

## **2-2- Les cellules présentatrices de l'antigène**

Il existe trois types de cellules présentatrices de l'antigène professionnelles : les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B.

### **2-2-1 Les monocytes / macrophages**

Les monocytes, cellules arrondies de 12 à 20 µm de diamètre, possèdent un cytoplasme granuleux et un noyau ovulaire. Les monocytes humains ont une durée de vie de 72 heures (dans le sang). Ils sont générés dans la moelle osseuse en présence de l'IL-3, le GM-CSF et le M-CSF. On admet que leur génération comporte 3 stades intermédiaires : monoblaste, promonoblaste et monocyte.

Les macrophages présentent une taille et un cytoplasme plus grand que celui des monocytes dont ils dérivent d'eux même ; ils possèdent un nombre élevé de lysosomes, de microtubules et un appareil de golgi plus développé.

La génération des monocytes en macrophages se fait par différenciation mais sans mitose. La transformation est sous l'influence de l'IL-1, IL-4, IL-5, IL-7 et le TGFβ.

#### **2-2-1-1 Les récepteurs**

Le système immunitaire inné possède un grand nombre de récepteurs cellulaires qui agissent non seulement comme première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux mais également, sensibilisent le système immunitaire acquis.

***1/ Pattern Recognition Receptor (PRR)*** : ces récepteurs reconnaissent des structures moléculaires associées à certaines catégories de microbes ; ils comprennent :

*a/ le récepteur du mannose* : récepteur transmembranaire de 180 KDa, exprimé à la surface des macrophages et des cellules dendritiques. Il est formé de 8 domaines de reconnaissance des glucides. Il paraît que ce récepteur est le premier récepteur inné à interagir avec les microbes.

*b/ les récepteurs toll (TLR)* : famille de protéines (13 membres sont actuellement reconnus), possédant un domaine répétitif extra cellulaire riche en leucine et un domaine cytoplasmique responsable de la transduction du signal similaire à celui de l'IL-1. Les TLR sont activés par différents types de motifs PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) comme les lipopolysaccharides (LPS), les acides nucléiques (ARN double brin ou motif CpG d'ADN) ou les protéines (flagelline).

Les TLR 1, 2, 4, 5, 6, situés au niveau de la membrane plasmique, sont impliqués dans la reconnaissance des composants de la paroi des agents infectieux (TLR-4 reconnaît les LPS, TLR-5 reconnaît la flagelline, TLR-1, TLR-2 et TLR-6 spécifiques aux peptidoglycanes, les lipoprotéines et les glycophospholipides).

Les TLR 3, 7, 8, 9, situés au niveau des endosomes, reconnaissent les acides nucléiques des bactéries et des virus. (Le TLR3 reconnaît surtout des ARN doubles brins viraux, TLR-7 reconnaît principalement les ARN simples brins viraux et le TLR-9 est spécifique aux dinucléotides CpG non méthylé de l'ADN bactériens).

*c/ le CD14* : récepteur pour les LPS des bactéries gram négatives, agit souvent comme co-récepteur avec le TLR-4 (Toll Like Receptor 4), pour faciliter la phagocytose.

*d/ les récepteurs scavenger* : famille de protéines reconnaissant les glucides et les lipides des parois cellulaires des bactéries et des levures.

**2/ Récepteur pour un tri-peptide formylé** : formyl-met-leu-phe (présent à la surface des microorganismes).

**3/ Récepteur pour le M-CSF** : récepteur très important pour caractériser la lignée myéloïde (absent sur les neutrophiles).

**4/ Récepteurs pour les immunoglobulines et le complément** : les macrophages ont presque tous les récepteurs des Ig (exp : CD16, CD32, CD64 pour les IgG) et des composants du complément. C'est grâce à ces molécules que les macrophages interviennent dans l'élimination des complexes immuns.

**5/ CMHII** : l'expression de ces molécules est nécessaire pour la présentation des antigènes.

### **2-2-1-2 - Molécules produites par les macrophages**

Parmi ces molécules, on peut citer :

- les cytokines IL-1, TNF $\alpha$  et IL-6, les plus importantes et aussi GM-CSF.
- les prostaglandines PGE2.
- les composants du complément.
- les dérivés oxygénés et radicaux libres (OH, O, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).
- des enzymes comme l'élastase, les collagénases et les phosphatases acides...etc.

**2-2-2 Les cellules dendritiques** : excellentes présentatrices de l'antigène et de fortes activatrices pour les lymphocytes T, présentent au niveau de leurs membranes des plis (dendrites) semblables à ceux des neurones. Ces plis leur permettent une interaction maximale avec les autres cellules. Il en existe trois types dendritiques :

**- les cellules de Langerhans** : elles sont situées au niveau de l'épiderme de la peau et caractérisées par leurs aspects étoilés et produisent l'IL-1 et INF $\gamma$  (elles favorisent la génération des Th1).

- **les cellules interdigitantes** : ces cellules sont présentes dans tous les tissus sauf dans le cerveau et la cornée. Elles peuvent se mobiliser et transporter l'antigène jusqu'aux ganglions, la rate ou la zone médullaire du thymus. Elles expriment également des taux élevés de CMHII et des molécules CD4. C'est pour cette raison ce sont les premières cellules à être infectées par le VIH.

- **les cellules folliculaires** : elles se trouvent dans les follicules des lymphocytes B dans les organes secondaires. Elles capturent l'antigène et le maintient à la surface pour un temps relativement prolongé sans modification de sa structure. Cette présentation favorise la production d'anticorps par les lymphocytes B (contre tous les épitopes). Ces cellules produisent principalement IL-6 et IL-1.

**Remarques** : vu que les cellules dendritiques font partie du système immunitaire naturel, elles possèdent les mêmes récepteurs PRR que macrophages.

### **2-2-3 Les lymphocytes B**

Les lymphocytes B capturent les antigènes par pinocytose ou par fixation grâce au BCR et les transportent vers les compartiments endosomaux et lysosomaux où ils seront dégradés en fragments peptidiques.

### **2-2-4 Présentation de l'antigène**

#### ***\*Voie cytosolique (endogène)***

Cette voie permet la présentation, au niveau de la membrane cellulaire, de peptide intra cytoplasmique sur des molécules de CMHI. Ces dernières suivent la voie classique de la synthèse des protéines ; les molécules CMHI sont synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique (RE), elles traversent ensuite l'appareil de golgi puis elles dirigent vers la membrane plasmique dans des vésicules sécrétoires (fig.6).

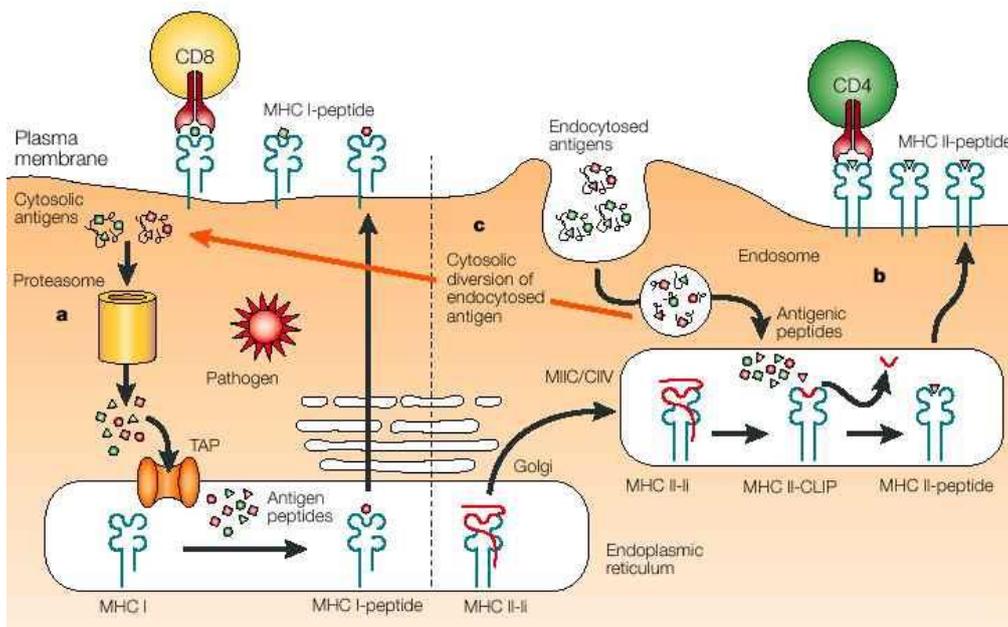
Les peptides présentés sur le CMHI proviennent de la dégradation dans le cytoplasme des protéines intra cytoplasmiques (cellulaires ou virales). Cette dégradation est effectuée grâce à des complexes protéasiques multicatalytiques LMP 2, 7 (Large Multicatalytic Protease). Les peptides obtenus sont alors transportés vers le RE par les transporteurs TAP (Transporter Associated with Antigen Processing), ayant pour rôle de sélectionner de ligands pour le CMHI et de trier les peptides en fonction de leurs tailles.

Enfin, les peptides chargés sur la molécule CMHI seront transportés vers l'appareil de golgi ensuite vers la surface cellulaire.

**\* Voie endosomale (exogène)**

Les molécules CMHII synthétisées dans le RE vont se lier à une chaîne invariante (Ii) facilitant le transport vers l'appareil de Golgi ensuite vers l'endosome. Cette chaîne empêche le chargement des molécules CMHII par les peptides endogènes et permet donc la séparation des voies de présentation CMHI et CMHII. Cette dernière fonction est due au segment CLIP (Class II associated Ii chain Peptide) occupant le sillon des molécules CMHII et inhibant leurs liaisons avec des peptides endogènes (fig.6).

Dans l'endosome, la chaîne Ii est dégradée par à des enzymes comme les cathepsines et les HLA-DM. Cette dernière enzyme participe à la dégradation du segment CLIP et protège la molécule CMHII de la dénaturation dans les compartiments acides et permet également, de contrôler le chargement des peptides sur la molécule CMHII en induisant la dissociation des complexes à faible stabilité. Ainsi, seuls les complexes à stabilité élevée peuvent être présentés à la surface des cellules présentatrices.



**Figure 6 :** Schéma représentant les différentes voies de présentation de l'antigène.

**2-3 Les granulocytes**

**2-3-1 Les neutrophiles**

Les neutrophiles sont des cellules arrondies de 12 à 15 µm de diamètre, avec un noyau segmenté (2 à 5 lobes). Le cytoplasme renferme des mitochondries, des particules de glycogène et diverses vacuoles.

Leur maturation a lieu dans la moelle osseuse et comporte 4 stades : myéloblaste, promyéloblaste, myélocyte, métamyélocyte (1 myéloblaste donne 16 neutrophiles).

Les neutrophiles représentent environ 75% des leucocytes du sang périphérique, leur nombre varie entre 2 à 8.  $10^9$  cellules/litre de sang. Ils sont répartis en deux catégories :

- les neutrophiles circulants.
- les neutrophiles marginalisés accolés à la paroi vasculaire.

Les neutrophiles restent en circulation entre 7 et 12 heures et passent dans les tissus mais ne semblent pas capables de retourner dans le sang.

**2-3-2 Molécules de surface**: parmi les molécules à la surface des neutrophiles, les plus importantes sont :

- les récepteurs pour les composants du complément (CR 1 ou C3b-R, C1q-R, C5a).
- les récepteurs pour les fragments Fc des IgG.
- les récepteurs pour le GM-CSF et le PAF (Facteur d'Activation des Plaquettes).
- les molécules d'adhésion comme LFA1.

### **2-3-3 Granulation**

Le neutrophile contient:

- *des granules primaires (azurophiles)* : les granules contiennent des hydrolases acides (arylsulfatases, B galactosidases, cathepsines), des protéines (chymotrypsine) et des lysozymes (à action bactéricides)

- *des granules secondaires* : renfermant la lactoferine, les phosphatases alcalines, collagénases et divers protéines acides.

- *des granules tertiaires* : contenant des gélatinases.

Le contenu granulaire est libéré par exocytose après contact avec particules ou une surface opsonisée (cette exocytose est inhibé par la cholchicine).

**2-3-2 - Les éosinophiles** : ce sont des cellules de 8 à 12  $\mu\text{m}$  de diamètre, qui se distinguent des autres granulocytes par leur noyau bilobé et leur coloration sélective à l'éosine.

Les éosinophiles constituent 1 à 5% des leucocytes circulant ayant une durée de vie 4 à 5 heures dans la circulation. Ils passent ensuite dans les tissus où ils séjournent 8 à 12 jours. Leur recirculation semble possible.

Les cellules souches se différencient en éosinophile sous l'action de l'IL-3, GM-CSF et particulièrement IL-5.

**Médiateurs produit par l'éosinophile** : la présence de protéines basiques dans les granules des éosinophiles est une caractéristique les distinguant des autres granulocytes. Les protéines MBP (Major Basic Protein), EPO (Eosinophile Peroxydase), ECP (Eosinophile Cationic Protein) et EDN (Eosinophile Derived Neurotoxin) exercent une activité cytotoxique vis-à-vis des larves parasitaires.

\* *La MBP*, protéine de 13,8 kDa composée de 117 acides aminés, représente 50% des protéines des granules et possède une activité cytotoxique contre les bactéries mais aussi les helminthes. Cette activité cytotoxique s'exerce par sa capacité à perturber l'intégrité cellulaire en modifiant l'équilibre électrostatique de la bicouche de phospholipides de la membrane cellulaire en augmentant sa perméabilité.

\* L'EPO, protéine constituée de deux sous-unités de 12,7 et 53 kDa, catalyse la formation de radicaux libres d'oxygène (O<sup>•</sup>) ou de bromure (Br<sup>•</sup>) possédant une activité bactéricide.

\* L'ECP, protéine de poids moléculaire variant entre 16 et 21,4 kDa, possède une très forte activité ARNase.

\* L'EDN (18,5 kDa) fait partie de la famille des ARNases et possède une forte activité neurotoxique.

### **2-3-3 - Les basophiles et mastocytes**

**Les basophiles** représentent moins de 0,5 % des cellules du sang et possèdent un noyau irrégulier et une granulation cytoplasmique qui se colore sélectivement avec des colorants basiques comme l'hématoxyline.

**Les mastocytes** sont présentes dans les tissus conjonctifs du corps à proximité des vaisseaux sanguins, plus spécialement dans les régions sous épithéliales des voies respiratoires, uro-génitales et gastro-intestinales.

La différenciation des basophiles est dépendante de l'IL-4 alors que celle des mastocytes nécessite de l'IL-9.

Les basophiles et les mastocytes ont une morphologie très similaire et interviennent dans les réponses inflammatoires et les réactions d'hypersensibilités (les allergies).

### **Contenu granulaire**

Les basophiles et les mastocytes enferment deux types de granules renfermant:

\* **des médiateurs préformés** : contiennent principalement :

- *Histamine* : produit de la décarboxylation de l'acide aminé histidine et le composant majeur des granules mastocytaires/ basophiles, ses effets sont observés quelques minutes après l'activation. Il agit en augmentant la perméabilité vasculaire et en favorisant la contraction des muscles lisses.

- *Héparine* : anti-coagulant.

- *ECF* : facteur chimiotactique des éosinophiles.

- *NCF* : facteur chimiotactique des neutrophiles.

- *PAF* : facteur d'activation des plaquettes.

\* **des médiateurs néosynthétisés** : les leucotriènes et les prostaglandines sont synthétisés après activation de la cellule. Ce sont des composés à 20 atomes de carbone qui dérivent de l'acide arachidonique (l'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l'action des phospholipases A2). Les prostaglandines agissent sur les muscles lisses et entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, alors que les leucotriènes sont des agents chimiotactiques puissants des polynucléaires.