

CHAPITRE X: la défense cellulaire

Introduction

Lorsque les macromolécules ou cellules étrangères pénètrent dans l'organisme, un mécanisme de défense destiné à les détruire ou les rendre inoffensives consiste dans la phagocytose. La phagocytose implique la capture des corps étrangers par des cellules spécialisées circulantes dans le sang appelées les globules blancs ou leucocytes, et leur dégradation à l'intérieur de ceux-ci ou leur expulsion hors de l'organisme, avec ces globules sous forme de pus.

Même les molécules appartenant à l'organisme dans le cas où elles sont dénaturées ou abîmées sont considérées comme molécules étrangères et sont expulsées par le même phénomène : la phagocytose

La pénétration dans le corps d'organisme vivants, étrangers (bactéries, parasites, virus) déclenche non seulement la phagocytose mais encore des réactions immunitaires spécifiques des molécules qui la déclenchent.

Parmi les globules blancs participant aux mécanismes de défense de l'organisme, nous citons : les polynucléaires, les monocytes, les macrophages et les lymphocytes. Les lymphocytes sont les acteurs de la réponse immunitaire spécifique. Les polynucléaires ne participent pas à ce type de réponse immunitaire, contrairement aux macrophages qui en tant que cellules présentant l'antigène seront les initiateurs de la réponse immunitaire spécifique.

1-Immunité non spécifique = innée

1-1 les polynucléaires

1-1-1 Origine

Ils dérivent de la cellule hématopoïétique (Stem cell). Cette cellule présente dans la moelle osseuse hématopoïétique, donne les polynucléaires, les monocytes et les macrophages, les érythrocytes, les plaquettes, les mastocytes et les lymphocytes.

La lignée médullaire qui donne les polynucléaires (granulocytes) est la lignée granulocytaire ou myéloïde. Dans la moelle on trouve tous les éléments de cette lignée depuis la cellule souche jusqu'aux polynucléaires.

Tableau n° 1: Les pourcentages dans une moelle normale de chaque élément de la lignée granulocytaire. (N: neutrophiles- E: éosinophiles- B: basophiles)

	Myéloblaste	Promyélocyte	Myélocyte	Métamyélocyte	Polynucléaire
			N E B	N E B	N E B
% dans la moelle normale	1	2.5	17 2.5 0.3	12 0.5 0.3	32 2 0.3

1-1-2 Les polynucléaires neutrophiles (PN)

Se sont des cellules à noyau segmenté et aux granulations cytoplasmiques grises.

Elles constituent 95% des polynucléaires de la circulation sanguine. Les PN sont des cellules antimicrobiennes, grâce à leur caractère de phagocytose et de bactéricidie.

1-1-2-1 La phagocytose

Les PN stimulés par un antigène (provient d'une cellule étrangère ou infecté), émettent des prolongements cytoplasmiques appelés pseudopodes qui vont entourer la cellule cible et finissent par l'inclure dans le corps cellulaire. Des vacuoles contenues dans le neutrophile, fusionnent avec la vacuole de phagocytose : leur contenu détruit la cellule cible par un mécanisme toxique, ce processus entraîne la mort du neutrophile, car elle épuise toute ses réserves de glucose .

1-1-2-2 Bactéricidie

La bactéricidie est un phénomène qui met en jeu le processus oxydatif de la cellule par production de radicaux libres. Les PN possèdent un chimiotactisme grâce à la production d'une substance chimiotactique, le leucothriène B4 (LTB4).

Les polynucléaires circulants gagnent les tissus en traversant les membranes capillaires par passage entre les cellules vasculaires : c'est la diapédèse Les polynucléaires sont impliqués dans un système de défense non spécifique, mais entant que producteurs de radicaux libres LTB4, ils sont protagonistes très importants de réaction inflammatoires. (Figures sur diapos)

1-1-3 Les autres polynucléaires

1-1-3-1 Les basophiles

Ce sont des cellules à granulations volumineuses, rouges vineuses. Ce sont les plus rares (0,5 %) des granulocytes. Dans ces cellules sont stockés de nombreuses molécules chimiques:

- histamine
- sérotonine
- héparine.

L'histamine et l'héparine servent à empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins, aussi à augmenter la perméabilité des capillaires ce qui facilite le phénomène de diapédèse.

1-1-3-2 Les éosinophiles

Les éosinophiles représentent 0,7 % des granulocytes. Ce sont des cellules à granulation orangées, elles ont pour rôle de s'attaquer aux parasites de l'organisme sans le phagocyter. Ils se fixent dessus déversent leurs granules qui contiennent des enzymes destinés à les détruire.

1-2 le système des phagocytes mononucléés (SPM)

Le SPM regroupe les monocytes et toutes les cellules qui en dérivent, c'est -à- dire le macrophage et les représentants des macrophages dans tes tissus. (Tableau 2)

Tableau n: 2 localisations tissulaires des cellules SPM.

Organe	Nom attribué à la cellule macrophagique
Poumon	MΦ alvéolaire
Séreuse (pleuvre et péritoine)	MΦ séreux
Organes lymphoïdes périphériques)	MΦ Et cellules dendritiques
Os	Ostéoclastes
Foie	Cellule de Kupffer
Peau	Cellule de Langerhans
Système nerveux	Cellule de microglie
Tissus conjonctif	histiocyte

1-2-1 Origine

Les cellules du SPM proviennent de la cellule souche hématopoïétique. Dans la moëlle osseuse, cette cellule donne un monoblaste qui se transforme en pro monocyte, les pros monocytes se multiplient et se différencient jusqu'à maturation (24h à 48h), les monocytes quittent la moëlle osseuse et vont dans le sang (en traversant les sinusoides vasculaires entre les cellules endothéliales). Les monocytes restent 24h dans le sang circulant, puis quittent ce dernier pour les tissus ou ils deviennent des macrophages.

Sur frottis sanguin coloré au MGG le monocyte apparaît comme le plus grand des leucocytes. Il a un diamètre voisin de 20 microns. C'est un élément au rapport nucléocytoplasmique bas (< à 50%). Le noyau, non nucléolé est à chromatine fine, rosée, peignée, non condensée. Le cytoplasme est étendu, hétérogène, violacé, très finement granulaire et micro vacuolaire. Les limites cytoplasmiques sont nettes.

Les macrophages sont des éléments de grande taille (30 à 60 µm de diamètre), au rapport nucléocytoplasmique: bas, au noyau excentré arrondi non nucléolé à chromatine condensée. Les macrophages ont des cytoplasmes volumineux, clairs, hétérogènes, vacuolaires. Ils Possèdent de nombreux lysosomes, primaires {granulations}, de nombreux lysosomes Secondaires.

1-2-2 Propriétés des macrophages

1-2-2-1 La mobilité.

La mobilité est orientée par un chimiotactisme. (Les chimio toxines sont des substances issues de débris cellulaires, complexes immuns) attirant de manière unidirectionnelle les macrophages et les concentrant sur un territoire donné.

1-2-2-2 L'adhérence

Elle est assurée par la déformation de la membrane et la présence de récepteurs.

1-2-2-3 La phagocytose

Le macrophage émet des grands voiles plasmiques qui entourent la particule à phagocyter, l'englobe

puis il y a formation de vésicule de phagocytose (phagosome) dans lequel viennent se déverser des enzymes, des lysosomes primaires pour créer un phagolysosome.

1-2-2-4 La digestion

Les macrophages dégradent les agents infectieux intracellulaires (BK, Leshmanies). Ils éliminent aussi les cellules colonisées par les virus, les cellules néoformées, et les substances étrangères inertes (silice, charbon).

1-2-3 Les produits synthétisés par les macrophages

Il existe de nombreux produits biologiques d'origine macrophagiques impliqués dans divers processus de défense. (Tableau 3)

Tableau : 3 les facteurs macrophagiques de défense.

Nom	Nature du produit synthétisé	Rôle
- Ion peroxyde Peroxyde d'hydrogène	- radicaux libres	Bactéricides – lésion tissulaire
- Lysozyme: collagénase	- enzymes protéolytique	// // //
- C1, C2, C3, C4, C5	- facteurs du complément	// // //
- prostaglandines (PGs) - leucotrienes (LTs)	- Eicosanoides	Inflammation, régulation de la réponse immunitaire
- Interférons	- Protéines	Activité antivirale
- IL-1 (interleukines-1)	- protéines	Activation des lymphocytes T
- TNF α	- protéines	Activité anti tumorale

1-2-4 Les fonctions des macrophages

1-2-4-1 L'inflammation

Les macrophages participent à l'inflammation par le biais des facteurs qu'ils produisent dont les radicaux libres, les écosanoides (leucothriène = LT), les monokines (IL1, TNF α). L'action du produit libéré peut être locale ou générale, comme les IL1 qui sont de puissants agents inflammatoires, actifs sur de nombreux tissus et organes, les IL1 sont considérés de ce fait comme l'hormone de l'inflammation. L'inflammation est le résultat de dégradation du tissu conjonctif par les globules blancs. Elle peut être locale avec les symptômes suivants (gonflement, œdème, rougeur) (afflux du sang dans les capillaires), chaleur et douleur (distension des terminaisons nerveuses sensibles).

1-2-4-2 L'activité antibactérienne

L'activité bactéricide des macrophages se manifeste dans deux circonstances différentes:

-dans la première, on distingue les phases d'adhésion de la bactérie à la membrane, d'ingestion par un phagosome ensuite dégradation par un phagolysosome

- dans la seconde, on parle de bactéricidie impliquée dans la réponse immunitaire spécifique, celle des macrophages préparés par des médiateurs lymphocytaires (les lymphokines). Les macrophages sont de ces façons très performantes.

1-2-4-3 L'initiation à la réponse immunitaire

Quand une substance étrangère pénètre dans l'organisme, les macrophages phagocytent le non soi qu'ils transforment en Ag proprement dit. Après avoir été phagocyté, les substances étrangères sont traités par les macrophages (c'est le processing), 90 % du produit phagocyté est éliminé, mais 10% constitue l'Ag proprement dit, est exprimé sur la membrane du macrophage. Cet Ag est porteur d'épitope (figure 1) est associé au produit de classe du CMH (histiotope). Epitope + histiotope sont reconnus par les lymphocytes T. c'est ainsi que la réponse immunitaire est initiée. (figure 2)

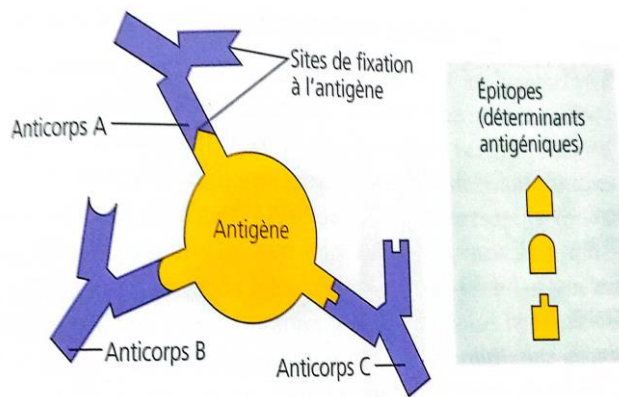


Figure 1 : Epitopes (déterminants antigéniques) . Seules des petites régions précises situées sur les Ags appelés épitopes sont liés par des récepteurs antigéniques sur les lymphocytes et par les Acs sécrétés.

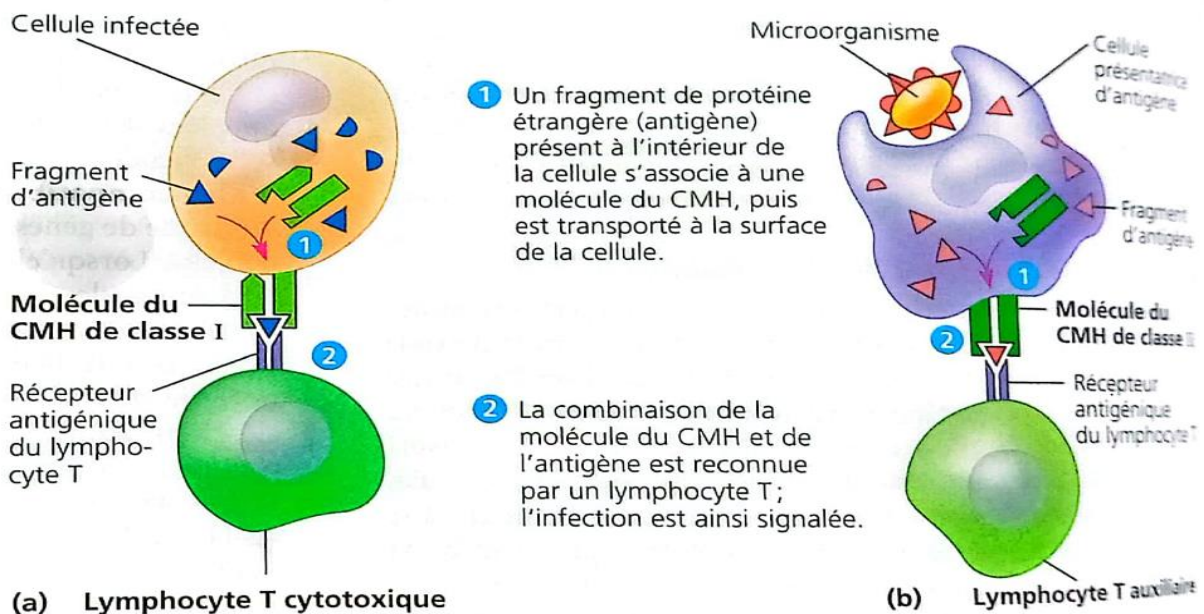


Figure 2 : les molécules du CMH de classe I (de toutes les cellules nucléés), et de la classe II (des macrophages, cellules dendritiques , et lymphocytes B) présentent des fragments d'antigène aux lymphocytes T (LTs) .

1-2-4-4 Les fonctions métaboliques

- Au niveau des cellules de Kûpffer glycuconjugaison des stéroïdes et de la bilirubine libre indirecte, catabolisme lipidique Permettant la synthèse de cholestérol et d'acide arachidonique.
- Les macrophages limitent les processus de la coagulation plasmatique et les processus de la fibrinolyse
- Dans l'hémolyse physiologique, Les macrophages interviennent en reconnaissant les Hématies vieilles qu'ils phagocytent dans le phagosome, l'hémoglobine est catabolisée en Acides aminés et en bilirubine; le fer est récupéré pour les réserves (ferritine, hémosidérine) ou pour être recyclé pour l'hémoglobinogénèse

2-l'immunité spécifique

L'immunité acquise qui apparaît suite à la pénétration d'un antigène dans l'organisme est spécifique à l'antigène, on parle d'immunité adaptive. Elle présente deux formes :

- l'immunité humorale due aux lymphocytes B.
- l'immunité à médiation cellulaire due aux lymphocytes T.

Les lymphocytes dérivent de la lignée lymphoïde. Ils sont présents dans les organes lymphoïdes centraux et périphériques, dans le sang et lymphes ainsi que divers tissus.

2-1 Les lymphocytes T

2-1-1 Origine

Les lymphocytes T dérivent des pré thymocytes issues du foie (chez le foetus) ou de la moelle osseuse et qui ont séjourné dans le thymus ou il deviennent des pro thymocytes qui se différencient en thymocytes. immatures puis évoluent, en thymocytes matures. Les lymphocytes T périphériques correspondent à 80%, des lymphocytes dans le sang, ils expriment des caractères de différenciation qui sont des marqueurs reconnus par les anticorps monoclonaux (AcM). (Tableau 4)

Tableau 4 : les marqueurs de différenciation des LTs.

Nom du marqueur	Type du lymphocyte	Rôle du marqueur
CD3	Matures (100% des lymphocytes T circulants)	Associé au récepteur pour Ag des lymphocytes T
CD4	Auxiliaires ou helpers (60% 70% des lymphocytes T circulants)	Détecte et s'associe avec les produits de classe II du CMH lors de reconnaissance de l'Ag par le lymphocyte TCD4
CD8	Suppresseurs (25 à 30% des lymphocytes T circulants)	Détecte et s'associe avec les produits de classe du CMH lors de la reconnaissance de l'Ag par les par les LTCD8 l'Ag par le lymphocyte TCD8
CD2*	1 00 % des lymphocytes T circulants	Chez l'homme récepteur pour les globules rouges du mouton.
CD25	Lymphocytes T activés	Récepteur pour IL2

*: le récepteur pour les GRM (globules rouges du mouton) exprimé sur la membrane des lymphocytes T chez l'homme. CD2. Il permet aux lymphocytes de faire avec les GRM des rosettes = test de rosettes E (érythrocytes).

2-1-2 Fonction

Les lymphocytes T assurent deux rôles majeurs dans la réponse immunitaire :

- rôle en tant que cellule coopératrice durant la RI
- rôle en tant que cellules effectrices de la RI

- Rôle en tant que cellule coopératrice durant la Ri:

Pour réguler la RI, les LTs interagissent avec d'autres cellules de l'immunité. Nous avons :

- les LT auxiliaires CD4+ qui amplifient la RI (humorale ou IMC)
- les LT supresseurs CD8 + qui atténuent la RI (humorale ou IMC)
- les LT contrasuppresseurs qui inhibent l'activité suppressive des LT supresseurs CD8+.

- Rôle en tant que cellules effectrices de la Ri :

Se sont les cellules impliquées dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire, soit sous forme de LT cytotoxiques CD8+, soit sous forme de lymphocytes T CD4+ recrutant le macrophage

Tableau 5 : les fonctions des lymphocytes T.

Rôles	Marqueur CD4	marqueur CD8
Interactions amplificatrices	+	-
Interactions suppressives	-	+
Contra suppression	-	+
Cellules impliquées dans l'hypersensibilité	+	-
Cellules cytotoxiques	-	+
Cellules « mémoires »	+	(+)

2-1-3 Production

Les LT produisent diverses interleukines (IL2, IL3, IL4, IL4, ILS, IL6,, interféron γ). IL2 est produite par CD4+ activé, elle active d'autres LT situés dans le voisinage. L'interleukine augmente l'activité prolifératrice des lymphocytes T et des lymphocytes B.

2-1-4 Mémoire immunologique

Les LT ont une durée de vie longue (de 1 à 5 ans), ce qui fait que se sont des cellules qui supportent la mémoire immunologique.

2-2 Les lymphocytes B**2-2-1 Origine**

Se sont les cellules de l'immunité humorale. Chez les oiseaux elles proviennent de la bourse de Fabricius" chez les mammifères de la moelle osseuse, ils représentent 10 à 20% des lymphocytes sanguins. On les trouve également dans les organes lymphoïdes périphériques (gong lions et rate). Il n'y a pas de lymphocytes B dans la lymphe. Dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes périphériques les formes différenciées des LB sont les plasmocytes. Se sont des cellule de 15 à 18 μm , le noyau est excentré à chromatine en écaille de tortue, le cytoplasme abondant très basophile avec un archoplasme juxtanucléaire (appareil de golgi) elles sont < à 5% dans la moelle osseuse et absentes dans le sang.

2-2-2 Production

Les LB sécrètent une importante quantité d'immunoglobulines (Ig) de structure protéique, se sont les anticorps (Ac). Ils n'expriment qu'une seule catégorie d'Ac, appelés Ac monoclonaux Ces anticorps sont variables par leurs.

classes

Il existe cinq classes d'Ig : IgA, IgG,, IgM, IgD, IgE

Les IgM et IgD sont des anticorps membranaires. Les IgM sont les premiers Ig sécrétés par les plasmocytes au cours de la RI primaire, se sont les récepteurs pour l'Ag (B cell Receptor)_

Les IgA sont sécrétés dans le tube digestif, salive, larmes, lait maternel. Ils sont très abondants dans le colostrum.

On retrouve les IgE dans les réactions inflammatoires locales. Ils sont liés aux mastocytes et granulocytes basophiles, en présence d'Ag, ils provoquent leur dégradation et réaction

inflammatoire.

Les IgG sont sécrétés par les plasmocytes à la fin de la RI primaire et durant la RI secondaire. Ils traversent la paroi des vaisseaux sanguins et gagnent les liquides interstitiels, peuvent franchir le placenta et donner une immunité passive aux fœtus. En fin ces IgG se fixent sur les Ag viraux et toxines déclenchant l'action du complément.

- isotypes:

Se sont les caractères des Ig qui sont spécifiques à l'espèce exemple -. Les iso types des humains sont différents de ceux du lapin, souris, cobaye, cheval.

- alto types :

Se sont les caractères d'Ag portés par certains individus et ne sont pas portés par d'autres dans la même espèce. Ce ci peut différencier des groupes d'individus de la même espèce.

- idiotypes :

C'est une variabilité à l'intérieur du groupe. Les molécules d'Ig portent des caractères spécifiques d'un Ac. Exemple :

un lapin A est immunisé par un Ag X, il s'en suit une production d'Ac 1 anti X, si l'Ac 1 anti X est injecté au lapin B, du même groupe que A (ayant les même alto types), le lapin B produit des Ac 2 anti Ac 1 .

Donc Ac 1 est comme un Ag pour le lapin B, et puisque A et B ont les même allo types et iso types, donc le lapin B a produit des anticorps contre les idiotypes du lapin A.

2-3 Activation des lymphocytes

2-3-1 Reconnaissance = réponse primaire

L'antigène reconnu représente le premier signal pour l'activation des lymphocytes. Un second signal est nécessaire, il est fourni par les molécules d'adhésion et par les cytokines.

2-3-2 Modification morphologique

La différenciation lymphocytaire débute dans la moelle osseuse indépendamment de tout contact avec l'Ag, puis il y a migration permanente entre le sang et les tissus, les lymphocytes font un bref séjour dans le compartiment intra vasculaire (lymphocytes matures) ils gagnent les ganglions puis les vaisseaux lymphatiques, puis le canal thoracique puis retour dans la circulation sanguine. Cette migration permet l'immunosurveillance (la rencontre avec les Ag).

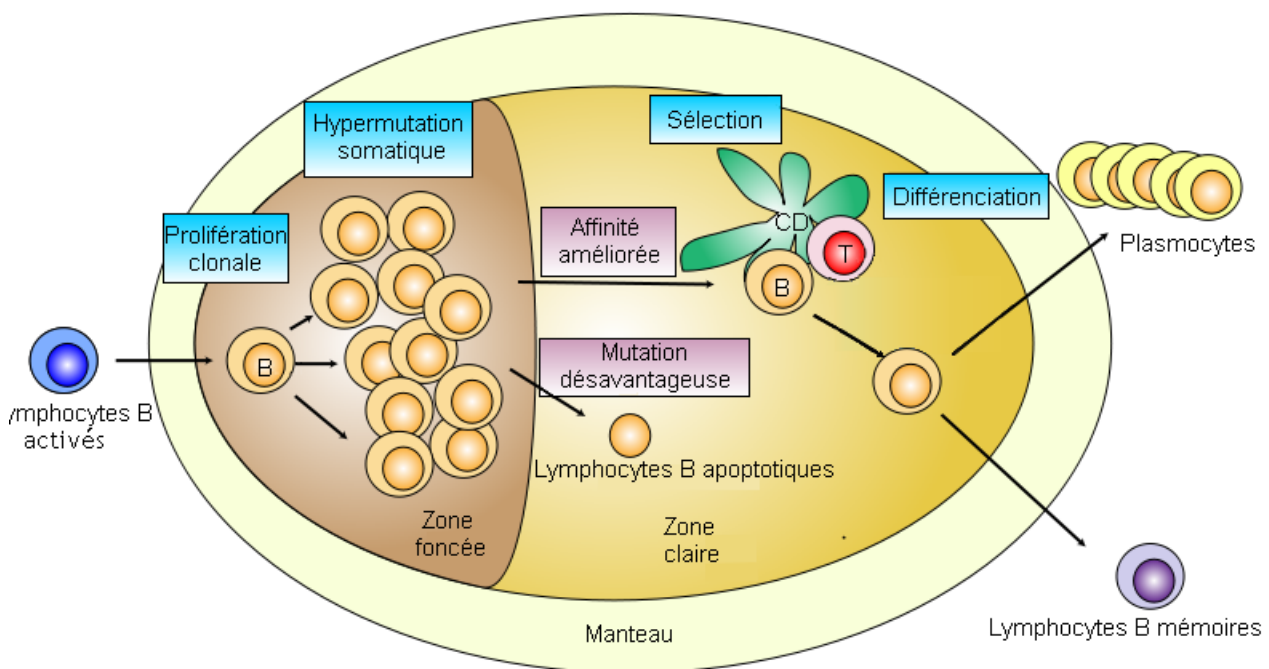
Après stimulation antigénique, Les lymphocytes augmentent de taille, dispersion de la chromatine, apparition du nucléole, augmentation du nombre de ribosomes, Golgi, mitochondries, lysozymes et vacuole de pinocytose, ces cellules sont appelées lymphoblastes ou immunoblastes, elles donnent les lymphocytes effecteurs et les lymphocytes mémoires. Les lymphocytes B effecteurs se transforment en plasmocytes, et les lymphocytes T effecteurs synthétisent les cytokines.

La stimulation antigénique induit la prolifération des lymphocytes matures pour constituer un clone de cellule spécifiques de l'Ag (tous identiques par leur Récepteurs)

Les lymphocytes mémoires, suite à un nouveau contact avec l'Ag, (réponse immunitaire secondaire) sont immédiatement activés, les lymphocytes effecteurs sont plus nombreux, la RI secondaire est plus rapide.

2-3-3 Rencontre avec l'Ag

La rencontre avec l'Antigène prend place au niveau des organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions, espaces lymphoïdes des muqueuses). En absence de stimulation Les lymphocytes forment un follicule primaire. Après stimulation, Les lymphocytes B matures se regroupent et forment un follicule secondaire : le follicule secondaire présente un centre germinatif. Dans la zone claire il y a rencontre entre le lymphocyte et un Ag présenté par une ζ présentatrice d'Ag (CPA) comme par exemple une cellule dendritique. Le lymphocyte prolifère alors, dans la zone sombre, en centroblastes puis se différencie en centrocytes puis en immunoblastes. Enfin, on a obtention, soit de plasmocytes sécrétant des Igs dans la zone marginale, soit des lymphocytes mémoire dans la zone du manteau et la zone marginale. (figure 3)



B : Lymphocyte B
T : Lymphocyte T
CD : cellule dendritique mature

Figure 3 : structure d'un centre germinatif (CG) dans les organes lymphatiques secondaires, comme la rate et les ganglions lymphatiques.

- Pour les lymphocytes B: Le récepteur pour l'antigène est le BcR (B cell Receptor), à la surface de chaque LB on trouve 10^5 de BcR, chaque LB ne synthétise qu'une variété de BcR. Les LB reconnaissent l'Ag qu'il soit soluble et circulant dans le milieu intérieur, ou qu'il soit particulaire.

Les LB possèdent aussi des récepteurs CR (Complément Receptor) pour recevoir le composant C3 du complément, et des récepteurs pour le fragment FC des immunoglobulines G (IgG).

- pour les lymphocytes T: le récepteur pour l'antigène est le TcR (T cell Receptor). Les TcR ne reconnaissent que des Ag de nature protéique. Les LT expriment à leur surface les molécules CD3 associé au TcR pour la transduction du signal et les molécules CD2 comme facteurs d'adhésion.

Les LT CD8 cytotoxiques (LTc)-reconnaissent l'Ag présenté par le CMH de classe

Les LT CD4 helpers (Th) reconnaissent l'Ag présenté par le CMH de classe . Ces LT sont capables d'activer toutes les cellules impliquées dans la réponse immunitaire, à savoir les macrophages, les LBs, et les LTc. Elles se différencient en Th1 impliqués dans la RI à médiation cellulaire et Th2 impliqués dans la RI humorale.

2-3-4 La réaction Ag-Ac

- fixation : les Acs se fixent sur l'antigène (Ag) de façon spécifique. L'Ag est un polypeptide, acide nucléique, se sont des molécules porteuses de plusieurs épitopes, la combinaison Ag-Ac est parfois appelée immun-complexe.

- biosynthèse des anticorps : chaque organisme possède un assortiment préformé de cellules, les prélymphocytes précurseurs de lymphocytes spécialisés. Ces cellules portent un récepteur capable de reconnaître toutes les variétés d'Ag, c'est l'Ac IgM. Avant de rencontrer l'Ag, ces cellules sont dites naïves, toutes les possibilités de reconnaître un Ag existent dans l'assortiment des cellules naïves disponibles en permanence dans l'individu et dont chacune exprime un anticorps différent. Ces cellules naissent de la moelle osseuse, lors de leur première maturation, elles expriment sur leur surface externe une IgM transmembranaire.

A la rencontre de l'Ag, la reconnaissance est peu spécifique, c'est l'association d'Ac produits par des lymphocytes B différents qui donne la spécificité. Après la rencontre avec l'Ag on dit que le lymphocyte B est amorcé. Il gagne les ganglions lymphatiques où il se multiplie : se forme pour chaque lymphocyte un clone cellulaire spécialisé, chaque cellule porte un gène d'Ig codant pour l'Ac spécifique à l'épitope de l'Ag.

Cette biosynthèse met en jeu l'intervention des LT4.

2-4 Les autres cellules de l'immunité

2-4-1 Les lymphocytes naturel kiled (NK)

Se sont des cellules qui dérivent de la moelle osseuse, sans passer par le thymus. Ils agissent sans immunisation préalable, sans reconnaissance spécifique par un TCR ou une Ig. Se sont de grands lymphocytes granuleux (large granular lymphocyte) ils lisent les cellules tumorales et les cellules infectées par un virus.

2-4-2 Les lymphocytes actived Kilers (LAK)

Se sont des cellules activées par les IL2, elles sont cytotoxiques pour les cellules tumorales fraîches NK résistantes.

2-4-3 Les cellules tueuses ou Killer cells

Elles possèdent un récepteur pour les Ig (FcIg) ce qui leur permet de lyser les cellules cibles selon un modèle de cytotoxicité cellulaire dépendant des Acs. (ADCC : antibody dépendant cellular cytotoxicity).

2-4-4 Les mastocytes.

Se sont des cellules présentes dans les tissus, elles contiennent de nombreuses granulations cytoplasmiques, ils se rapprochent des polynucléaires basophiles, mais ils proviennent des deux lignées cellulaires différentes. Ils sont protagonistes des réactions inflammatoires et des réactions d'hypersensibilité.