

Les cellules immunitaires

I) Les cellules de la réponse immunitaire innée

1) Les phagocytes

- a) Le monocyte
- b) Le macrophage
- c) La cellule dendritique
- d) Les polynucléaires ou granulocytes

2) La cellule NK

3) Le mastocyte

4) Les cellules résidentes

II) Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

1) Le lymphocyte B

2) Le lymphocyte T

III) Cellules à l'interface entre les deux systèmes

1) La cellule NKT

2) Le lymphocyte T γ - δ

Les cellules immunitaires sont caractérisées par les clusters de différenciation qui sont des protéines exprimées à leur surface. Ils ont des rôles divers au sein de l'organisme, notamment dans la différenciation de ces cellules au niveau de la moelle osseuse, mais encore dans la réponse immunitaire, etc.

I) Les cellules de la réponse immunitaire innée

1) Les phagocytes

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.

a) Le monocyte

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elles résideront, et sera ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques.

b) Le macrophage

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques.

Un des rôles principal des macrophages est le nettoyage de l'organisme. Ils se doivent donc d'être ubiquitaires au sein de l'organisme (tissus conjonctifs, foie, tissus nerveux, poumons, plasma, rate, ...).

Les macrophages résidents portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : les cellules de Kupffer dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux, les macrophages alvéolaires dans les poumons...

c) La cellule dendritique (CD)

La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Elle a deux origines, soit myéloïde en dérivant du monocyte, soit lymphoïde.

La cellule dendritique a différents rôles dans la réponse immunitaire :

Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle a donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. En effet une fois l'antigène phagocyté et présenté, la cellule dendritique quitte son lieu de résidence et migre vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de l'épiderme elle est capable de s'insérer entre les cellules épithéliales et ceci car elle exprime les mêmes molécules d'adhérences que celles présentes au niveau des jonctions intercellulaires (occludines, ...).

Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

d) Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Attention leur appellation « polynucléaire » est due à une erreur historique, en effet ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés. On en distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles, qui portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts.

Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Il passe ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin où il se situe en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse.

Les polynucléaires éosinophiles (ou éosinophiles) ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie.

2) La cellule NK (pour « Natural Killer »)

La cellule NK fait partie des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse ; elle fait partie des grands lymphocytes granuleux (GLG). Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T, ne présentant respectivement ni le dimère Igα-Igβ ni le cluster de différenciation CD3. La cellule NK est elle, caractérisée par le cluster de différenciation CD56.

La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe I du CMH, et sont capables de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». Pour se faire elle présente deux grands types de récepteurs :

des récepteurs activateurs ayant comme ligand le « ligand activateur » présent à la surface des cellules de l'organisme.

des récepteurs inhibiteurs ayant comme ligand les molécules de classe I du CMH qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme.

La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe I du CMH, d'où son nom de cellule « Natural Killer », ce qui donne en français « cellule tueuse naturelle ».

La distinction cellules anormales/cellules saines est possible grâce à des signaux transmis par des récepteurs inhibiteurs (KIRL, CD94/NKG2A...) sensibles à l'absence d'expression des molécules du CMH de classe I, et des récepteurs activateurs (NCR, CD16, NKG2D...) détectant la présence de molécules de « détresse ».

La cellule NK exprime également :

Un dimère DAP-12 associé au récepteur activateur et présentant des motifs ITAM nécessaire à la transmission du signal intracellulaire.

Des récepteurs RFC qui sont des récepteurs reconnaissant les fragments constants (Fc) des anticorps Ig-G. En effet ces anticorps jouent le rôle d'opsonines, qui sont reconnu par la cellule NK permettant la lyse de la cellule cible. Ces récepteurs RFC ne sont autre que le CD16.

3) *Le mastocyte*

Le mastocyte est une variété de leucocytes jouant un rôle primordial dans les allergies. Il est habituellement situé au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse où il est produit.

Le mastocyte contient des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocyte a donc plusieurs effets : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Le mastocyte exprime des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle caractéristique dans les allergies. Lorsque le mastocyte, complexé avec ces IgE dirigé spécifiquement contre un allergène, rentre en contact avec cet allergène, il y a dégranulation, provoquant des réactions allergiques qui peuvent être très graves parfois même jusqu'à des chocs anaphylactiques.

4) *Les cellules résidentes*

En effet les cellules résidentes ont un rôle dans la réponse immunitaire innée, dans le sens où ce sont des cellules nucléées qui expriment donc les molécules de classe I du CMH, ainsi que des cytokines de type interférons. Ces cellules expriment également les récepteurs TLR (PRR membranaires).

II) *Les cellules de la réponse immunitaire adaptative*

Les lymphocytes sont les cellules majeures de la réponse immunitaire adaptative qui font parties des leucocytes. Ils sont principalement de deux types :

D'une part les lymphocytes B (LB) ou cellule B, dont la lettre « B » provient de la « Bourse de Fabrice » qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité. Chez l'Homme, les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques.

D'autre part les lymphocytes T (LT) ou cellule T, dont la lettre « T » provient du « Thymus », organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité. Ils sont caractérisés par la présence d'un TCR qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques.

Les lymphocytes ont différentes localisations suivant leur stade de maturité, en effet ils sont davantage présents aux niveaux des organes lymphoïdes secondaires, du sang et de la lymphe lorsqu'ils ne sont pas encore activés, et ont une localisation ubiquitaires lorsqu'ils sont activés.

1) *Le lymphocyte B*

Le lymphocyte B est responsable de l'immunité humorale, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène. En plus du BCR, le lymphocyte B est caractérisé par un dimère $Ig\alpha$ - $Ig\beta$ qui est associé au BCR (IgM), des récepteurs de cytokines, des protéines membranaires telles que des intégrines (LFA-1), des sélectines, des immunoglobulines-like, les récepteurs membranaires B7 et des clusters de différenciation CD19, CD21, CD35, CD45, CD80 (ou B7-1 est le

ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), CD81 et CD86 (ou B7-2 est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), etc.

Le lymphocyte B aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

Soit en plasmocytes qui sécrètent les anticorps solubles qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Ces cellules ne présentent pas d'anticorps membranaires.

Soit en lymphocyte B mémoire qui expriment à leur surface les anticorps spécifique d'un antigène, permettant une réponse plus rapide si une seconde infection se présente.

Le lymphocyte B joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène et présente donc ainsi les molécules de classe 2 du CMH, en plus des molécules de classes 1 du CMH.

2) Le lymphocyte T

Le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes (des bactéries ou des cellules cancéreuses). En plus du TCR, le lymphocyte T est caractérisé par le cluster de différenciation CD3, ainsi que par un certain nombre de protéines membranaires : des immunoglobulines, des intégrines, des sélectines L, des récepteurs de cytokines et d'autres clusters de différenciation CD4 ou CD8, CD2 (récepteur des clusters CD48 et CD58 présents sur les cellules présentatrices d'antigènes), CD28 (récepteur des clusters CD80 ou B7-1, et CD86 ou B7-2), CD45 et CD154 (ligand de CD40 (CD40-L) que l'on trouve à la surface des cellules présentatrices d'antigènes), etc.

On distingue plusieurs types de lymphocytes T :

Les LT CD8 qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique.

Les LT CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires.

III) Cellules à l'interface entre les deux systèmes

1) La cellule NKT

La cellule NKT (pour « Natural Killer T ») est une cellule intermédiaire entre la cellule NK et le lymphocyte T. Elle fait partie des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse, mais contrairement à la cellule NK, elle présente un TCR bien qu'il soit quasiment invariant, autrement dit c'est le même sur toutes les cellules NKT.

La cellule NKT dérive de thymocytes au niveau du thymus, où elle acquiert son TCR α - β , ainsi que le CD3 lors de l'ontogénie des LT, mais se distingue du LT α - β car elle ne présente ni CD4, ni CD8.

Le TCR présenté par les cellules NKT est caractéristique dans le sens où il reconnaît les lipides et les glycolipides présentés par des molécules structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH, les CD1d qui sont également invariants. Parmi les lipides reconnus on compte les glycosphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

Lorsque la cellule NKT est activée, les cellules présentatrices d'antigène se fixe à la cellule NKT qui produit ainsi un certain nombre de cytokines (IL-4, IL-13 et interférons γ) qui activeront quasiment tous les types de cellules immunitaires.

3) Le lymphocyte T γ - δ

Les LT- γ δ sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Il est beaucoup plus rare que les LT présentent un TCR-2.

Tous les éléments cellulaires du sang, dont les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs du système immunitaire, dérivent des mêmes progéniteurs ou précurseurs : les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ces cellules souches sont dites pluripotentes (pouvant générer tous les types des ϕ s sanguines).

-Le progéniteur myéloïde

Est le précurseur des granulocytes, macrophages, cellules dendritiques et mastocytes de SI.

-Le progéniteur lymphoïde
Commun donne les lymphocytes.

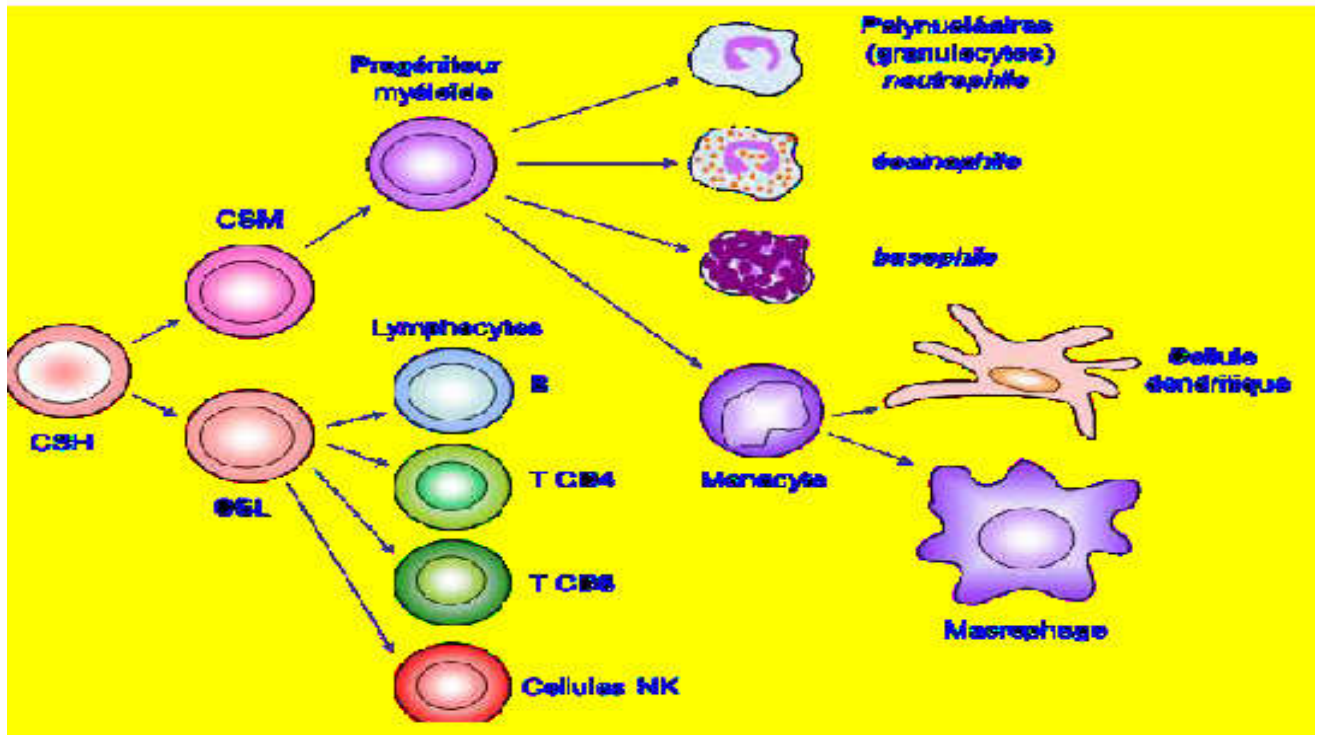


Figure1. Leucopoïèse.

A partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) totipotente (qui peut également donner plaquettes), sont générées des cellules souches lymphoïdes (CSL) et des cellules souches myéloïdes (CSM). Les premières donnent naissance aux lymphocytes B, aux lymphocytes T CD4 ou CD8 et aux cellules NK.

Les secondes sont à l'origine des trois de granulocytes : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, ainsi qu'aux monocytes qui se différencient par la suite en cellules dendritiques ou en macrophages.