

LES CELLULES PHAGOCYTAIRES

Les cellules phagocytaires ont la faculté d'ingérer dans leur cytoplasme et parfois de digérer de particules inertes vivantes ou mortes.

D) LES CELLULES A ASPECT DENDRITIQUE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

D'accessoires, les cellules décrites il y a plus d'un siècle par P. Langerhans (1868), sont devenues dendritiques (R. Steinman 1970), en étant reconnues comme opérateur-clé dans la prise en charge des antigènes. Ces cellules sont dites dendritiques car du point de vue morphologique, elles ont dans les tissus de fins prolongements.

Ces cellules sont un lien indispensable entre les réponses immunitaires innées et adaptatives, et un formidable espoir dans une stratégie de vaccination anti-tumorale.

I-1) ROLE DES CELLULES DENDRITIQUES

Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices d'antigène (CPAg) « professionnelles », qui font le pont entre les composantes innée et adaptative de la réponse immunitaire. Elles seules sont capables de stimuler un lymphocyte T naïf, car ce sont les seules CPAg à exprimer, de manière constitutive, une forte densité de molécules de classe II du CMH et de molécules de co-stimulation.

Il existe plusieurs sous-populations de cellules dendritiques, que l'on retrouve sous deux états différents, immatures quand elles capturent l'Ag, et matures, quand elles le présentent aux lymphocytes T.

Les cellules dendritiques exercent aussi un rôle fondamental dans l'établissement de la tolérance T, tant central que périphérique.

On parle donc, en fonction de la morphologie, de cellules dendritiques myéloïdes, et de cellules dendritiques plasmocytoïdes ou lymphoïdes ou DC2. Les cellules dendritiques myéloïdes regroupent les cellules de Langerhans, les cellules dendritiques interstitielles et les cellules dendritiques dérivées des monocytes ou DC1.

I-2) DISTRIBUTION TISSULAIRE DES CELLULES DENDRITIQUES

L'activation des lymphocytes T naïfs ne peut se faire que dans des sites anatomiques privilégiés, les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate, tissu lymphoïde associé aux muqueuses), où est assurée, au sein d'un microenvironnement propice, l'échange optimum d'information entre toutes les cellules immunocompétentes nécessaires à la mise en route d'une réponse immunitaire. Par définition les portes d'entrée des pathogènes sont situées le plus souvent dans les tissus non lymphoïdes, en dehors des sites d'initiation des réponses T et B que sont les organes lymphoïdes.

Il est donc indispensable d'y amener l'information antigénique : la migration des cellules dendritiques y concoure.

Les cellules dendritiques immatures comprennent :

- Les cellules dendritiques de l'épiderme, ou cellules de Langerhans dont le rôle est de capter les haptènes et les Ag surtout solubles, puis de les amener aux lymphocytes T. Elles représentent 3 à 8 % des cellules de l'épiderme et se caractérisent par une morphologie très étirée et la présence de granules de Birbeck, qui seraient des compartiments d'apprêtement. L'épiderme d'un homme adulte contient environ 10^9 cellules de Langerhans. On retrouve dans les muqueuses des tractus digestifs, respiratoires et génitaux, des cellules dendritiques immatures ressemblant aux cellules de Langerhans.
- Les cellules dendritiques dites interstitielles. D'origine hématogène, elles colonisent, en très faible quantité (<1 % de l'ensemble des cellules) tous les tissus non lymphoïdes, à

l'exception de quelques organes dits de privilège immunologique comme la cornée centrale, et le parenchyme cérébral.

- Les cellules dendritiques de la lymphe afférente où les cellules dendritiques migrant des tissus aux ganglions prennent la morphologie de cellules voilées (« *veiled cells* » en anglais).

Dans le sang, les cellules dendritiques représentent 1 à 2 % des cellules mononucléées : ce sont des précurseurs, monocytes et cellules pré-DC1 et pré-DC2.

Dans les organes lymphoïdes les cellules dendritiques comptent pour 0,5 à 2 % des cellules : elles y ont été décrites sous le nom de cellules inter-digitées, et sont localisées dans les zones T (manchon périartériolaire de la rate, zone paracorticale des ganglions). Aussi bien des précurseurs (pré-DC2) que des cellules dendritiques immatures peuvent y être observés.

Dans le thymus, les cellules dendritiques sont principalement localisées à la jonction cortico-médullaire, mais aussi dans la médullaire : elles y jouent un rôle crucial dans la sélection négative au cours de la différenciation T

I-3) ORIGINE DES CELLULES DENDRITIQUES

Les cellules dendritiques prennent naissance dans la MO, selon deux voies différentes, myéloïde et lymphoïde à partir d'un précurseur commun CD34+.

A partir d'un précurseur myéloïde commun aux polynucléaires, macrophages et mégacaryocytes prennent naissance les cellules dendritiques interstitielle, les cellules de Langerhans et les monocytes (pré-DC1) capables de se différencier en DC-1. Toutes ces cellules expriment le CD11c. les monocytes et les cellules dendritiques interstitielles sont CD14+, et les cellules de Langerhans et les monocytes sont CD1a. l'action de combinaisons différenciée de GM-CSF, d'IL-4 et de TGFβ explique le choix entre ces trois cellules.

A partir d'un précurseur lymphoïde commun aux lymphocytes T et B et aux cellules NK, les cellules pré-DC2, précédemment identifiées comme cellules fortes productrices d'IFN de type I dans le contexte d'une infection virale, sont capables de se différencier sous l'action principale de l'IL-3, d'une infection virale ou par l'engagement du CD40L.

Des boucles de rétro-contrôle existe entre les deux sous-populations DC1 et DC2 : les IFNα/β produits par les cellules DC2 sont capables d'inhiber la production d'IL-12 par les cellules DC1

I-4) LES DEUX SOUS-POPULATIONS DE CELLULES DENDRITIQUES

Les principales caractéristiques des cellules DC1 et DC2 sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	DC1	DC2
Localisation	Tissu non lymphoïde	Tissu lymphoïde : zone T
Phagocytose/pinocytose	+++	+
Antigène stimulant	Pathogènes	Antigène du soi (pathogènes par voie sanguine)
TLR	TLR-2 ; TLR-4	TLR-7 ; TLR-9
CD11c	+	-
CD14	+	-
CD1a	+	-
Cytokines produites	TNFα, IL-6, IL-12	TNFα, IFNβ

Leur fonction est de tester l'antigène dans les tissus, non lymphoïdes et lymphoïdes : si elles perçoivent des signaux de danger, elles le captent, l'appâtent et migrent vers les ganglions lymphatiques où elles vont subir une maturation qui leur permet d'exercer pleinement leur fonction de CPAg.

Les cellules dendritiques se caractérisent par une grande plasticité morphologique et fonctionnelle : elles sont capables d'orienter la réponse T sur son versant TH1 ou TH2

Ainsi les cellules DC1 stimulées par du LPS, des motifs CpG non méthylés d'ADB bactérien, du RNA viral double brin, du CD40L ou de l'IFN γ induisent une réponse TH1, alors que la stimulation des mêmes cellules par l'IL-10, du TGF β ou de la prostaglandine PGE2 entraîne une réponse TH2. Pour ces mêmes cellules un rapport DC : lymphocytes T élevé amène une réponse TH, alors qu'un rapport bas est synonyme de réponse TH2. Enfin dans la réponse à Candida albicans on a montré que le pathogène sous sa forme levure élicitait une réponse TH1, et une réponse TH2 sous sa forme filamenteuse.

I-5) LES FONCTIONS DES CELLULES DENDRITIQUES

Les fonctions de capture antigénique et présentation antigénique sont séparées dans le temps et dans l'espace. Les DC immatures dans les tissus sont des sentinelles spécialisées dans la capture antigénique et l'apprêtement alors que les DC matures dans les zones T des organes lymphoïdes sont spécialisées dans la présentation de complexes CMH peptides aux cellules T.

I-5-1) La fonction de capture des cellules dendritiques

Elle repose sur différents mécanismes :

- La macropinocytose qui permet de filtrer les liquides extra-cellulaires et de capturer les protéines solubles,
- L'endocytose qui suit la fixation des antigènes sur les récepteurs de type lectine
- La phagocytose de particules infectieuses ou non qui repose elle aussi sur la liaison à des récepteurs spécifiques,
- Enfin certains virus peuvent infecter directement les cellules dendritiques.

Après capture, les antigènes suivent la voie exogène de dégradation et d'apprêtement qui aboutit au chargement des molécules de classe II du CMH. En l'absence de signaux d'activation ou de danger, la majorité des molécules de classe II chargées est intra-cellulaire avec une demi-vie courte. L'activation des DC, qui déclenche leur migration et provoque leur maturation, se traduit par une redistribution membranaire des molécules de classe II chargées, dont la demi-vie allongée (>4 jours) permet une présentation ultérieure aux lymphocytes T.

I-5-2) La maturation et la migration des cellules dendritiques

Les pathogènes ou des molécules associées aux pathogènes induisent la maturation des DC qui s'accompagne de changements phénotypiques et fonctionnels majeurs transformant de façon coordonnée et séquentielle une cellule capturant l'antigène en une cellule présentant l'antigène. La maturation est intimement liée à la migration des DC des tissus vers les organes lymphoïdes.

Les signaux capables d'induire la maturation des DC sont :

- Des molécules associées aux pathogènes (en anglais Pathogen Associated Molecular Pattern ou PAMP) comme le lipopolysaccharide (LPS), l'acide lipoteichoïque, l'ADN bactérien (motif CpG), ou l'ARN double brin ;
- Des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-1, l'IL-6, le GM-CSF et l'IFN α , libérés dans le micro-environnement ;
- Les molécules CD40L (CD154) exprimées par les cellules T CD4+ activées,
- La présence de cellules nécrotiques mais non apoptotiques ;
- Certaines molécules de choc thermique ou HSP (Heat Shock Proteins) exprimées par des micro-organismes ou lors d'un stress cellulaire.

Nous rappellerons le rôle des récepteurs Toll-like (TLR), au nombre de 9, chacun se liant à des ligands différents, qui permettent aux DC de décoder le micro-environnement dans lequel elle baigne, et d'y réagir en conséquence.

La maturation s'accompagne de :

- Une diminution considérable de la capacité des DC à capturer l'antigène,
- Une augmentation de la quantité de molécules de classe II du CMH, et donc de complexe CMH-peptide, à la membrane,
- L'expression en grande quantité des molécules de co-stimulation CD80, CD86, CD40 et des molécules d'adhérence CD54 et CD58,
- La production de cytokine : l'IL-12 est produite largement par les DC sous l'influence de nombreux pathogènes et de certaines cytokines comme l'IFN γ ou l'IL-4. Les cellules dendritiques peuvent également sécréter d'autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-15, l'IL-18 et l'IL-23,
- Une modification de l'expression des récepteurs aux chimiokines,
- Des modifications morphologiques importantes qui se traduisent par une diminution de l'adhérence, une augmentation de la mobilité et une réorganisation du cytosquelette avec apparition de longues dendrites très mobiles.

La migration des DC vers les organes lymphoïdes repose sur l'existence de récepteurs spécifiques pour des chimiokines.

La panoplie des récepteurs est différente pour les DC immatures et matures, expliquant la migration :

	<i>DC immatures</i>	<i>DC matures</i>
<i>Récepteurs de chimiokines</i>	<i>CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1</i>	<i>CCR2, CCR7, CXCR1</i>
<i>Chimiokines produites</i>		<i>CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL22</i>

le MIP-1 α (Macrophage inflammatory protein 3) est principalement exprimé par les tissus inflammés et permet le recrutement des DC immatures via les récepteurs CCR1 et CCR6. l'expression du CCR7 par les DC matures permet leur recrutement dans les organes lymphoïdes par deux chimiokines ligands de ce récepteur, MIP-3 β ou CCL19 et SLC (secondary lymphoïde tissue chemokine ou CCL21).

De plus les DC matures sécrètent les chimiokines CCL22, CCL17, CCL18, CCL19 et CCL20 qui attirent les lymphocytes T ce qui favorise la rencontre dans les organes lymphoïdes entre les DC matures porteuses d'antigènes et leurs lymphocytes T spécifiques.

I-5-3) La fonction de présentation des cellules dendritiques

Rappelons que les DC sont les seules CPAg capables d'activer les lymphocytes T naïfs in vivo et in vitro.

Bien qu'elles expriment 10 à 100 fois plus de complexes peptide/CMH que les autres CPAg, le maintien d'un contact suffisamment long entre elles et le lymphocyte T nécessite l'aide de nombreuses molécules d'adhérence qui participent à ce que l'on appelle la synapse immunologique.

On y retrouve des molécules appartenant à la famille des intégrines (LFA1, CD11b), à la superfamille des Ig (CD2, CD54/ICAM1, CD58/LFA3) et une lectine spécifique (DC-SIGN pour DC-specific intra-cellular adhesion molecule 3 grabbing nonintegrin) ligand de ICAM3.

Les molécules de co-stimulation responsables du signal 2 indispensable à l'activation du lymphocyte T sont aussi retrouvés dans cette synapse : molécules B7-1(CD80) et B7-2 (CD86), ligands du CD28.

La communication entre DC et lymphocyte T va se faire dans les deux sens au niveau de cette synapse : par l'intermédiaire du CD40L, appartenant à la superfamille du TNF, la production de certaines cytokines par les DC, au premier rang desquelles l'IL-12. Celle-ci en retour est capable selon le contexte, d'induire la différenciation TH1, de provoquer la sécrétion d'IFN γ par les cellules NK ou d'activer les lymphocytes T cytotoxiques CD8+.

Molécules impliquées dans l'activation des Ly T par les DC

Cellules dendritiques	Lymphocyte T
CMH I/II	TCR
ICAM1 DC-SIGN	LFA1 ICAM3
LFA3	CD2
CD40	CD40L
B7-1/B7-2	CD28

Ainsi le rôle des DC pourrait être de décoder les signaux microenvironnementaux et de traduire ces informations pour le lymphocyte T afin d'induire une réponse immune effectrice adaptée au type de pathogène. Il est possible que des sous-populations de DC soient apparues au cours de l'évolution pour lutter contre la diversité des agents pathogènes. En effet, les sous-populations de DC expriment des Toll-like récepteurs différents suggérant que chaque population soit spécialisée dans la reconnaissance de certains pathogènes.

I-6) LES CELLULES DENDRITIQUES A LA FRONTIERE DE L'IMMUNITE INNEE ET L'IMMUNITE ACQUISE

Contrairement aux autres cellules effectrices, principalement phagocytaires, de la réponse immune innée, qui meurent après avoir exercé leur fonction, les précurseurs immédiats des DC matures (monocytes et pré-DC2), qui ont un rôle effecteur dans cette réponse, anti-bactérienne et anti-virale respectivement, ont la capacité de se différencier en DC immatures, puis matures, et ainsi d'initier la réponse T spécifique. Par la sécrétion d'IUL-12, elles sont capables d'activer les cellules NK. Par les molécules CD1, elles peuvent aussi présenter des glycolipides aux cellules NKT.

IMPLICATION DES CELLULES DENDRITIQUES EN IMMUNOLOGIE CLINIQUE

La meilleure connaissance de la physiologie des DC autorise des espoirs thérapeutiques dont les plus avancés concernent la réponse anti-tumorale : l'utilisation de cellules dendritiques autologues chargées de peptides tumoraux identifiés, est à l'essai chez l'homme pour augmenter une réponse cytotoxique déficiente. Ces traitements nécessiteront cependant de parfaitement définir le degré de maturation des sous-populations de DC utilisées, pour ne pas obtenir un effet tolérogène, à l'opposé de celui recherché.

La seconde catégorie est représentée par les cellules dendritiques folliculaire qui fixent à leur surface (par l'intermédiaire de leur récepteurs pour les Ig et les Ac) les Ag natifs, puis les proposent non dénaturés et de façon prolongée aux lymphocytes B. Les cellules dendritiques folliculaires sont d'origine fibroblastique portant un marqueur des fibroblastes : la propyl-4-hydroxylase qui catalyse la production de 4-hydroxyproline.

II) LES MACROPHAGES

Les macrophages sont des cellules qui font partie des premières lignes de défense de l'immunité naturelle, non spécifique. Dans ce cadre leur principale fonction, comme l'avait déjà démontré Elie METCHNIKOFF (1882), est la phagocytose, d'agents infectieux, mais aussi de déchets autologues.

Comme les autres cellules de l'immunité naturelle, certaines de ses fonctions établissent un pont avec la réponse adaptative. Les macrophages constituent la forme tissulaire des monocytes dont le précurseur est commun dans la moelle osseuse avec celui des polynucléaires. Ce sont, comme les polynucléaires neutrophiles, des cellules douées de propriétés phagocytaires. Ils sont équipés de nombreuses enzymes lysosomiales à pouvoir bactéricide.

On décrit trois grandes fonctions aux macrophages :

- La phagocytose, suivie de digestion de particules inertes, d'agents pathogènes ou de cellules (rôle d'éboueurs)
- La présentation de peptides dérivés des antigènes ingérés au lymphocyte T pour initier une réponse immunitaire,
- La modulation de cette réponse immunitaire par la sécrétion de médiateurs solubles (cytokine, chimiokines, prostaglandines)

Bien que capables de lyser à eux seuls certains micro-organismes, les macrophages nécessitent parfois, en raison des mécanismes d'échappement développés par bon nombre d'agents pathogènes, qui leur permettent de survivre à l'état quiescent en intra-cellulaire (ex. *Mycobacterium tuberculosis*) l'aide d'une sous-population particulière de lymphocytes T les lymphocytes T CD4 TH1

II-1) ORIGINES ET DESCRIPTION DES MACROPHAGES

II-1-1) Origine

Les macrophages ont été décrits en 1972 par Van Furth comme le système des phagocytes mononucléés, par opposition aux polynucléaires neutrophiles. Ils représentent la forme la plus mature des monocytes. Leur durée de vie est assez longue 20 à 100 jours

Ils prennent naissance dans la MO à partir d'un précurseur commun myéloïde aux deux lignées, granulocytaire et monocyttaire. Les facteurs de croissance et cytokines impliqués sont l'IL-3, le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) et le M-CSF (macrophage colony stimulating factor) encore appelé CSF-1.

Le monocyte sanguin qui sort de la MO est une cellule d'un diamètre de 10 à 20 μ , au noyau réniforme, au cytoplasme contenant des granulations azurophiles.

Rapidement cette cellule, après adhérence aux cellules endothéliales, est capable de passer dans les tissus où elle va subir des modifications morphologiques et phénotypiques qui lui confèrent un aspect particulier, identifié de longue date par les morphologistes, et reproduit dans le tableau suivant :

Appellation des phagocytes mononucléés selon les tissus

Organes/Tissus	Phagocyte mononucléé
Poumon	Macrophage alvéolaire
Séreuse	Macrophage
Os	Ostéoclaste
Foie	Cellule de Kupffer
Système nerveux central	Cellule microgliale
rein	Cellule mésangiale

II-1-2) Description

Il n'existe donc pas de morphologie typique, ni de marqueurs spécifiques partagés par tous les macrophages, et exclusifs de cette lignée.

Seule l'association de différents critères phénotypiques et fonctionnels permet d'assigner une nature macrophagique à une cellule (exemple expression du CD14 par une cellule douée de phagocytose et de la capacité de sécréter après stimulation des cytokines inflammatoires)

II-2) Antigènes de différenciation

Des Ac polyclonaux anti-macrophages ont été obtenus. Ils détectent des Ag qui ne sont pas parfaitement spécifiques des macrophages, souvent ils se fixent aussi sur les polynucléaires.

Les Ac monoclonaux anti-CD11b et c, CD12, CD13 et CD14 reconnaissent à la fois monocytes et granulocytes. Par contre, les Ac monoclonaux anti-CD9, CD36, CD68 et B7 se fixent sur les monocytes-macrophages mais non sur les granulocytes. Les macrophages et monocytes portent également le CD4 qui est un antigène des lymphocytes T coopérants. Donc, les macrophages comme les TCD4+ sont la cible du virus HIV. L'un des meilleurs marqueurs des macrophages murins est le F4/80 (7 domaines EGF extracellulaires) appartenant à la famille des récepteurs TM7 liés aux protéines G. la macrosialine est un marqueur intracellulaire Pan-macrophage.

II-3) Marqueurs membranaires des macrophages et contenu des lysosomes :

Pour accomplir leurs différentes fonctions, les macrophages sont équipés de molécules membranaires qui leur permettent, dans un premier temps, de reconnaître directement (PRR) ou indirectement (RFc, CR) les particules à ingérer, de répondre à différents médiateurs (cytokines, molécules d'adhérence), de présenter des peptides. Les principaux sont résumés dans le tableau ci-après.

Dans un deuxième temps, après l'ingestion des particules ou micro-organismes et la formation de phagosome, ce dernier fusionne avec les lysosomes qui y déversent leur contenu. Ces derniers possèdent des mécanismes de défense oxygène-dépendant et oxygène-indépendant comparables à ceux des polynucléaires neutrophiles (PNN)

Principaux marqueurs membranaires exprimés par les macrophages

Fonctions	Molécules	Ligands
Reconnaissance directe par PRR (pathogen recognition receptor)	CD14 TLR-2	LPS/LBP Peptidoglycane des bactéries Gram+
	TLR-4	LPS des bactéries Gram-
	Mannose-fucose R (CD204)	Glycoprotéines
	Scavenger R (CD204)	Lipides
Reconnaissance indirecte par :		
RFc	CD64 (RFc γ I)	IgG
	CD32 (RFc γ II)	IgG
	CD16 (RFc γ III)	IgG
	CD23 (RFc ϵ II)	IgE
CR (complement receptor)	CR1 (CD35)	C3b
	CR3 (CD11b/CD18)	iC3b
	CR4 (CD11c/CD18)	iC3b
Communication/adhérence/apoptose	Fas (CD95)	Fas-L
	TNF-RI et TNF-RII	TNF α
Adhérence	CD54 (ICAM-1) VLA-4 (CD49d/CD29)	LFA-1 Fibronectine
Communication	CD88 (C5aR)	C5a (chimiotaxie)
	Cytokines R	IL-1, 2, 3, 4, 6, 10, 13, IFN γ , TGF β , GM-CSF, M-CSF
Présentation	CMH classe I	CD8
	CMH classe II	CD4

II-4) PROPRIETES ET FONCTIONS DES MACROPHAGES

II-4-1) Adhérence au verre

Les macrophages s'étalent sur le support grâce à leurs voiles hyaloplasmiques alors que les lymphocytes B peuvent aussi adhérer surtout au plastique, mais sans étalement de leur cytoplasme

II-4-2) phagocytose

La rencontre entre la proie et le macrophage peut être due au hasard ou résulter d'un phénomène de chimiotactisme positif. Dans ce dernier cas, la cellule doit se trouver sur une surface solide, sur laquelle elle se déplacera dans la direction de la substance à activité chimiotactique. Celle-ci agit car elle constitue un gradient de concentration : le macrophage se dirigeant des zones les moins concentrées vers la zone la plus concentrée. Lorsque les macrophages sont en suspension, il ne peut y avoir de chimiotactisme, car ces cellules ne « nagent » pas mais rampent.

La deuxième étape de la phagocytose est l'adhésion de la particule au macrophage, favorisée si cette dernière est recouverte d'Ac de classe IgG et de C (rôle des récepteurs pour les IgG et le C)

La troisième étape est l'ingestion avec formation d'une vacuole intracytoplasmique où se trouve incluse la particule.

Enfin, la quatrième étape correspond à la lyse intracellulaire de la particule. Celle-ci peut être détruite par, soit le déversement des enzymes du lysosome dans la vacuole, soit l'acidification du liquide intravacuolaire, soit l'existence de substance à activité bactéricide (H₂O₂ en présence de peroxydase et d'ions Cl⁻ ou I⁻, radical OH, oxygène en état excité (oxygène singulet, H₂O₂, OH et oxygène excité sont produits à partir d'anions superoxydes, eux-mêmes formés à partir d'oxygène par des processus exaltés à la suite de la phagocytose). Selon l'état du macrophage et la nature de l'agent pathogène, la phagocytose peut ne pas conduire à la destruction de ce dernier qui persistera et pourra même se multiplier dans la cellule. Ainsi les leishmania résistent aux enzymes des lysosomes, les toxoplasmes et les mycobactéries empêchent la fusion entre les lysosomes et la vacuole de phagocytose

II-4-3) La présentation :

Le macrophage au repos est une cellule qui exprime peu de molécules HLA de classe II et peu de molécule B7. L'ingestion de protéines solubles seule n'est pas capable d'augmenter suffisamment l'expression du co-signal B7 au-dessus du seuil de densité induisant l'activation du lymphocyte T. Dans ce contexte le macrophage n'accomplit que sa fonction d'éboueur vis-à-vis des débris cellulaires générés par les cellules de l'organismes en voie de sénescence sans, heureusement, activer les lymphocytes.

La situation est toute différente dans un contexte infectieux. Le macrophage est capable d'identifier un pathogène comme danger potentiel grâce à ses PRRs. Le même récepteur qui permet la fixation du microorganisme au macrophage et sa phagocytose entraîne aussi l'activation du macrophage et l'augmentation notamment de l'expression de la molécule B7 au-dessus du seuil d'activation du lymphocyte T. Le macrophage fonctionne donc comme une CPAg efficace uniquement dans un contexte infectieux.

Ceci explique le rôle d'adjuvant des bactéries. De nombreuses protéines étrangères, injectées seules à l'animal, n'induisent pas de réponse immunitaire, parce qu'elles sont incapables de délivrer un deuxième signal co-stimulateur sur les lymphocytes T. Mélangées à des bactéries inactivée, encore capables cependant d'induire l'activité costimulante des CPAg, elles deviennent immunogènes.

II-4-4) Activation des macrophages

On dit qu'il y a activation des macrophages quand plusieurs de leurs propriétés sont accrues telles : respiration, phagocytose, activités enzymatique, cytotoxique, bactéricide, etc. Cet état d'activation peut être le résultat de l'intervention de lymphokines produites par les T principalement ou de substances très variées : LPS, adjuvants divers, thioglycolate, huile minérale. Cependant, toutes ces substances ne provoquent pas le même type d'activation.

Les macrophages activés par certaines molécules deviennent également aptes à détruire par une lyse extracellulaire des cellules tumorales non liées à des Ac.

II-4-5) Sécrétion de molécules biologiquement actives

AMP cyclique, prostaglandines, activité arginase, C1, C3, C4, facteur B ainsi que des monokines actives sur les lymphocytes B et/ou T (IL-1, IL-6, IL-12). Ces différentes molécules peuvent favoriser ou inhiber la réponse immune.

II-4-6) Expression des Ag du CMH classe II

La fréquence des macrophages exprimant les Ag de classe II du CMH varie d'un tissu à l'autre et avec l'âge des sujets. A la naissance les macrophages classe II+ sont surtout nombreux dans le thymus et la rate alors qu'ils sont moins fréquents au niveau de la cavité péritonéale et du poumon. Les macrophages immatures classe II- sont transformés en macrophages classe II+ par l'IFN γ et d'autres lymphokines comme l'IL-4. L'induction des Ag de classe II est inhibée par les prostaglandines E et l' α -foetoprotéine.

II-4-7) Modulation de la réponse immunitaire

Par les cytokines et chimiokines qu'il produit après activation, le macrophage est capable d'agir sur lui-même et sur d'autres populations cellulaires (lymphocytes T, lymphocytes B, cellules NK)

Les principales cytokines produites sont les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α), les IFN de type 1 (α/β) mais aussi les IL-10, -12, -13, -15 et -18, des chimiokines.

La résultante de l'action intégrée de ces médiateurs est de recruter dans le foyer inflammatoire l'ensemble des effecteurs cellulaires indispensables à l'élimination du pathogène envahisseur.

En retour, certaines de ces cellules (NK, lymphocytes T) par l'IFN γ qu'elles produisent activent le macrophage, et notamment augmentent l'expression membranaire des antigènes de classe II du CMH.

II-4-8) Cytotoxicité anticorps dépendante

Les macrophages sont aussi capables de participer à la réponse anti-tumorale, grâce au RFc pourvu que les tumeurs soient opsonisées par des anticorps spécifiques.

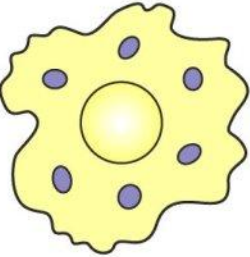
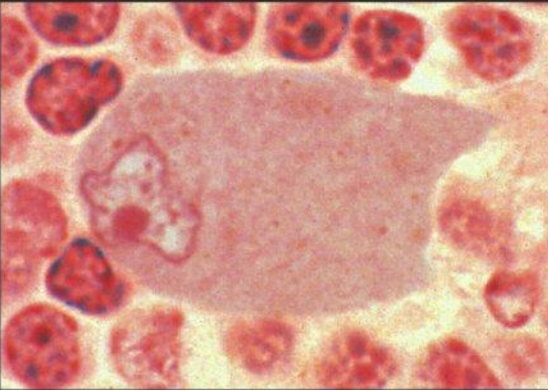
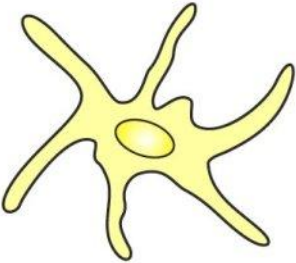

Cell		Activated function
Macrophage 		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell 		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes

Figure 1-4 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

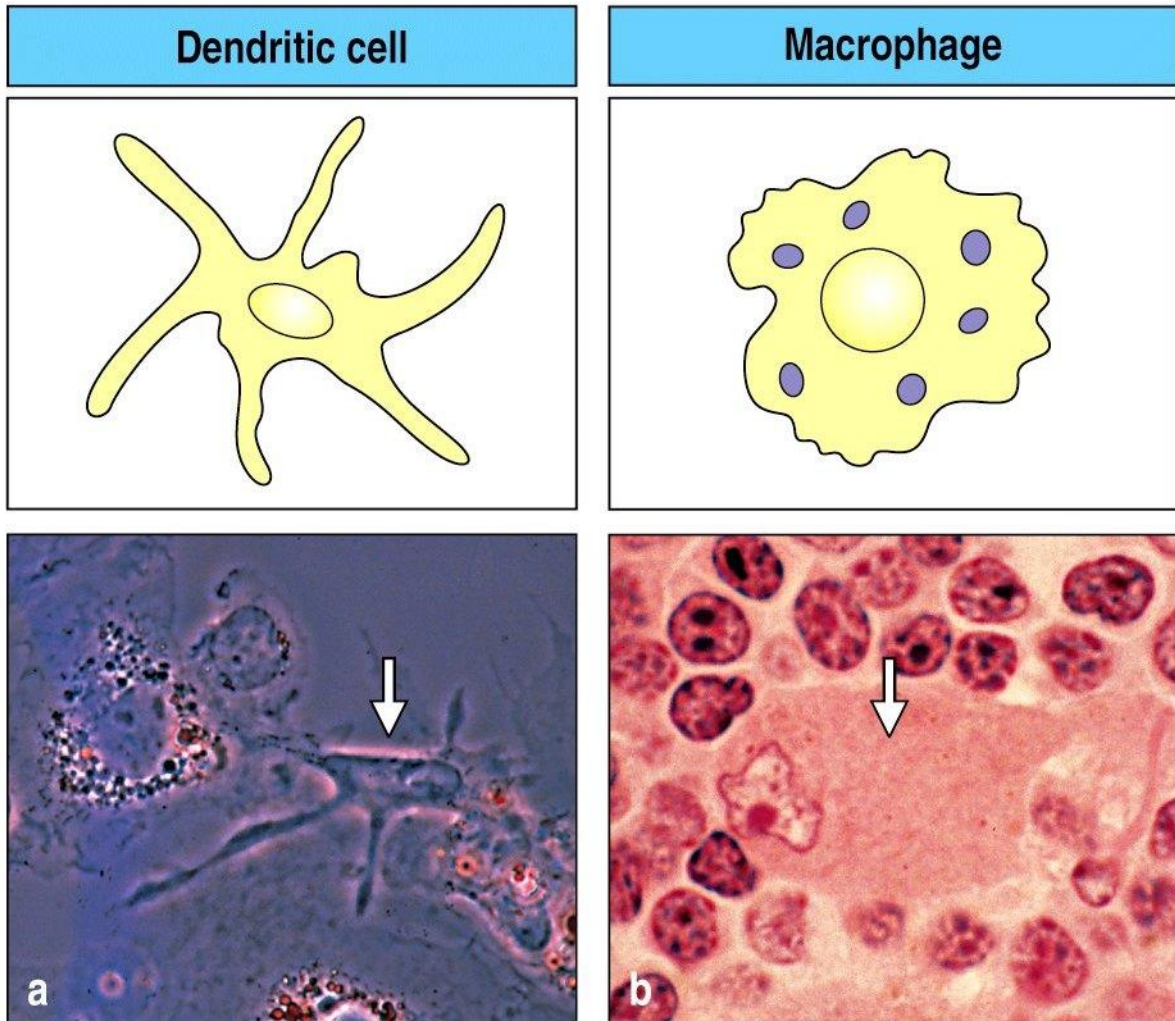


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

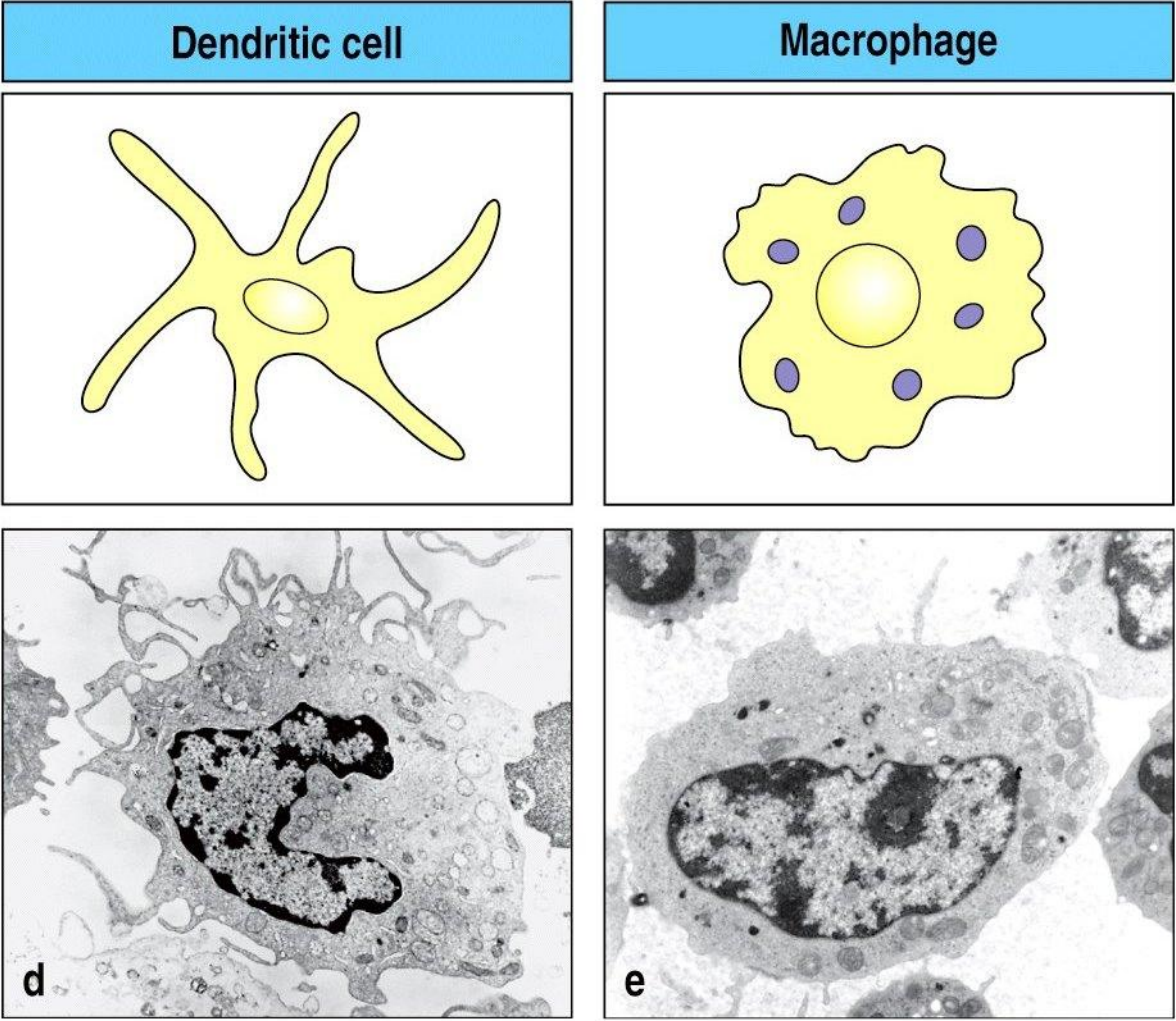
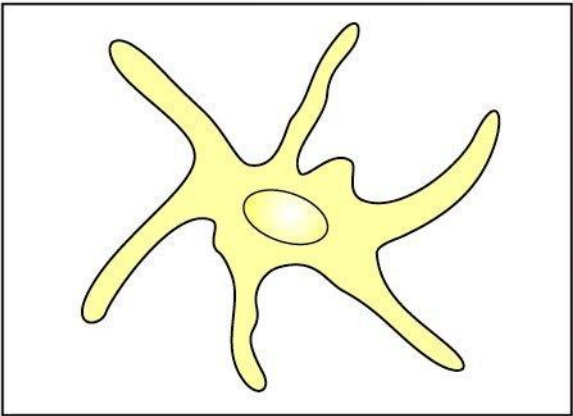


Figure 1-22 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Dendritic cell



Macrophage

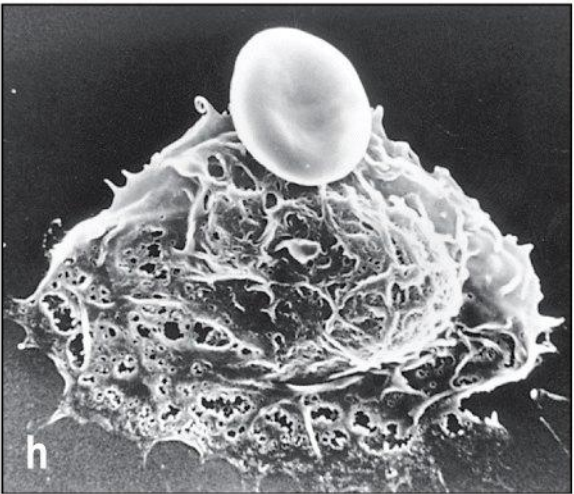
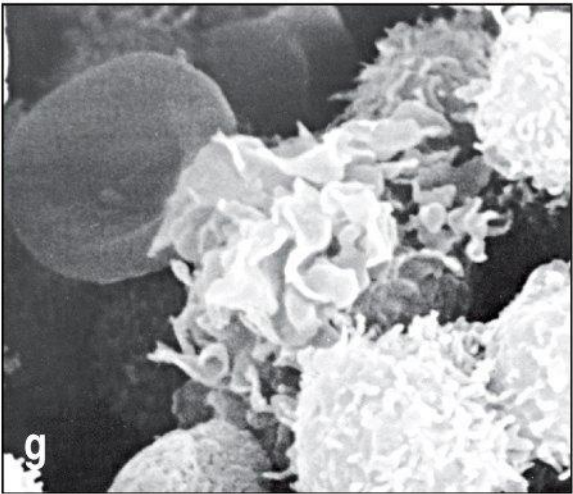
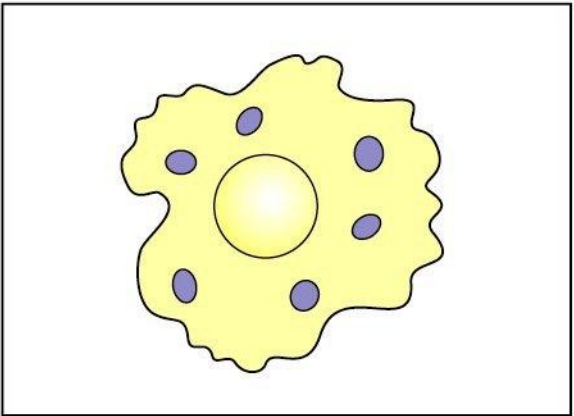


Figure 1-22 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

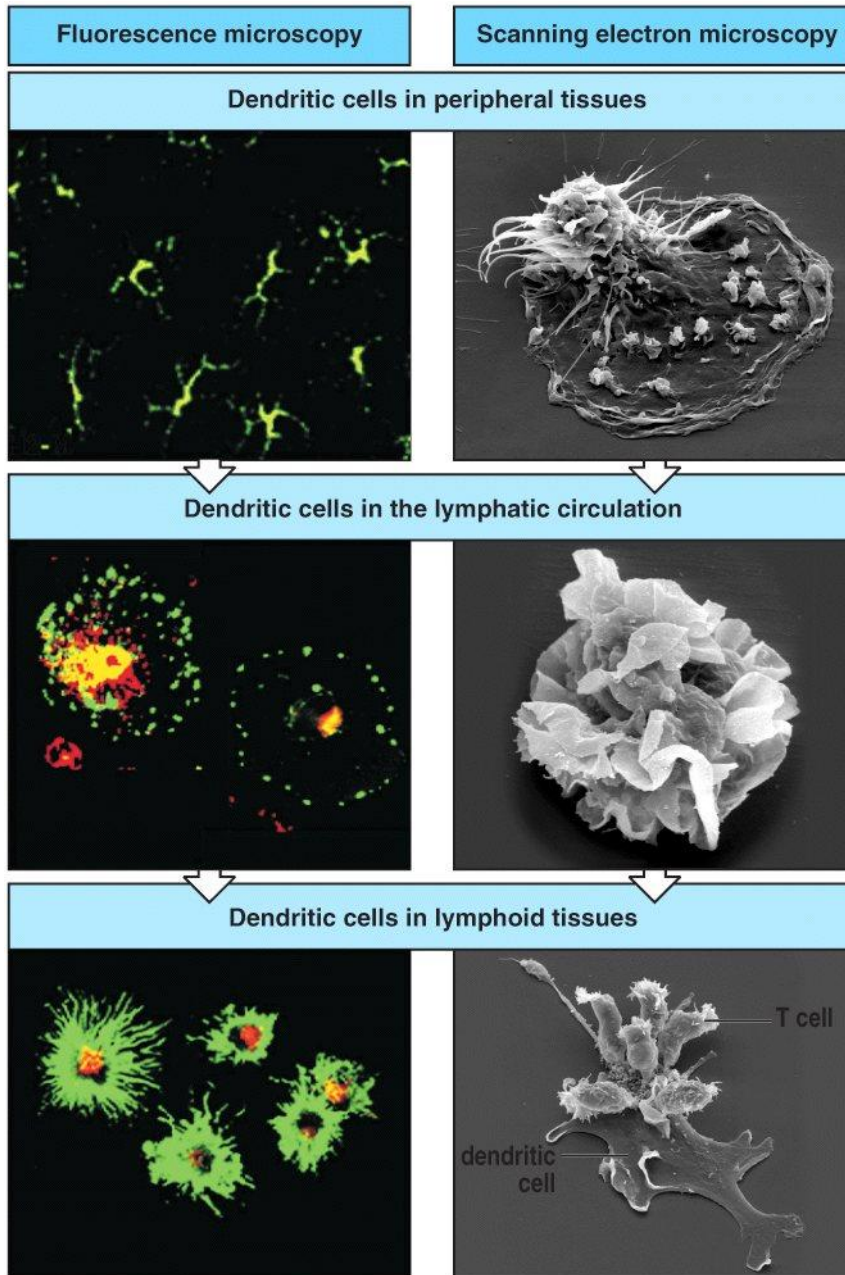


Figure 8-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)