériques;

— une fonction (auxiliaire, suppressive ou cytotoxique);

— la spécificité qui requiert l'expression de plusieurs glycoprotéines membranaires : d'une part un complexe formé par la glycoprotéine CD3 et un récepteur spécifique pour l'antigène et d'autre part un récepteur pour le soi (c'est-à-dire les antigènes codés par le CMH). La spécificité du récepteur pour l'antigène dérive de réarrangements se produisant au sein des gènes T_H (réarrangements comparables à ceux qui touchent les gènes d'immunoglobulines dans les lymphocytes B en formation). Le récepteur pour le « soi » est différent selon que le lymphocyte T est de type auxiliaire ou cytotoxique-suppresseur. Dans le premier cas, il s'agit de récepteurs pour les antigènes de classe II du CMH et dans le second cas pour ceux de classe I;

— la tolérance envers le « soi » : les lymphocytes T ne déclenchent pas de réponse immunitaire vis-à-vis des constituants propres à l'organisme dont ils font partie.

Schématiquement, on considère qu'il existe deux grandes catégories de thymocytes dont la localisation intrathymique correspond à l'organisation anatomique des cellules du stroma. Dans le cortex, on trouve des grandes cellules blastiques dans la zone sous-capsulaire et de petits thymocytes dans le cortex profond : cette population généralement considérée comme jeune représente 85 p. cent des cellules lymphoïdes thymiques. La région médullaire contient des thymocytes de taille moyenne qui possèdent des caractéristiques de cellules T périphériques et constituent 15 p. cent de l'ensemble des lymphocytes thymiques.

Avant de définir les populations thymocytaires, rappelons d'abord qu'elles proviennent de précurseurs, les prothymocytes, situés dans le foie et la moelle chez le fœtus et dans la moelle chez l'adulte. Un petit nombre de prothymocytes migre continuellement de la moelle vers le thymus, sous l'influence d'un facteur chimiotactique sécrété par les cellules épithéliales thymiques. Quelques précurseurs suffisent pour donner naissance à l'ensemble des populations thymocytaires. Leur évolution intrathymique est un processus extrêmement complexe qui n'est pas encore complètement élucidé à l'heure actuelle. Leur phénotype permet de définir plusieurs populations dont les caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 5-1.

Tableau 5-1 Phénotype des thymocytes.

	p. cent	Thy 1	CD8	CD4
<i>Cortex</i>				
Thymocytes blastiques sous-capsulaires et du cortex externe	a) < 1 b) < 1	- +	- -	- -
Blastes corticaux	15	+	+	+
Petits thymocytes	70	+	+	+
<i>Région médullaire</i>				
Thymocytes de taille moyenne	c) 8 d) 5	+ +	- +	+ -
Thymocytes de grande taille	1	-	-	-

a : CD5⁺; b : CD5⁺; c : CD4⁺; d : CD8⁺

On considère que les lymphocytes du cortex sont incapables de répondre à une stimulation antigénique. Quinze à 20 p. cent d'entre eux sont engagés dans le cycle cellulaire et effectuent 5 à 6 divisions successives avant de donner naissance aux petits thymocytes corticaux. La majorité d'entre eux meurt in situ pour des raisons et selon un mécanisme encore inexpliqués.

Dans la région médullaire, l'activité proliférative est faible : environ 5 p. cent des cellules sont en cycle. Elles possèdent les récepteurs nécessaires pour reconnaître l'antigène et des capacités fonctionnelles analogues à celles des lymphocytes T périphériques.

Rappelons que ces sous-populations correspondent à des stades de différenciation différents. Toutefois, la succession des événements de maturation intrathymique est encore mal connue. On ignore encore les relations exactes entre les sous-populations corticales et médullaires. Selon certains, les précurseurs thymocytaires (les thymocytes qui n'expriment pas les antigènes CD8 et CD4) donneraient naissance aux thymocytes corticaux dont proviendraient les thymocytes médullaires qui migreraient alors vers les organes lymphoïdes périphériques. Pour d'autres, il n'y aurait aucune relation entre les populations corticales et médullaires, les deux donneraient naissance aux lymphocytes périphériques.

Interactions entre thymocytes et cellules du stroma [3, 4, 5]

On considère à l'heure actuelle que la production de lymphocytes T immunologiquement compétents est sous le contrôle d'un « micro-

environnement » spécifique créé au sein du thymus par les cellules non lymphoïdes. Ces dernières exercent leurs effets par l'intermédiaire de facteurs solubles (hormones thymiques), et de contacts directs avec les lymphocytes.

Les hormones produites par les cellules de la trame thymique agissent sur deux types de cellules-cibles : les prothymocytes et les thymocytes. Nous avons déjà mentionné que certaines cellules épithéliales sécrètent un facteur chimiotactique qui induit la migration des prothymocytes vers le thymus. D'autres hormones, entre autres la thymosine et la thymuline, induisent la prolifération des cellules, l'expression de marqueurs T et de certaines fonctions.

Certaines étapes de différenciation ne peuvent s'accomplir qu'à la faveur d'interactions directes entre les thymocytes et les cellules de la trame. Des récepteurs présents à la surface des thymocytes reconnaissent certaines structures membranaires des cellules de la trame et forment avec ces dernières des complexes multicellulaires.

On en distingue trois types :

— les cellules nurses nourrices thymiques qui sont des complexes formés par des cellules épithéliales sous-capsulaires qui contiennent des thymocytes dans leurs prolongements cytoplasmiques (Fig. 5-5);

— les rosettes à macrophage qui résultent de l'association de cellules lymphoïdes entourant un macrophage du cortex ou de la zone de jonction entre le cortex et la zone médullaire;

— les rosettes à cellule interdigitante où la cellule du stroma est une cellule interdigitante de la jonction entre le cortex et la région médullaire (Fig. 5-6).

Les interactions entre ces différents éléments de



Figure 5-5 a Cellule nurse thymique observée au microscope électronique à transmission. Les prolongements cytoplasmiques de la cellule épithéliale (C) entourent complètement des lymphocytes et des cellules blastiques (B). (N) : noyau de la cellule épithéliale.

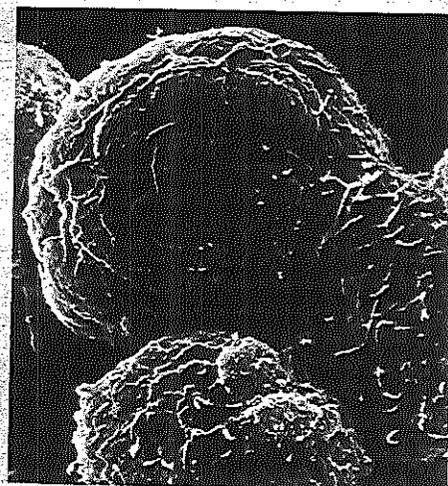


Figure 5-5 b Cellule nurse thymique observée au microscope électronique à balayage. Dans le revêtement de la cellule épithéliale, on observe des reliefs correspondant aux lymphocytes qu'elle contient.

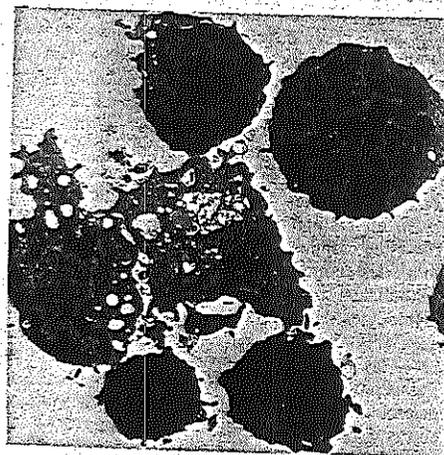


Figure 5-6 a Rosette à cellule interdigitante observée au microscope électronique à transmission.

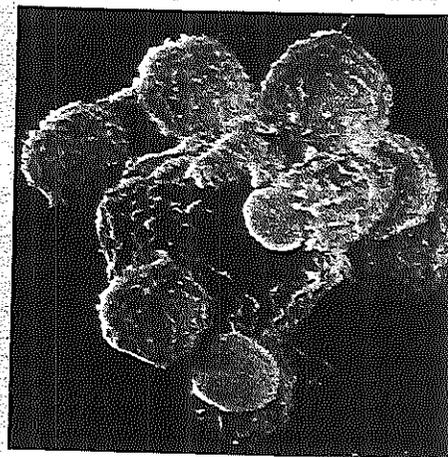


Figure 5-6 b Rosette à cellule interdigitante observée au microscope électronique à balayage. On observe des lymphocytes entourant une cellule stromale qui possède des caractéristiques de cellule interdigitante.

ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES

Ces organes sont le siège de l'immunogenèse, c'est-à-dire de la réaction des cellules B ou T rencontrant les antigènes qu'elles reconnaissent spécifiquement. On peut schématiquement, en fonction des voies d'arrivée des antigènes, subdiviser ces organes en trois catégories : les ganglions lymphatiques qui drainent la lymphe, la rate située sur la circulation sanguine et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses où les antigènes pénètrent au travers des épithéliums de recouvrement. Parmi ces derniers, on classe les amygdales, les plaques de Peyer, l'appendice et les zones annexées aux muqueuses des systèmes digestif, respiratoire, urinaire ou génitaux.

GANGLIONS LYMPHATIQUES [7, 19]

Les ganglions lymphatiques sont nombreux, ainsi l'homme en possède près de 500, le bœuf 300, le cheval plus de 8 000. Ce sont de petites formations arrondies dont le volume varie de quelques mm^3 à plusieurs cm^3 en fonction de leur localisation et de l'espèce : chez le cheval ils sont de petite taille, chez le bœuf, au contraire, ils peuvent atteindre et dépasser 15 cm de long. Le volume des ganglions peut changer rapidement en fonction de l'importance des réponses immunes qui s'y développent, ces dernières pouvant considérablement se modifier dans le temps. Parmi les ganglions, on distingue les ganglions poplités, inguinaux, aortiques, mésentériques, brachiaux, axillaires et du cou (voir Fig. 5-1).

Les ganglions fonctionnent comme des filtres interposés sur la voie lymphatique. Des vaisseaux lymphatiques dits afférents y pénètrent par la périphérie. La lymphe chargée de corps étrangers, antigéniques ou non, circule lentement au travers de l'organe, baignant de très nombreuses cellules, avant d'être recueillie par un vaisseau lymphatique efférent et d'aboutir, via le canal thoracique, à la circulation veineuse.

Architecture générale

Une charpente conjonctive confère aux ganglions une certaine forme tout en permettant une

la trame thymique se déroulent selon une séquence bien définie : les précurseurs thymocytaires qui viennent d'entrer dans le thymus forment d'abord des rosettes avec des macrophages. Environ deux jours après, ils établissent des contacts avec les cellules nurses avant de subir l'influence des cellules interdigitantes.

Actuellement, on admet que ces complexes jouent un rôle important dans la prolifération des thymocytes et dans leur éducation à la spécificité envers l'antigène et à la tolérance vis-à-vis du soi. Les macrophages qui ne possèdent pas d'antigène de classe II joueraient essentiellement un rôle dans l'induction de la prolifération d'une réserve lymphocytaire immature. Deux jours après, les thymocytes qui possèdent des récepteurs pour ces molécules de classe II interagiraient avec des cellules épithéliales formant les nurses qui, elles, expriment ces antigènes : c'est à ce niveau qu'apparaîtrait la glycoprotéine CD3, et que seraient sélectionnées les populations thymocytaires capables de reconnaître les antigènes étrangers en association avec les molécules du CMH. Enfin, l'interaction entre ces thymocytes ainsi sélectionnés et les cellules interdigitantes serait responsable de l'acquisition de la tolérance.

Toutefois, il faut signaler que, chez l'oiseau, la spécificité et la tolérance seraient toutes deux induites par l'épithélium thymique, sans l'intervention des cellules interdigitantes.

Migration des thymocytes

Le nombre de prothymocytes pénétrant chaque jour dans le thymus est très faible. Les précurseurs se divisent surtout dans la région sous-capsulaire, et donnent naissance aux thymocytes du cortex profond; plus de 90 p. cent de la population lymphoïde ainsi produite meurt in situ. Seule une faible proportion (moins de 1 p. cent) migre vers les organes périphériques. On admet que ce phénomène résulte du processus de sélection qui n'autorise que la migration des cellules possédant une spécificité adéquate. Les migrants thymiques sont des thymocytes qui possèdent un phénotype de lymphocytes T immunologiquement compétents, ils expriment un récepteur pour des structures spécialisées situées sur l'endothélium des veinules post-capillaires des ganglions. Ils proviennent principalement de la région médullaire et en outre, selon certains, de la région corticale.



Figure 5-7 Ganglion lymphatique murin. 1. Vaisseau lymphatique afférent; 2. Capsule; 3. Sinus marginal; 4. Follicule lymphoïde; 5. Zone corticale; 6. Zone paracorticale; 7. Cordons médullaires; 8. Zone médullaire; 9. Sinus médullaires.

modification de volume et les déplacements aisés des liquides et de cellules (Fig. 5-7).

Les vascularisations lymphatique et sanguine présentent des caractères très particuliers permettant notamment la circulation de la lymphe et la recirculation de lymphocytes.

Les lymphocytes sont distribués dans trois zones qui communiquent intimement l'une avec l'autre : — la *cortex* est situé en périphérie de l'organe et contient en majorité des lymphocytes B organisés en follicules lymphoïdes;

— la *région paracorticale*, sous-jacente au cortex, contient surtout des lymphocytes T. Elle réagit préférentiellement au cours d'une réponse immune cellulaire;

— la *médullaire* est constituée de sinus entourés de cordons cellulaires. Au cours d'une réponse humorale, ces cordons sont riches en plasmocytes.

Charpente conjonctive

Le ganglion est limité extérieurement par une fine capsule constituée de faisceaux de fibres collagènes et de fibrocytes. Elle est perforée à divers endroits par de minces vaisseaux lymphatiques afférents. Au niveau du hile, la capsule est épaissie et s'invagine, et forme une sorte de manchon autour des vaisseaux mentionnés ci-dessus.

De la capsule et du hile partent quelques fines cloisons conjonctives qui s'enfoncent vers la profondeur sur de courtes distances. Ces cloisons contiennent des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses se terminant au niveau de la média de vaisseaux ou sur des cellules réticulées, les premières sont de type adrénérique, la fonction des secondes est inconnue. Tout le reste de l'organe est parcouru par un réseau de fibres réticulées synthétisées par des fibroblastes (cellules réticulées) que l'on trouve de place en place. Ce réseau forme des mailles dans lesquelles la lymphe se répand et les cellules se déplacent. De nombreux macrophages s'accrochent à ces fibres. Lorsque certaines cellules du tissu lymphoïde prolifèrent très rapidement à la suite d'une stimulation antigénique, les fibres réticulées peuvent être refoulées. Au cours du vieillissement, du tissu conjonctif fibreux et du tissu adipeux remplacent progressivement les cellules lymphoïdes du ganglion.

Circulation lymphatique [9, 16, 17]

La lymphe aborde le ganglion par de petits vaisseaux lymphatiques afférents, munis de valvules qui s'abouchent dans un sinus dit *marginal* (ou sous-capsulaire). Celui-ci est limité sur sa face externe par un endothélium continu sans membrane basale et sur sa face interne par un endothélium discontinu.

Ce sinus est riche en macrophages libres ou fixés à la paroi et phagocytant des éléments charriés par la lymphe. Du sinus, la lymphe traverse le ganglion en convergeant vers les sinus de la médullaire. Pour ce faire, ou bien elle quitte le sinus marginal en passant entre les cellules endothéliales et s'insinue au travers du cortex puis

de la paracorticale, ou bien elle emprunte des sinus intermédiaires étroits, à trajets sinueux qui unissent plus directement le sinus marginal aux sinus de la médullaire. Ces derniers, vastes et contenant un nombre élevé de macrophages, convergent pour former le vaisseau lymphatique efférent. Les tissus situés entre les sinus médullaires, sont emplis de cellules lymphoïdes, de plasmocytes et de macrophages formant ainsi les cordons médullaires.

Quant à la lymphe qui a traversé le ganglion sans emprunter les sinus intermédiaires, elle est aussi recueillie par les sinus de la médullaire dont les cellules endothéliales ménagent entre elles des espaces qui sont toutefois de moindre calibre que ceux des autres sinus ganglionnaires.

Des lymphocytes peuvent passer au travers de ces espaces en se déformant, alors que les plasmocytes, nombreux dans les cordons médullaires, ne le font généralement pas.

Vascularisation sanguine

L'artère qui pénètre dans le ganglion par le hile se divise rapidement en un certain nombre de branches qui empruntent les fines travées conjonctives intraganglionnaires. Elles donnent naissance à un réseau de capillaires dans la zone corticale puis, dans les zones paracorticales (à prédominance de lymphocytes T), à des veinules post-capillaires à paroi particulière qui sont le

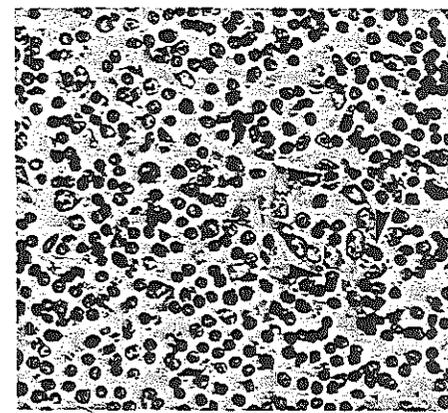


Figure 5-8 Zone paracorticale (thymo-dépendante) d'un ganglion. Au niveau d'une veinule post-capillaire, des lymphocytes (→) transitent par la paroi endothéliale.

lieu de passage des lymphocytes (Fig. 5-8). L'endothélium de ces vaisseaux, au lieu de présenter l'aspect aplati habituel, est constitué de cellules aussi hautes que larges, faisant saillie dans la lumière. Les études au microscope électronique ont montré que les lymphocytes quittant le sang creusent dans le cytoplasme de ces cellules de véritables tunnels. Les lymphocytes B et T possèdent à leur surface des ligands leur permettant de se fixer spécifiquement à ces cellules endothéliales : certains reconnaissent les veinules post-capillaires des ganglions, d'autres ceux des amygdales ou des plaques de Peyer ou encore ceux de la muqueuse respiratoire. Ces veinules à endothélium élevé se rejoignent au niveau de la médullaire pour former la veine hilaire.

Tissu lymphoïde

Comme nous l'avons déjà signalé, les cellules lymphoïdes sont réparties en trois régions : le cortex, la région paracorticale et les cordons médullaires.

L'élément caractéristique de la *région corticale* est la présence de follicules lymphoïdes primaires et secondaires. Un *follicule primaire* est une masse nodulaire de petits lymphocytes, en majorité du type B (IgM et IgD positifs), qui n'ont pas été stimulés par un antigène. Quelques lymphocytes T et des macrophages y sont mêlés. Un *follicule secondaire* est un follicule qui s'est modifié à la suite d'une stimulation antigénique (Fig. 5-9). Il se distingue du précédent par la présence d'un centre germinatif entouré d'une couronne de petits lymphocytes IgM et IgD positifs. Le centre germinatif est constitué de cellules lymphoïdes plus grandes correspondant à des blastes B et à des stades de transition entre les petits lymphocytes et les blastes. On y reconnaît une polarité : à la base (opposée au sinus marginal) se trouve la zone sombre comprenant des centroblastes (grandes cellules B en phase proliférative) précurseurs d'immunoblastes ou de centrocytes, la zone claire située au-dessus contient des centrocytes (de taille moyenne) en cours de maturation et évoluant probablement pour donner des cellules B à mémoire (Fig. 5-10).

Le centre germinatif contient donc des blastes précurseurs de plasmocytes (les immunoblastes) et de cellules à mémoire. Ces éléments une fois formés ne persistent pas longtemps dans le centre, mais migrent vers la médullaire soit en traversant la paracorticale, soit en utilisant le trajet des sinus.

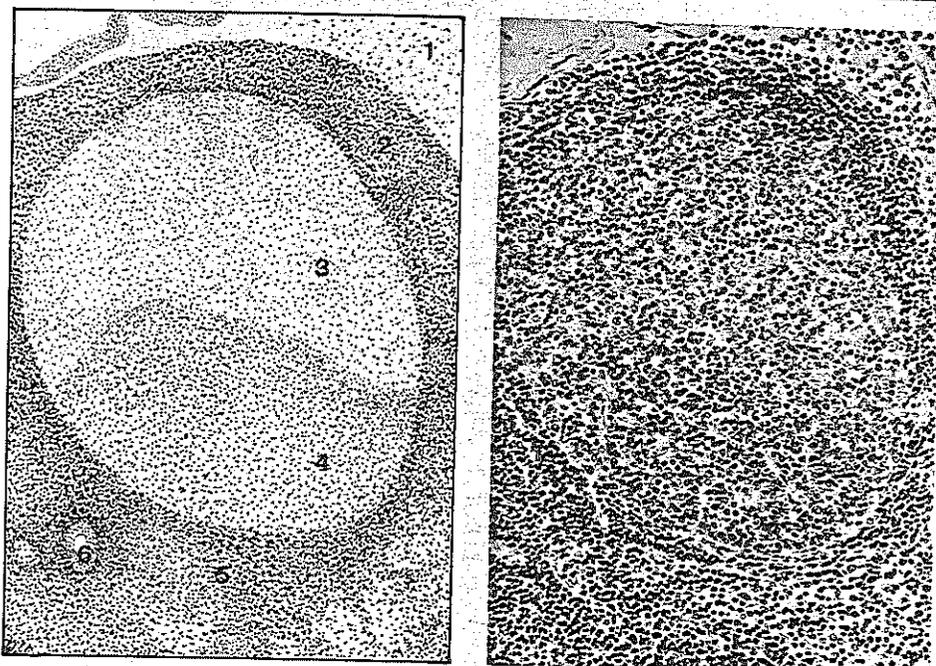


Figure 5-9 Follicule lymphoïde secondaire. 1. Sinus marginal; 2. Couronne; 3. Zone claire; 4. Zone sombre; 5. Zone thymo-dépendante; 6. Veinule post-capillaire. (La zone claire et la zone sombre constituent le centre germinatif.)

A côté des cellules B on y décèle des lymphocytes T de phénotype auxiliaire (environ 5 p. cent) et des macrophages dits « à corps colorables » (tingible bodies) capables de phagocyter un grand nombre de cellules lymphoïdes, même celles qui sont entrées dans le cycle mitotique. Chez le rat, les lymphocytes T expriment à la fois le phénotype de cellules auxiliaires et de cellules suppressives et possèdent un antigène en commun avec les cellules tueuses naturelles (NK). Les rôles de ces cellules T semblent multiples (influence sur la prolifération et la commutation) mais tous ne sont pas clairement établis.

Enfin, signalons la présence dans les centres germinatifs de cellules peu nombreuses (2 p. cent) appelées *cellules folliculaires dendritiques* et caractérisées par la présence de multiples prolongements cytoplasmiques qui enveloppent les cellules lymphoïdes voisines (Fig. 5-11). Leur origine reste inconnue et leurs rôles sont à l'étude. Il est toutefois établi que, grâce à des récepteurs membranaires, elles accumulent à leur surface et

pour de longues périodes des anticorps complexés à des antigènes (Fig. 5-12). On a suggéré que, grâce à cette rétention qui n'est pas suivie d'endocytose, elles interviendraient dans le développement des centres germinatifs, l'accroissement de l'affinité des anticorps produits, la formation des lymphocytes B à mémoire et la régulation de la production des anticorps.

Outre les phénomènes décrits ci-dessus, les centres germinatifs sont le siège de la commutation isotypique c'est-à-dire du changement de l'isotype d'Ig des lymphocytes (voir chapitres 6 et 9). Ainsi, au début d'une réponse primaire, la plupart des cellules B sont IgM^+ , lors d'une stimulation de rappel elles se transforment en cellules IgM^- . Ce sont des facteurs locaux dérivés de cellules T ou autres qui induisent la commutation; à titre d'exemple, les cellules IgA^+ se forment surtout dans les follicules situés le long des muqueuses intestinales. Il semble aussi que ces cellules subissent une activité d'hypermutagenicité introduisant des changements au niveau de

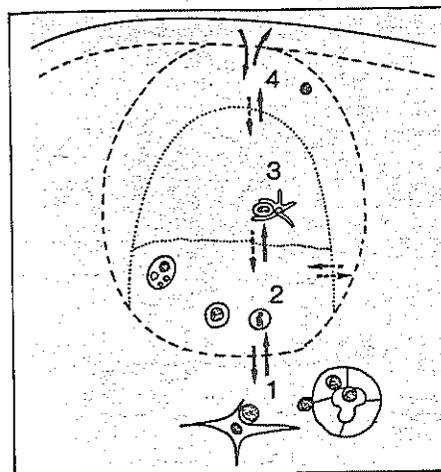


Figure 5-10 Schéma de l'évolution de cellules B dans un follicule lymphoïde stimulé, situé dans la zone corticale d'un ganglion lymphatique. \rightarrow : évolution probable; \dashrightarrow : évolution possible mais non démontrée.

- 1) Veinule post-capillaire dans la zone thymo-dépendante; des lymphocytes B y transitent, viennent au contact de la lymphe, de cellules T et de macrophages ou de cellules interdigitantes.
- 2) Zone sombre du centre germinatif: centroblastes provenant de lymphocytes stimulés et macrophages à tingible bodies.
- 3) Zone claire du centre germinatif: centrocytes dérivant probablement de centroblastes et cellules folliculaires dendritiques créant un micro-environnement propice à l'évolution des centrocytes.
- 4) Couronne de petits lymphocytes B capables de recirculer.

la zone variable des Ig (voir chapitre 6), ce qui peut contribuer à l'accroissement de l'affinité des Ig observé notamment durant des stimulations antigéniques prolongées. Les centres germinatifs sont donc des micro-environnements particuliers conditionnant la migration spécifique des lymphocytes, leur prolifération, leur commutation isotypique et le phénomène d'hypermutagenicité aboutissant à la formation de cellules B donnant soit des plasmocytes, soit des cellules B mémoires que l'on peut caractériser par un changement d'isotype et par l'accroissement de l'affinité des anticorps produits.

À l'opposé du cortex, à proximité du hile, on trouve des *cordons médullaires* qui, comme les follicules, s'hypertrophient en cas de réponse humorale (Fig. 5-13). Dans un ganglion peu stimulé ils contiennent un faible nombre de

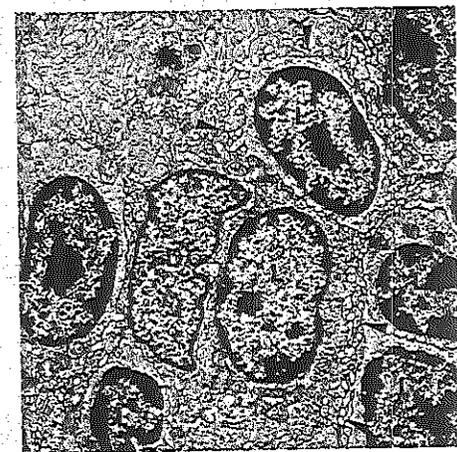


Figure 5-11 Cellule folliculaire dendritique (FDC) enveloppant des cellules lymphoïdes (L) dans un centre germinatif.

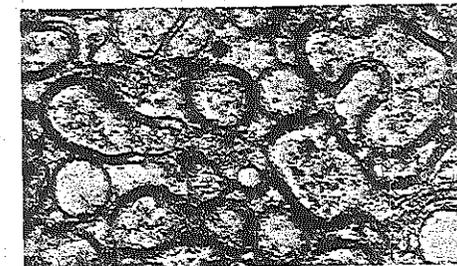


Figure 5-12 Replis cytoplasmiques d'une cellule folliculaire dendritique de souris après stimulation par de la ferritine de cheval; entre ces replis (dans l'espace extracellulaire) de la ferritine de cheval est visible (points noirs), elle est retenue à la surface des cellules sous la forme de complexes immuns.

lymphocytes, en cas de réponse immune humorale ils sont riches en cellules et particulièrement en plasmocytes. Ceux-ci proviennent d'immunoblastes B apparus quelques jours plus tôt dans les follicules et qui ont migré au travers de la paracorticale pour aboutir dans la médullaire. C'est là qu'ils achèvent leur maturation en plasmocytes. Ceux-ci présentent tous les caractères morphologiques d'une cellule synthétisant de grandes quantités de protéines destinées à être sécrétées. Le cytoplasme contient un réticulum endoplasmique rugueux très abondant dans lequel

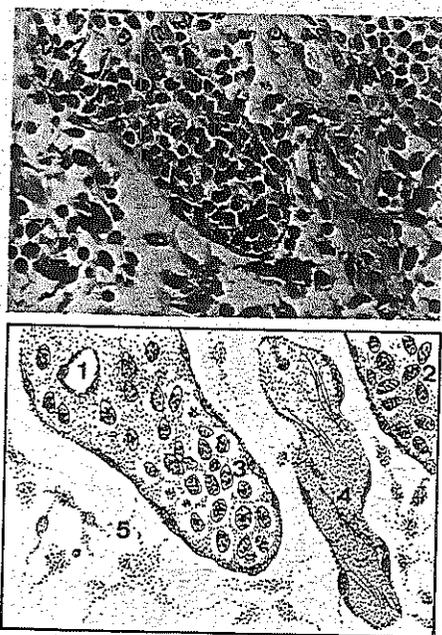


Figure 5-13 Zone médullaire d'un ganglion. 1. Vaisseau sanguin; 2. Cordon; 3. Cordon contenant des plasmocytes; 4. Trabécule conjonctive + nerf; 5. Sinus médullaire.

les anticorps s'accumulent avant de passer dans un appareil de Golgi fort développé. Dans le noyau, souvent excentrique, la chromatine est, par endroit, condensée en blocs à disposition radiaire, ce qui lui donne un aspect de roue de charrette. Le plasmocyte est une cellule qui ne se divise plus et qui meurt après une à deux semaines de synthèse d'immunoglobulines. Celles-ci sont excrétées dans les sinus médullaires d'où elles gagnent le vaisseau lymphatique efférent et puis le sang. Dans les cordons médullaires, immunoblastes et plasmocytes ne sont pas simplement dispersés au hasard. Ils sont groupés autour de vaisseaux sanguins, au contact de macrophages et de cellules lymphoïdes avec lesquels ils ont des contacts étroits qui peuvent être mis en évidence au microscope électronique. Exceptionnellement, des plasmocytes peuvent quitter le ganglion et se retrouver en petit nombre dans le sang. Les plasmocytes que l'on trouve dans les tissus non lymphoïdes et qui sont le siège de certaines réactions inflammatoires, proviennent de la trans-

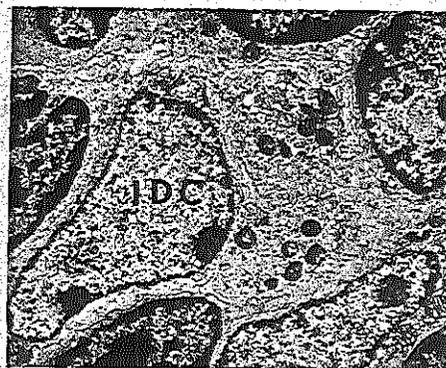


Figure 5-14 Cellule interdigitante (IDC) dans la zone paracorticale d'un ganglion.

formation locale de petits lymphocytes. Il est à noter que beaucoup de ces lymphocytes se fixent dans les moelles osseuses et s'y transforment en plasmocytes. Enfin, en toute circonstance, les cordons médullaires sont un lieu de passage des lymphocytes depuis le parenchyme ganglionnaire vers la lymphe efférente. D'autres lymphocytes peuvent gagner les sinus de la médullaire depuis le cortex ou la paracorticale en empruntant les sinus intermédiaires.

La région paracorticale, moins dense que le cortex du ganglion, contient principalement les petits lymphocytes T. Si cette paracorticale est localisée entre le cortex et la médullaire elle se prolonge toutefois vers la périphérie du ganglion par des travées qui aboutissent jusqu'au sinus marginal, en passant entre les follicules.

En plus des lymphocytes T, cette paracorticale contient des macrophages et des cellules dites interdigitantes (Fig. 5-14) (d'origine monocyttaire ou dérivées des cellules de Langerhans), qui possèdent de longs prolongements cytoplasmiques s'insinuant entre les rangées voisines des lymphocytes. Leur rôle reste mal connu mais comme elles possèdent de nombreux antigènes de classe II elles pourraient intervenir dans la présentation des antigènes responsables de l'immunité cellulaire. Au cours d'une immunisation cellulaire, la région paracorticale s'hypertrophie : des lymphocytes T stimulés se transforment en blastes qui se divisent pour donner des lymphocytes T à mémoire. Rappelons enfin que la paracorticale est un lieu de transit, d'une part pour des cellules B passant les veinules post-capillaires et gagnant la

corticale et, d'autre part, pour les cellules corticales B gagnant la médullaire.

RATE

La rate est un volumineux organe lymphoïde situé dans le quart supérieur gauche de l'abdomen et interposé sur le trajet du sang. En dehors de son rôle dans les réponses immunes humorales ou cellulaires, elle exerce aussi d'autres fonctions :

- phagocytose des éléments étrangers qui seraient passés par le sang. Ainsi par exemple, lorsque des bactéries parviennent à pénétrer dans le torrent circulatoire, elles sont en majorité rapidement captées par les phagocytes spléniques;
- élimination des cellules sanguines vieilles, voire anormales, particulièrement les hématies;
- stockage de plaquettes, qu'elle peut libérer dans la circulation en cas de besoin.

Malgré ces rôles, la rate n'est pas indispensable à la vie, la plupart de ses fonctions sont en effet assurées par d'autres organes : ganglions lymphatiques, moelles hématopoïétiques, foie, etc.

Structure générale

La rate est limitée par une capsule d'où s'enfoncent vers la profondeur des travées conjonctives bien constituées : les trabécules auxquelles s'attache un réseau de fibres réticulées s'étendant dans tout l'organe (Fig. 5-15).

Le parenchyme est constitué de la pulpe blanche riche en éléments lymphoïdes et de la pulpe rouge, infiltrée de sang. Ces deux zones forment des plages disposées au travers de l'organe suivant l'architecture du système vasculaire. Nous examinerons en détail ces diverses structures.

Le squelette conjonctif

La capsule, revêtue du mésothélium péritonéal, est formée d'un tissu conjonctif dense et présente une épaisseur de quelques millimètres. Elle s'invagine profondément au niveau du hile où elle constitue une sorte de gaine autour des vaisseaux sanguins et lymphatiques et autour des nerfs.

De la face interne de la capsule se détachent des trabécules assez larges, également constituées de conjonctif dense et qui cloisonnent complètement l'organe. Les branches des vaisseaux hilaires empruntent ces trabécules pour gagner les pulpes et à l'inverse pour en revenir. Dans beaucoup d'espèces, des muscles lisses sont présents dans la

capsule et les trabécules et, en cas de stress ou d'hémorragie, se contractent chassant le sang contenu dans la rate vers la circulation.

La trame réticulée est fort semblable à celle des



Figure 5-15 Rate de rongeur. 1. Mésothélium; 2. Capsule; 3. Pulpe rouge; 4. Pulpe blanche; 5. Follicule lymphoïde; 6. Artériole centrale; 7. Gaine périartériolaire; 8. Zone marginale.

ganglions lymphatiques et constitue une sorte de filtre au travers duquel passe le sang. Des macrophages peuvent s'y fixer par des prolongements cytoplasmiques et des cellules sanguines, y séjourner pendant des temps variables. Les cellules réticulées sont considérées par certains comme étant des myofibroblastes formant un système contractile.

La vascularisation

Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, la disposition des pulpes de la rate est déterminée par sa vascularisation.

Après avoir pénétré dans l'organe au niveau du hile, l'artère splénique se divise en branches qui suivent le trajet des trabécules et sont de ce fait appelées *artères trabéculaires*. Leurs ramifications quittent les travées conjonctives pour constituer les *artéioles centrales*. Celles-ci sont entourées d'un abondant tissu lymphoïde qui représente la pulpe blanche. Cette dernière se subdivise en deux zones : d'une part une gaine lymphoïde continue dite *périartérielle* formant un manchon autour des artères centrales et d'autre part des follicules lymphoïdes typiques. Ces deux régions sont irriguées par de nombreuses petites branches des artères centrales qui forment un réseau capillaire.

Après avoir irrigué la pulpe blanche, ces artères centrales ou leurs branches aboutissent à la pulpe rouge en passant au travers d'une région intermédiaire : la *zone marginale*. Elles donnent naissance à un vaste réseau capillaire particulier constituant les *sinusoïdes* de la rate dont l'étude détaillée sera abordée dans le paragraphe consacré à la pulpe rouge.

Le sang des sinusoides spléniques est recueilli par des veines pulpaires qui pénètrent dans les trabécules (*veines trabéculaires*) pour ensuite regagner le hile.

La pulpe blanche

Au même titre que dans les ganglions lymphatiques, on trouve dans la rate des zones où prédominent soit les lymphocytes B, soit les lymphocytes T.

Les lymphocytes T constituent les *gaines lymphoïdes périartérielles*. En cas d'immunisation, les antigènes amenés par le sang stimulent ces lymphocytes qui se transforment en immunoblastes T puis prolifèrent et donnent des lymphocytes T sensibilisés et des lymphocytes T à mémoire.

En périphérie de cette gaine, on trouve les follicules lymphoïdes. Leur constitution n'est guère différente de celle que nous avons décrite dans les ganglions lymphatiques. Ici aussi les follicules primaires, lorsqu'ils sont stimulés par un antigène, se transforment en follicules secondaires possédant un centre germinatif plus ou moins développé. Les immunoblastes B produits dans ces centres les quittent pour se transformer en plasmocytes dans la pulpe rouge.

La pulpe rouge

La pulpe rouge est une sorte d'éponge remplie de sang provenant des artères centrales de la pulpe blanche. Ces artères, dont le calibre a progressivement diminué, se résolvent dans la pulpe rouge en branches plus ou moins rectilignes et qui ne s'anastomosent pas : les *artéioles pénicillaires* (Fig. 5-16). Une partie du sang artériel aboutit dans des capillaires très larges : les *sinusoïdes de la rate*. Beaucoup d'auteurs estiment qu'une autre partie se répand directement entre les fibres

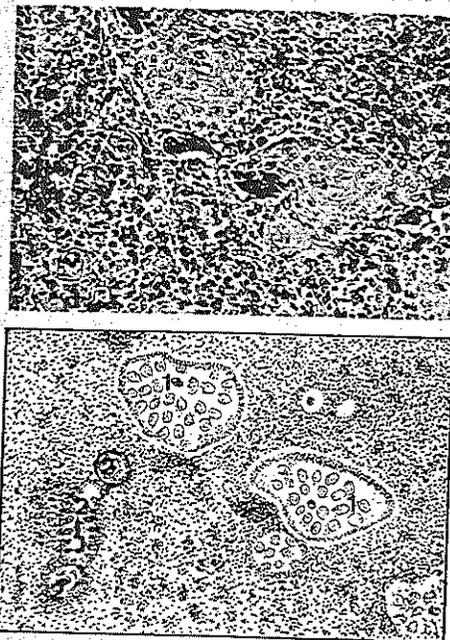


Figure 5-16 Pulpe rouge d'une rate. 1. Capillaires à housse; 2. Artéioles pénicillaires.

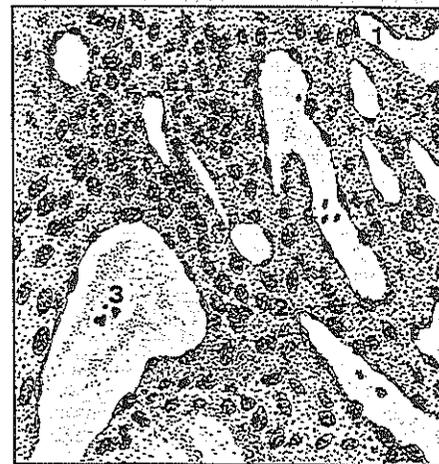
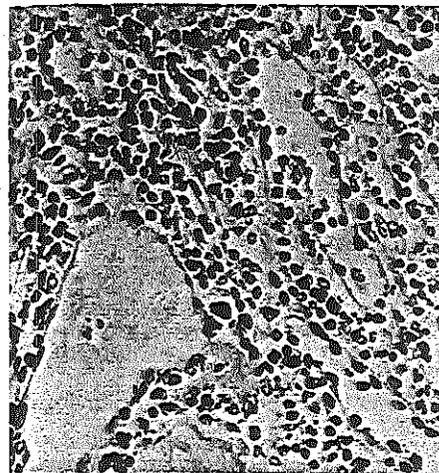


Figure 5-17 Pulpe rouge d'une rate. 1. Sinus veineux; 2. Tissu réticulé; 3. Veine pulpaire.

réticulées de la pulpe rouge, les extrémités de certaines artères pénicillaires ou des capillaires artériels étant ouvertes. Chez certains animaux, la paroi des capillaires artériels terminaux présente des épaissements elliptiques localisés, constitués de macrophages en étroit contact avec des cellules endothéliales contractiles. Ces capillaires à housse (de Schweigger-Seidel) (voir Fig. 5-16)

sont très rares chez l'homme et leur rôle est discuté.

A partir des sinusoides (Fig. 5-17), le sang peut passer également dans les mailles du tissu réticulé en traversant leurs parois qui sont adaptées à ces passages. Les cellules endothéliales de ces capillaires ne sont pas unies par des desmosomes ou autres jonctions, ce qui facilite le passage des éléments figurés du sang entre deux cellules. De plus, l'espace intercellulaire peut s'élargir après contraction des cellules endothéliales qui contiennent des microfilaments parallèles à leur grand axe. La membrane basale elle-même est discontinue et régulièrement perforée de larges fenêtres polygonales. Enfin, sur sa surface externe, le capillaire sinusoides est limité par des anneaux régulièrement disposés de fibres réticulées qui se prolongent en réseau réticulé de la pulpe. Entre les vaisseaux se trouvent mélangés : les fibrocytes du tissu réticulé, les cellules qui ont quitté le sang et les cellules qui ont migré depuis la pulpe blanche et forment des colonnes appelées cordons de Billroth. Erythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, monocytes et plaquettes circulent entre les fibres réticulées; certains sont phagocytés par les macrophages et puis détruits, d'autres sont stockés durant un temps plus ou moins long dans l'organe, la plupart regagnent les sinus veineux et la circulation.

Les plasmocytes par contre ne quittent guère la rate. Ils s'accumulent dans la pulpe rouge sous forme d'îlots et libèrent vers le sang des anticorps qu'ils ont synthétisés.

La zone marginale

A la jonction entre pulpe rouge et pulpe blanche, s'étend une bande de tissu lymphoïde assez lâche, riche en macrophages, appelée *zone marginale*. A son niveau s'ouvrent de nombreuses terminaisons artérielles, ce qui permet au sang de se répandre en grande quantité dans cette région. C'est apparemment à ce niveau que les lymphocytes B, qui la peuplent ou y transitent (cellules B circulantes à mémoire), rencontrent l'antigène et sont activés puis gagnent les follicules lymphoïdes par la gaine périartériolaire. D'après certains auteurs, la zone marginale serait également la zone de concentration et de prolifération de lymphocytes B responsables de la réponse humorale thymo-indépendante.

Les antigènes libérés au niveau de la zone marginale sont également captés par des macrophages ou des cellules interdigitantes et

présentés aux cellules T, qui, en réponse, peuvent proliférer dans la zone périartériolaire ou exercer leur fonction au niveau de la pulpe blanche ou ailleurs. En effet, les cellules T sensibilisées ou à mémoire peuvent transiter par la pulpe rouge, passer dans les sinusoides veineux puis gagner d'autres tissus. Il semble que les cellules T puissent aussi gagner les quelques vaisseaux lymphatiques qui trouvent leur point de départ dans les trabécules entourant les artères.

Les nombreux macrophages de la rate phagocytent ou endocytent les diverses substances étrangères amenées par le sang qui est ainsi épuré. Cette activité, qui est particulièrement intense dans la pulpe rouge et la zone marginale, est plus développée que partout ailleurs dans l'organisme. Elle lui permet notamment de se débarrasser très rapidement des bactéries fortuitement introduites dans le sang.

FORMATIONS LYMPHOÏDES DES MUQUEUSES

Le tube digestif ainsi que les voies respiratoires et uro-génitales sont des portes d'entrée naturelles pour de nombreux antigènes, particulièrement des bactéries. Leurs muqueuses sont pourvues « d'avant-gardes » prêtes à réagir, il s'agit de cellules lymphoïdes infiltrant le derme qui supporte l'épithélium de recouvrement. Elles sont associées à des macrophages et des polynucléaires. Lymphocytes T et B peuvent réagir aux antigènes qui traversent l'épithélium et se transformer les premiers en cellules sensibilisées, les seconds en plasmocytes. Dans certaines parties des muqueuses constamment soumises à des contacts avec les micro-organismes, hôtes habituels des cavités naturelles, les cellules lymphoïdes sont très nombreuses et forment de véritables organes lymphoïdes constitués de follicules et de zones thymo-dépendantes.

C'est le cas dans la cavité buccale où se trouvent les amygdales et dans l'intestin où l'on observe des follicules lymphoïdes isolés. Au niveau de la partie terminale de l'iléon, ils confluent en véritables plaques dites plaques de Peyer. Ils sont également très nombreux dans l'appendice et à l'extrémité du cæcum.

Amygdales

Chez les primates, les amygdales forment le cercle de Waldeyer disposé autour du pharynx. Il

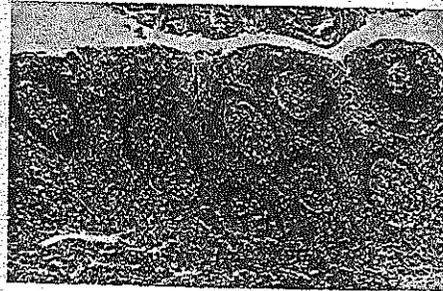


Figure 5-18 Amygdale palatine humaine : des follicules secondaires ainsi que du tissu lymphoïde interfolliculaire (thymo-dépendant) sont visibles de part et d'autre d'une crypte.

est composé d'une paire d'amygdales palatines localisées entre les piliers du voile du palais, d'une paire d'amygdales tubaires situées au début des trompes d'Eustache, d'une amygdale linguale localisée en arrière du V lingual et d'une amygdale pharyngienne à la face postérieure du pharynx. Les amygdales sont constituées d'une agglomération de tissu lymphoïde sous un épithélium qui est du type malpighien (pavimenteux stratifié) au niveau des amygdales palatines (Fig. 5-18) et linguale et du type respiratoire au niveau des amygdales pharyngiennes et tubaires. Le tissu lymphoïde est formé de follicules lymphoïdes séparés par des zones riches en lymphocytes T et en macrophages environnant les veinules post-capillaires. Les centres germinatifs des follicules ont souvent une position excentrique. Les plasmocytes sont présents en grand nombre sous l'épithélium notamment tout au long des cryptes. La lumière de celles-ci est encombrée de lymphocytes, de cellules épithéliales desquamées, voire de débris alimentaires et de bactéries. La stagnation de ce matériel favorise le développement d'infections pharyngiennes à partir des cryptes. La présence permanente de bactéries est en partie responsable de l'infiltration massive de cellules lymphoïdes dans l'épithélium.

Follicules du tube digestif et plaques de Peyer

Dans la partie haute du tube digestif (œsophage et estomac) des follicules isolés se rencontrent de place en place. Tout au long de l'intestin grêle,

sous l'épithélium, on trouve un certain nombre de follicules lymphoïdes qui forment les plaques de Peyer, situées à l'opposé de l'insertion du mésentère. Entre les follicules, on trouve des aires thymo-dépendantes similaires aux zones paracorticales des ganglions. Des follicules se retrouvent également dans la paroi du gros intestin.

Ces follicules isolés ou groupés sont toujours associés à des zones thymo-dépendantes organisées au voisinage de veinules post-capillaires.

Chez les ruminants et particulièrement le mouton, les plaques de Peyer de l'iléon se développent tôt durant la vie foetale mais régressent peu de temps après la naissance; ces structures s'étendent sur une longueur d'un mètre et renferment environ 100 000 follicules.

L'appendice

Le tissu lymphoïde de l'appendice présente les mêmes aspects qu'au niveau des amygdales. Des follicules, souvent stimulés, sont répartis sur toute la circonférence et espacés par des zones thymo-dépendantes contenant des veinules post-capillaires. Le dôme épithélial surplombant les follicules est formé de cellules unistratifiées cylindriques dont certaines, pourvues de nombreuses microvillosités, présentent des relations étroites avec des cellules lymphoïdes et macrophagiques et jouent en apparence un rôle dans le transfert d'antigènes (cellules « M »). Ces mêmes cellules sont aussi présentes au niveau des épithéliums des plaques de Peyer et des amygdales.

Caractéristiques fonctionnelles des formations lymphoïdes des muqueuses

La majorité des cellules lymphoïdes y sont de type B. Elles réagissent aux antigènes ayant traversé la muqueuse par un mécanisme qui reste encore à élucider. Les plasmocytes synthétisent surtout des immunoglobulines du type A, sauf dans l'amygdale où elles sont du type M puis G. Les immunoglobulines de type A passent dans les sécrétions des voies respiratoires ou digestives grâce au composant sécrétoire (voir chapitre 20). Enfin, une partie des immunoglobulines A peut être drainée par la lymphe et gagner le sang. Il semble que des immunoglobulines G synthétisées dans l'amygdale puissent aussi traverser la muqueuse; une grande partie des immunoglobulines trouvées dans la cavité buccale y ont ainsi été amenées par la salive.

L'épithélium de ces muqueuses est souvent infiltré de cellules T (de phénotype CD8 surtout) dont la fonction précise est encore inconnue; on y trouve également des cellules NK, des macrophages et des mastocytes. Toutes ces cellules agissent les unes sur les autres mais peuvent aussi influencer les cellules épithéliales (prolifération ou sécrétion de mucus).

MOELLE OSSEUSE HÉMATOPOÏÉTIQUE

En raison de sa capacité à produire des lymphocytes (lymphogénèse), la moelle osseuse est classée parmi les organes lymphoïdes primaires. Elle héberge également un grand nombre de cellules productrices d'anticorps (plasmocytes) et peut dès lors aussi être rangée parmi les organes lymphoïdes secondaires.

Localisation des plasmocytes

Les plasmocytes apparaissent dispersés dans la moelle osseuse; on les trouve fréquemment au voisinage de vaisseaux sanguins associés à des macrophages et de petits lymphocytes, mais ils ont aussi des contacts avec des cellules précurseurs de cellules sanguines.

Origine des plasmocytes

Les plasmocytes de la moelle osseuse hémato-poïétique sécrètent, en ordre décroissant, des IgA, IgG et IgM. Ils proviennent essentiellement des organes lymphoïdes périphériques, surtout des ganglions lymphatiques.

Durant la vie, le nombre de cellules productrices d'anticorps croît constamment passant, par exemple chez la souris, de 35 000 à l'âge de 4 semaines à 3 600 000 à l'âge de 2 ans. Chez l'adulte humain, les plasmocytes représentent 2 à 5 p. cent des cellules des moelles.

Le nombre total de plasmocytes des moelles osseuses est plus important que celui de la rate ou des ganglions. Les moelles n'étant pas capables par elles-mêmes de répondre à une stimulation antigénique, du moins thymo-dépendante (absence de follicules lymphoïdes), la présence de cellules productrices d'anticorps s'explique par la migration de cellules B à partir des organes lymphatiques périphériques. L'immunogénèse stricto sensu

n'a donc pas lieu dans les moelles mais uniquement sa phase finale.

Si l'on tente de classer les organes en fonction de leur capacité de produire des Ig, il apparaît que le tube digestif est le lieu principal de la production d'anticorps, viennent ensuite les moelles osseuses puis la rate et les ganglions.

ORGANES LYMPHATIQUES DES ANIMAUX AXÉNIQUES

Si les nouveau-nés (souris, rats, porcs, moutons, etc.) sont prélevés par césarienne et élevés dans des conditions stériles (germ-free),

leur système immunitaire est peu développé. Les concentrations des immunoglobulines sériques sont inférieures à celles des animaux élevés dans des conditions normales, sans qu'il y ait cependant une réelle agammaglobulinémie. La proportion des divers isotypes est aussi modifiée, ainsi on trouve surtout des IgM et peu d'IgA ou d'IgE. Ceci signifie entre autres que le système immunitaire (la lymphogénèse), même en absence d'antigènes, aboutit à la sécrétion d'anticorps ou à la formation de cellules T effectrices. L'absence d'antigènes n'est cependant pas complète étant donné la présence d'autoantigènes ou de produits d'expression de gènes de virus transmis de manière génétique ou épigénétique et principalement d'antigènes alimentaires. Il est à noter que ces animaux axéniques ne produisent pas d'anti-

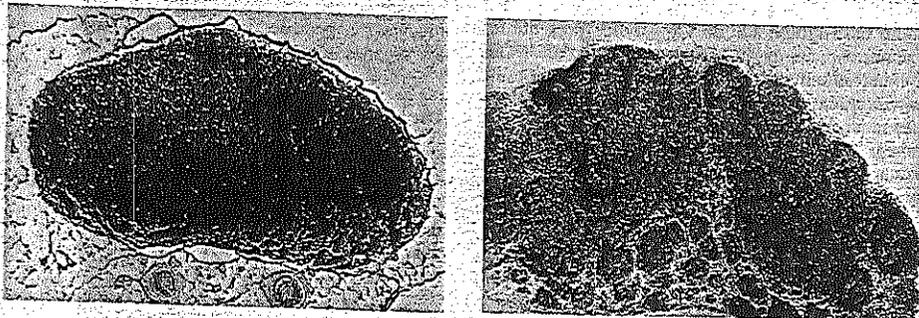


Figure 5-19 Ganglion inguinal d'une souris axénique (à gauche) et d'une souris stimulée par un antigène (à droite) photographiés au même grossissement.

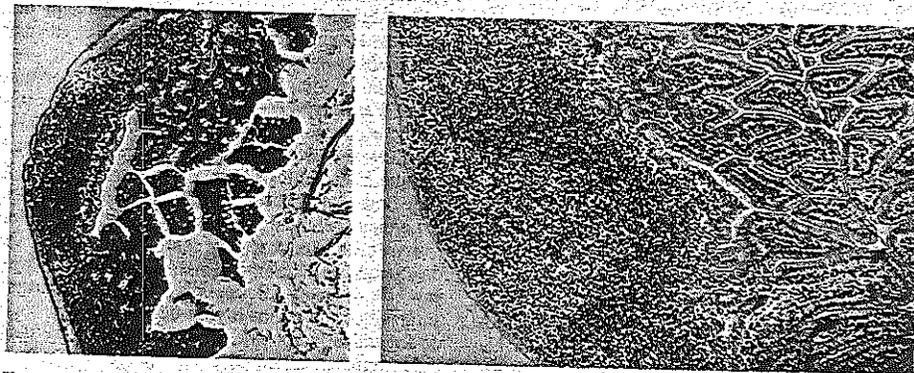


Figure 5-20 Plaques de Peyer d'une souris axénique (à gauche) et d'une souris normale (à droite) photographiées au même grossissement.

corps dits « naturels » sécrétés normalement par ceux maintenus dans leur milieu habituel.

Les organes lymphoïdes répondent différemment à ces conditions pauvres en antigènes : la moelle osseuse produit apparemment des cellules pré-B et pré-T de manière normale, mais renferme moins de plasmocytes. L'histomorphologie du thymus ne semble pas modifiée.

Les organes périphériques sont caractérisés par leur faible volume et la réduction des zones responsables de la production de cellules B ou T : pulpe blanche de la rate, zones corticales et médullaires des ganglions (Fig. 5-19). Plus particulièrement, les follicules sont pour ainsi dire tous de type primaire (absence de centre germinatif) et les cordons médullaires sont dépourvus de cellules lymphoïdes et plasmocytaires. Notons aussi que l'endothélium des veinules post-capillaires est généralement bas et que peu de lymphocytes y transitent. La paroi intestinale des souris axéniques est mince, les cryptes sont courtes et la lamina propria peu peuplée de cellules lymphoïdes, notamment de plasmocytes. Les plaques de Peyer sont peu développées (Fig. 5-20), leurs follicules sont de type primaire et en faible nombre. Lorsque de tels animaux sont stimulés par des antigènes, ils sont capables de répondre, après une période de latence assez longue par la production d'anticorps et de cellules T effectrices et de donner lieu, par exemple, à des réactions d'hypersensibilité de type retardé. Les cellules NK ou K sont présentes chez de tels animaux, mais leur activité semble réduite.

MODIFICATION DE LA STRUCTURE DES ORGANES STIMULÉS

Un animal maintenu dans son environnement normal possède un système immunitaire actif. En effet, il rencontre des antigènes dans son alimentation, dans l'air qu'il respire ou par contact avec son revêtement cutané. Il réagit contre ces antigènes et produit ainsi des anticorps dits « naturels » et des cellules T de divers types. Les organes lymphoïdes périphériques montrent donc des signes d'activité variable en fonction du contact avec l'antigène et de sa nature.

Si expérimentalement on introduit un antigène par voie entérale, sous-cutanée ou intraveineuse,

celui-ci peut donner lieu à une réponse immune qui se remarquera au niveau des organes lymphoïdes périphériques et au niveau sérique. Ainsi on assiste à l'hypertrophie visible ou palpable des ganglions de drainage et de la rate, tout comme d'ailleurs en cas d'infection ou lors d'autres états pathologiques (voir chapitre 34).

Lors d'une première stimulation, ces organes montrent dès les premiers jours des signes morphologiques de changement : si l'antigène est administré par la voie sous-cutanée, on constate l'apparition de blastes (cellules lymphoïdes B et T à cytoplasme basophile ou pyroninophile) dans les ganglions drainant ce site. De plus, la migration de cellules lymphoïdes au travers de veinules post-capillaires est accrue alors que, durant les premières 24 heures, la sortie des lymphocytes par les vaisseaux lymphatiques efférents est ralentie.

Les follicules primaires développent des centres germinatifs : des centroblastes en division y sont d'abord visibles et très vite des macrophages à corps colorables apparaissent également. Durant les premiers jours de réponse, les centres germinatifs sont uniquement formés de centroblastes. La subdivision en zones claire et sombre est visible seulement après une semaine environ mais persiste pendant plusieurs semaines ou mois. Au début de la stimulation, les cellules B sont surtout IgM positives, puis par commutation isotopique, elles expriment aussi les autres isotypes d'immunoglobulines. Durant cette même période, des cellules B synthétisant des anticorps à haute affinité sont produites grâce au phénomène d'hypermutagenicité et à la sélection clonale. A la fin de la réponse envers l'antigène injecté, les centroblastes disparaissent et les centres régressent peu à peu.

Dans les cordons médullaires, le nombre de cellules, plasmocytaires notamment, augmente quelques jours après la stimulation. Car après, on constate aussi un enrichissement en plasmocytes des moelles osseuses.

Les zones thymo-dépendantes grossissent aussi soit en raison d'une immigration accrue de lymphocytes transitant par les veinules post-capillaires (dont l'endothélium est très élevé), soit par le passage d'immunoblastes sortant des follicules et venant coloniser les cordons médullaires en s'y transformant en plasmocytes, soit enfin par suite de la prolifération de cellules T en son sein. Il en résulte une modification de l'histologie des ganglions drainants et un net accroissement de leur taille.

Si l'antigène est injecté par voie intraveineuse,

la rate sera surtout affectée et plus particulièrement la pulpe blanche qui augmentera de volume; la pulpe rouge sera plus riche en cellules lymphoïdes et en plasmocytes; l'hypertrophie subséquente de la rate sera aussi fonction du temps et de l'intensité de la stimulation. De même, les tissus associés aux muqueuses réagiront à des stimulations antigéniques locales.

Lors d'une stimulation secondaire (de rappel), les phénomènes réactionnels sont généralement plus rapides et plus intenses. Ainsi, les follicules secondaires apparaissent plus tôt, sont plus nombreux et de plus grande taille, le nombre de plasmocytes plus élevé et la quantité de petits lymphocytes circulants, capables de réagir spécifiquement, accrue.

Au niveau du site même de l'introduction de l'antigène, des lymphocytes T ou B, des plasmocytes, des monocytes ou des polynucléaires peuvent s'accumuler et former un granulome inflammatoire (voir chapitre 34). De telles stimulations ont aussi des répercussions au niveau sérique; ceci sera exposé dans le chapitre 9.

Globalement, on peut dire que les réponses à l'introduction d'un antigène se déroulent en fonction des différents micro-environnements créés par les cellules lymphoïdes, macrophagiques ou de la trame. Ainsi, par exemple, les cellules folliculaires dendritiques, en captant des complexes immuns et par leur contact avec les lymphocytes influencent la migration, la survie, l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules B des centres germinatifs. Au niveau des zones thymo-dépendantes, ce sont les cellules interdigitantes qui déterminent les phénomènes concernant les cellules T.

De plus, les cellules formatrices d'immunoglobulines (plasmocytes) et les cellules T effectrices ne se différencient et n'exercent leurs fonctions qu'en relation étroite avec les conditions locales dépendant à la fois de facteurs externes (antigènes notamment) et de facteurs internes (cellules environnantes agissant par contact direct ou par l'intermédiaire de cytokines) (voir Régulation, chapitre 8).

VAISSEAUX LYMPHATIQUES

Le système lymphatique, constitué de vaisseaux et de ganglions lymphatiques, est surtout développé chez les mammifères. Comparé aux verté-

brés inférieurs, leur système lymphatique présente deux particularités importantes. D'une part, les vaisseaux possèdent des valvules mais sont dépourvus de coeurs lymphatiques. D'autre part, sur le trajet des vaisseaux se trouvent de nombreux ganglions lymphatiques organisés comme des filtres (Fig. 5-21).

CAPILLAIRES, VAISSEAUX ET TRONCS COLLECTEURS

On distingue trois niveaux : les capillaires, les vaisseaux et les grands troncs collecteurs qui se connectent à des veines et déversent ainsi la lymphe dans le torrent circulatoire sanguin.

Capillaires lymphatiques

Débutant sous la forme de cul-de-sac, les capillaires forment soit des éléments séparés (chylifères des villosités intestinales), soit un réseau plexiforme. Ils sont délimités par un très mince endothélium dépourvu au départ d'une membrane basale mais attaché au réseau conjonctif voisin par de fines fibres collagènes. La lumière, souvent collabée, est maintenue ouverte lorsque, par exemple sous une accumulation locale de liquide inflammatoire, les tissus sont distendus et une traction est exercée sur les fibres collagènes. La lumière des capillaires est de forme irrégulière.

Les capillaires lymphatiques sont présents dans tous les tissus vascularisés et donc absents des épithéliums, cartilages, cristallin et cornée, ainsi que de la moelle osseuse, du cordon ombilical et des annexes fœtales.

Ces capillaires sont susceptibles de grandes variations de forme selon l'état fonctionnel de l'organe. L'endothélium semble continu, la lymphe se forme par passage au travers des cellules endothéliales mais localement des espaces intercellulaires laissent filtrer le liquide interstitiel (notamment au niveau du diaphragme).

Vaisseaux lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques diffèrent des capillaires surtout par deux caractères : ils sont valvulés et possèdent une paroi complexe composée d'éléments conjonctifs et de muscles lisses.

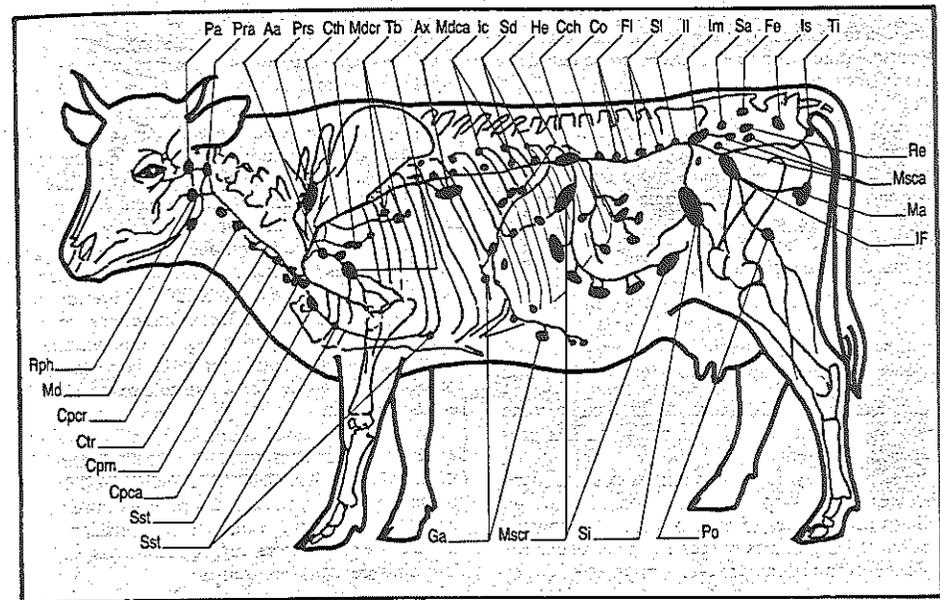


Figure 5-21 Schéma général du système lymphatique du bovin. Aa, ganglion axillaire accessoire; Ax, ganglion axillaire; Cch, citerne du chyle (citerne de Pecquet); Co, ganglions coliques; Cpm, ganglions cervicaux profonds caudaux; Cpcr, ganglions cervicaux profonds crâniens; Ctr, canal trachéal; Fe, ganglion fessier; Fl, ganglions du flanc; Ga, ganglions gastriques; He, ganglions hépatiques; Ic, ganglions intercostaux; If, ganglion ilio-fémoral; Il, ganglions iliaques latéraux (ou circonflexes iliaques); Im, ganglions iliaques médiaux; Is, ganglions ischiatiques; Ma, ganglions mammaires (ou rétomammaires); Md, ganglion mandibulaire; Mdca, ganglions médiastinaux caudaux; Mdcr, ganglions médiastinaux crâniens; Msca, ganglions mésentériques caudaux; Mscr, ganglions mésentériques crâniens; Pa, ganglion parotidien; Po, ganglion poplité; Pra, ganglion préatloïdien; Prs, ganglions préscapulaires; Re, ganglions du rectum; Rph, ganglion rétropharyngien; Sa, ganglions sacraux; Sd, ganglions sous-dorsaux; Si, ganglions subiliaques; Sl, ganglions sous-lombaires (ou lombo-aortiques); Sst, ganglions sus-sternaux; Tb, ganglions trachéo-bronchiques; Ti, ganglion de la tubérosité ischiatique. (P.P. Grassé. Traité de zoologie, tome XVI « Mammifères », Fascicule IV. « Système nerveux, organes des sens, appareil circulatoire, sang et lymphe », 1972, Masson, Paris. Reproduit avec autorisation.)

Les valvules, constituées à partir de l'intima, sont renforcées par des muscles lisses formant un renflement supra-valvulaire.

Ces vaisseaux à paroi mince ont souvent une forme irrégulière, moulée dans les interstices des organes; ils sont dilatables. Plus nombreux que les veines, les vaisseaux lymphatiques ont une disposition différente : au lieu de s'anastomoser en des éléments plus importants, ils restent distincts sur d'assez grandes longueurs et cheminent parallèlement les uns aux autres. Les confluentes se réalisent généralement au niveau des ganglions. Ces vaisseaux, qui peuvent franchir le plan

médian du corps, se disposent en réseaux superficiels ou profonds. Lésés, ils peuvent aisément se régénérer.

Collecteurs terminaux de la lymphe

Le plus important est le canal thoracique, il draine la totalité du corps excepté la partie collectée par la veine lymphatique droite. Son calibre est relativement faible (moins d'un cm chez le cheval ou le bœuf). Dans la région lombaire, il possède de nombreuses valvules et

une épaisse tunique musculaire. Dans la partie haute, la fréquence des valvules diminue ainsi que la musculature. Certaines espèces possèdent deux canaux thoraciques.

Le canal thoracique débute par un renflement drainant les membres postérieurs et les viscères (la citerne de Pecquet), puis se place à droite de l'aorte thoracique, ensuite à gauche de la trachée pour enfin s'aboucher dans l'angle de jonction des veines jugulaire et sous-clavière gauches. Des variations importantes sont observées à ce point de vue d'une espèce à l'autre.

LYPHME

La composition cellulaire de la lymphe varie selon les endroits et les circonstances. Les gros vaisseaux contiennent 500 000 à 1 000 000 de cellules/ml de lymphe. Il s'agit surtout de lymphocytes (80 à 90 p. cent), de monocytes ou de cellules dendritiques (5 à 10 p. cent); les polynucléaires et les globules rouges n'y sont rencontrés qu'exceptionnellement; les plaquettes sont absentes.

Les vaisseaux lymphatiques sous-cutanés renferment environ 25 p. cent de macrophages, de monocytes ou de cellules de Langerhans; ces dernières sont sous la forme de cellules à membrane ondulante (veiled cells). Ces vaisseaux convergent vers les ganglions drainant la peau. Par la lymphe efférente d'un ganglion d'un gramme sortent environ 3 000 000 de cellules par heure, il s'agit surtout de lymphocytes recirculants. Contrairement aux vaisseaux afférents, les vaisseaux efférents ne contiennent pas de macrophages typiques, ceux-ci sont donc retenus dans les ganglions. Plus particulièrement, ce sont les cellules exprimant un taux élevé d'antigènes de classe II qui sont retenues.

Signalons encore que la lymphe du système lymphatique intestinal se charge, au cours de la digestion, de fines gouttelettes de graisse, les chylomicrons.

PROGRESSION DE LA LYPHME

Dans beaucoup d'organes, il existe des fentes lymphatiques, non délimitées par un endothélium mais formant des voies d'écoulement conduisant

le liquide interstitiel jusqu'aux capillaires lymphatiques.

Le passage du liquide interstitiel dans les capillaires semble être à la fois un phénomène actif et passif: actif par le transport au travers des cellules endothéliales, passif par l'ouverture d'espaces intercellulaires et de la lumière des capillaires sous la traction des fibres collagènes attachées à l'endothélium (notamment lors d'une accumulation d'un exsudat inflammatoire).

La progression de la lymphe dans les vaisseaux les plus minces est due aux compressions périodiques, parfois légères, exercées par les organes voisins (pulsations artérielles, contractions musculaires, mouvements péristaltiques des viscères). Les valvules empêchent le reflux de la lymphe; les vaisseaux pourvus de fibres musculaires la propulsent activement.

Au niveau du canal thoracique, la lymphe est aspirée lors de l'inspiration, à ce moment le diaphragme comprimant le contenu abdominal pousse encore la lymphe à des niveaux supérieurs dans les vaisseaux. Lors de l'expiration, les valvules s'opposent au reflux et la lymphe est alors chassée dans les veines.

Chez les vertébrés inférieurs, la progression de la lymphe est assurée par des cœurs lymphatiques.

GANGLIONS LYMPHATIQUES

Les ganglions ou nœuds lymphatiques sont disposés sur le trajet de la circulation lymphatique: des vaisseaux afférents se terminent dans un sinus marginal tandis qu'au niveau des sinus médullaires se dégage un vaisseau efférent. Rappelons que ces ganglions sont des sites de filtration de la lymphe, de passage et de production de cellules lymphoïdes.

Ils peuvent être isolés mais sont souvent regroupés en des ensembles appelés « lymphocentres ». Au niveau de la tête on distingue, par exemple, les lymphocentres parotidiens et mandibulaires; dans la région du cou se localisent les lymphocentres cervicaux profonds ou supérieurs (Fig. 5-22).

Ces ganglions sont en général situés près de gros vaisseaux sanguins, dans le voisinage des grands plis articulaires, près des attaches des mésos aux parois des grandes cavités splanchniques. Ils peuvent être superficiels ou profonds.

CIRCULATION LYMPHOCYTAIRE

Les lymphocytes mûrs, qu'ils soient B ou T, circulent continuellement dans l'organisme, transitent d'un organe lymphoïde à l'autre par l'intermédiaire de la lymphe et du sang. Ils participent à ce phénomène à divers degrés, selon leur fonction et leur stade de différenciation.

De ces migrations dépend le fonctionnement adéquat du système immunitaire:

- elles permettent à la plupart des lymphocytes de rencontrer les antigènes dans à peu près tous les endroits de l'organisme;

- elles rendent possible les interactions entre les cellules lymphoïdes et les différentes catégories de cellules accessoires;

- elles assurent la répartition des populations de cellules effectrices et à mémoire dans les organes et les tissus, permettant le développement d'une réponse immune différente selon le site où elle se déroule.

RECONNAISSANCE DES VEINULES POST-CAPILLAIRES PAR LES LYMPHOCYTES

Les lymphocytes circulants du sang colonisent les différents organes lymphoïdes de manière sélective. Leur localisation préférentielle dans les ganglions périphériques ou dans les organes lymphoïdes des muqueuses (comme les plaques de Peyer et l'appendice) résulte de leur aptitude à se fixer aux cellules endothéliales des veinules post-capillaires de ces organes (Fig. 5-23).

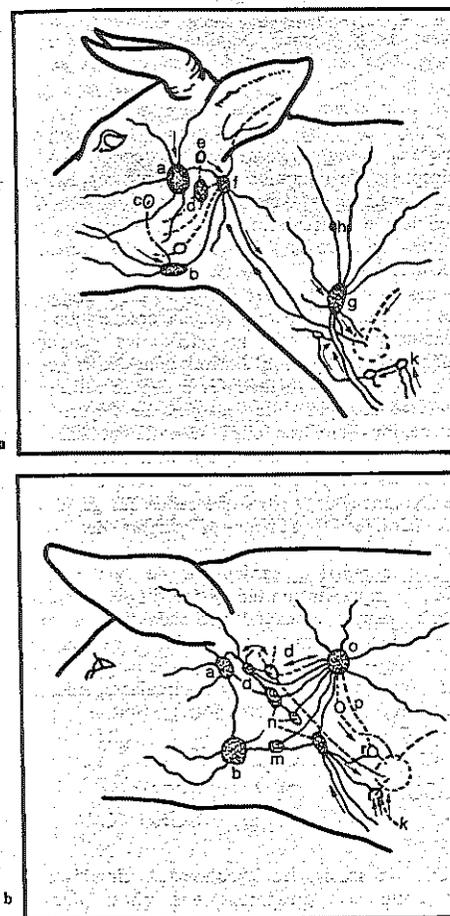


Figure 5-22 Schéma des ganglions lymphatiques et des courants de la lymphe dans la tête, le cou et la région pectorale. a) du boeuf; b) du porc. Les ganglions profonds sont délimités par des lignes de points. a, ganglions parotidiens; b, ganglions mandibulaires; c, ganglions ptérygoïdiens; d, ganglions rétropharyngiens médiaux; e, ganglion hyoïdien caudal; f, ganglion rétropharyngien latéral; g, ganglion cervical superficiel caudal (boeuf); h, ganglions cervicaux nucaux; i, ganglions axillaires des premières côtes; m, ganglions mandibulaires accessoires; n, ganglions cervicaux superficiels ventraux; o, ganglions cervicaux superficiels caudaux (porc); p, ganglion cervical superficiel moyen; r, ganglion cervical profond caudal. (P.P. Grassé. Traité de zoologie, tome XVI « Mammifères », Fascicule IV, « Système nerveux, organes des sens, appareil circulatoire, sang et lymphe », 1972, Masson, Paris. Reproduit avec autorisation, d'après Zietzschmann).

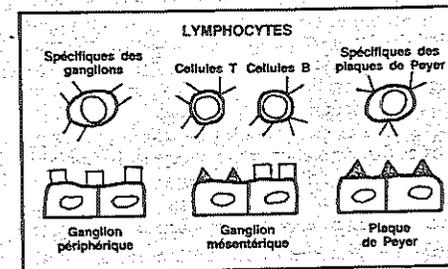


Figure 5-23 - Modèle de reconnaissance des veinules post-capillaires par les lymphocytes (d'après Stevens et al. 1982).

Ces vaisseaux ont une morphologie particulière : leur endothélium est cuboïde et on les appelle veinules post-capillaires à endothélium élevé [high endothelial veinules (HEV)].

Les lymphocytes font la distinction entre les cellules endothéliales des HEV des différents organes lymphoïdes : ces dernières possèdent en effet des molécules de surface (adressines vasculaires) différentes suivant qu'elles sont situées dans les ganglions périphériques ou dans les plaques de Peyer. Les cellules endothéliales des HEV dans les ganglions mésentériques expriment les deux types de molécules. La plupart des lymphocytes possèdent deux catégories de récepteurs et peuvent donc établir des interactions avec l'endothélium des HEV dans tous les organes lymphoïdes, alors que certains d'entre eux n'expriment qu'un seul type de récepteur, soit pour l'endothélium des HEV des ganglions périphériques, soit pour celui des HEV des plaques de Peyer.

Le récepteur lymphocytaire impliqué dans les interactions avec l'endothélium des HEV des ganglions périphériques a été identifié, chez la souris et chez l'homme : il s'agit d'une glycoprotéine de 90 kd identifiable par un anticorps monoclonal (MEL-14) et qui constitue le récepteur de migration. Un autre récepteur a été caractérisé chez l'homme : il s'agit du récepteur « hermès-1 », qui se lie à toutes les HEV, quelle que soit leur localisation.

EXPRESSION DES RÉCEPTEURS DE MIGRATION

La plupart des cellules pré-B expriment des taux faibles, (non fonctionnels) de récepteurs de migration. De même, seuls 1 à 3 p. cent des thymocytes adultes possèdent des taux de récepteurs comparables à ceux qu'on observe sur les lymphocytes T mûrs circulants. Cette fréquence correspond à la proportion de thymocytes qui migrent journalièrement vers les organes lymphoïdes périphériques.

Ces cellules possèdent les caractères phénotypiques et fonctionnels des lymphocytes T périphériques et des cellules lymphoïdes de la zone médullaire. Toutefois elles sont exclusivement localisées dans le cortex thymique. Elles appartiennent donc à une population corticale mûre qui contient probablement les précurseurs immédiats des migrants thymiques.

Toutes les cellules B IgD^+ et IgM^+ , ainsi que

la plupart des lymphocytes T mûrs sont présents dans les ganglions, les plaques de Peyer et le sang. Ces cellules sont donc capables de se lier aux HEV des ganglions et des plaques de Peyer. On peut donc raisonnablement penser que les populations lymphoïdes « vierges » provenant des moelles osseuses possèdent plusieurs types de récepteurs de migration et sont donc capables de circuler librement dans les tissus lymphoïdes. Ces cellules se concentrent notamment dans les follicules primaires ou la couronne des follicules secondaires.

Les lymphocytes B et T migrent différemment : les cellules T interagissent davantage que les lymphocytes B avec les HEV des ganglions périphériques (environ 1,5 fois plus), alors que 2 à 3 fois plus de lymphocytes B que de cellules T se lient aux HEV des plaques de Peyer. Ces interactions préférentielles se reflètent dans la composition des organes lymphoïdes : les cellules résidentes des plaques de Peyer sont en majorité des lymphocytes B alors que celles des ganglions périphériques sont pour la plupart des lymphocytes T.

Une population particulière de lymphocytes ($CD5^+$) exprimant un taux élevé d'IgM, et faible d'IgD, peuple la cavité péritonéale et la zone marginale de la rate; ces cellules n'existent pas dans les ganglions et ne participent pas au compartiment des lymphocytes circulants. Elles ne possèdent pas de récepteurs de migration.

RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES RÉCEPTEURS DE MIGRATION

Chez la souris, les lymphocytes stimulés par des antigènes, présentent une phase durant laquelle ils perdent leurs propriétés migratrices. Ils restent donc localisés au site initial et répondent au stimulus antigénique par une expansion clonale.

Les lymphocytes B ou T mémoires qui quittent le site lymphoïde par la lymphe efférente possèdent des propriétés migratrices très différentes de celles exprimées par les cellules lymphoïdes « vierges ». C'est ainsi que les cellules provenant des ganglions périphériques retournent de manière sélective vers les ganglions et les foyers inflammatoires de la peau, tandis que celles de la lymphe intestinale migrent de manière préférentielle vers les muqueuses. On considère que le stimulus antigénique induit une période de diffé-

renciation durant laquelle les lymphocytes perdent les récepteurs de migration. Par exemple, les déplacements de lymphocytes B activés sont limités : mouvements à l'intérieur du follicule ou passage vers les cordons médullaires. Lorsqu'ils ont acquis leurs propriétés effectrices, ils quittent les follicules et expriment à nouveau de tels récepteurs, spécifiques pour la classe de HEV caractéristique du site où l'immunisation s'est produite.

SYNTHÈSE DES RÉCEPTEURS

Les cellules pré-B dans la moelle et la plupart des lymphocytes T immatures dans le thymus n'expriment que des quantités faibles, non fonctionnelles, de récepteurs de migration.

Lorsqu'ils se dirigent vers les organes lymphoïdes périphériques, les lymphocytes B et T possèdent des taux importants de récepteurs pour les HEV des ganglions et des plaques de Peyer, ils

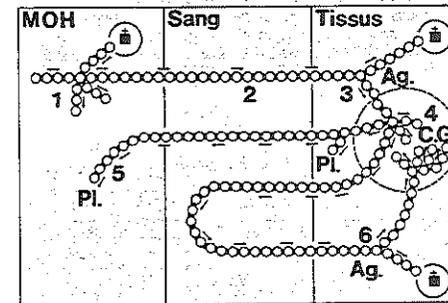


Figure 5-24 - Migration de cellules B.

- 1) Lymphogénèse de cellules B dans les moelles osseuses hématopoïétiques (MOH); les cellules, après le réarrangement génique déterminant leur répertoire, émigrent ou meurent sur place.
- 2) Dans le sang, ces cellules appelées vierges sont aussi appelées cellules à durée de vie courte.
- 3) Si, dans les tissus, ces cellules rencontrent les antigènes qu'elles reconnaissent spécifiquement, elles sont activées, sinon elles meurent.
- 4) Les cellules activées passent dans les centres germinatifs, y prolifèrent, subissent la commutation isotypique et l'hypermutagenicité et se différencient soit en cellules précurseurs de plasmocytes, soit en cellules B mémoires.
- 5) Les pro-plasmocytes migrent en des sites déterminés, par exemple la MOH, et y produisent des Ig.
- 6) Les cellules B mémoires sont capables de recirculer; ces cellules à longue durée de vie sont à nouveau activées par des antigènes ou meurent.

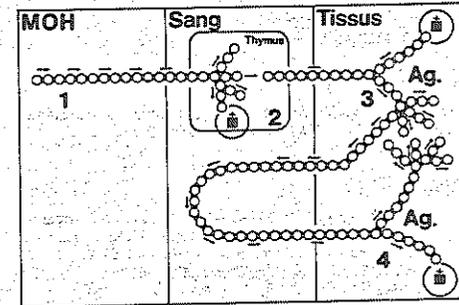


Figure 5-25 - Migration de cellules T.

- 1) Les cellules pré-T apparaissent dans les moelles osseuses hématopoïétiques et migrent vers le thymus.
- 2) Au niveau du thymus ces cellules prolifèrent, acquièrent leurs récepteurs et antigènes spécifiques de surface puis quittent le thymus, sinon elles meurent sur place.
- 3) Si ces cellules T mûres rencontrent l'antigène qui leur est spécifique, elles sont activées et prolifèrent dans les zones thymo-dépendantes, sinon elles meurent sur place (cellules à durée de vie courte).
- 4) Les cellules T produites après activation sont des cellules T à mémoire et capables de recirculer, si elles rencontrent à nouveau l'antigène elles recommencent à proliférer, sinon elles meurent après des temps assez longs (cellules à durée de vie longue).

peuvent donc circuler dans l'organisme jusqu'à ce qu'ils rencontrent un antigène ou jusqu'à ce qu'ils meurent (Fig. 5-24 et 5-25).

Lorsqu'ils sont stimulés par un antigène, les lymphocytes perdent leurs récepteurs de migration, prolifèrent et expriment probablement d'autres molécules responsables de leur séquestration dans un micro-environnement donné. Durant cette période, ils se différencient en cellules effectrices à mémoire et sont sélectionnés pour exprimer les récepteurs de déterminants spécifiques, soit des ganglions, soit des plaques de Peyer, soit d'autres organes.

Lorsqu'ils quittent le site de stimulation antigénique, ils vont donc se localiser de manière sélective dans des tissus identiques à celui où le stimulus antigénique initial s'est produit. Ce processus améliore l'efficacité de la réponse immune en dirigeant les cellules effectrices vers les tissus qui peuvent être exposés à l'antigène stimulant et en unifiant cette réponse au niveau de tissus distants mais possédant des caractéristiques communes.

BIBLIOGRAPHIE

Référence générale

GRASSÉ PP. *Traité de Zoologie, Anatomie, Systématique, Biologie*. Tome XVI. Masson, Paris, 1965.

Références

1. ALT FW, BLACKWELL TK, DE PINHO RA et al. Regulation of genome rearrangement events during lymphocyte differentiation. *Immunol Rev*, 1986, 89 : 5-30.
2. BACH JF. *Immunologie*, Flammarion, 1986.
3. DEFRESNE MP, PLUM J, DESME DTM, BONIVER J. Enzyme analysis of thymic nurse cells. *Thymus*, 1988, 11 : 221-230.
4. FOWLKES BJ, MATHIESON BJ. Intrathymic differentiation : Thymocyte heterogeneity and the characterization of early T-cell precursors. *Surv Immunol Res* 1985, 4 : 96-106.
5. GEENEN V, DEFRESNE MP, ROBERT F, LEGROS JJ, FRANCHIMONT P, BONIVER J. The neurohormonal thymic microenvironment : immunocytochemical evidence that thymic nurse cells are neuroendocrine cells. *Neuroendocrinology*, 1988, 47 : 365-368.
6. HAM AW, CORMAK DH. *Histology*, VIIIth edition. JB Lippincott Company, 1979.
7. HEINEN E, KINET-DENOEL C, CORMANN N. The lymph follicle : a hard nut to crack. *Immunol Today*, 1988, 9 : 240-243.
8. HOUSSAINT E, DIEZ E, HALLET MM. The bursal microenvironment : phenotypic characterization of the epithelial antibodies. *Immunology*, 1986, 58 : 43-49.
9. JALKANEN S, REICHERT RA, GALLATIN WM et al. Homing receptors and the control of lymphocyte migration. *Immunol Rev*, 1986, 91 : 39-60.
10. KENDALL MD. The cells of the thymus. In : MD Kendall. *The Thymus Gland*, Academic Press, New York, 1981, pp. 63-84.
11. KYEWSKI BA, MOMBORG F, SCHIRRMACHER V. Phenotype of stromal cell-associated thymocytes in situ is compatible with selection of the T-cell repertoire at an « immature » stage of thymic T-cell differentiation. *Eur J Immunol*, 1987, 17 : 961-967.
12. LE DOUARIN NM, JOTEREAU FV. The ontogeny of the thymus. In : MD Kendall. *The Thymus Gland*, 1981, pp. 37-62.
13. LENNERT K. *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease*. Springer Verlag, Berlin, 1978.
14. PAUL WF. *Fundamental Immunology*. Raven Press, New York, 1984.
15. RATCLIFFE MJH. The ontogeny and cloning of B cells in the bursa of Fabricius. *Immunology Today*, 1985, 6 : 223-227.
16. SAINTE-MARIE G, PENG FS, BELISLE C. Overall structure and pattern of lymph flow in the rat lymph node. *Amer J Anat*, 1982, 164 : 275-309.
17. STEVENS SK, WEISSMAN IL, BUTCHER EC. Differences in the migration of B and T lymphocytes : organ selective localization in vivo and the role of lymphocyte-endothelial cell recognition. *J Immunol*, 1982, 128 : 844-851.
18. STUTMAN O. Intrathymic and extrathymic T cell maturation. *Immunol Rev*, 1978, 42 : 138-184.
19. VILLARD AC, SESMA MP, VAZQUEZ JJ. Innervation of mouse lymph nodes : nerve endings on muscular vessels and reticular cells. *Amer J Anat*, 1987, 179 : 175-185.
20. WEILL JC, REYNAUD CA. The chicken B cell compartment. *Science*, 1987, 238 : 1094-1098.

Les photographies et les graphiques sont de C. Kinet, G. Goffinet et R. Brahy.