

LES CELLULES PHAGOCYTAIRES



La découverte en **1882** par **Elie Metchnikoff** du phénomène de **phagocytose** a conduit à la découverte des **cellules phagocytaires**.

1883

The first publication on "intracellular digestion" and the first appearance of the concept of phagocytosis

"Untersuchungen über die intracelluläre verdauung bei wirbellosen thieren.
Arb. Zool. Inst. Univ. Wien, 1883, 5, 141-168"

1884

The word "phagocyte" appeared for the first time in the title of an article :

"Über eine sprosspilzkrankheit der daphnien; Beitrag zur über den kampf der
phagocyten gegen krankheitserreger.
Arch. Pathol Anat. Physiol. Klin. Med. 1884, 96, 177-95."

**Prix Nobel de Physiologie ou Médecine
en **1908**.**

DÉFINITION :

La PHAGOCYTOSE du grec *phagein* «manger» et *kytos* «cellule».

C'est un mode défense de l'organisme réalisé par certaines cellules spécialisées du système immunitaire **les phagocytes**, et qui permet l'élimination de particules volumineuses (poussières, débris cellulaires...) ou de micro-organismes (bactéries) qui sont éliminées par différents mécanismes (enzymes, substances antibactérienne comme le peroxyde d'oxygène...).

Les cellules phagocytaires :

- ❖ Les Macrophages.
- ❖ Les polynucléaires neutrophiles.

Cellule souche
hématopoïétique



Précurseur myéloïde

Précurseur lymphoïde

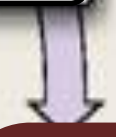
Mégacaryocyte

Erythrocyte

Granulocyte

Monocyte

Lymphocytes



Platelets

Erythrocytes

Eosinophils

Basophils

Neutrophils

Monocytes/
macrophages

Dendritic
cells

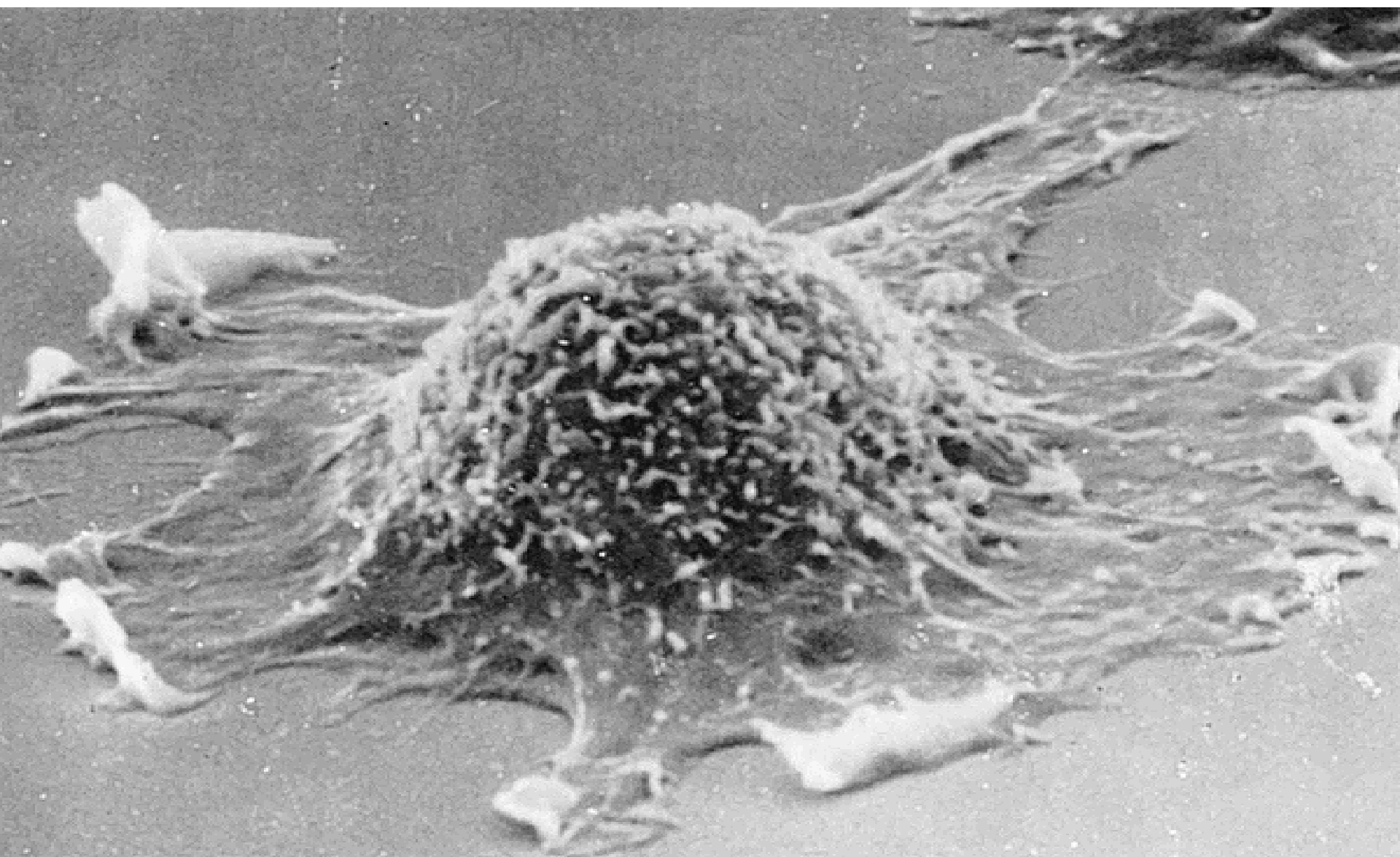
NK cell

T cell

B cell

Plasma cell

Les macrophages

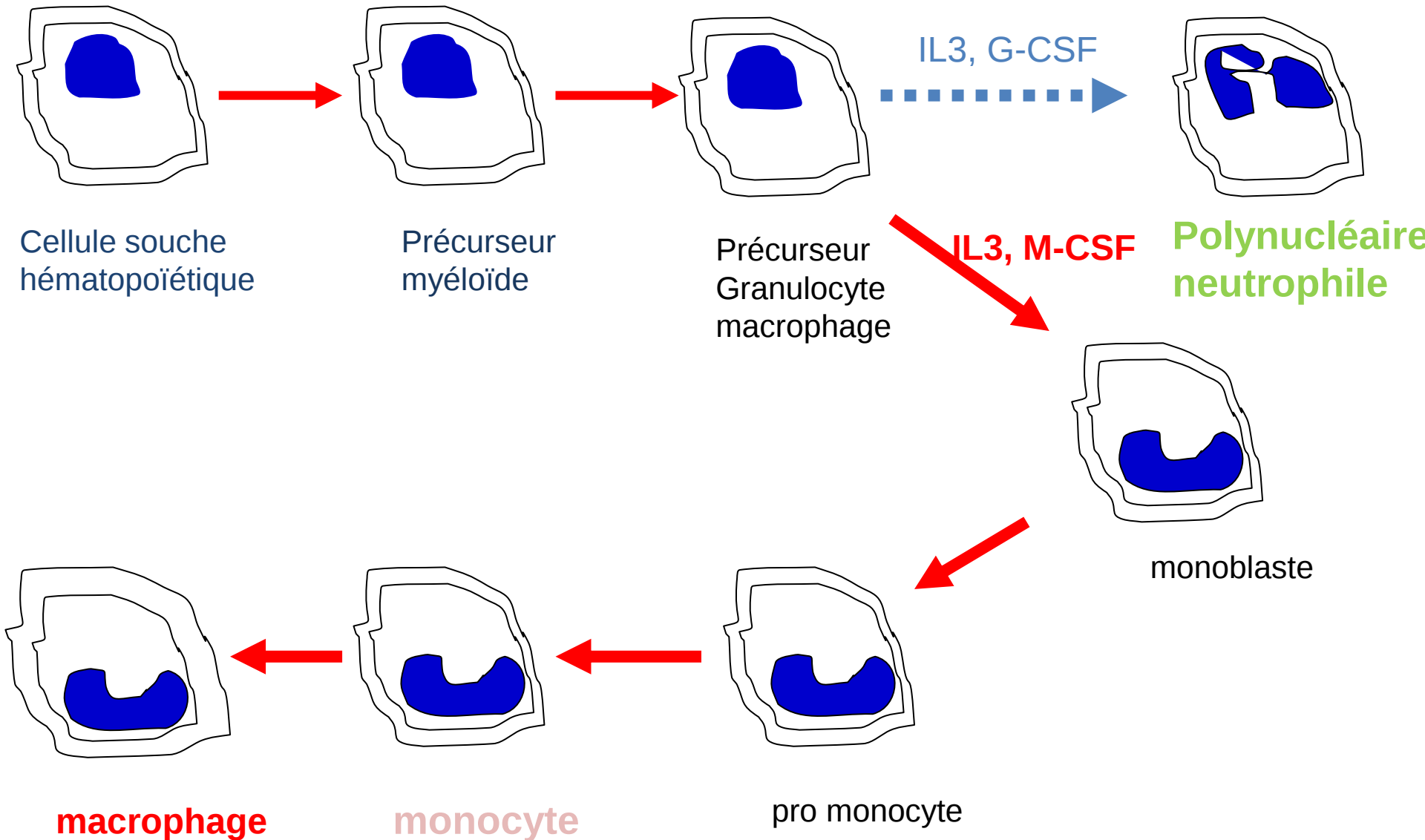


INTRODUCTION

Le système des phagocytes mononuclées définit par Van Fürth en 1972 → système réticulo endothélial : cellules phagocytaires mononuclées réparties dans les différents organes ou tissus de l'organisme.

- ❖ Les macrophages dérivent des monocytes sanguins.**
 - ❖ Activation par les cytokines (IFN- γ).**
 - ❖ Recrutement continu par les cytokines.**

ORIGINE



G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
M-CSF: Macrophage-Colony Stimulating Factor

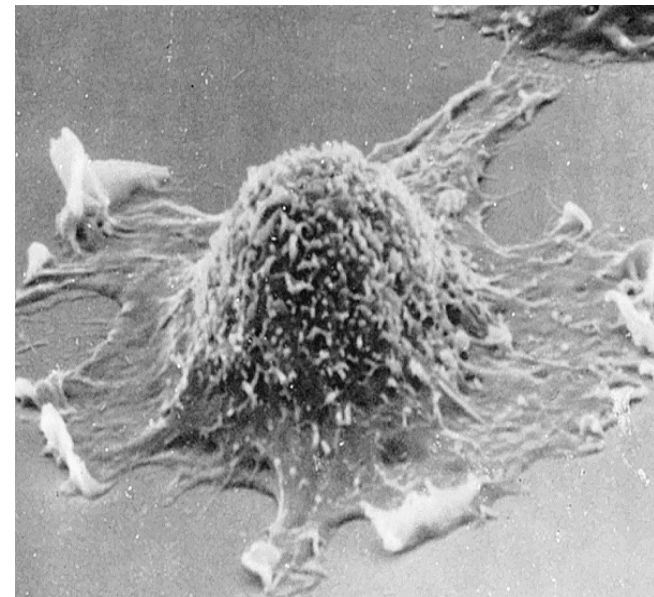
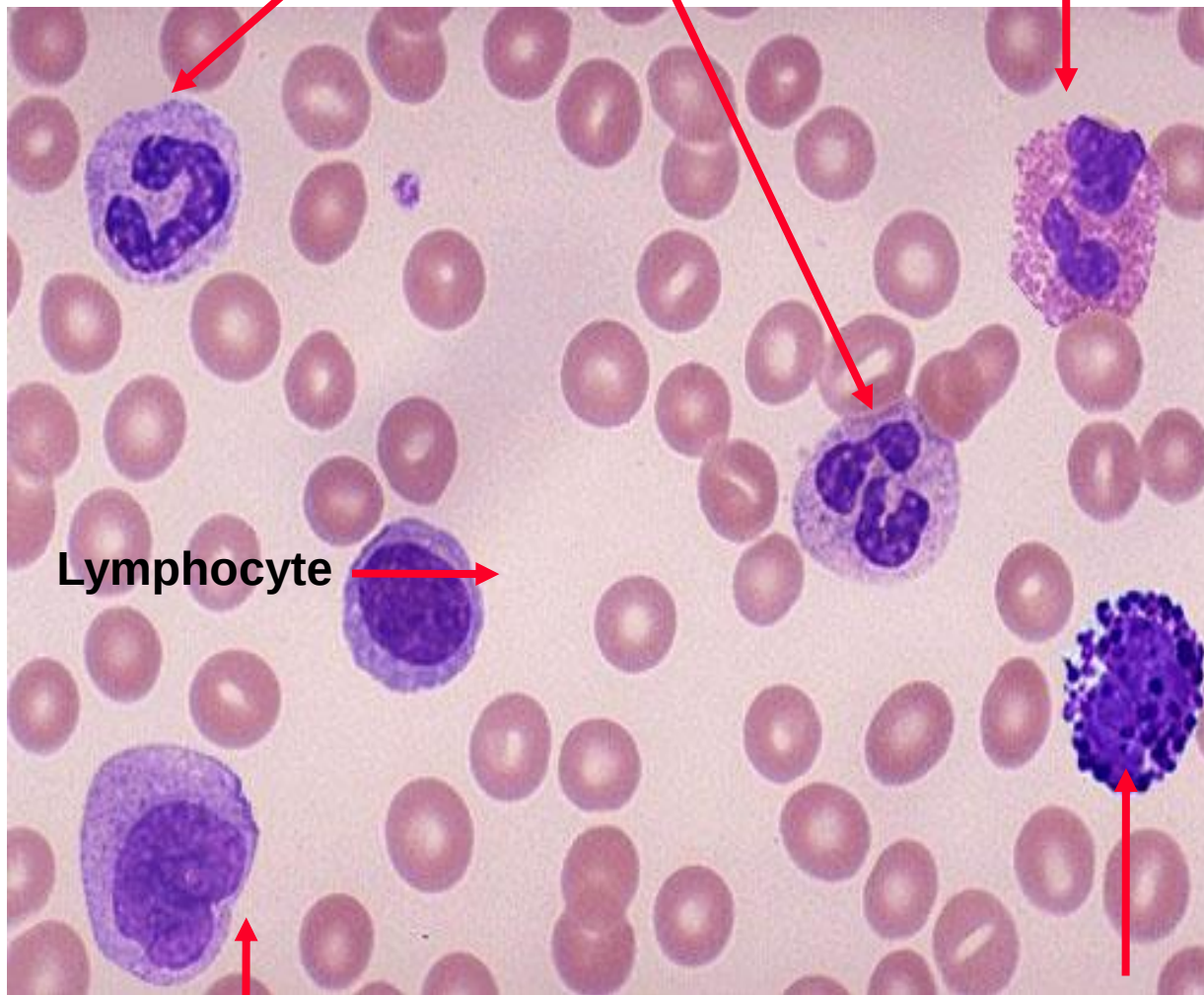
Neutrophils

Eosinophile

Lymphocyte

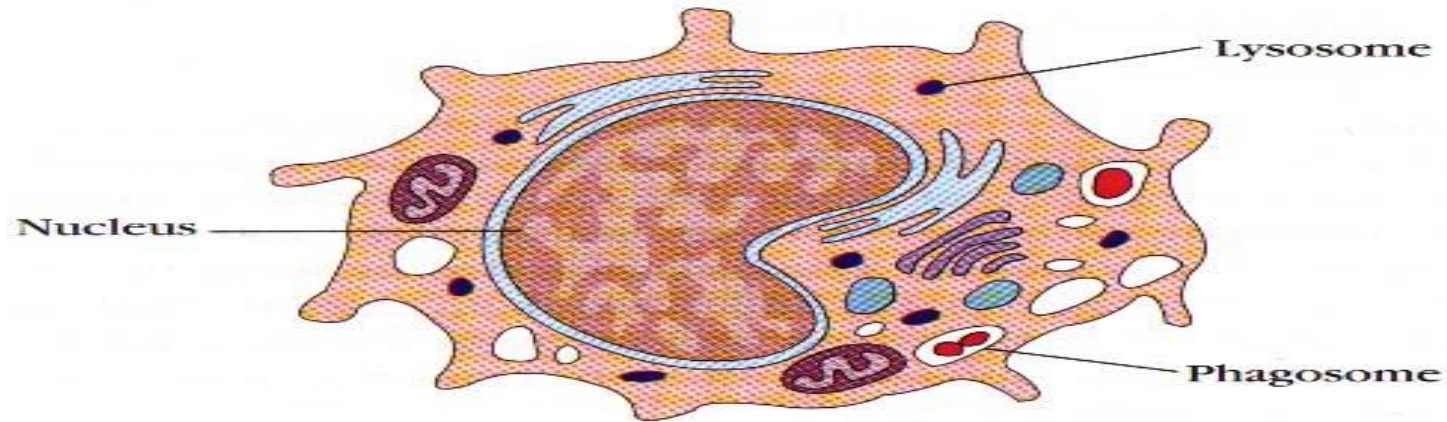
Monocyte (10-20 μm)

Basophile

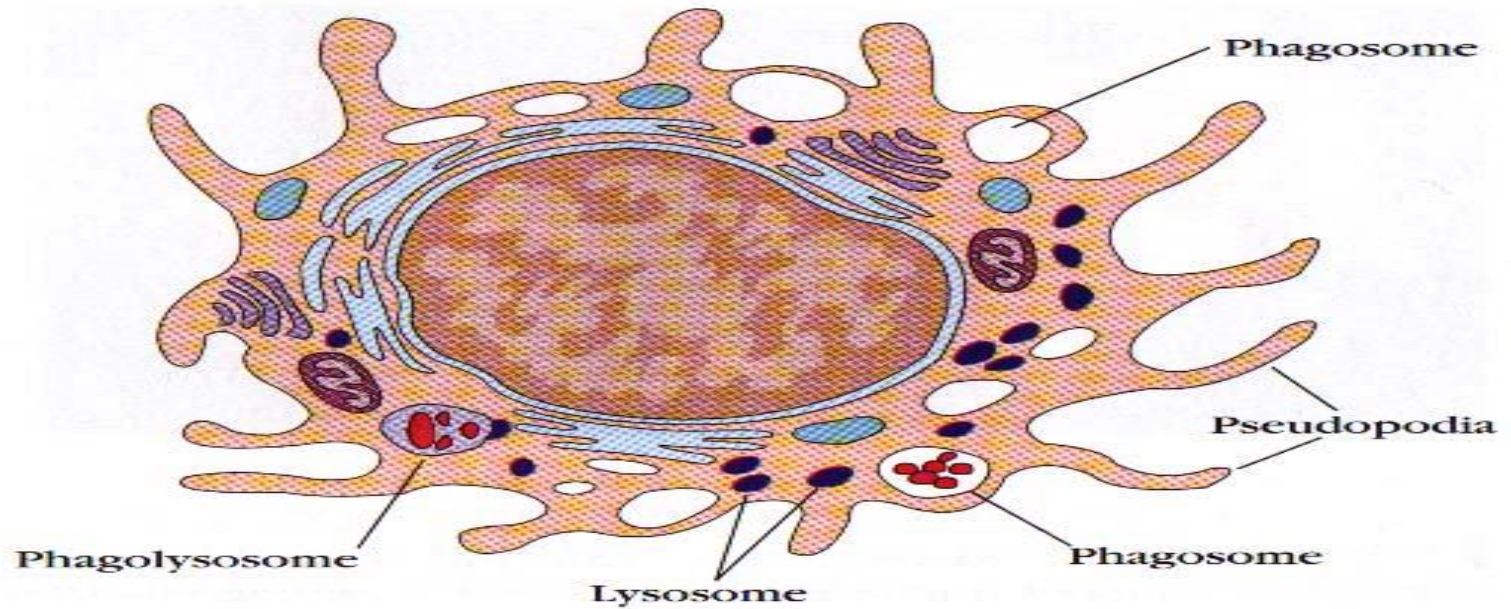


macrophage

(a) Monocyte



(b) Macrophage



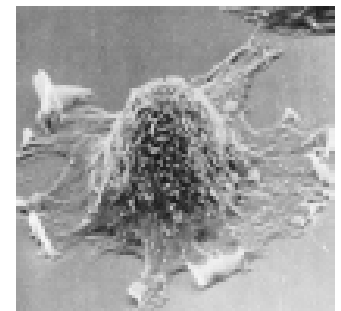
Les monocytes

- Exclusivement sanguins
- 500 à 1000 par mm³ de sang.
- 9 - 15 μ m de diamètre
- Noyau réniforme et homogène
- Circulent dans le sang pendant 8h puis migrent dans les tissus pour se différencier en macrophages



Les macrophages

- Morphologie variée en fonction de leur tissu de résidence
- 20 – 25 μ m de diamètre (parfois jusqu'à 70 μ m)
- Présentent un plus grand nombre d'organites par rapport aux monocytes



LOCALISATION

ORGANES/ TISSUS	Noms
Poumon	Macrophage alvéolaire
Séreuse	Macrophage
Os	Ostéoclastes
Foie	Cellule de küpffer
SNC	Cellule microgliale
REIN	Cellule mésangiale

Marqueurs

- Récepteurs pour les micro-organismes (Toll like receptor)
- CD14 (récepteur pour le LPS).
- Récepteurs pour le Fc des immunoglobulines (RFc-gamma).
- Récepteurs pour les fractions du complément (CR1, CR3).
- Récepteurs pour les cytokines (TNF-R).
- Molécules d'adhésion : LFA-1, ICAM-1.
- Molécules du CMH classe I et II.

MOLECULES PRODUITES

- Enzymes protéolytiques : collagénase, élastase.
- Facteurs chimiotactiques (IL-8).
- Métabolites de l'acide arachidonique.
- Radicaux libres (NO).
- Composants de complément (C1, C2, C3...).
- Facteurs de croissance (M-CSF).
- Cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α).

FONCTIONS

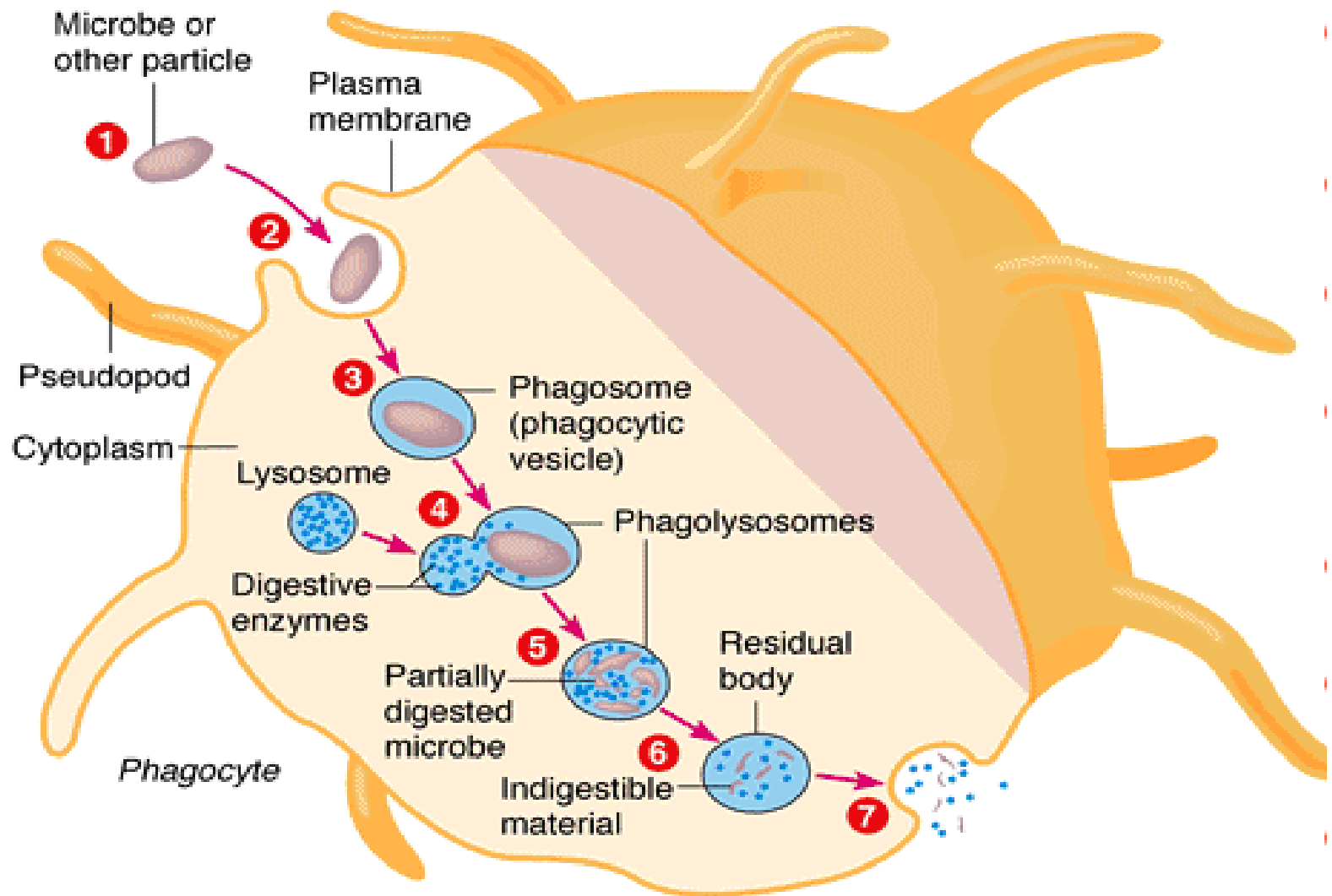
● **PHAGOCYTOSE .**

● **PRESENTATION DE L'ANTIGENE.**

PHAGOCYTOSE

La première fonction décrite des macrophages est leur fonction de phagocytose.

Le macrophage est une cellule multifonctionnelle : élément central dans la défense de l'organisme.



(a) Phases of phagocytosis

Dégradation des éléments ingérés

Elle se fait dans les phagosomes et les phagolysosomes par :

Composés de l'explosion respiratoire

- Intermédiaires réactifs dérivés de l'oxygène
- Intermédiaires réactifs dérivés de l'azote

Les facteurs indépendant de l'oxygène

- Enzymes hydrolytiques
- Molécules altérant les structures microbiennes

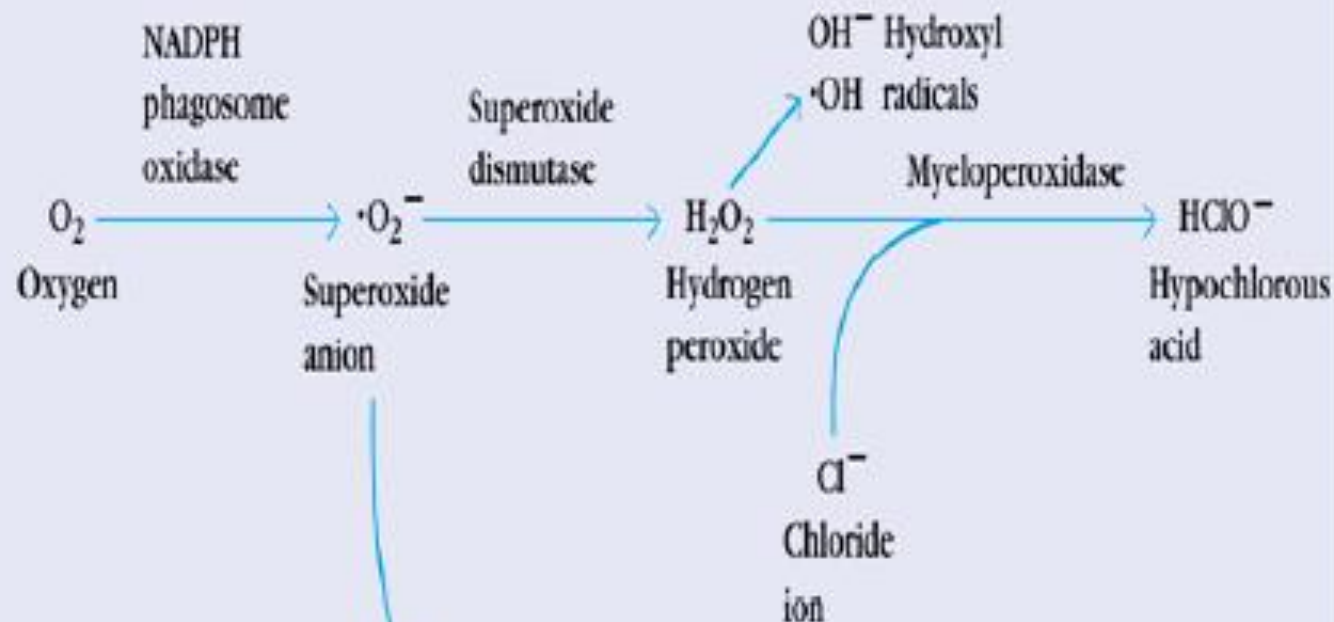
Activités anti-microbiennes et cytotoxiques (1)

Microbicidie dépendante d'oxygène	Microbicidie indépendante d'oxygène
Produits intermédiaires dérivés d'O₂ : • O₂⁻ (anion superoxyde) • OH (radicaux hydroxyde) • H₂O₂ (peroxyde d'O₂⁻) • ClO⁻ (anion hypochlorite) Produits intermédiaires dérivés d'azote : ▪ NO (oxyde nitrique) ▪ NO₂ (dioxyde d'azote)	❑ Défensines (peptides cytotoxiques) ❑ enzymes hydrolytiques ❑ Lysozyme ❑ TNF

L'explosion respiratoire

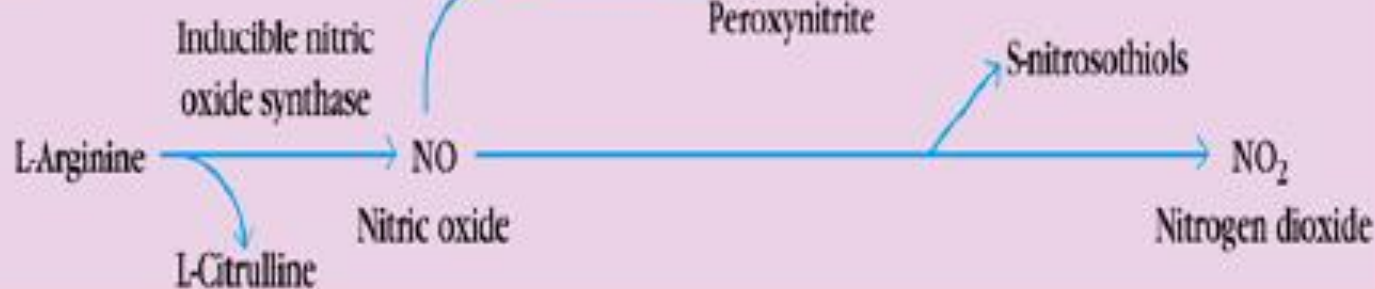
Reactive oxygen species (ROS)

$\cdot\text{O}_2^-$ (superoxide anion)
 $\text{OH}\cdot$ (hydroxyl radical)
 H_2O_2 (hydrogen peroxide)
 HClO (hypochlorous acid)

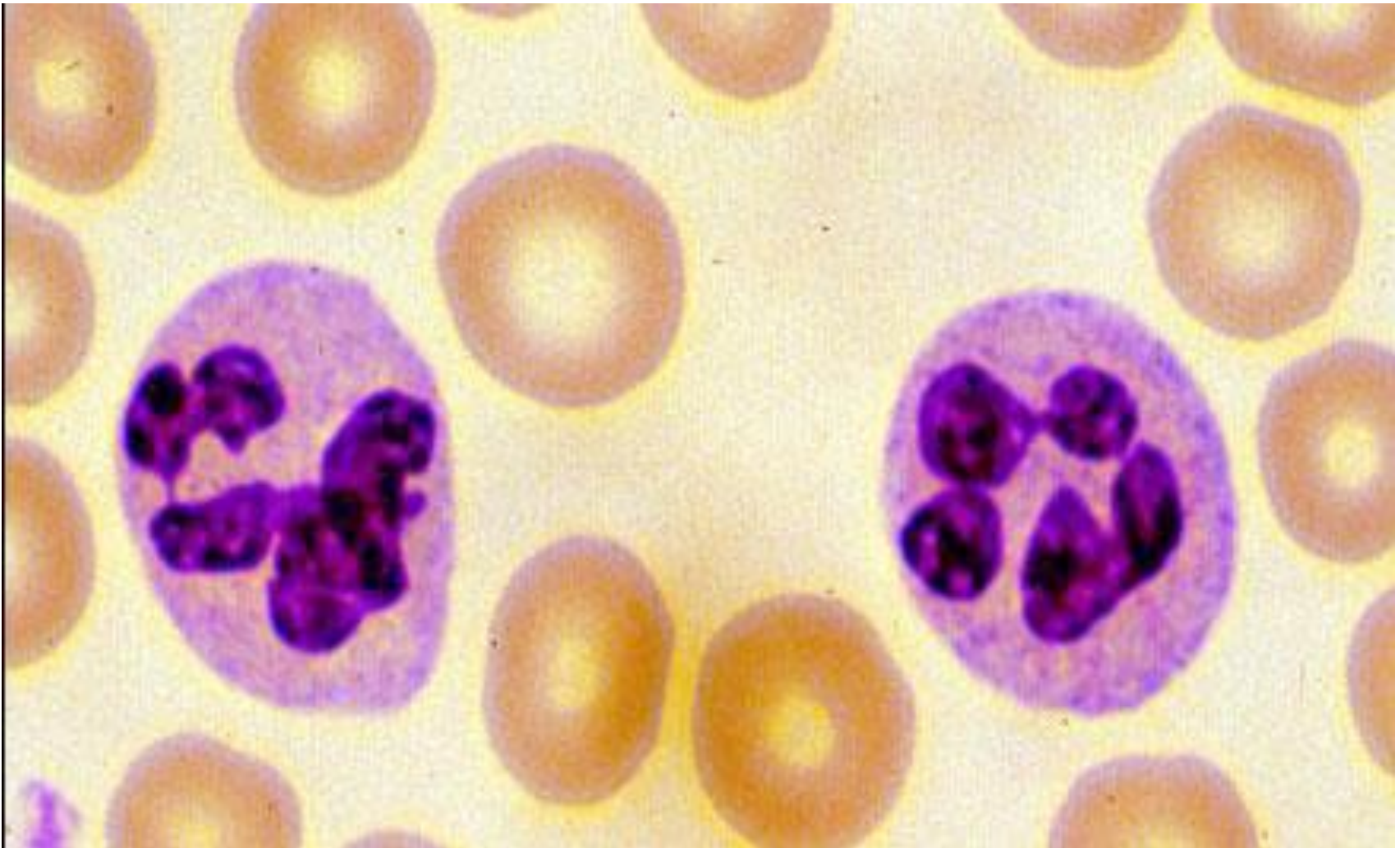


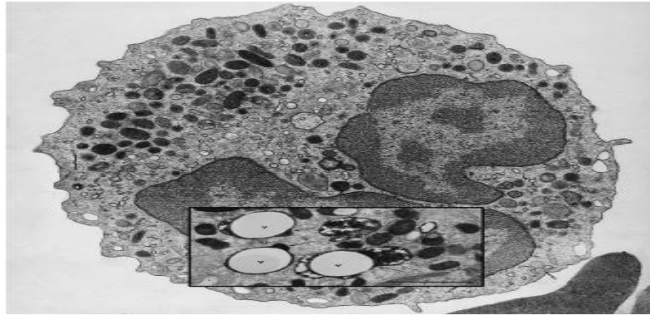
Reactive nitrogen species (RNS)

NO (nitric oxide)
 NO_2 (nitrogen dioxide)
 ONOO^- (peroxynitrite)

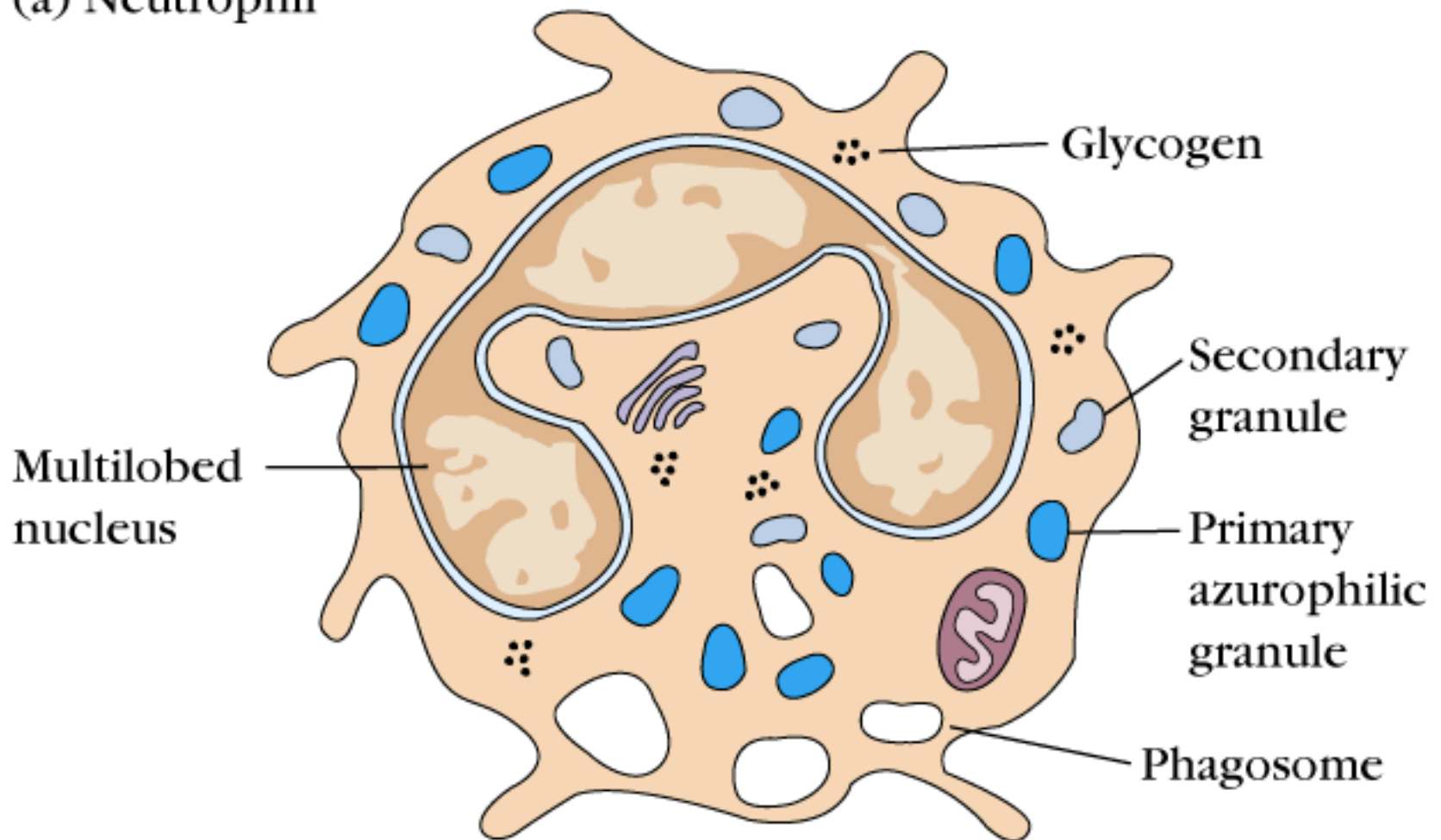


LE POLYNUCLEAIRE NEUTROPHILE





(a) Neutrophil



Le polynucléaire neutrophile est caractérisée par la présence de granules dont l'apparition est hiérarchisée durant la granulopoïèse .

**Les granulations
Azurophiles (primaires) :
Promyélocyte**

1

**Les granulations
spécifiques (secondaires) :
Myélocyte**

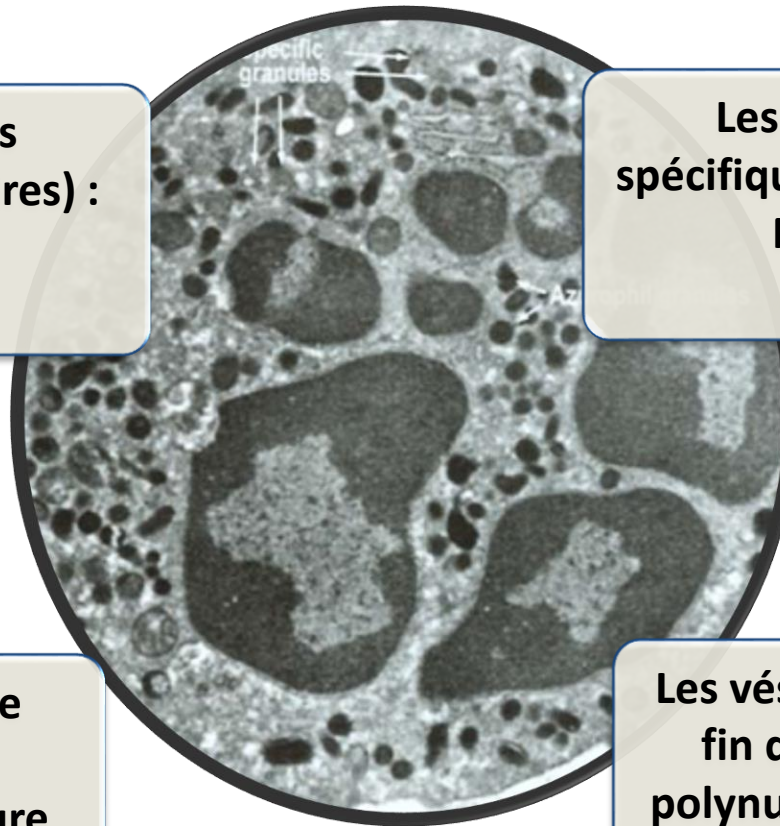
2

**Les granulations type
Gélatinase :
polynucléaire immature**

3

**Les vésicules sécrétoires :
fin de maturation du
polynucléaire neutrophile**

4



LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Granules

Granulations Azurophiles (primaires) :

- Myéloperoxydase
- Protéinase 3
- Elastase
- Défensines

Granulations spécifiques (secondaires) :

- Protéinase 3
- Lactoferrine
- Lysosyme
- Collagénases
- Leucolysines



Granulations tertiaires:

- Gélatinase
- Protéinase 3
- Acétyl transférase
- Lysosyme

Vésicules sécrétoires :

- B2-intégrine.
- RFCyIII.
- CD14
- fMLP-, CR1 membranaire

Caractéristiques morphologiques du polynucléaire neutrophile

-Décrit en 1900 Paul Ehrlich appelé **Polynucléaire** : existence de plusieurs noyaux.
Neutrophile : caractéristiques tinctoriales de ses granules.

-Morphologiquement:

Les polynucléaires neutrophiles sont de taille moyenne (10 à 14 μ).

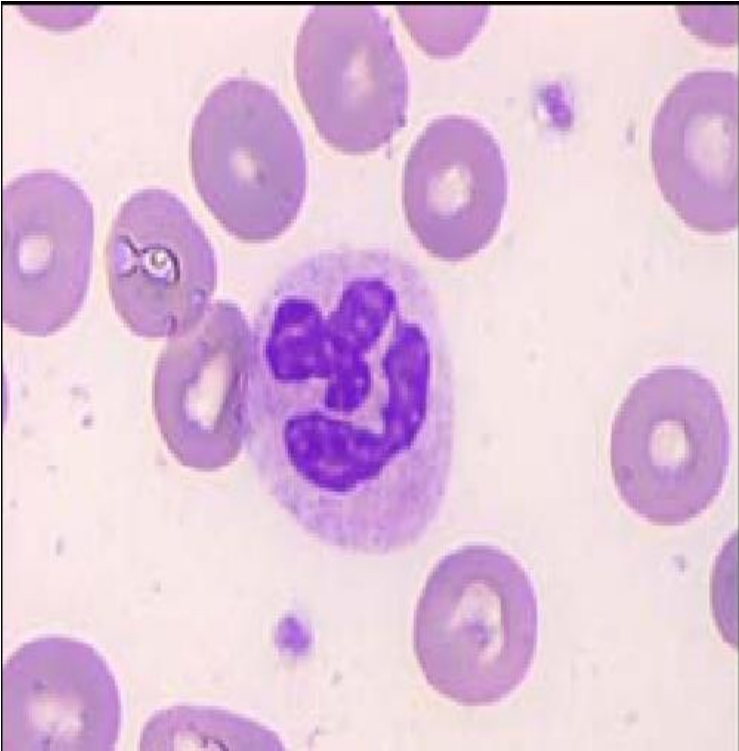
Noyau composé de 2 à 5 lobes, à la chromatine dense.

Le cytoplasme abondant et contenant de fines granulations.

-les leucocytes sanguins les plus nombreux 50 à 75%.

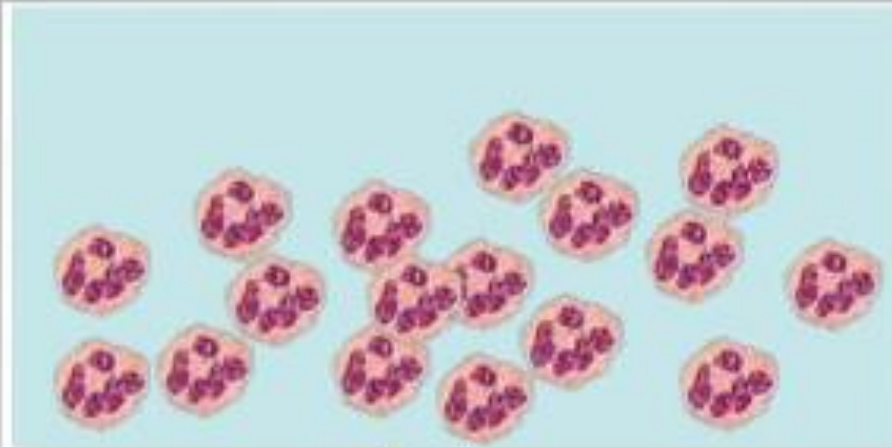
-Un taux moyen chez l'adulte de 2000 à 7500 PNN/mm³ de sang.

Neutropénie < 2000 - 7500 < Polynucléose.



Répartition des PNN

Moelle

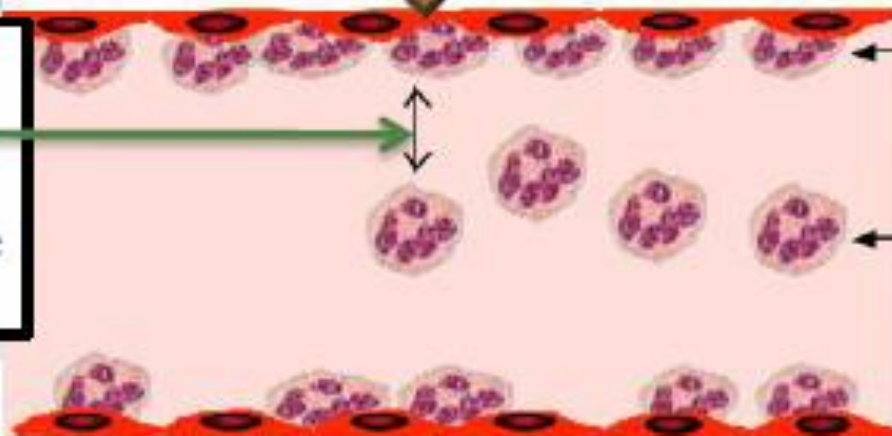


Secteur de réserve

Toxines bactériennes



Sang



**Secteur marginal
55%**

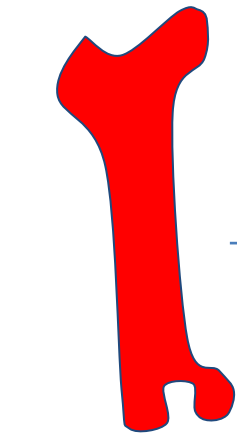
**Secteur circulant
45%**

adrenaline
stress
corticoïdes
exercice physique
digestion



Devenir du polynucléaire neutrophile:

Absence de stimulus
inflammatoire



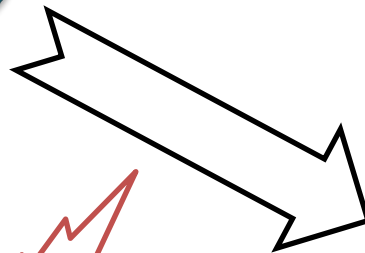
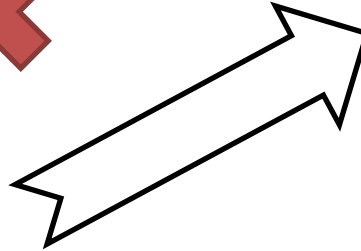
Moelle
osseuse



PNN



Stimulus
inflammatoire



Apoptose (6-8h)



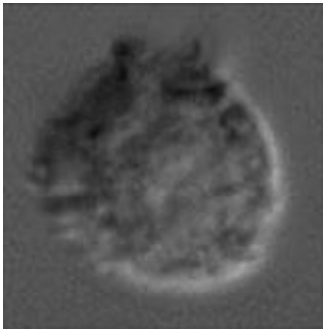
Chimiotactisme
Migration
Bactéricidie
(24 – 48h)



Caractéristiques phénotypiques des PNN

Antigènes pan leucocytaire	CD43/CD44/CD45/CD58
Antigènes pan myéloïde	CD13/CD65
Récepteurs de reconnaissance	TLR1/TLR2/TLR4/TLR6++ TLR5/TLR7/TLR9/TLR10+ TLR3-
Récepteurs de la phagocytose	Récepteur FC des Ig CD16/CD32/CD89 RMMF (R - mannanes mannosyl-fucosyl)
Récepteurs du complément	CR1 (CD35), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18) MCP (CD46), DAF (CD55), Protectine (CD59)
Récepteurs du chimiotactisme	C5a-R LTB4-R PAF-R FMLP-R CXCR1/CXCR2

Chimiotactisme du polynucléaire neutrophile



PNN au repos

Facteurs chimioattractants:
Formyl methionyl leucyl
phenylalanine (fMLP)
C5a
Chimiokines: IL-8.

Augmentation du Ca intracellulaire

Polarisation d'actine

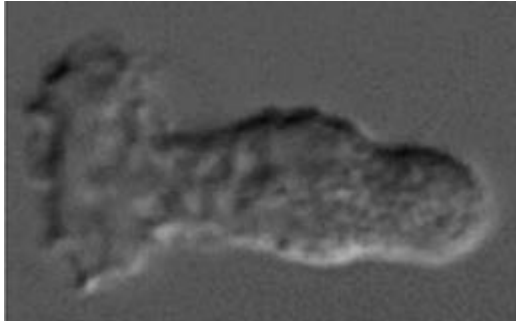
Expression ezrine, radixine, moésine



Génération des forces motrices de la
chemotaxie

Activation des récepteurs couplé protéine G

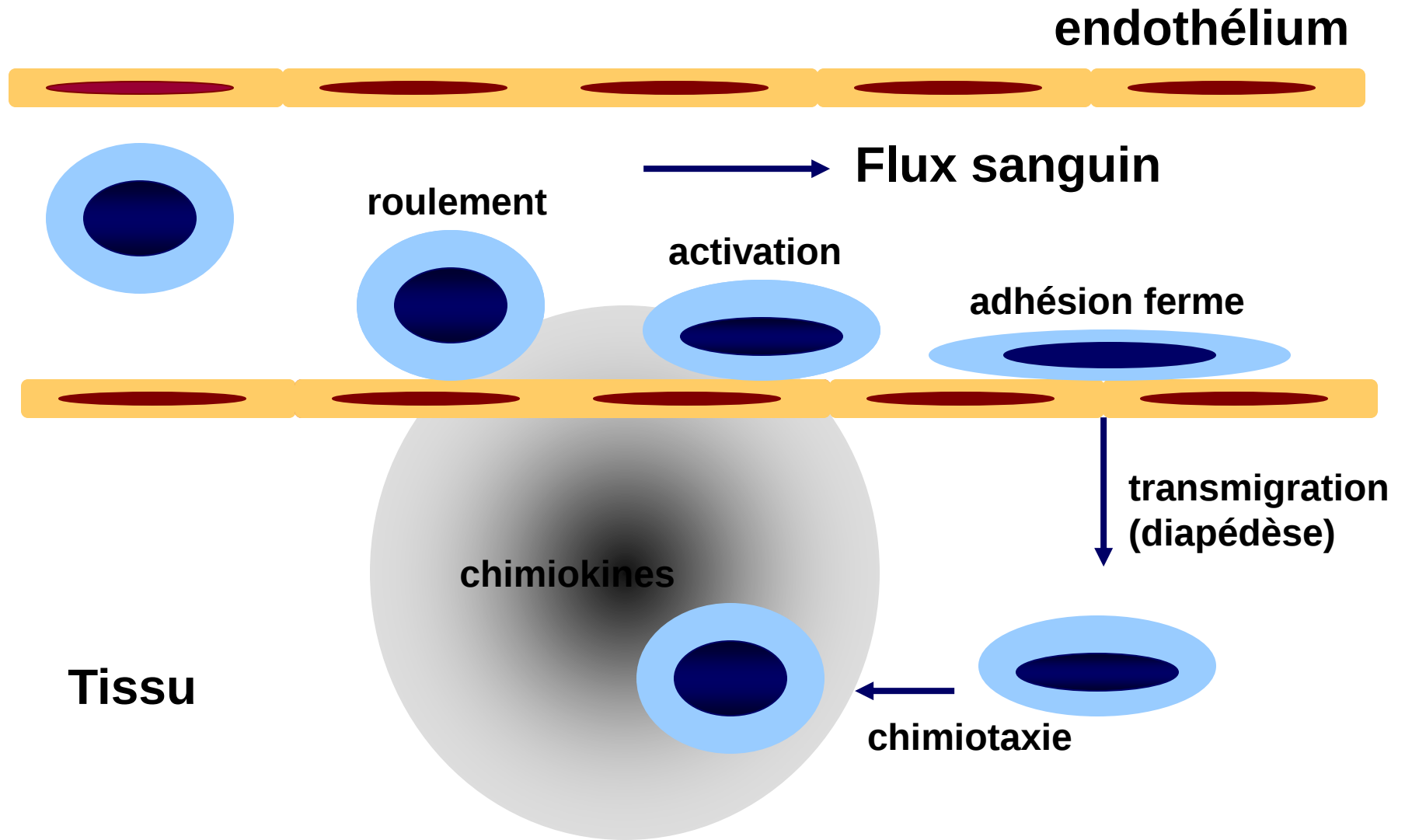
Chimiotactisme du polynucléaire neutrophile



L'avant de la cellule émet de fins lamellipodes
et un uropode contractile se forme à l'arrière de la cellule.

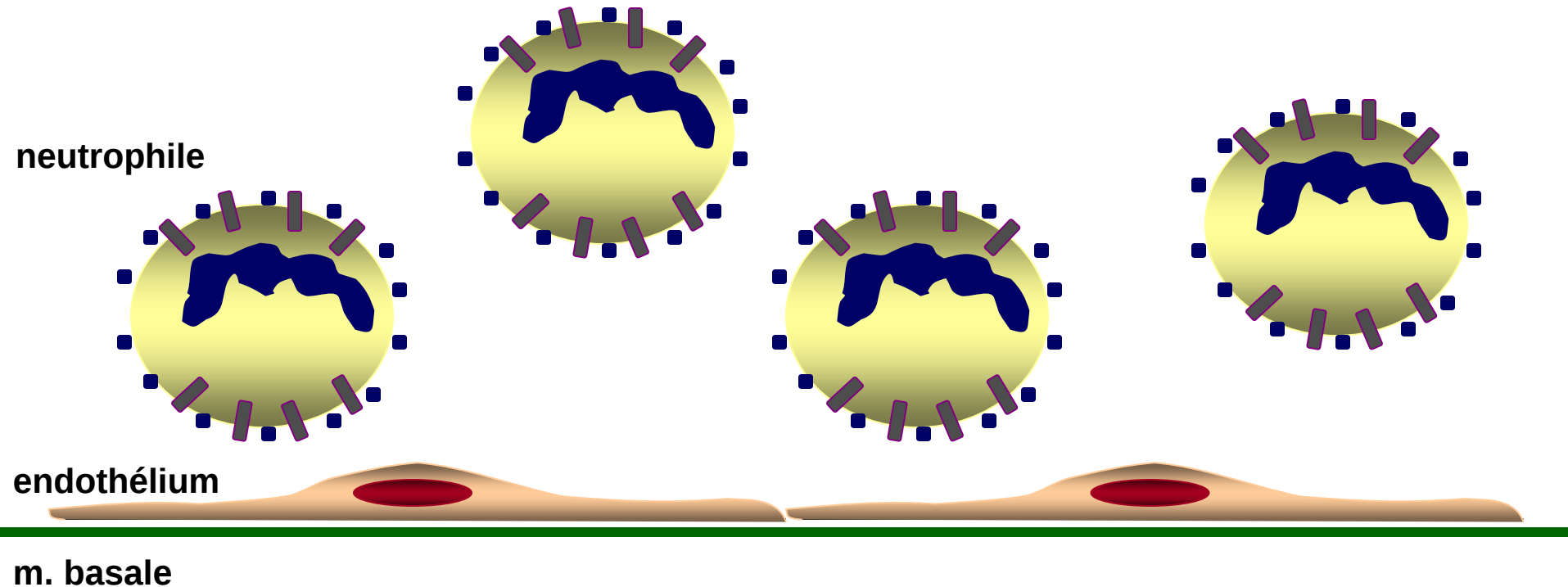
Déplacement vers le foyer inflammatoire
selon le gradient de concentration des
substances chimioattractantes.

Migration du polynucléaire neutrophile



Migration du polynucléaire neutrophile

Processus de recrutement des leukocytes aux sites
des lésions tissulaires

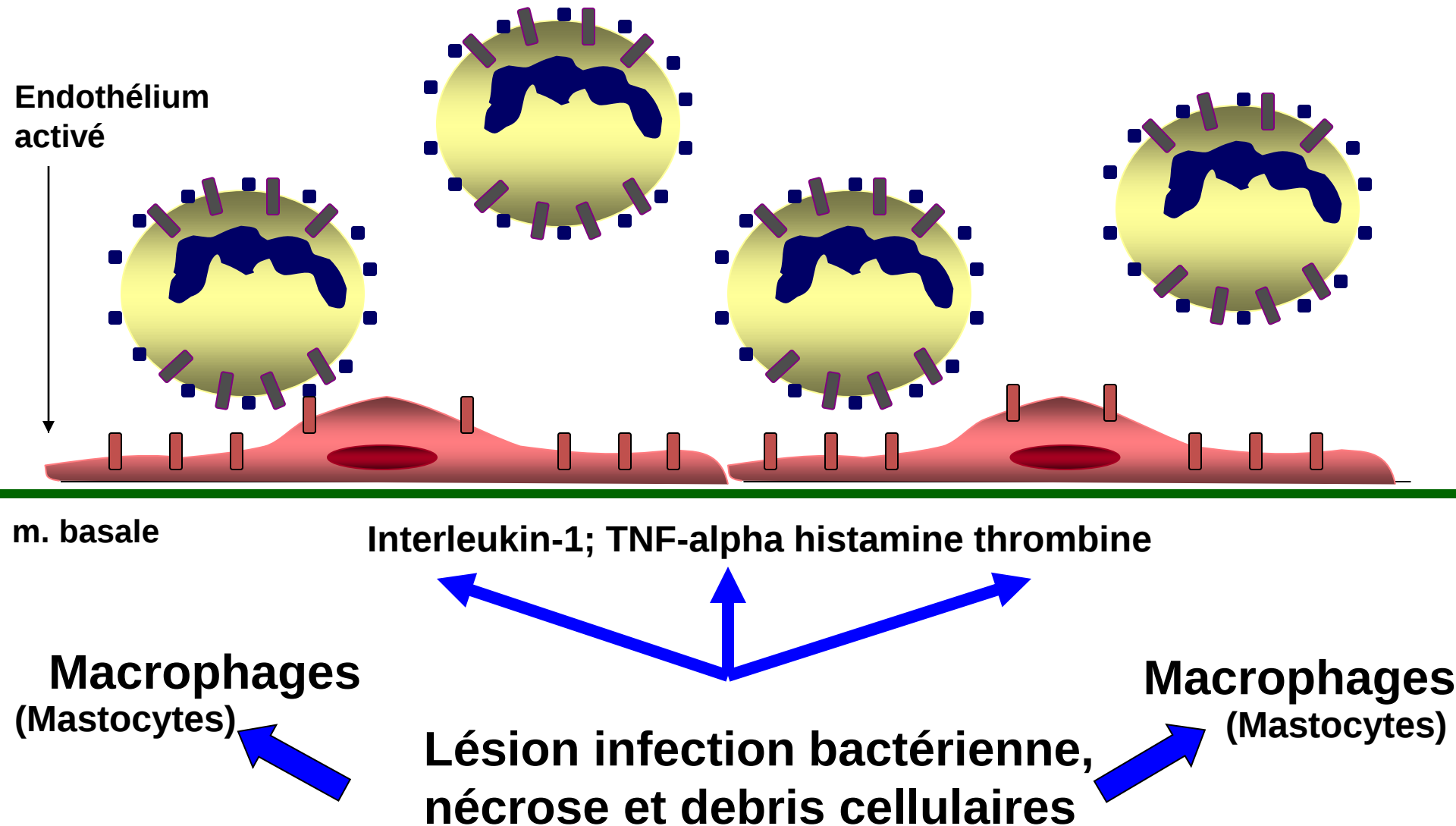


■ LFA-1 en conformation
de basse affinité

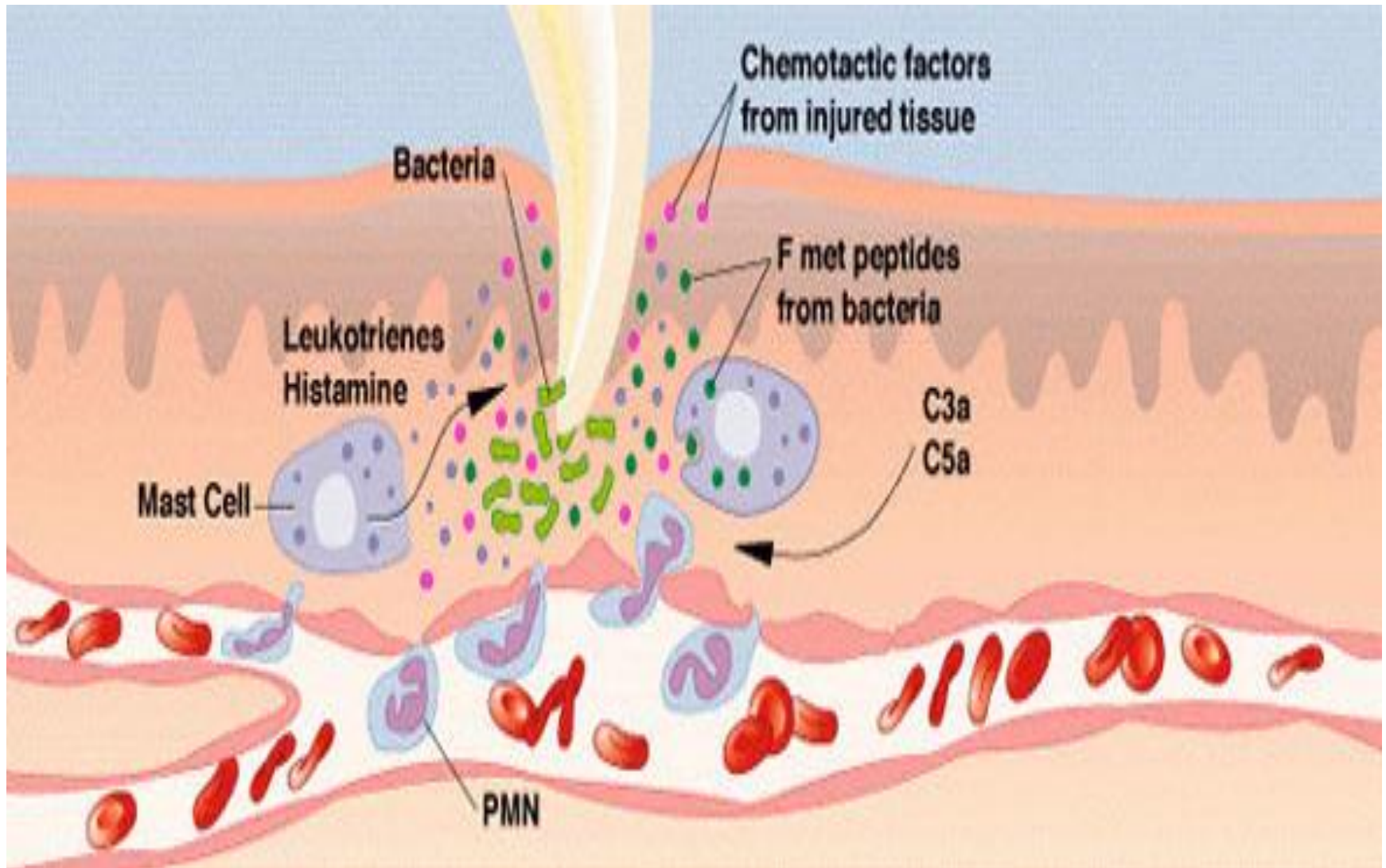
Etat de repos

Migration du polynucléaire neutrophile

Processus de recrutement des leukocytes aux sites des lésions tissulaires



MIGRATION DES PN



La fonction phagocytaire du Polynucléaire Neutrophile

I - Reconnaissance et adhésion:

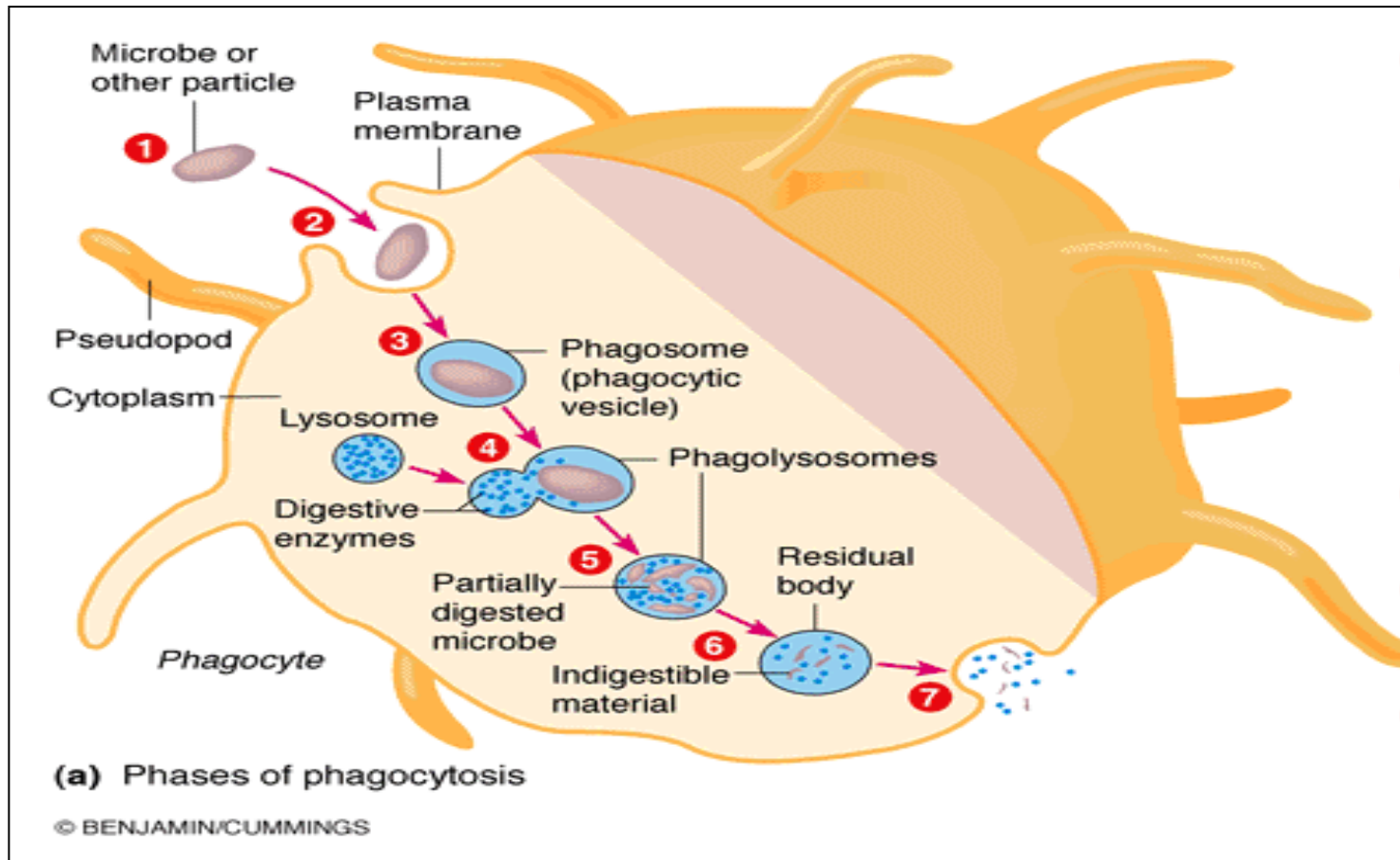


Reconnaissance dépendante des opsonines :
CD16,CD32
CR1,CR3 CR4

Reconnaissance indépendante des opsonines :
récepteurs des mannanes mannosyl-fucosyl (MFR)
récepteurs des glycanes LPS CD14
TLR2/TLR1/TLR4/TLR5

la fonction phagocytaire du Polynucléaire Neutrophile

II - Phagocytose:



Dégranulation du Polynucléaire Neutrophile

azurophiles	neutrophiles	gélatinase	Vésicules sécrétoires
<i>membrane</i>	<i>membrane</i>	<i>membrane</i>	<i>membrane</i>
CD63, CD68	CR3, CD15, CD66, CD67	CR3	CR1, CD14, CD16
	Cytb558	Cytb558	Cytb558
	fMLP-R	fMLP-R	fMLP-R
	Rap1, Rap2		
<i>matrice</i>	<i>matrice</i>	<i>matrice</i>	<i>matrice</i>
Azurocidine	β 2-microglobuline	β 2-microglobuline	tétranectione
Protéinase 3	Collagénase		
Cathepsine G	gélatinase	gélatinase	
Elastase	Héparanase		
BPI	lactoferrine		
lysosyme	lysosyme	lysosyme	
Myéloperoxydase			
Défensines			
α -mannosidase			
Glycérophosphatase acide	Plasminogène activateur		
β -glucuronidase			
β -glycérophosphatase			
Sialidase	Sialidase		
N-acétyl- β glucosamidase	Vitamine B12-binding protein		
α 1-anti-trypsine			