

LES CELLULES DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE

Pr Hatem MASMOUDI

I- Introduction

Contrairement aux lymphocytes B et T, les cellules de l'immunité non spécifique ou naturelle n'ont pas de récepteur spécifique pour l'antigène (pas d'Ig membranaire ni de TCR et donc pas de mémoire de l'antigène) et sont incapables de proliférer en périphérie (à l'exception d'une sous-population de cellules NK). Disponibles en grand nombre avant toute immunisation, elles peuvent agir rapidement par l'un et/ou l'autre des 3 mécanismes suivants :

- phagocytose
- cytotoxicité
- libération de médiateurs de l'inflammation aiguë.

Les cellules de l'immunité non spécifique (ou naturelle) sont les polynucléaires neutrophiles (PNN) et éosinophiles (PNE), les cellules monocyto-macrophagiennes ($M\phi$) et les cellules NK ("Natural Killer"). Accessoirement, les polynucléaires basophiles (PNB), les mastocytes et les plaquettes participent aux défenses immunitaires non spécifiques. Comme les lymphocytes, ces cellules dérivent toutes de cellules souches hématopoïétiques.

II- Les cellules phagocytaires

A) Propriétés et fonctions communes aux cellules phagocytaires

1) Origine

Les cellules phagocytaires (PNN et $M\phi$) dérivent d'un précurseur médullaire commun (CFU-GM) dont la détermination à partir de la cellule souche myéloïde dépend du GM-CSF ("Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor"). Deux autres cytokines, le G-CSF et le M-CSF, sont respectivement impliquées dans la différenciation des précurseurs unipotents des granulocytes et des monocytes à partir des précurseurs bipotents de type CFU-GM (Figure 1).

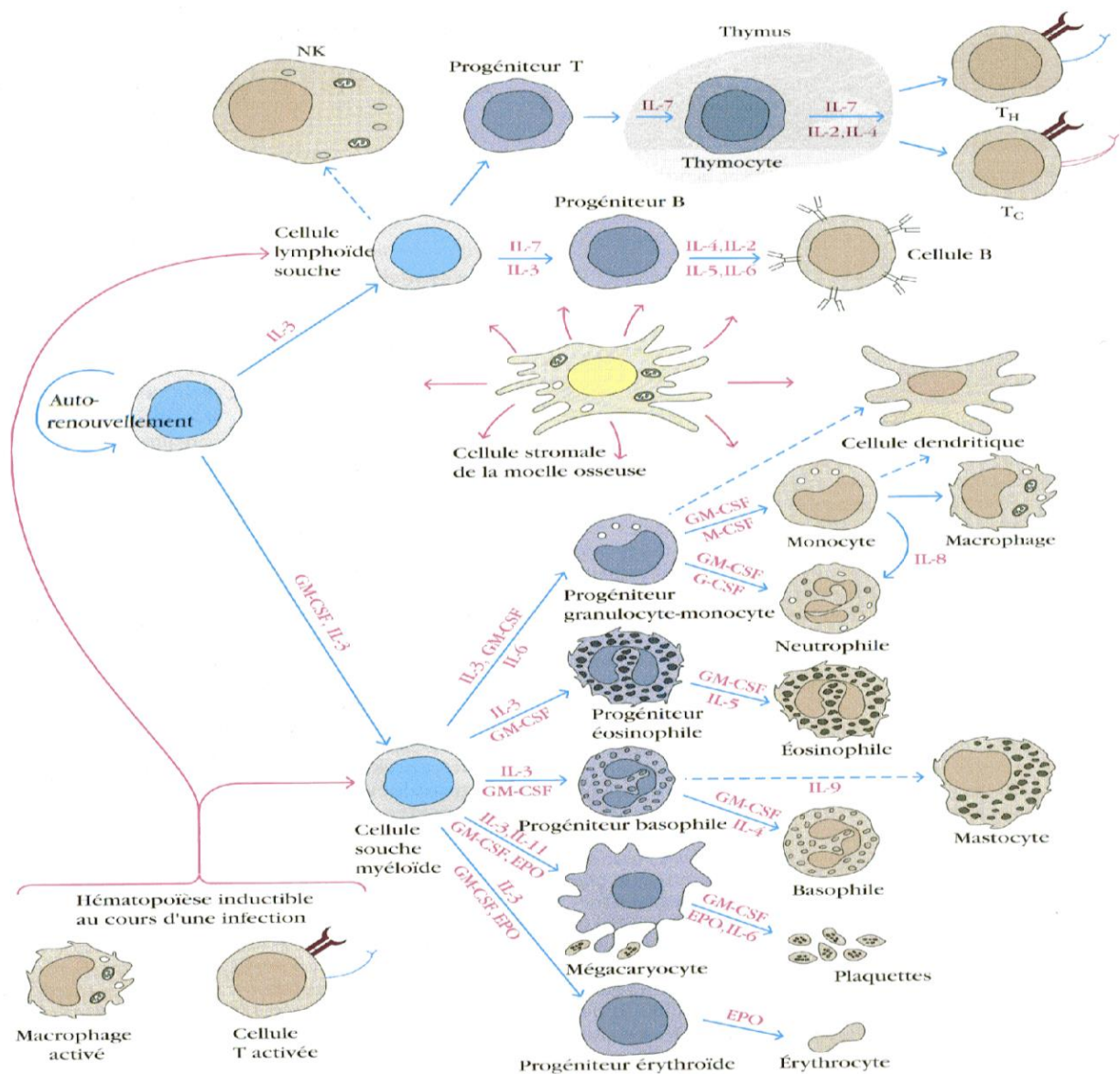


Figure 1 : Cellules de l'immunité, précurseurs et cytokines impliquées dans leur différenciation

2) Adhésivité

In vivo, les cellules phagocytaires adhèrent aux cellules endothéliales et aux bactéries. In vitro, elles adhèrent aux surfaces de verre et de plastique.

L'adhésivité des cellules phagocytaires aux cellules de l'endothélium vasculaire est indispensable au processus de diapédèse (migration à travers la paroi vasculaire vers les tissus périphériques) et constitue une étape essentielle dans l'initiation et le développement de la réaction inflammatoire. Elle fait intervenir

tout un ensemble de molécules d'adhésion telles que la sélectine L (ou CD62L) et l'intégrine LFA-1 (CD11a/CD18) exprimées à la surface des cellules phagocytaires et qui interagissent respectivement avec les molécules CD34 et ICAM-1 (ou CD54) sur l'endothélium vasculaire. L'importance de ces protéines d'adhésion dans l'immunité anti-infectieuse est démontrée par la gravité des déficits immunitaires héréditaires par défaut d'expression des molécules d'adhésion leucocytaire ou LAD (LAD1 : déficit portant sur l'expression des β 2 intégrines, LAD2 : déficit portant sur les sélectines).

L'adhésivité aux bactéries est indispensable à la phagocytose. Elle fait intervenir des récepteurs pour les lectines de la paroi bactérienne tels que le MFR ("Mannosyl-Fucosyl-Receptor") et le CD14 (récepteur pour le complexe LPS – LPS-Binding protein).

3) Mobilité

Les phagocytes sont des cellules extrêmement mobiles caractérisées par leur capacité à former des pseudopodes et de quitter les vaisseaux sanguins (diapédèse) pour accéder très vite au site de l'infection. En l'absence de stimulus, le déplacement des cellules phagocytaires se fait au hasard dans toutes les directions. En présence de certains agents dits chimiotactiques tels que des peptides d'origine bactérienne, des cytokines de la famille de l'interleukine 8 (IL8, MCP-1...), l'anaphylatoxine C5a libérée lors de l'activation du complément, le leucotriène B4 (LTB4) ou le PAF (facteur d'agrégation plaquettaire), la mobilité des phagocytes est considérablement accrue et devient orientée en direction de l'agent stimulant.

4) La phagocytose

La phagocytose désigne la faculté qu'ont certaines cellules de capter, internaliser et, dans la majorité des cas, dégrader des particules inertes ou viables d'une taille ≥ 100 nm. Cette variété d'endocytose est désignée pinocytose pour les substrats de taille < 100 nm. Chez les mammifères, la

fonction de phagocytose est partagée par deux variétés de leucocytes : les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes-macrophages (Mφ).

La phagocytose se déroule en trois étapes :

- 1- adhésion de la cellule phagocytaire au substrat à phagocytter,
- 2- ingestion ou internalisation du substrat à l'intérieur d'un phagosome,
- 3- fusion phagosome-lysosome aboutissant généralement à la destruction (ou dégradation) du substrat phagocyté. Certains micro-organismes peuvent toutefois persister et/ou se multiplier à l'intérieur du phagocyte par résistance et/ou échappement à ses effecteurs microbicides.

La phagocytose est grandement facilitée par l'**opsonisation** ("opsonen" en grec: préparer la nourriture) préalable de la particule ou du micro-organisme à phagocytter par des Ac spécifiques de classe IgG et/ou par des fractions du complément (C3b, C4b ou C3bi). En effet, les cellules phagocytaires expriment à leur surface chacun des trois récepteurs pour le fragment Fc des IgG (FcγRI, FcγRII et FcγRIII), ainsi que le récepteur pour le C3b et le C4b (C3b-R ou CR1), et les récepteurs pour le C3bi (C3bi-R : CR3 et CR4).

L'opsonisation renforce l'adhésion de la cellule phagocytaire au substrat et facilite son ingestion et sa dégradation (fusion phagosome-lysosome). (Figure 2)

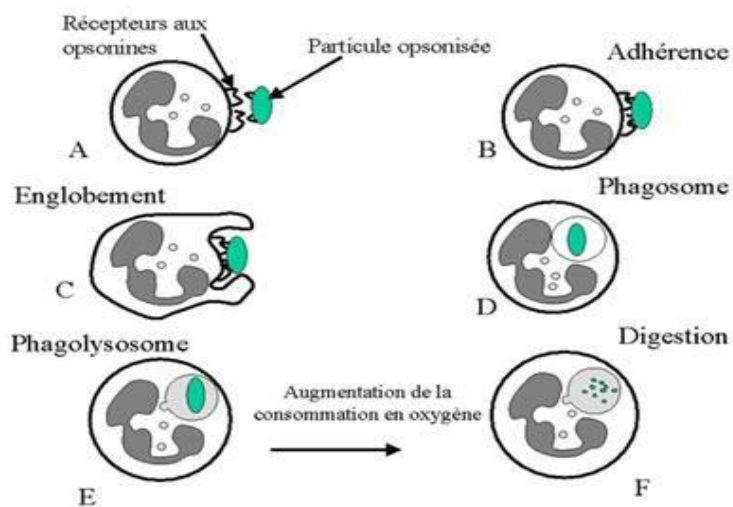


Figure 2: Etapes successives de la phagocytose

Les systèmes moléculaires effecteurs de l'activité lytique des cellules phagocytaires relèvent de 2 types de mécanismes :

- mécanismes oxygène-dépendants faisant intervenir l'explosion respiratoire, processus métabolique aboutissant à la génération de radicaux oxygénés libres toxiques (anion superoxyde O_2^- , radical hydroxyle OH^\cdot , peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée H_2O_2 ..) à partir de l'oxygène moléculaire par le complexe NADPH-oxydase. Avec les ions chlorure, le peroxyde d'hydrogène est converti en ClO^- ou hypochlorite, agent actif du blanchiment ménager hautement toxique pour les microbes. D'un autre côté, l'oxyde nitrique NO, puissant agent antimicrobien produit par la NO-synthétase à partir de l'arginine et de l'oxygène moléculaire en présence de NADPH, peut se combiner avec l'anion super oxyde et les radicaux hydroxyles pour donner des substances antimicrobiennes encore plus puissantes.

- mécanismes indépendants de l'oxygène et faisant intervenir l'acidification de la vacuole de phagocytose et surtout l'activité lytique des enzymes microbicides (lysozyme et autres hydrolases, élastase, cathepsine G et autres protéases), d'une part, et le pouvoir bactéricide, indépendant de leur éventuelle activité enzymatique, des protéines cationiques encore appelées protéines antibiotiques (défensines, cathepsine G..), d'autre part.

L'importance de la NADPH-oxydase et des radicaux oxygénés toxiques qu'elle génère dans l'immunité anti-infectieuse est démontrée par la gravité des infections bactériennes répétées observées chez les enfants atteints de granulomatose septique chronique ou CGD : affection héréditaire liée à un déficit génétique fonctionnel de la NADPH-oxydase (tableau 1).

5) La cytotoxicité

La cytotoxicité désigne la capacité qu'ont certaines cellules de lyser d'autres cellules ou des micro-organismes sans les internaliser (il n'y a pas de phagocytose) : la cellule cytotoxique vient au contact du micro-organisme ou de la cellule cible et déverse en sa direction le contenu lytique (lysozyme, enzymes

hydrolytiques et radicaux oxygénés toxiques pour ce qui est des granulocytes et des monocytes, granzymes et perforines pour les cellules NK) de ses granules intra cytoplasmiques ce qui aboutit à la lyse osmotique de la cellule cible et sa mort par un mécanisme de nécrose.

La cytotoxicité est une fonction partagée par les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, les Mφ, les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Les Mφ, les cellules NK comme les CTL, peuvent exercer leur effet cytotoxique par un autre mécanisme appelé apoptose et où la cellule cytotoxique ne fait que transmettre un message de mort qui est exécuté par la cellule cible. La fixation du médiateur produit par la cellule cytotoxique (ex : TNFα, Fas-Ligand...) sur son récepteur membranaire (TNFα-R, Fas..) exprimé à la surface de la cellule cible déclenche l'activation des caspases et une cascade de réactions biochimiques complexes aboutissant à la fragmentation de l'ADN avec diminution importante du volume nucléaire et cytoplasmique et mort de la cellule par apoptose (Figure 3).

Tableau 1 : Médiateurs de l'activité antimicrobienne et cytotoxique des macrophages et des polynucléaires neutrophiles

Microbicidie dépendante de l'oxygène	Microbicidie indépendante de l'oxygène
Intermédiaires réactifs dérivés de l'oxygène	Défensines
O ₂ ⁻ (anion superoxyde)	Facteur de nécrose tumorale α (macrophage seulement)
OH [·] (radicaux hydroxyle)	Lysozyme
H ₂ O ₂ (peroxyde d'hydrogène)	Enzymes hydrolytiques
ClO ⁻ (anion hypochlorite)	
Intermédiaires réactifs dérivés de l'azote	
NO (oxyde nitrique)	
NO ₂ (dioxyde d'azote)	
HNO ₂ (acide nitreux)	
Autres	
NH ₂ Cl (monochloramine)	

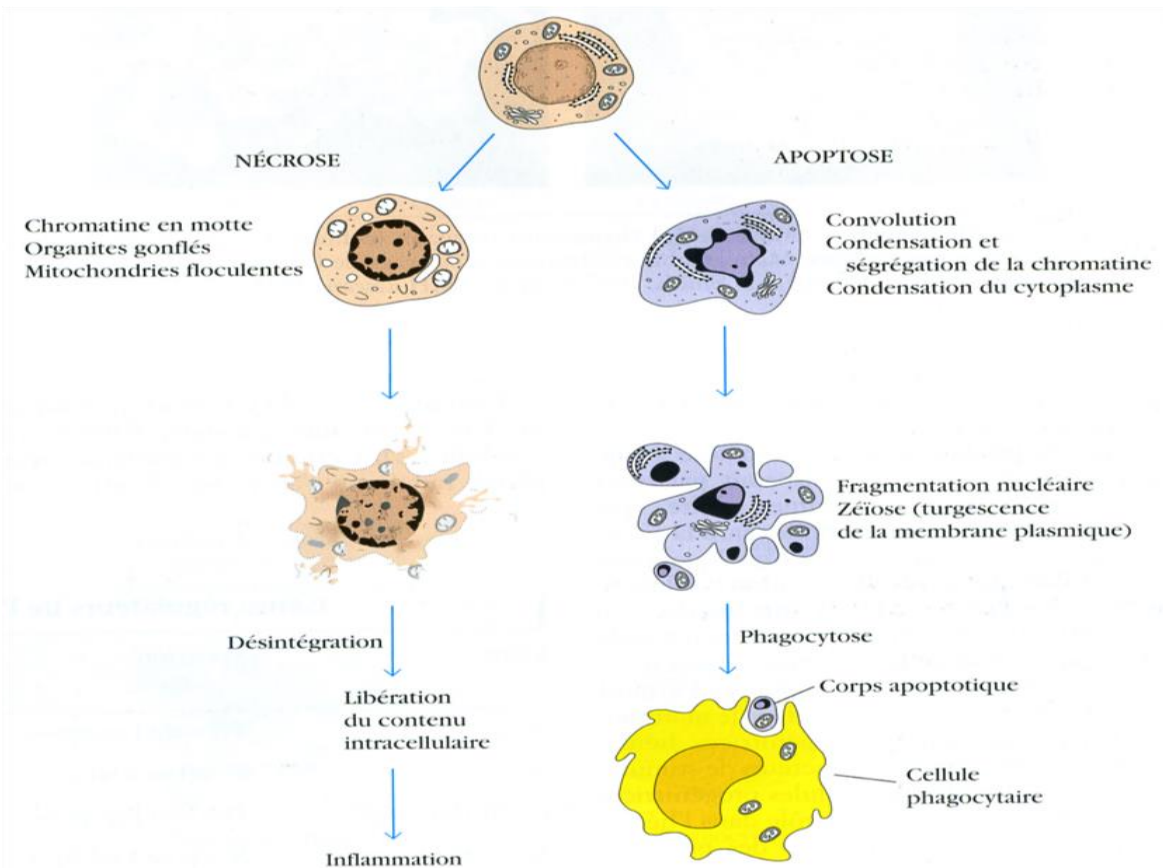


Figure 3 : Comparaison des changements morphologiques qui apparaissent dans l'apoptose et la nécrose

B) Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires sont des cellules de 12 à 15 μm (microns) de diamètre auxquelles la possession d'un noyau polylobé a valu la dénomination erronée de polynucléaires. Leur cytoplasme contient de nombreuses granulations d'où l'autre appellation souvent utilisée pour désigner ces cellules : granulocytes.

Selon la coloration de leurs granules intracytoplasmiques, les polynucléaires ou granulocytes sont répartis en 3 types distincts :

- polynucléaires neutrophiles (PNN) : cellules phagocytaires et cytotoxiques
- polynucléaires éosinophiles (PNE) : cellules cytotoxiques
- polynucléaires basophiles (PNB) : interviennent avec les mastocytes dans les réactions d'hypersensibilité immédiate médiées par les IgE.

Les PNN représentent 50 à 70 % des leucocytes circulants et plus de 90 % des polynucléaires circulants. En cas d'infection ou de réaction inflammatoire, les PNN sont les premières cellules à arriver sur place par diapédèse. Leur durée de vie est courte de 2 à 3 jours seulement. Ils interviennent dans les infections aiguës dues à des germes à multiplication extracellulaire.

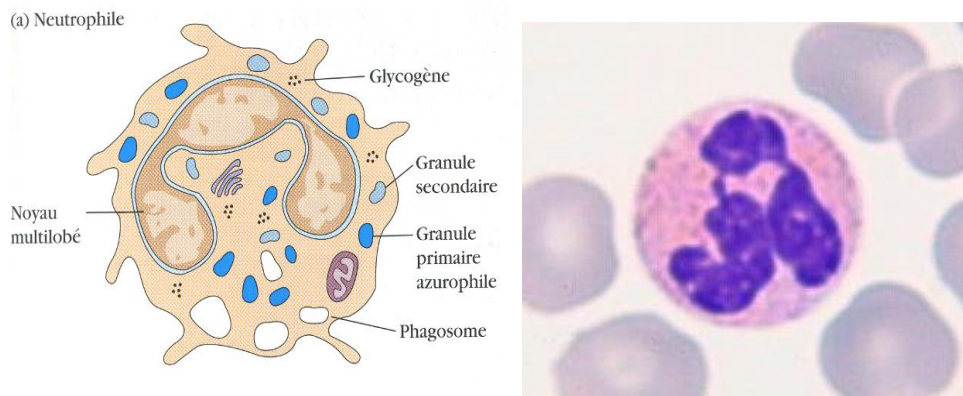


Figure 4 : Polynucléaire neutrophile : schéma morphologique et aspect en microscopie optique

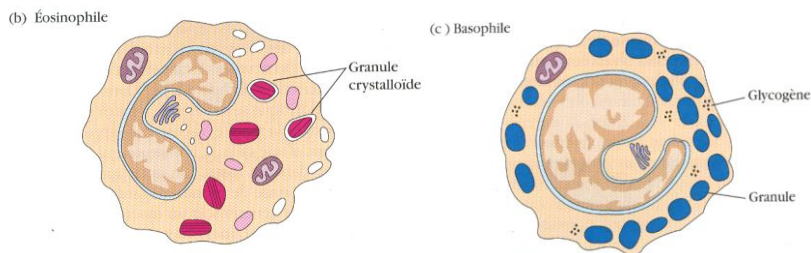


Figure 5 : schémas morphologiques des polynucléaires éosinophiles et basophiles

C) Les monocytes-macrophages ou phagocytes mononucléés

Les macrophages tissulaires forment un réseau auquel on associe les polynucléaires et les cellules endothéliales pour désigner le système réticulo-endothélial en raison de la capacité de ces cellules à fixer les colorants vitaux. Actuellement, on préfère parler des phagocytes mononucléés pour désigner les monocytes circulants et les macrophages tissulaires qui en dérivent.

Les monocytes représentent 4 à 8 % des leucocytes circulants. Ce sont des cellules de 10 à 18 μm de diamètre avec un noyau habituellement en fer à cheval et de nombreuses granulations intracytoplasmiques.

Les monocytes ne restent que quelques heures dans le sang circulant. Ils migrent ensuite rapidement vers les différents tissus et organes et entreprennent sur place une différenciation en macrophages tissulaires (cellules bien plus volumineuses et plus actives que les monocytes circulants) adoptant parfois des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles spécifiques du tissu ou de l'organe où ils ont élu domicile. Ainsi, l'histiocyte du tissu conjonctif, la cellule de Kupffer du foie, les cellules microgliales du cerveau, les cellules mésangiales du rein, les ostéoclastes, les macrophages spléniques, alvéolaires, pleuraux, péritonéaux etc., sont des cellules plus ou moins différentes les unes des autres mais qui dérivent toutes du monocyte circulant.

L'aspect des macrophages diffère selon leur localisation mais aussi selon leur état : résident, inflammatoire ou activé. En effet, les fonctions du macrophage et en particulier la bactéricide sont fortement augmentées après activation par les cytokines produites par les lymphocytes T helper CD4⁺ spécifiques de l'Ag.

En cas d'activation prolongée, les macrophages peuvent eux-mêmes se transformer en cellules épithélioïdes puis en cellules géantes multinucléés.

La durée de vie des phagocytes mononucléés est bien plus longue que celle des PNN : de plusieurs semaines à plusieurs mois. Ils interviennent surtout dans les infections chroniques dues à des germes à multiplication intracellulaire.

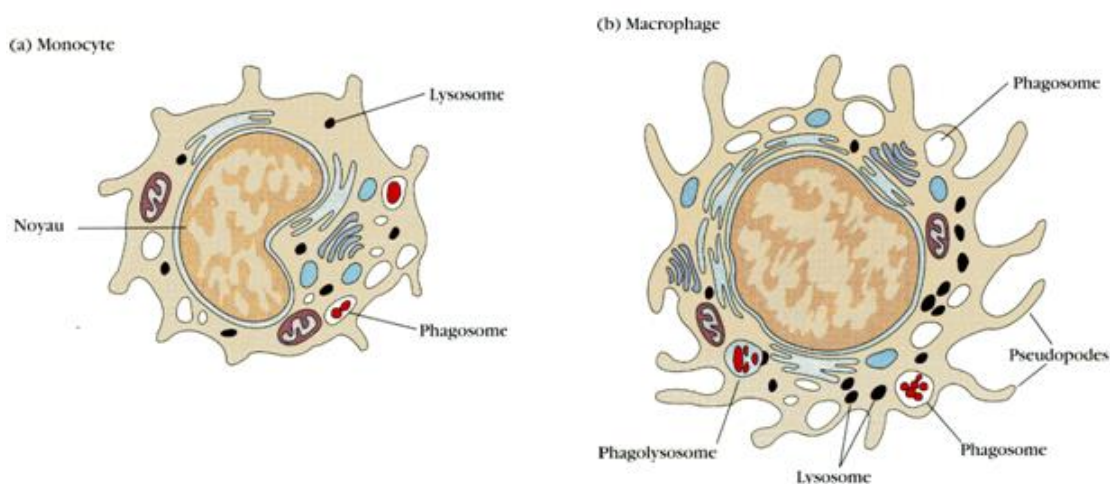


Figure 6 : *Monocyte et macrophage : schémas et image microscopique*

Le rôle et les fonctions des macrophages débordent largement des limites de la phagocytose et de la détoxification qui leurs avaient été assignées à l'origine pour s'étendre à de nombreuses autres fonctions telles que :

- la sécrétion de nombreuses cytokines : IL1, IL6, IL8, IL12, $\text{INF}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$, GM-CSF...

- la synthèse de médiateurs de l'inflammation aiguë : PAF, leucotriènes (LTB4, LTC4, LTD4) et prostaglandines (PGE2, TXA2, PGD2),

- la production des principaux facteurs du complément et de la coagulation et de nombreuses autres protéines plasmatiques (transferrine, α 2-macroglobuline...),

- la digestion des chylomicrons et le métabolisme lipidique,

- le catabolisme des Ig et des complexes immuns,

- l'élimination des globules rouges sénescents et des lymphocytes qui meurent par apoptose dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires et surtout

- la présentation de l'Ag aux lymphocytes T CD4^+ , les $\text{M}\phi$ exprimant à leur surface les molécules HLA classe II.

Ainsi, et en plus d'être un effecteur cellulaire essentiel de l'immunité non spécifique avec ses activités de phagocytose, de cytotoxicité et de libération de médiateurs de l'inflammation aiguë, le $\text{M}\phi$ participe activement aux réponses immunitaires spécifiques en présentant l'Ag aux lymphocytes T helper CD4^+ et en étant la principale cellule effectrice des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR), recrutée et activée sur place par le lymphocyte T helper. De plus, et avec les nombreuses cytokines qu'il produit, le macrophage participe à la régulation des réponses immunitaires.

	Cellule dendritique	Macrophage		Lymphocyte B	
	<p>Molécule de classe I du CMH Molécule de classe II du CMH B7</p>	<p>Au repos</p> <p>Molécule de classe I du CMH Molécule de classe II du CMH</p> <p>LPS → INF-γ</p> <p>Activé</p> <p>Molécule de classe I du CMH Molécule de classe II du CMH B7</p>	<p>Au repos</p> <p>Molécule de classe I du CMH Molécule de classe II du CMH</p> <p>Activé</p> <p>Molécule de classe I du CMH Molécule de classe II du CMH B7</p>		
Capture de l'antigène	Endocytose Phagocytose (par les cellules de Langerhans)	Phagocytose	Phagocytose	Endocytose médiée par un récepteur	Endocytose médiée par un récepteur
Expression des molécules de classe II du CMH	Constitutive (+++)	Inductible (-)	Inductible (++)	Constitutive (++)	Constitutive (+++)
Activité de costimulation	Constitutive (B7) (+++)	Inductible (B7) (-)	Inductible (B7) (++)	Inductible (B7) (-)	Inductible (B7)
Activation des cellules T	Cellules T naïves Cellules T effectrices Cellules T à mémoire	(-)	Cellules T effectrices Cellules T à mémoire	Cellules T effectrices Cellules T à mémoire	Cellules T naïves Cellules T effectrices Cellules T à mémoire

Figure 7 : Propriétés des cellules présentatrices de l'antigène

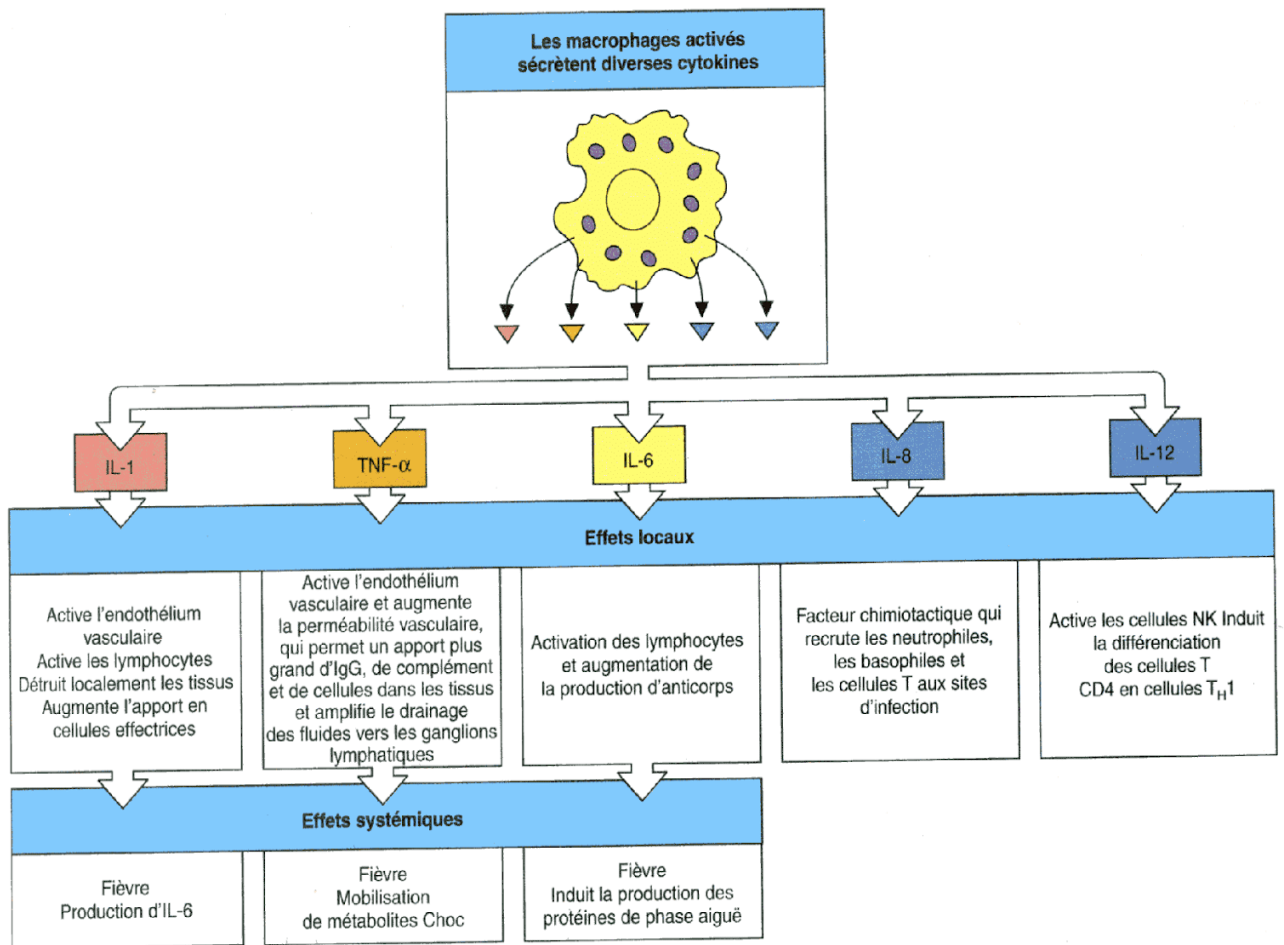


Figure 8 : cytokines sécrétées par les macrophages : effets locaux et systémiques

III- Les polynucléaires éosinophiles

Les PNE représentent 1 à 4 % des leucocytes circulants. Leur taux augmente en cas de parasitose ou d'allergie. Les PNE du sang circulant ne représentent qu'environ 5% du pool total de PNE. Les PNE sont des cellules cytotoxiques qui agissent en libérant le contenu lytique de leurs granules intracytoplasmiques dans le milieu extracellulaire contre des cibles trop importantes pour être ingérées : vers, schistosomes...

Les PNE sont dotés d'un récepteur de faible affinité pour le fragment Fc des IgE (Fc ϵ RII = CD23) et du récepteur de moyenne affinité pour le fragment Fc des IgG (Fc γ RII = CD32), ce qui leur permet d'agir aussi comme cellule K (ou "killer") par cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ou ADCC) et de

jouer ainsi un rôle important dans l'immunité antiparasitaire et plus particulièrement anti-helminthes.

Les PNE se différencient dans la moelle osseuse à partir d'un pré-géniteur propre d'origine myéloïde sous l'effet de l'IL5.

IV- Les cellules NK ou "Natural Killer"

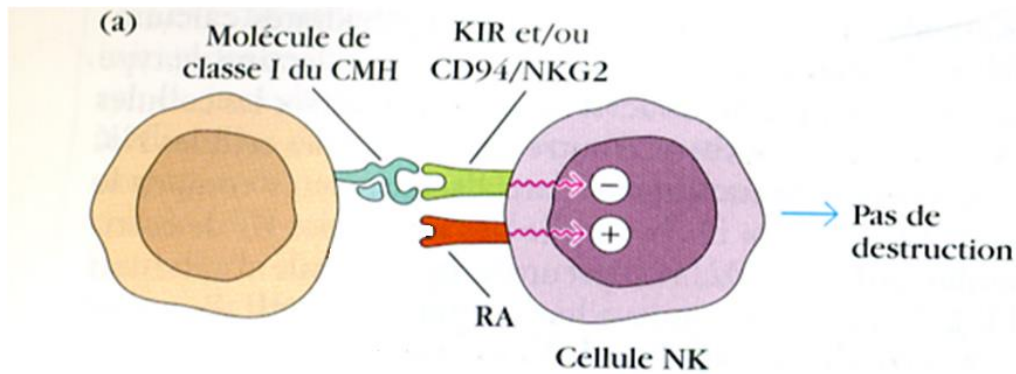
Les cellules NK (cellules tueuses naturelles) sont des cellules cytotoxiques qui tuent de façon non spécifique les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus. L'essentiel de l'activité NK est assuré par les lymphocytes granuleux larges ou LGL qui représentent 5 à 10 % du total des lymphocytes à la numération formule sanguine (NFS).

Ce sont des cellules au même aspect que les petits lymphocytes au repos, mais de taille plus grande avec un cytoplasme bien plus développé et contenant de très nombreuses granulations. En dépit de leur ressemblance aux lymphocytes, ce ne sont ni des lymphocytes B (pas d'Ig membranaire ni de CD19 ou CD20) ni des lymphocytes T (pas de TCR ni de CD3) d'où leur ancienne dénomination de lymphocytes non B-non T ou encore de lymphocytes nuls. Les cellules NK expriment le récepteur Fc γ d'affinité intermédiaire ou CD16 (Fc γ -RIII), la molécule d'adhésion CD56 ou NKH1, le CD161 ou NK1.1 et des "killer cells Ig-like receptors" ou KIR. Comme les neutrophiles et les monocytes-macrophages, les cellules NK expriment les molécules d'adhésion CD11a/CD18 ou LFA-1 (exprimée sur la majorité des cellules lymphoïdes et myéloïdes), CD11b/CD18 ou CR3 et CD11c/CD18 ou CR4 (3 intégrines qui partagent la même chaîne β de 95 kDa : CD18).

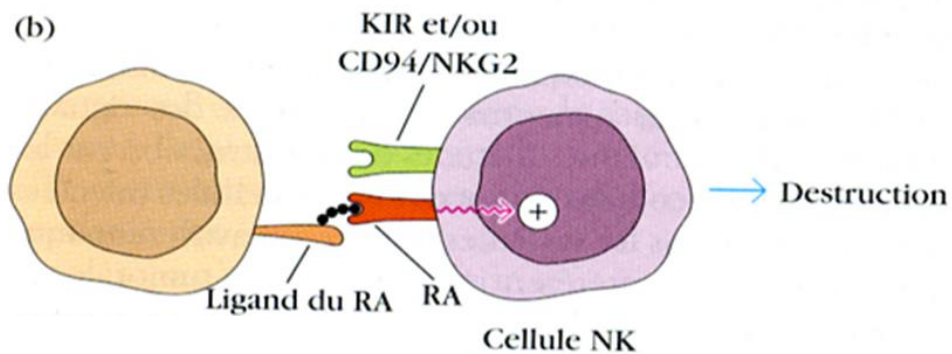
La majorité des cellules NK expriment, comme les lymphocytes T, la molécule de co-activation CD2 (ligand de LFA3 ou CD58).

La question du mode de reconnaissance des cellules cibles (à tuer) et de la distinction entre le soi et le non-soi par les cellules NK semble aujourd'hui résolue. Il est bien établi que le déclenchement de l'activité lytique des cellules NK résulte de l'interaction (la reconnaissance) de leurs récepteurs activateurs

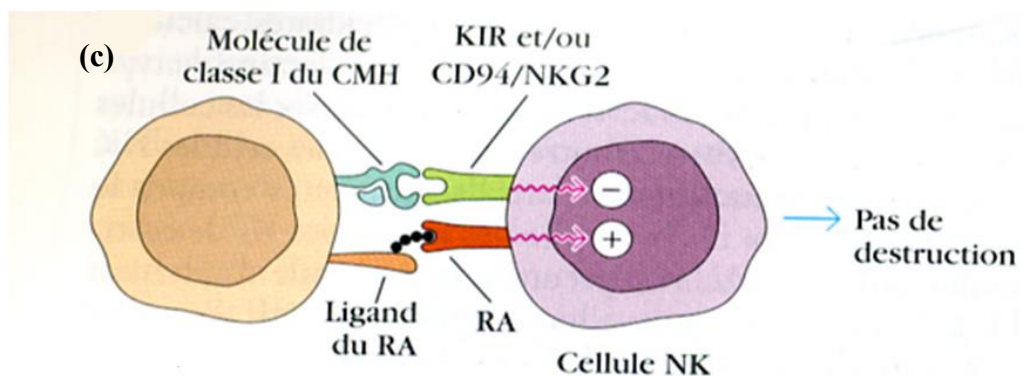
(tels que NKG2D, NKG2C) avec les ligands correspondants habituellement exprimés sur la membrane des cellules transformées (cancéreuses ou infectées par des virus) et ce en l'absence de signaux inhibiteurs. En effet, lorsque la cellule cible en face de la cellule NK est une cellule du soi normale qui exprime les molécules HLA classe I et/ou classe I like ou d'autres molécules communes du soi, l'interaction de ces molécules avec les récepteurs inhibiteurs correspondants (KIR, NKG2A...) à la surface de la cellule NK transmet un signal inhibiteur qui empêche toute activation de la cellule NK (les signaux inhibiteurs sont en règle dominants par rapport aux signaux activateurs).



Signal inhibiteur seul sans signal activateur



Signal activateur seul sans signal inhibiteur



Signal activateur et signal inhibiteur

Figure 9 : Modèle de signaux opposés montrant comment l'activité cytotoxique des cellules NK

est limitée aux cellules du soi altéré n'exprimant pas les molécules HLA classe I :

- (a) Il s'agit d'une cellule normale du soi, les molécules HLA de classe I (et/ou d'autres molécules ubiquitaires du soi) présentes à la surface de la cellule du soi sont reconnues par les récepteurs inhibiteurs de la cellule NK ou KIR ("Killing Inhibitory Receptors") : la cellule NK ne tue pas, il n'y a pas de destruction de la cellule du soi normale
- (b) Il s'agit d'une cellule du soi transformée (cellule infectée par un virus ou cellule tumorale) : les néo-antigènes (d'origine virale ou de cancer) sont reconnus par les récepteurs activateurs (RA) ou KAR ("Killing Activating Receptors"). En l'absence de molécule HLA de classe I et donc de signal inhibiteur, la cellule NK est activée et tue cette cellule, il y aura donc destruction de la cellule du soi transformée
- (c) Lorsque la cellule NK reçoit en même temps les 2 signaux, activateur et inhibiteur, elle ne tue pas, le signal inhibiteur étant dominant par rapport au signal activateur. Il peut s'agir dans ce cas d'une cellule cancéreuse ou d'une cellule infectée par un virus qui exprime donc des néo-antigènes (signal activateur) tout en continuant à exprimer les molécules HLA classe I et/ou d'autres molécules ubiquitaires du soi (signal inhibiteur)

Comme les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules NK peuvent exercer leur effet de cytolyse par exocytose granulaire (granzymes, perforines...) ou par apoptose (TNF α ...). L'activité cytotoxique des cellules NK est exaltée par les INF α et β , le TNF β , l'IL12 et l'IL15.

A côté des cellules NK tueuses classiques, on distingue une sous-population minoritaire de cellules NK productrices de cytokines et capables de prolifération en périphérie (comme les lymphocytes B et T). Ces cellules non tueuses expriment le CD56 à forte densité (CD56^{high}), la chaîne α du récepteur à l'IL2 ou CD25 et produisent de nombreuses cytokines : INF γ , TNF α et β , IL10, IL3, GMCSF...

Les cellules NK se différencient dans la moelle osseuse vraisemblablement à partir de précurseurs lymphoïdes communs sous l'influence de l'IL15.

V- Notion de cellules K ou "killer" :

Les cellules K ou "killer" sont les cellules responsables de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC. Il s'agit d'une fonction, l'ADCC, qui peut être exercée par différents types cellulaires : cellules NK, monocytes macrophages, PNN, PNE. Le point commun de toutes ces cellules et qui définit les cellules K est que ce sont des cellules cytotoxiques dotées de récepteurs membranaires pour le fragment Fc des IgG (Fc γ -RI, RII ou RIII), des IgE (Fc ϵ -RII) et/ou des IgA (Fc α -RI). Les cellules K peuvent ainsi tuer des cellules cibles ou des micro-organismes sur lesquels sont fixés des Ac spécifiques de classe IgG, IgE ou IgA. Grâce à leur récepteur Fc γ -RIII (CD16), les cellules NK assurent une grande partie de l'activité de type K ou ADCC.

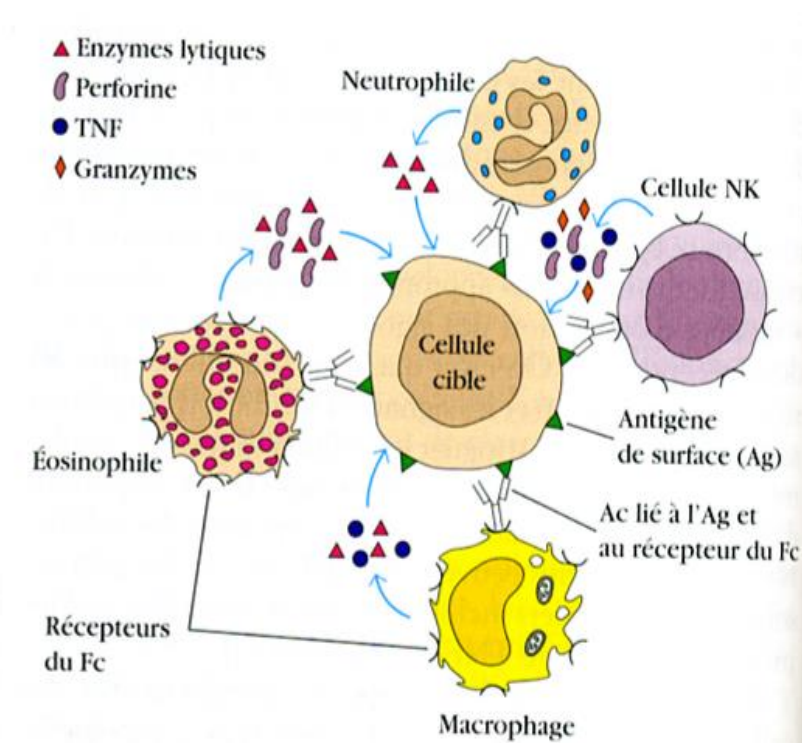


Figure 10 : Cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC)

VI- Les basophiles et les mastocytes :

Les PNB et les mastocytes sont des cellules non phagocytaires et non cytotoxiques. Elles participent aux réponses immunitaires naturelles grâce à leur capacité de produire en abondance de nombreux médiateurs de l'inflammation aiguë : histamine (stockée dans les granules intracytoplasmiques), prostaglandines (PG) et leucotriènes (LT). Elles jouent surtout un rôle clé dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) grâce à leur récepteur membranaire de forte affinité pour le fragment Fc des IgE (Fcε-RI).

Les basophiles et les mastocytes se différencient dans la moelle osseuse vraisemblablement à partir d'un précurseur commun (d'origine myéloïde) que l'IL4 oriente vers la lignée basophile et l'IL9 vers la lignée mastocytaire. Les PNB restent dans le sang circulant tandis que les mastocytes gagnent rapidement les tissus périphériques où ils parachèvent leur maturation en mastocytes muqueux (muqueuses intestinale, broncho alvéolaire...) ou en mastocyte tissulaire (tissus conjonctifs).

VII- Les Cellules dendritiques

La cellule dendritique tire son nom du fait qu'elle est couverte d'un écheveau de longues extensions membranaires qui ressemblent aux dendrites des cellules nerveuses (Figure 11) . La plupart des cellules dendritiques appréhendent l'antigène et le présentent aux cellules T_H. Ces cellules peuvent être classées en fonction de leur localisation :

- Les cellules de Langerhans, rencontrées dans l'épiderme et les muqueuses ;
- Les cellules dendritiques interstitielles, qui peuplent la plupart des organes (cœur, poumons, foie, reins, tractus gastro-intestinal) ;
- Les cellules dendritiques inter digitées présentes dans les zones T du tissu lymphoïde secondaire et de la médullaire thymique ;
- Les cellules dendritiques circulantes qui incluent les cellules du sang, représentant 0,1% des leucocytes sanguins, et celles de la lymphe (connues sous le nom de cellules voilées).

Les cellules dendritiques, dans leurs différentes localisations, ont des formes et des fonctions différentes. En dépit de leurs différences, toutes expriment de façon constitutive des taux élevés de molécules de classe II du CMH et de membres de la famille de costimulation B7. Pour cette raison, ce sont des cellules présentatrices de l'antigène plus puissantes que les macrophages et les cellules B qui nécessitent toutes deux d'être activées avant de fonctionner comme cellules présentatrices de l'antigène (ou APC : "*antigen-presenting cells*"). Après avoir capté l'antigène dans les tissus par phagocytose ou endocytose, les cellules dendritiques migrent dans le sang ou la lymphe et circulent en direction des différents organes lymphoïdes où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T.

Les cellules dendritiques descendent des cellules souche hématopoïétiques par la lignée myéloïde. La ou les voies exactes prises par ces cellules sont encore en cours d'étude. Le problème majeur est de savoir si les cellules dendritiques appartiennent à la lignée monocyte/macrophage ou se développent à partir d'une lignée entièrement séparée.

Certaines observations suggèrent même que les macrophages matures et les cellules dendritiques pourraient être inter-convertibles. On pense que les différences morphologiques et fonctionnelles observées entre les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques intestinales, inter digitées ou circulantes reflètent des états de maturation différents des cellules, ainsi que les microenvironnements différents dans lesquels elles résident.

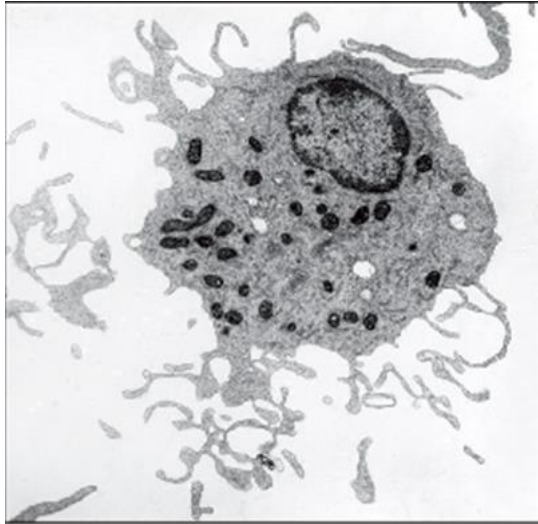


Figure 11 : Aspect en microscopie optique d'une cellule dendritique

Un autre type de cellule dendritique, la cellule dendritique folliculaire (FDC), semble avoir une origine et une fonction différentes des cellules dendritiques présentatrices de l'antigène décrites ci-dessus. Les FDC ("Follicular Dendritic Cells") n'expriment pas les molécules de classe II du CMH et, par conséquent, ne fonctionnent pas comme cellules présentatrices de l'antigène pour l'activation des cellules Th. Ces cellules dendritiques ont été dénommées ainsi en raison de leur localisation exclusive dans les structures organisées des ganglions, appelées follicules lymphoïdes, qui sont riches en cellules B. Bien qu'elles n'expriment pas de molécules de classe II, les cellules dendritiques folliculaires expriment des taux élevés de récepteurs membranaires des anticorps et du complément. On pense que la liaison des complexes antigène-anticorps par ces récepteurs facilite l'activation des cellules B dans les ganglions et joue un rôle dans le développement des cellules B à mémoire dans le follicule.

VIII- Les récepteurs de l'immunité innée

Bien que le système immunitaire naturel n'ait pas la spécificité étroite de l'immunité adaptative ni la mémoire immunologique qui est associée, il peut distinguer le soi du non-soi. Des motifs moléculaires réguliers et répétés sont

habituellement présents à la surface des micro-organismes mais absents des cellules de l'hôte (acide lipotéichoïque des parois des bactéries Gram⁺, lipopolysaccharide de la membrane externe des bactéries Gram⁻, répétitions de dinucléotides CpG non méthylés de l'ADN bactérien, ARN double brin exprimé par les virus au cours de leur cycle vital...). Ces structures répétitives sont en général appelées « motifs moléculaires liés aux pathogènes » ou PAMP ("*Pathogen-Associated Molecular Patterns*") et les récepteurs qui les reconnaissent à la surface des macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques... « récepteurs de reconnaissance de motifs » ou **PRR** ("*Pattern Recognition Receptors*").

Contrairement aux récepteurs d'antigène des lymphocytes B et T, les récepteurs du système immunitaire inné ne sont pas distribués d'une manière clonale ; un assortiment donné de récepteurs est présent sur toutes les cellules de même type. Contrairement aux récepteurs d'antigène. La liaison des composants du pathogène par ces récepteurs suscite des réponses très rapides, qui deviennent opérationnelles sans le délai imposé par la nécessité pour les lymphocytes activés de proliférer et de se différencier au cours du développement d'une réponse immune adaptative.

Les récepteurs du système d'immunité innée exercent plusieurs fonctions différentes. Beaucoup sont des récepteurs phagocytaires qui stimulent l'ingestion des pathogènes qu'ils reconnaissent. Certains sont des récepteurs chimiotactiques, qui guident les cellules jusqu'au foyer infectieux. Une troisième fonction est l'induction de la production de molécules effectrices qui influencent le déclenchement et la nature de toute réponse immune adaptative subséquente.

Un de ces récepteurs est la lectine liant le mannose (**MBL**, "*Mannan-Binding Lectin*"), présente comme protéine libre dans le plasma sanguin et qui peut déclencher la voie du complément dite des lectines. Le pathogène est reconnu et distingué du soi par la MBL en raison d'une orientation et d'un espacement

particuliers de certains de ses résidus glucidiques, disposition que l'on ne retrouve pas sur les cellules de l'hôte. Une fois formé, le complexe MBL-pathogène est capté par des phagocytes, soit par des interactions directes avec la MBL ou par des récepteurs des phagocytes pour le complément, qui lui aussi s'est attaché au pathogène. Le résultat est la phagocytose et la lyse du pathogène ainsi que l'induction d'autres réponses cellulaires comme la production de chimiokines.

Un second groupe de récepteurs de phagocytose, nommés récepteurs « éboueurs » ("*scavenger receptors*"), reconnaît divers polymères anioniques ainsi que des lipoprotéines de basse densité acétylées. Ces récepteurs forment une famille hétérogène, comprenant au moins six formes moléculaires. Tous les récepteurs qui reconnaissent des molécules spécifiques de pathogènes n'induisent pas nécessairement la phagocytose. La séquence des polypeptides bactériens commence de manière typique par un résidu de méthionine formylée, et le récepteur de fMet-Leu-Phe (**fMLP**) des macrophages et des neutrophiles lie ces peptides *N*-formylés. Ce récepteur est de type chimiotactique et son engagement guide les neutrophiles vers le foyer infectieux.

Les récepteurs de type Toll ou **TLR** ("*Toll-Like Receptors*") sont des récepteurs de signalisation qui distinguent différents types de pathogènes et contribuent au choix d'une réponse immunitaire appropriée.

On a décrit 10 gènes *TLR* chez la souris et chez l'homme, et chacune des 10 protéines correspondantes (TLR 1, TLR 2...) est destinée à reconnaître un assortiment distinct de motifs moléculaires qui sont normalement absents chez les vertébrés normaux. Ces motifs sont caractéristiques de composants de micro-organismes pathogènes à l'un ou l'autre stade de l'infection. Bien que la diversité des récepteurs de type Toll soit limitée, ils peuvent reconnaître des éléments de la plupart des microbes pathogènes.

Certains TLR mammaliens sont des récepteurs de surface, tandis que d'autres sont situés à l'intérieur de la cellule et insérés dans la membrane des endosomes,

où ils détectent la présence des pathogènes ou de leurs composants ingérés par endocytose ou macropinocytose.

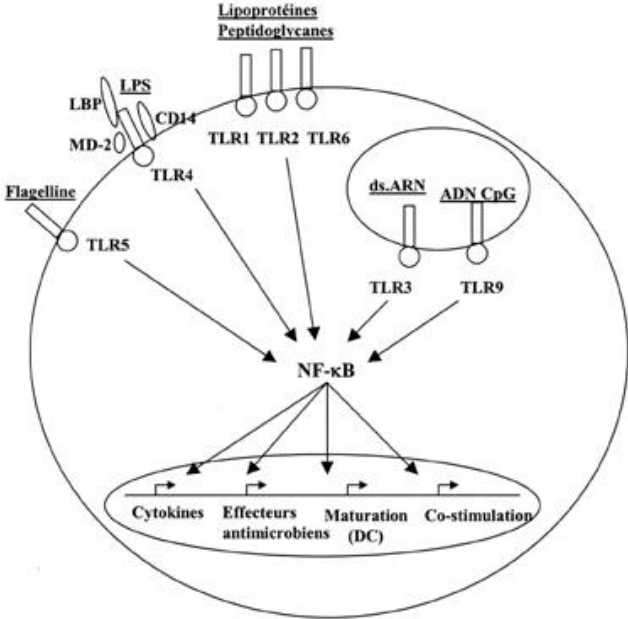


Figure 8: Les membres de la famille des TLRs reconnaissent des patterns microbiens et participent à l'activation des réponses immunitaires innées et adaptées.