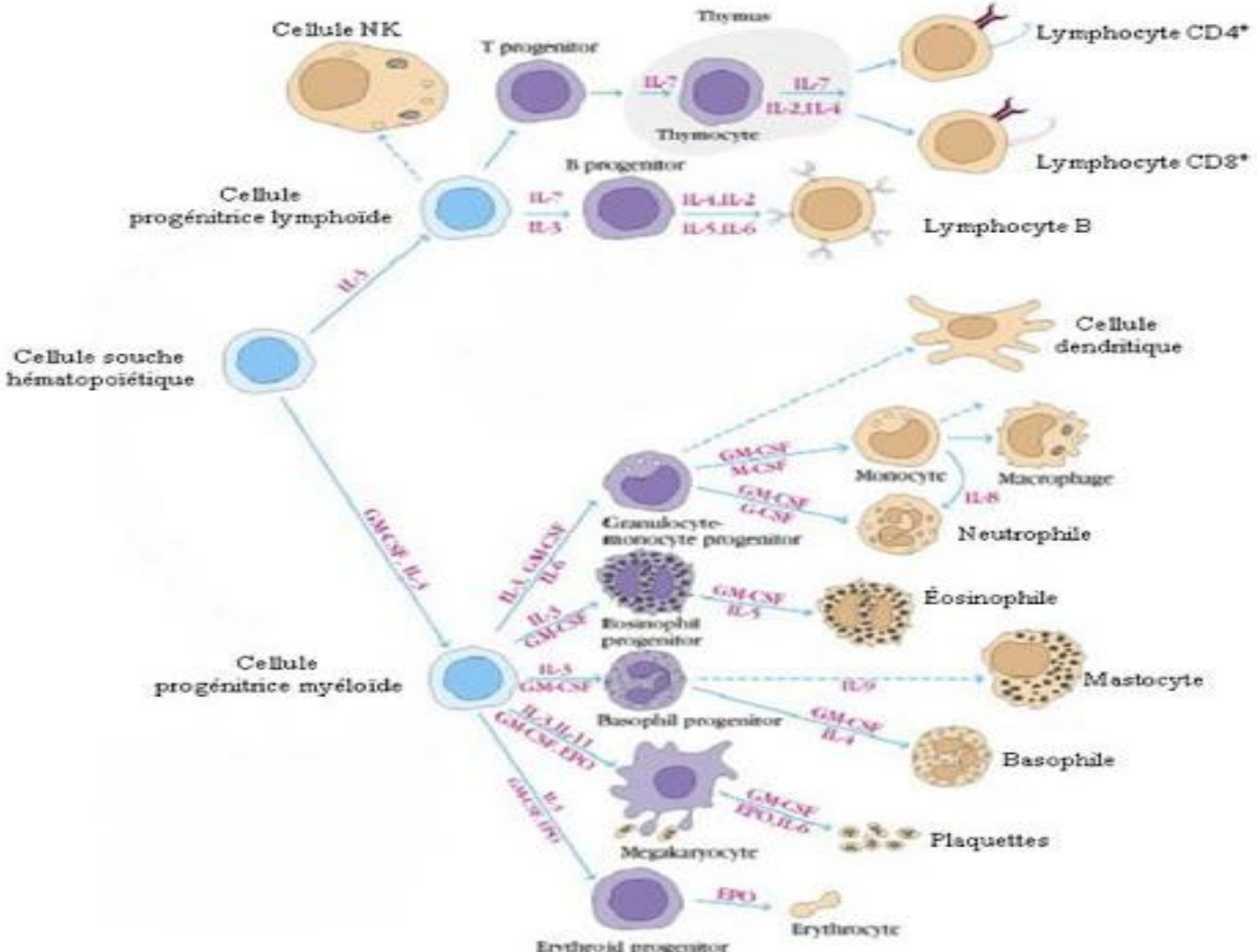


Module: Immunologie

Les Cellules Immunitaires : Caractéristiques Morphologiques et Fonctions

Enseignante : MOULAOUI KENZA

**L2 Sciences Biologiques
Année universitaire 2020-2021**



Le système immunitaire a la particularité anatomique d'être un organe constitué à la fois de tissus dispersés dans l'organisme et de cellules individuelles circulantes, migratoires et ubiquitaires dans l'ensemble de l'organisme. Les tissus immunitaires assurent la production et le renouvellement des cellules (moelle osseuse) et leur instruction aux fonctions particulières.

I. Les cellules myéloïdes circulantes

Les cellules myéloïdes mises en jeu au cours de ces réponses immunes sont des cellules telles que :

Les granulocytes, Les monocytes, Les cellules dendritiques et Les macrophages qui font partie de l'immunité innée.

MONOCYTE

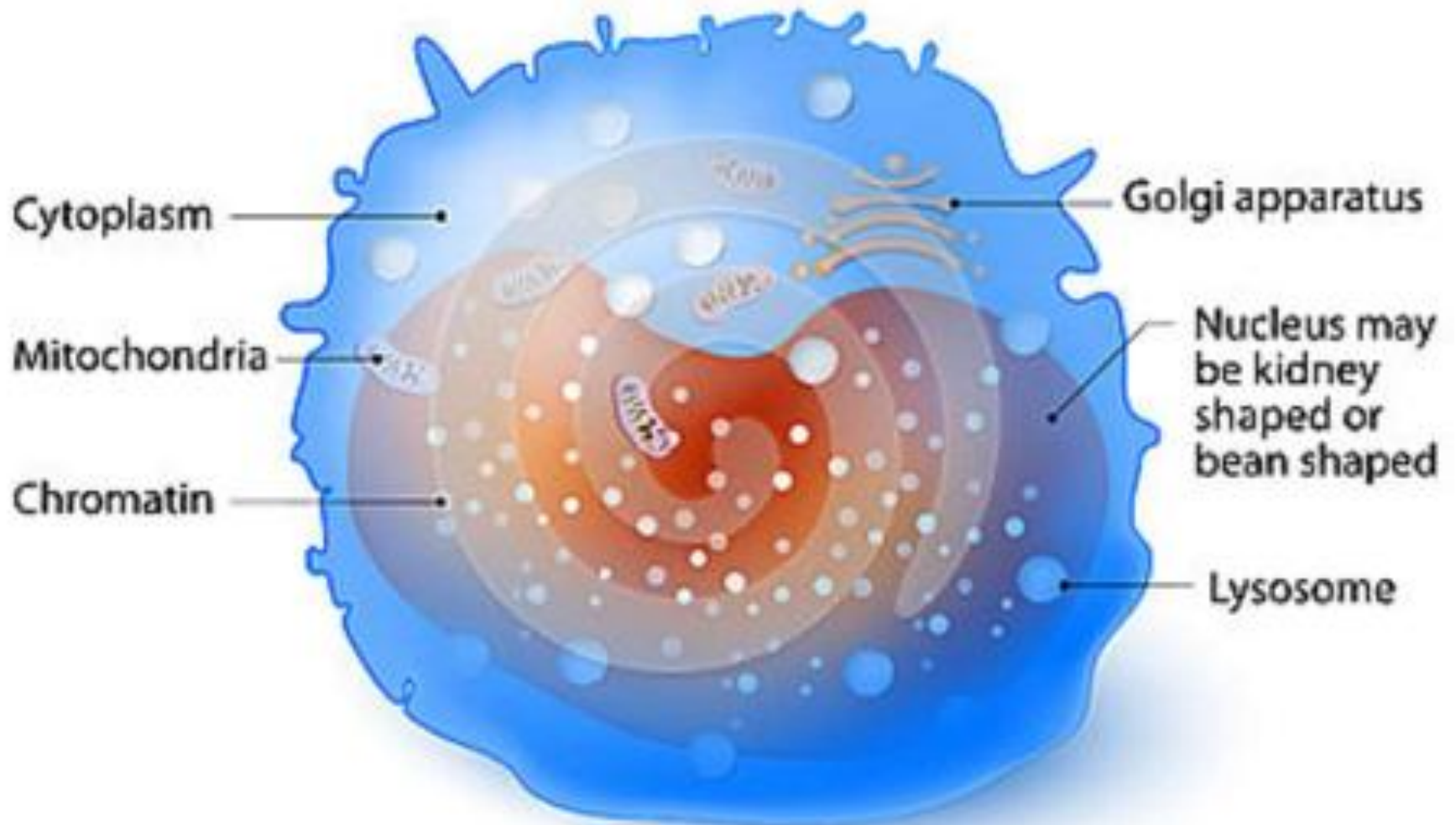


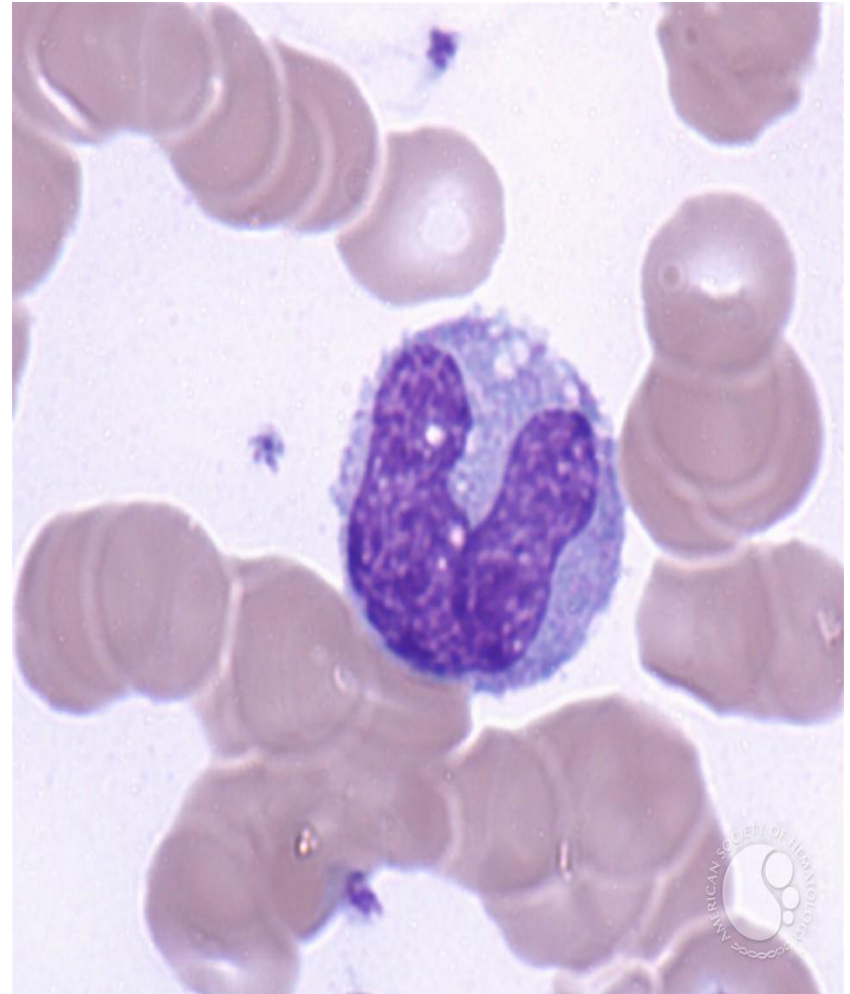
Figure 1: Monocyte engager dans la phagocytose

I.1. Les monocytes

Les monocytes sont des leucocytes mononucléés circulant dans le sang et capables de migrer vers les tissus pour s'y différencier en cellules **dendritiques** et en **macrophages**.

Chez l'homme, les monocytes représentent environ 5 à 10 % des leucocytes du sang circulant; leur durée de vie dans la circulation est de 2 à 3 jours.

Le monocyte est capable **d'éliminer des bactéries** par **phagocytose** grâce à des granulations lysosomales dont le contenu diffère peu de celui des polynucléaires neutrophiles.



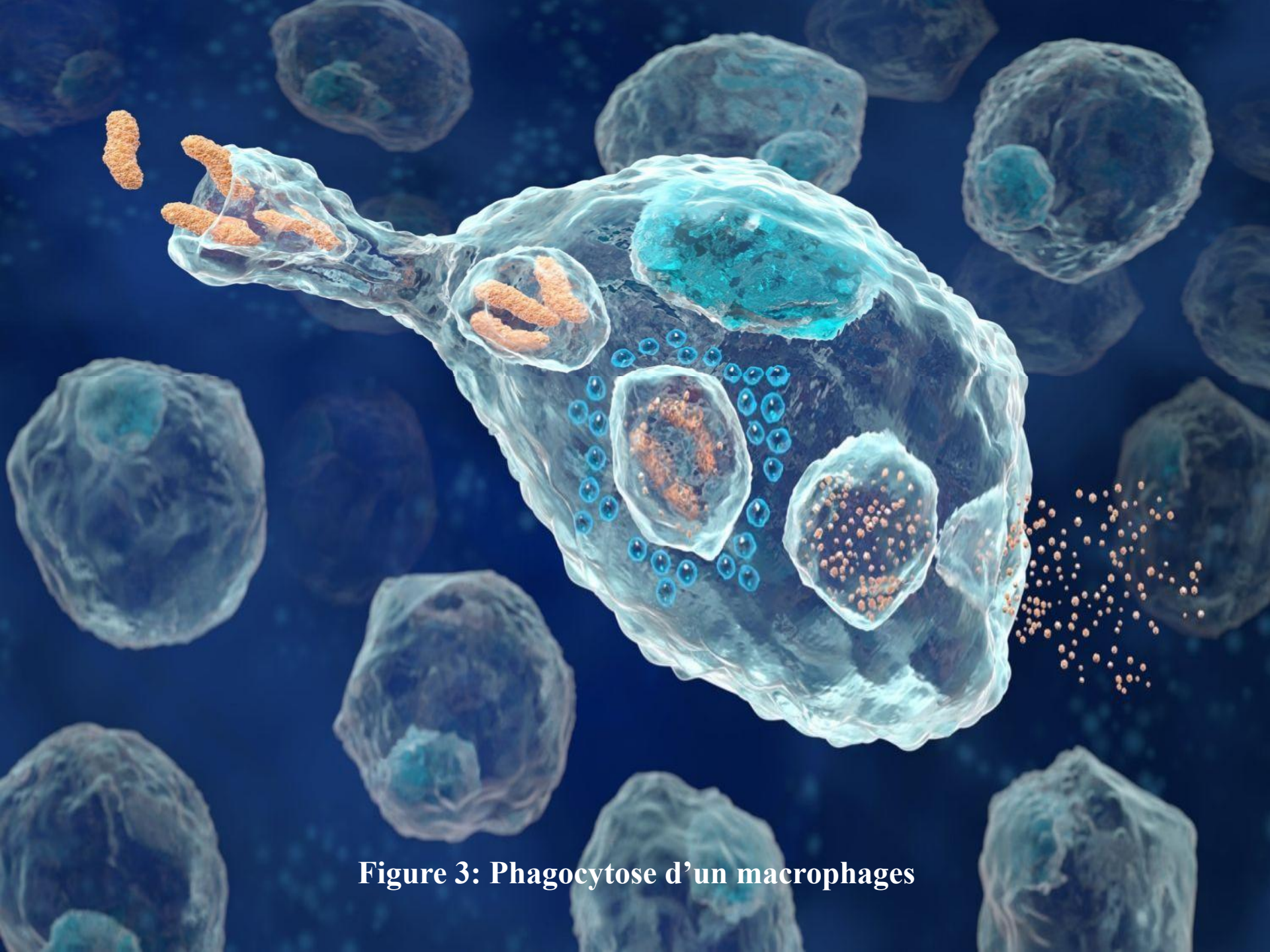


Figure 3: Phagocytose d'un macrophages

I.1.1. Les macrophages

Les macrophages sont la forme mature des monocytes, ils sont considérés comme les acteurs majeurs de l'immunité innée.

Ils se différencient des monocytes par leur morphologie adaptée à leurs diverses fonctions.

Disséminés dans l'ensemble de l'organisme, les macrophages sont de plus grande taille (entre 25 et 50 μm) et sont dotés d'un système vacuolaire considérablement plus développé.

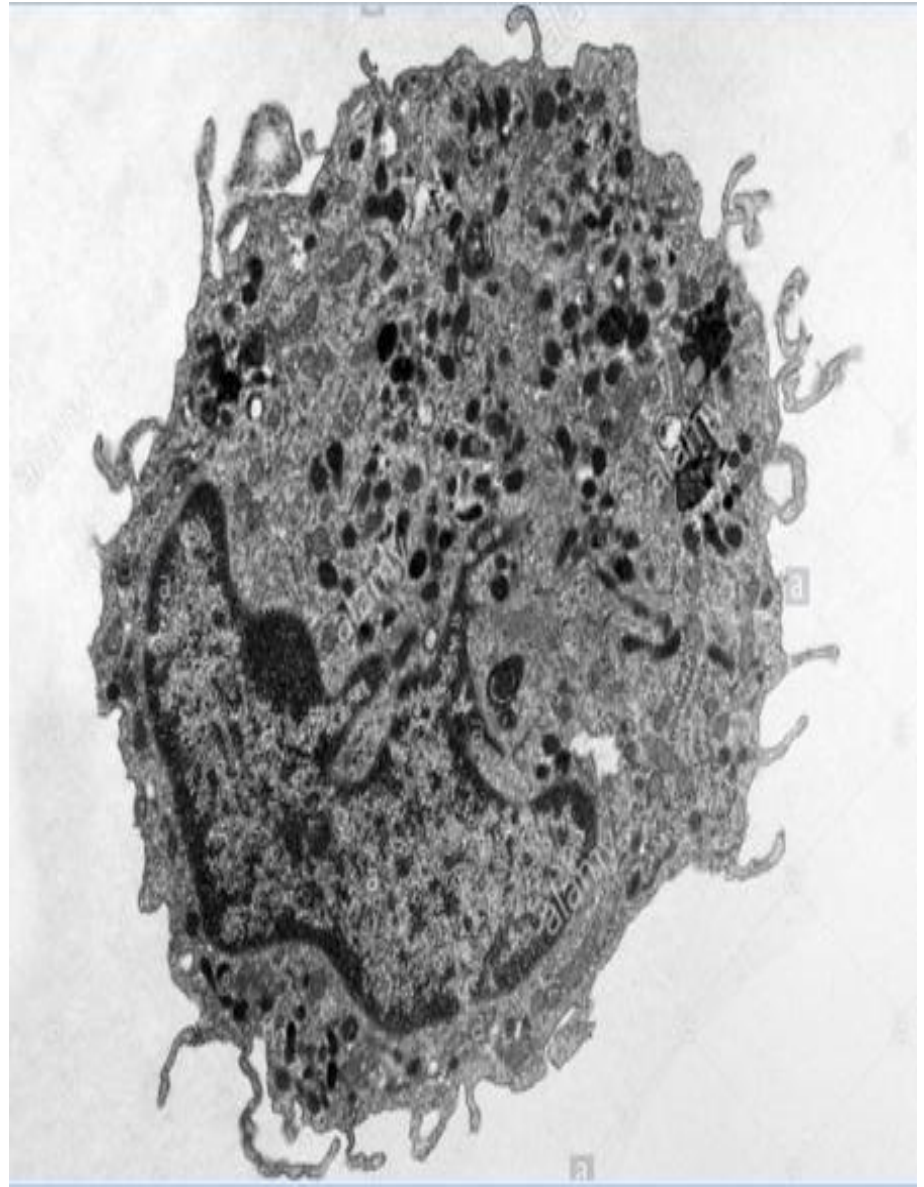


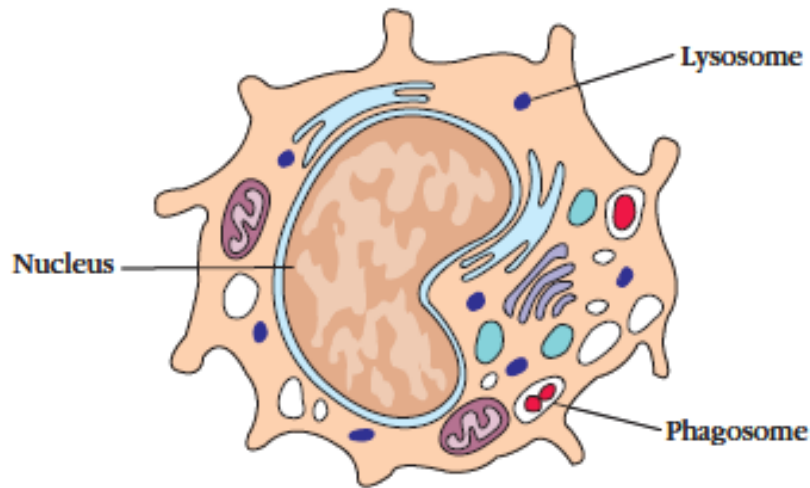
Figure 4: Microphotographies électronique d'un macrophage

Les macrophages sont des cellules à durée de vie relativement longue et remplissent plusieurs fonctions différentes tout au long de la réponse immunitaire.

□ L'une consiste à **engloutir et à tuer les micro-organismes envahisseurs**. Dans ce rôle **phagocytaire** liée à la fonction **de présentation des antigènes**, ils sont une première défense importante dans l'immunité innée.

□ Un autre rôle crucial des macrophages est d'orchestrer les réponses immunitaires: ils contribuent à **induire une inflammation** qui est une condition préalable à une réponse immunitaire réussie, et ils **sécrètent des médiateurs de signalisation** qui activent d'autres cellules du système immunitaire et les recrutent pour une réponse immunitaire.

(a) Monocyte



(b) Macrophage

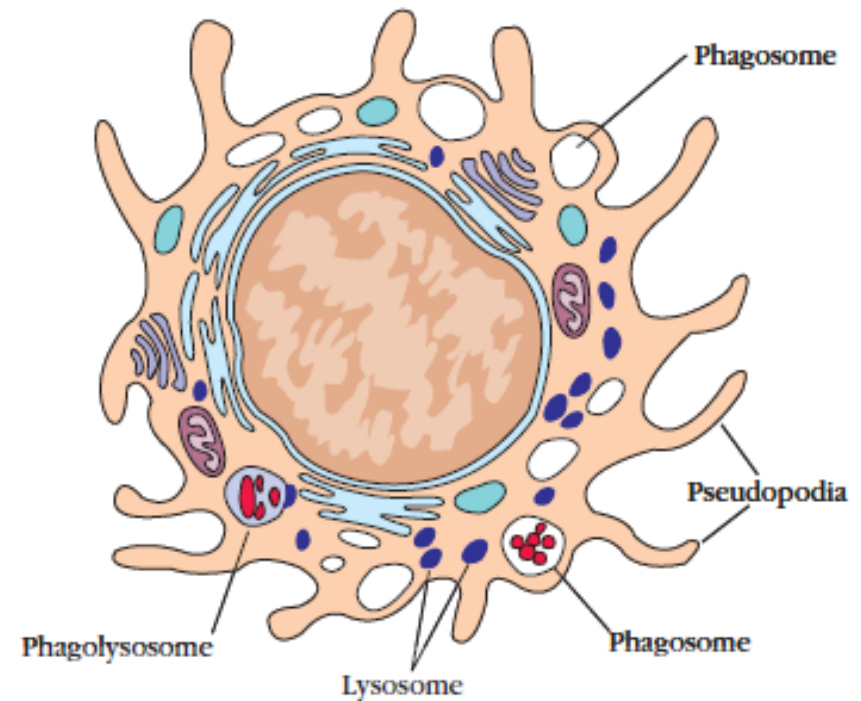


Figure 5 : Morphologie typique d'un monocyte et d'un macrophage. Les macrophages sont cinq à dix fois plus gros que les monocytes et contiennent plus d'organites, en particulier des lysosomes.



Figure 6: Microphotographie électronique d'une Cellule Dendritique

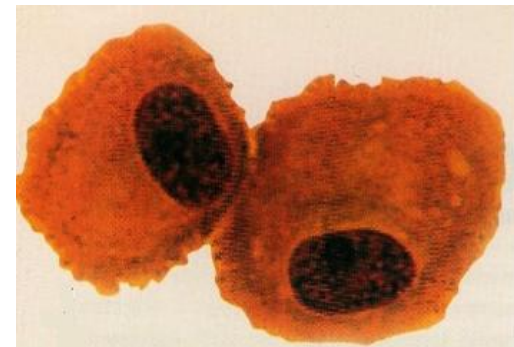
I.1.2. Les cellules Dendritiques

Les cellules Dendritiques forment la troisième classe de cellule phagocytaire du système immunitaire. Elles ont une forme d'étoile (longs doigts). Les cellules dendritiques immatures migrent dans le sang à partir de la moelle osseuse pour entrer dans les tissus. Elles sont présentes dans les tissus lymphoïdes et non lymphoïdes ainsi que dans la circulation sanguine et lymphatique.

Les Cellules Dendritiques absorbent les particules par phagocytose.



Cellule Dendritique Mature

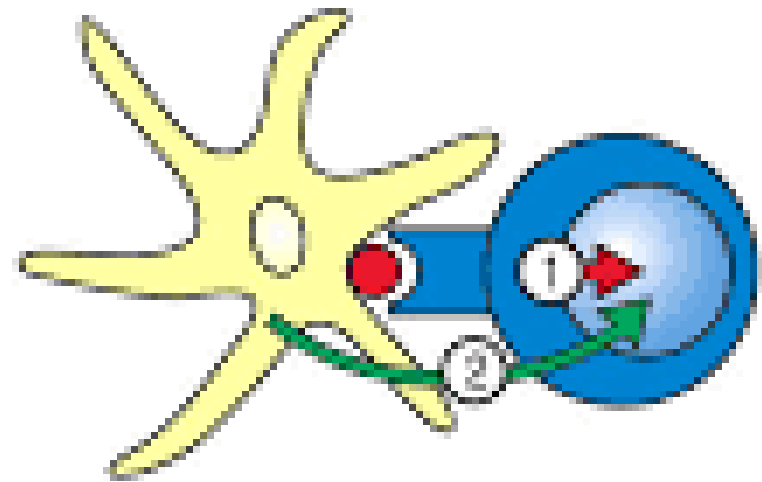


Cellule Dendritique Immature

Les cellules dendritiques matures activent les lymphocytes T en affichant des antigènes dérivés du pathogène à leur surface d'une manière qui active le récepteur d'antigène des lymphocytes T. Ils fournissent également d'autres signaux qui sont nécessaires pour activer les lymphocytes T.

« **En tant que telles, les cellules dendritiques forment un lien crucial entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.** »

Antigen:receptor binding and co-stimulation of T cell by dendritic cell



dendritic cell

T lymphocyte

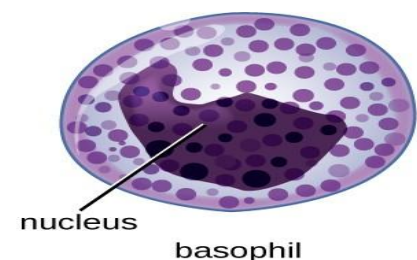
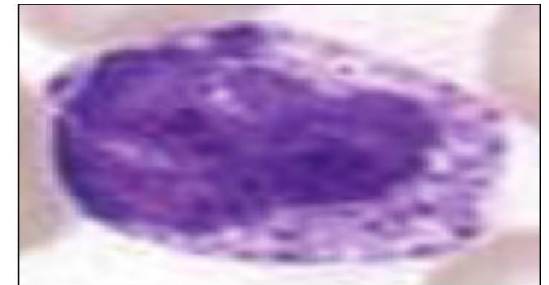
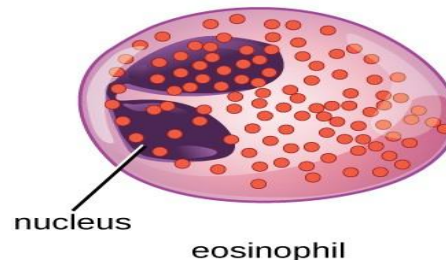
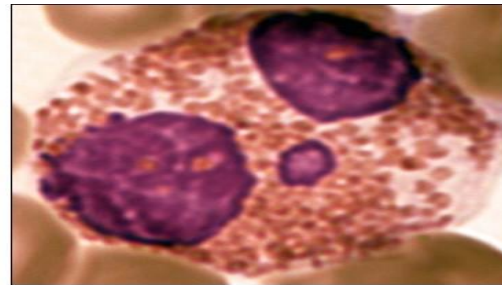
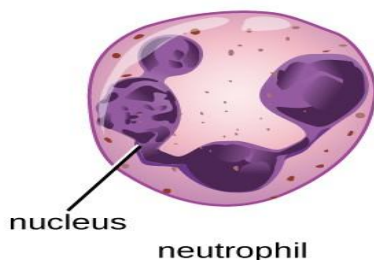
Les cellules dendritiques sont également appelées **cellules présentatrices d'antigène (APC)**.

I.2. Les granulocytes

Les granulocytes sont appelés ainsi parce qu'ils ont des granules de coloration dense dans leur cytoplasme; ils sont aussi appelés leucocytes polymorphonucléaires car leurs noyaux a des formes étranges.

Au sein des granulocytes, différents types cellulaires ont été identifiés et classés en fonction de la nature de leurs granules présents dans le cytoplasme.

La coloration de ces granules à l'aide de colorant acide ou basique permet de distinguer les granulocytes suivant la nature du contenu des granules.



I.2.1. Les granulocytes Neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles composent en grande partie la famille des granulocytes et représentent 50 à 70 % des leucocytes du sang de l'homme.

Les neutrophiles ont des fonctions **anti-bactériennes majeures**, sont les **cellules les plus nombreuses** et les **plus importantes dans les réponses immunitaires innées**:

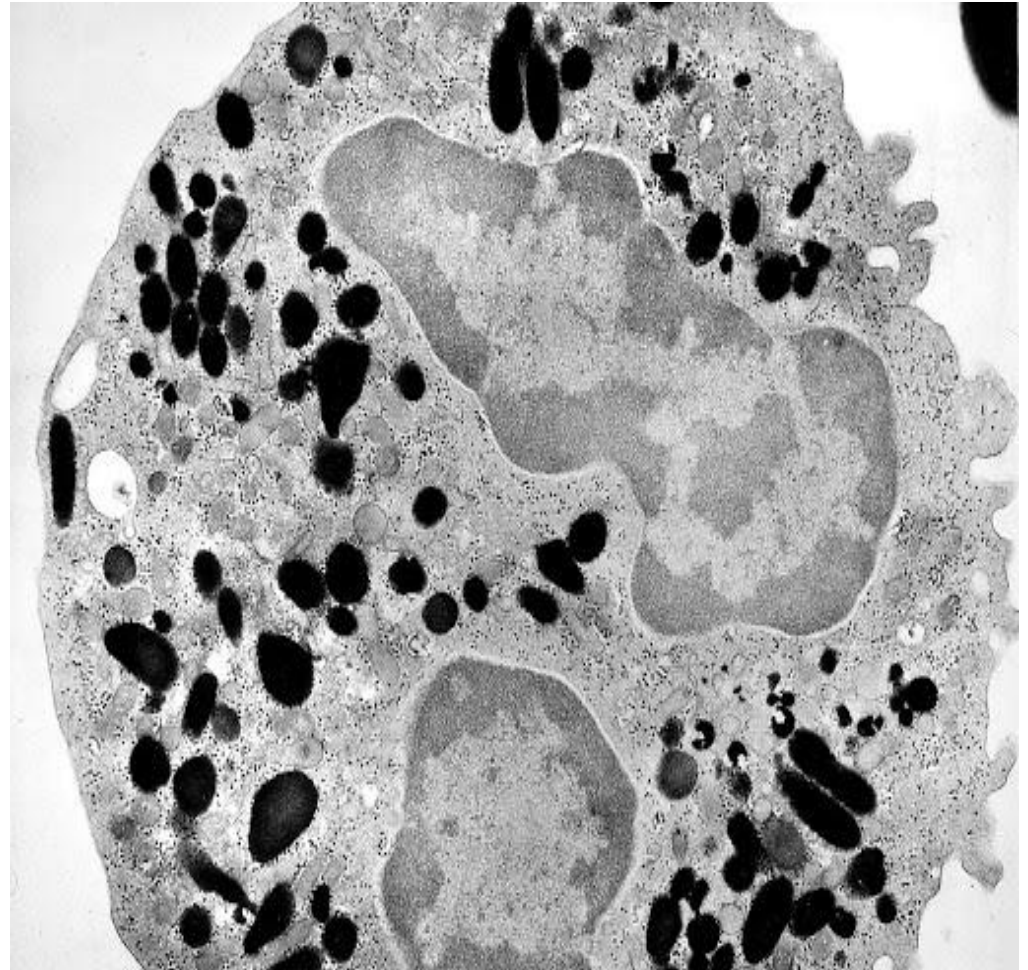
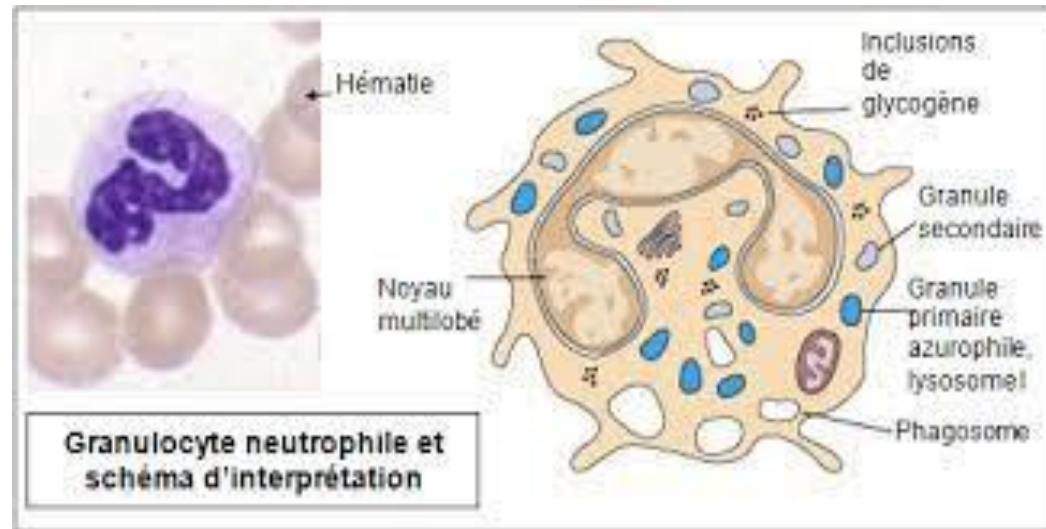


Figure 7 : Micrographie électronique d'un Neutrophile

Ils sont rapidement mobilisables mais ont une durée de vie limitée de quelques heures à un jour suivant les conditions, et meurent suivant un programme d'apoptose spontanée ou plus rarement au cours de la réponse antimicrobienne.

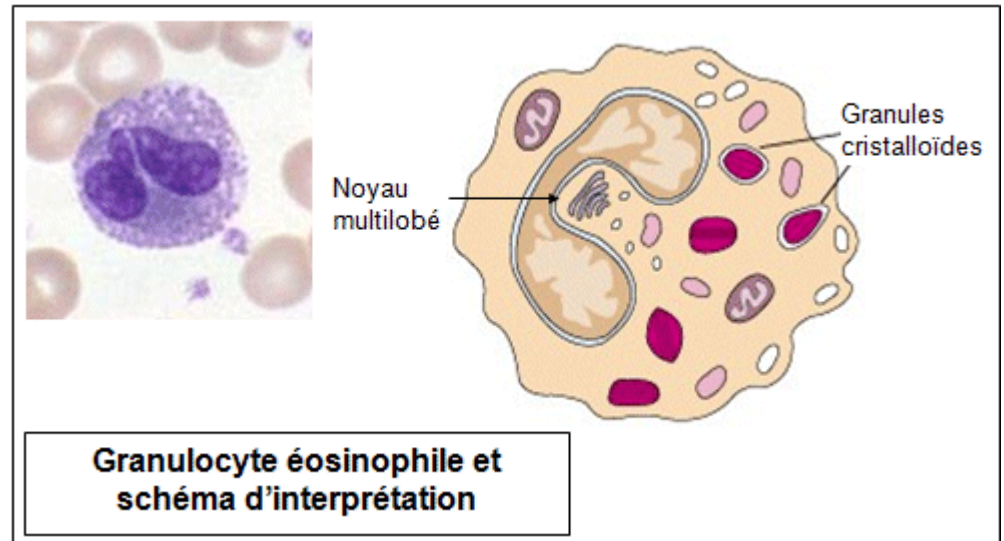
Ces cellules migrent massivement vers le foyer inflammatoire, ils absorbent une variété de micro-organismes par phagocytose et les détruit dans les vésicules intracellulaires en utilisant des enzymes dégradantes et d'autres substances antimicrobiennes stockées dans leurs granules cytoplasmiques (libération de substances bactéricides).



I.2.2. Les granulocytes Eosinophiles

Les granulocytes d'éosinophiles représentant 1 à 3% des leucocytes circulants, qui contiennent des enzymes lytiques et des substances toxiques contre les parasites dans leur cytoplasme ainsi que de l'histamine qui est un médiateur de l'inflammation.

Leur cytoplasme est rempli de grosses granulations leur donnant un aspect de sac « bourré de billes », les grains éosinophiles possèdent une structure cristalline interne.



Ces granulations ont une affinité particulière pour les colorants acides (coloration rouge orangée avec l'éosine).

Les éosinophiles, comme les neutrophiles, sont des **cellules phagocytaires mobiles** qui peuvent migrer du sang vers les espaces tissulaires ; leur rôle phagocytaire est nettement moins important que celui des neutrophiles.

Ainsi qu'un rôle dans la **défense contre** les organismes **parasites** et la neutralisation des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) par la libération d'histaminase.

Ils ont aussi un rôle délétère dans de nombreux états pathologiques, lié à leur capacité à **libérer**, au sein de différents tissus, plusieurs types de **médiateurs inflammatoires**

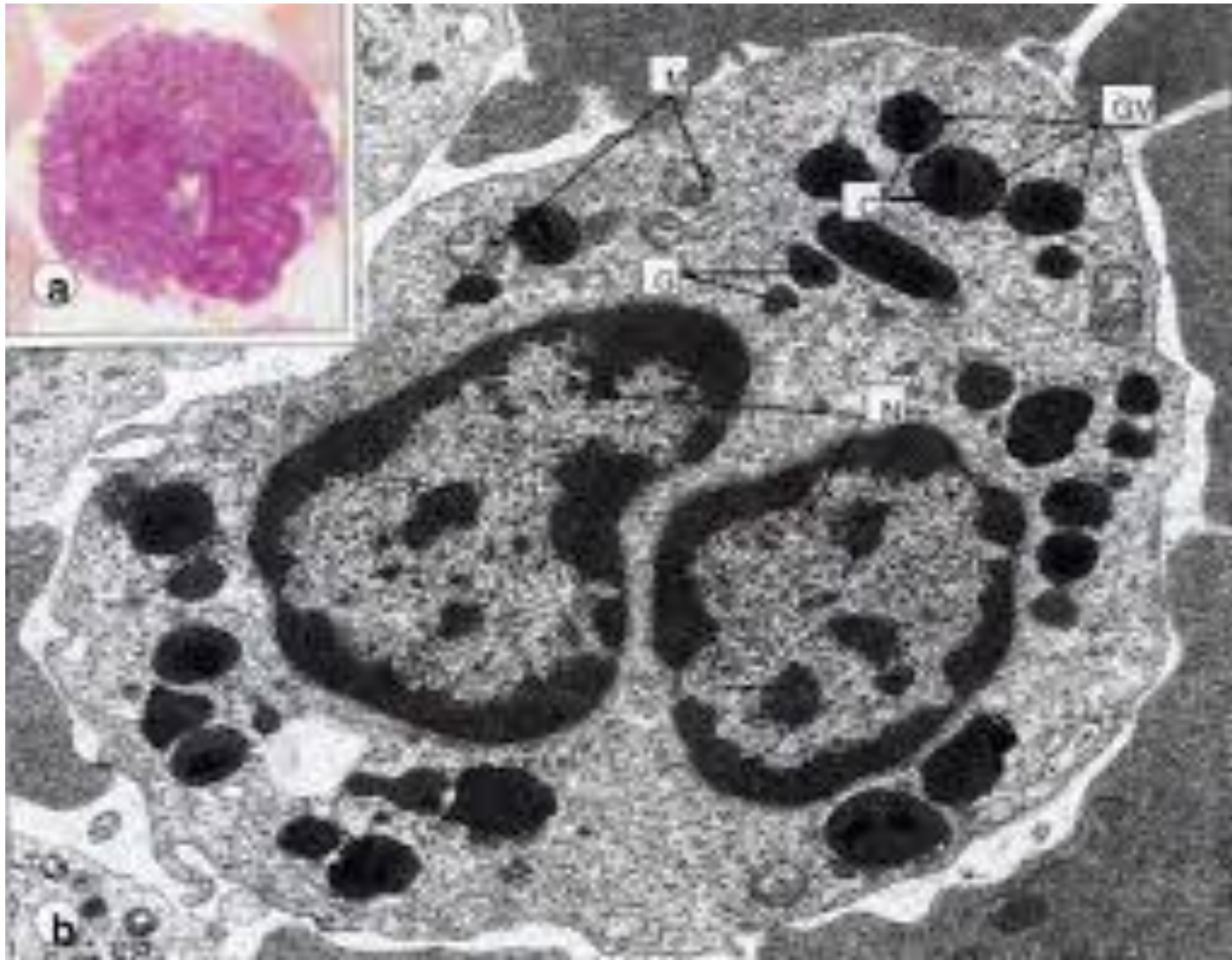
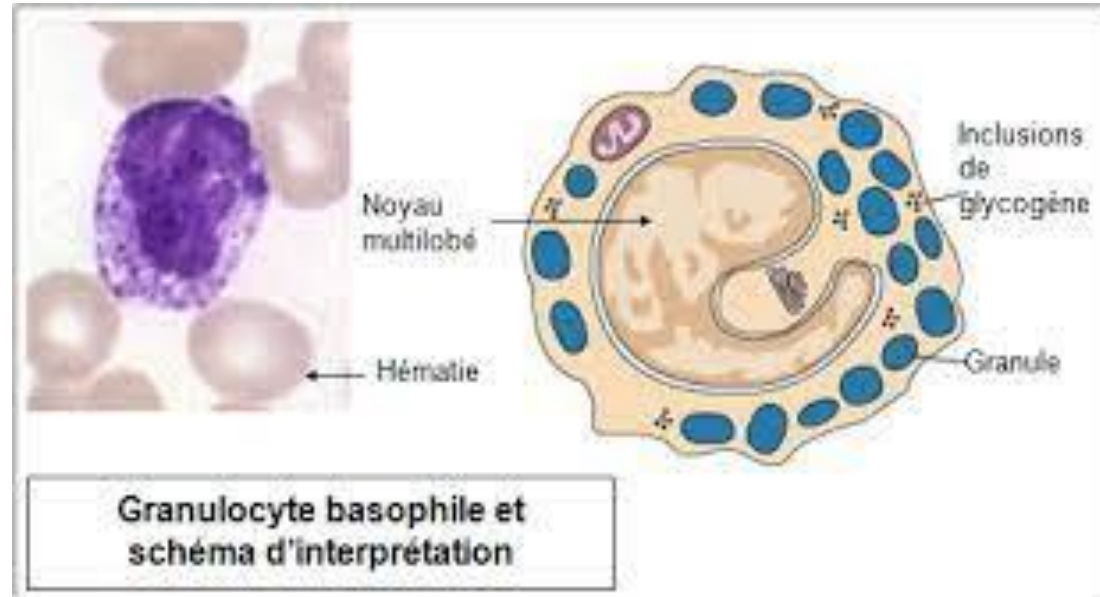


Figure 8 : Micrographie électronique d'un Eosinophile

I.2.3. Les granulocytes Basophiles

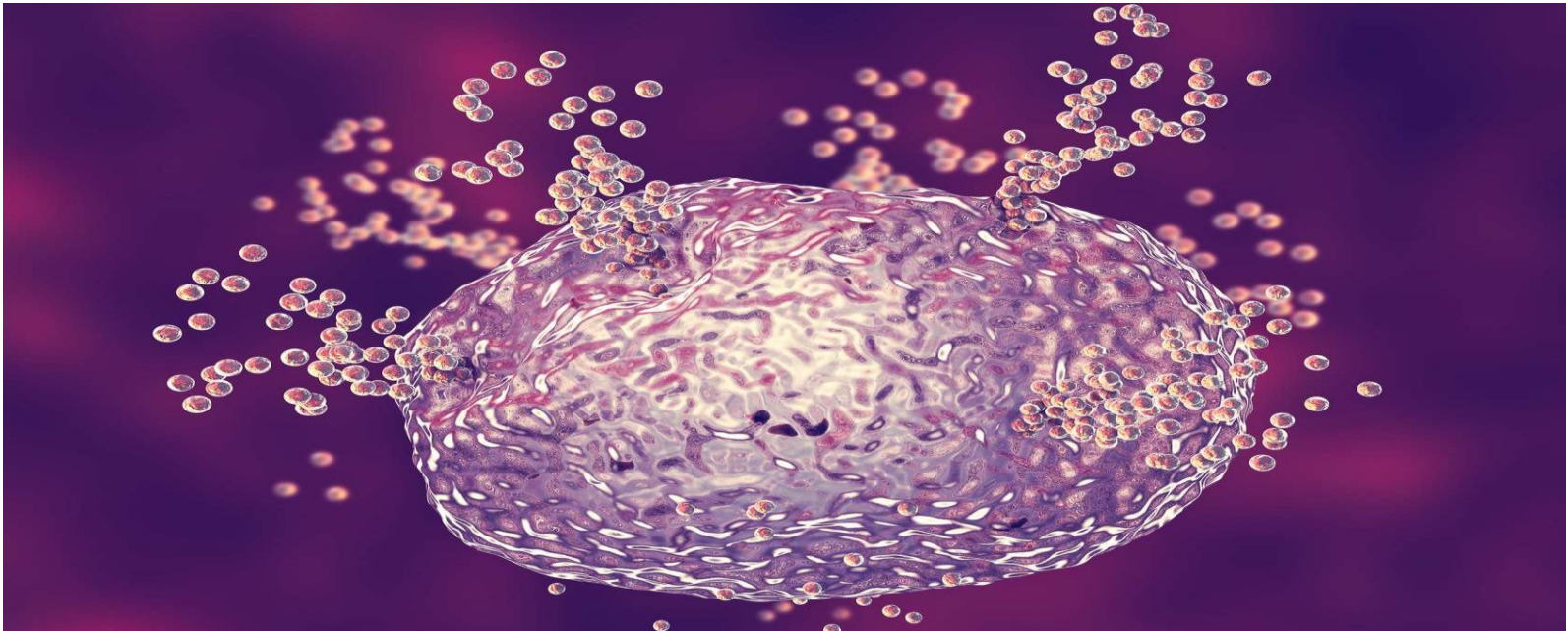
Les basophiles sont les plus rares des granulocytes (0.5%, et même absent chez certaines personnes). Leurs inclusions cytoplasmiques contiennent de nombreuses molécules chimiques, et en particulier l'histamine, la sérotonine, et l'héparine.

L'histamine et l'héparine servent à **empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins**, mais aussi à **augmenter la perméabilité des capillaires**, ouvrant ainsi la voie à la diapédèse. **L'histamine active la réaction inflammatoire** et intervient également dans **les réactions allergiques**.

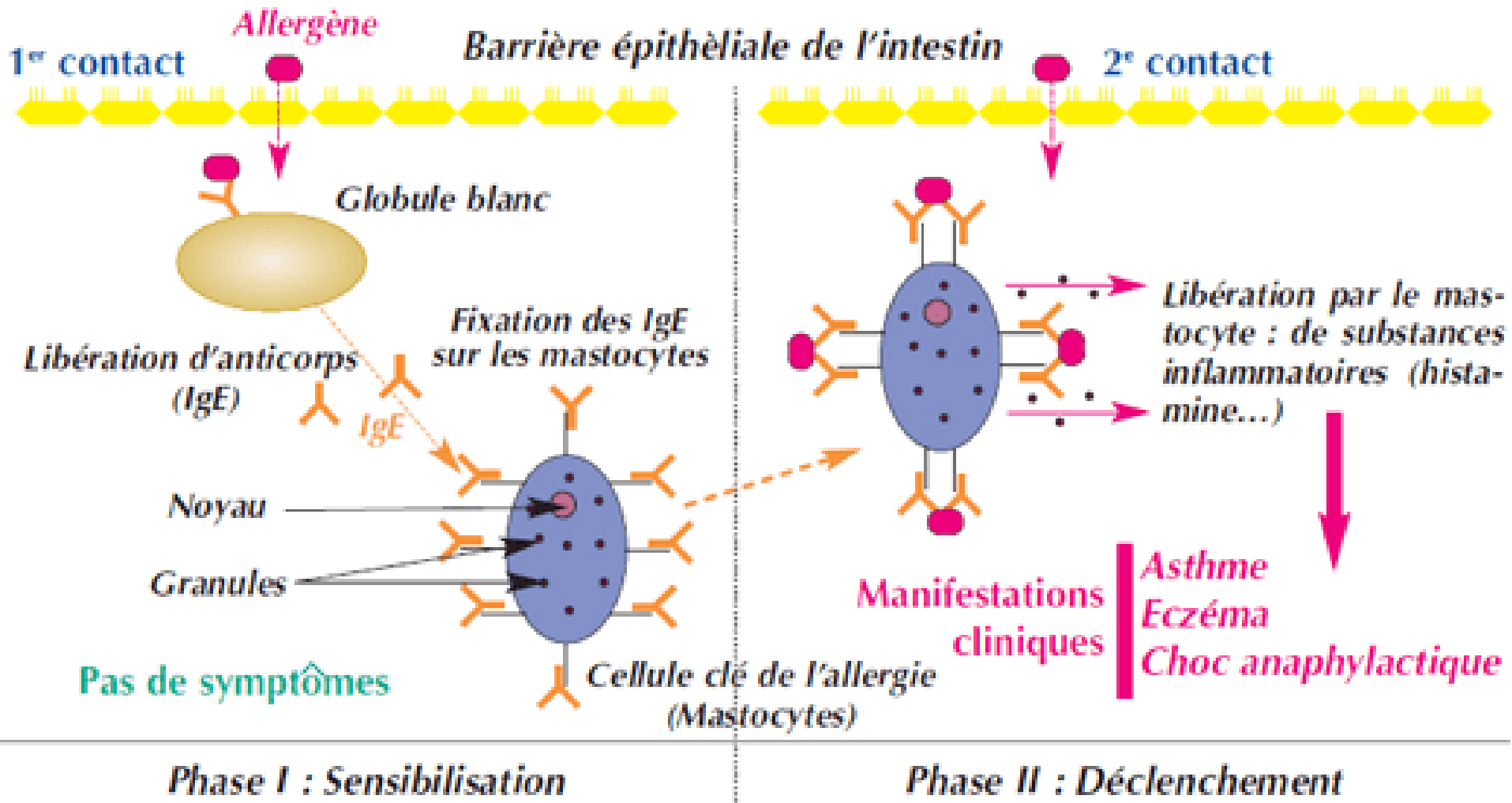


I.3. Les mastocytes

Le mastocyte est une cellule granuleuse présente essentiellement dans les tissus conjonctifs, qui se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques. Les mastocytes produisent de nombreux médiateurs comme l'histamine, l'héparine, les prostaglandines et des enzymes protéolytiques qui jouent un rôle important dans des processus variés comme hypersensibilité de type immédiate, inflammation.



Une de ces principales caractéristiques est d'exprimer à sa membrane le récepteur de haute affinité des IgE (FcεRI), dont l'agrégation par des complexes IgE-allergène induit la dégranulation mastocytaire, évènement à l'origine des réactions d'hypersensibilité immédiate.





1 Entrée de l'allergène dans l'organisme



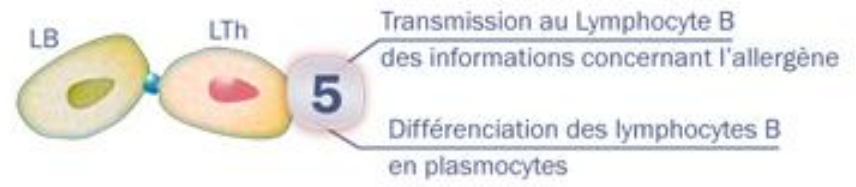
2 Captation puis phagocytose de l'allergène par le macrophage



3 Présentation de l'antigène spécifique à la surface du macrophage



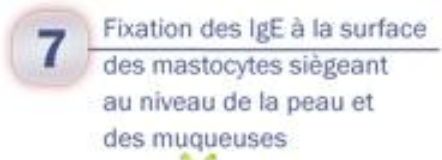
4 Rapprochement d'un lymphocyte Th et du macrophage
Reconnaissance et mémorisation de l'antigène par le lymphocyte Th
Sécrétion de cytokines par le LTh qui stimule les lymphocyte B



5 Transmission au Lymphocyte B des informations concernant l'allergène
Différenciation des lymphocytes B en plasmocytes



6 Production par les plasmocytes des anticorps spécifiques de l'antigène = Immunoglobulines E (IgE)
Passage des IgE dans le sang



7 Fixation des IgE à la surface des mastocytes siégeant au niveau de la peau et des muqueuses

Sensibilisation des mastocytes à une activation en cas de rencontre ultérieure avec le même allergène

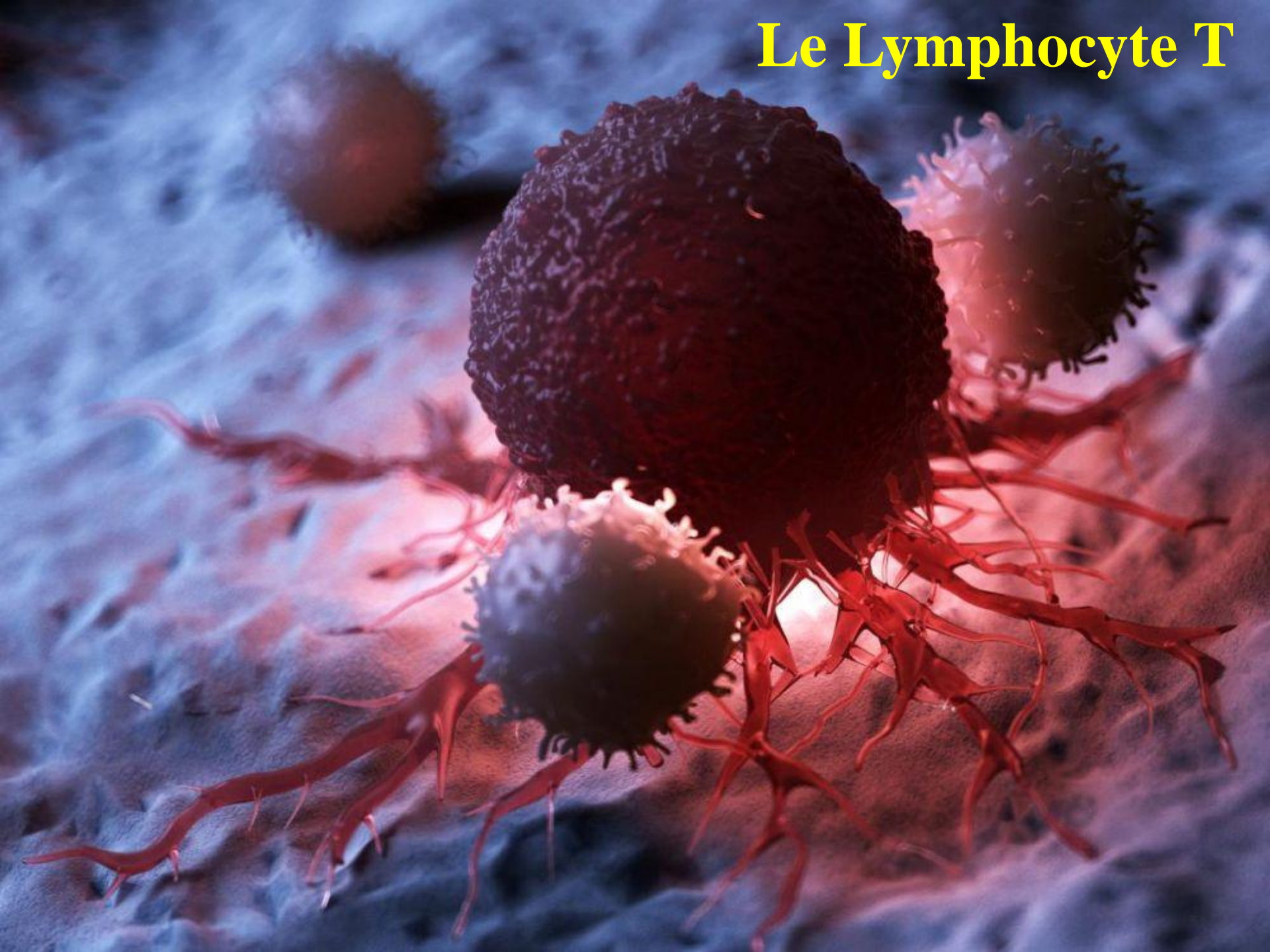
Phase de sensibilisation latente et asymptomatique

II. Les Cellules de la lignée lymphoïdes

Dans un organisme, les lymphocytes représentent 20 à 40% des cellules blanches du sang et 99% des cellules de la lymphe. Ces lymphocytes peuvent être divisés grossièrement en trois populations, les cellules Natural killer (NK), les Lymphocytes B (LB) et les Lymphocytes T (LT), sur la base de leur fonction et des constituants de leur membrane cellulaire.

Les lymphocytes sont des cellules arrondies de taille variable, les petits lymphocytes (5 à 8 μm de diamètre), les moyens lymphocytes (8 à 12 μm) et les grands lymphocytes (12 à 16 μm). Ceci est en rapport avec leur état d'activation. Ils sont mobiles.

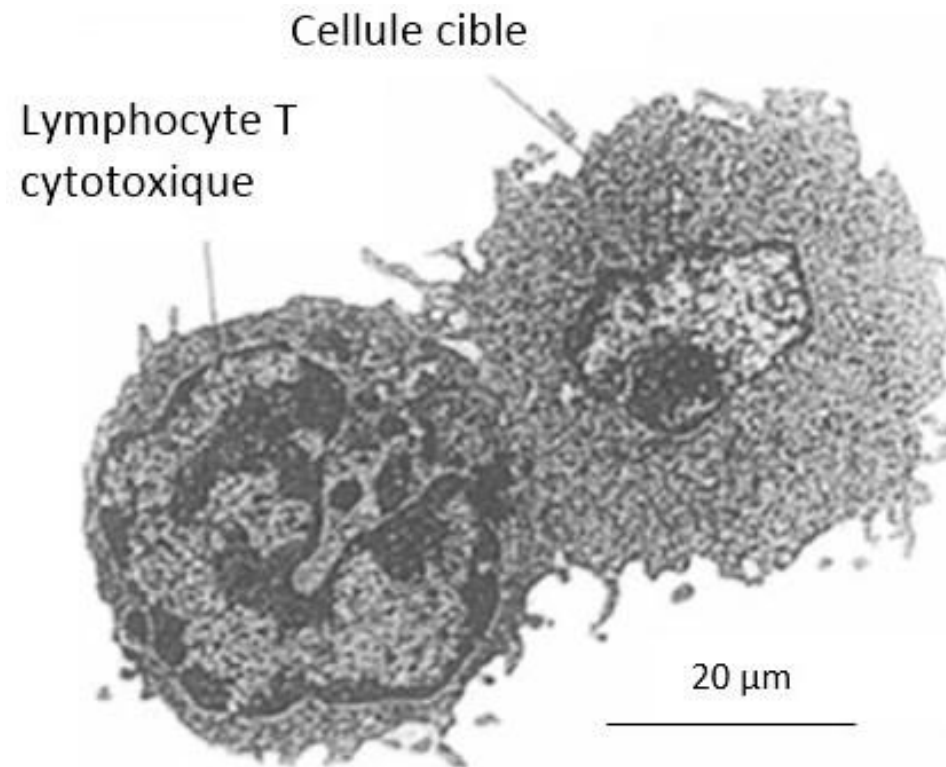
Le Lymphocyte T



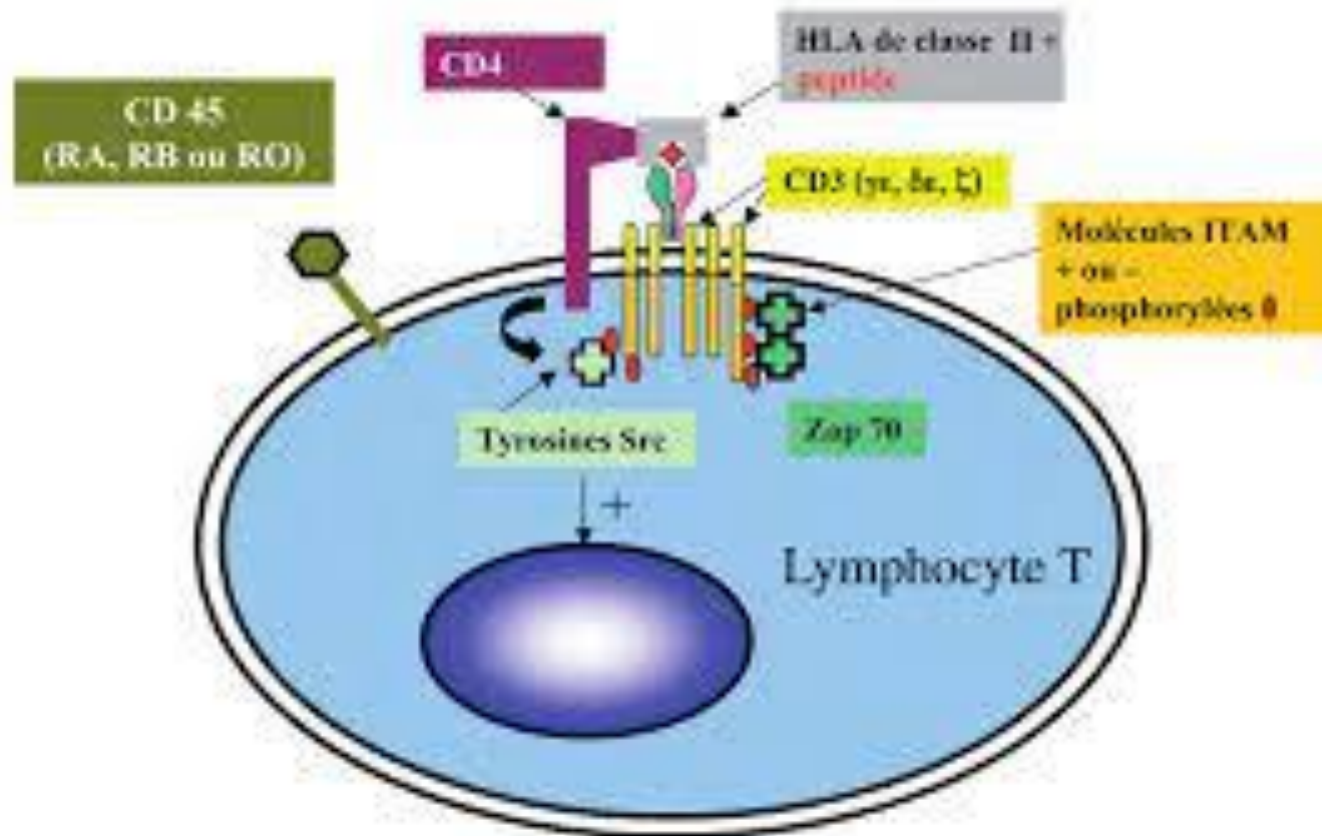
II.1. Les lymphocytes T

Cellules de l'immunité adaptative, dont la génération est réalisée dans la Moelle osseuse et la maturation dans le Thymus, la production de lymphocytes T matures est d'environ 10^8 Cellules/Jour.

Les Lymphocyte T sont responsables de la réponse **immunitaire cellulaire spécifique**, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit **des bactéries** ou **des cellules cancéreuses**; ils expriment à leur surface un récepteur appelé TCR capable de reconnaître des déterminants antigéniques spécifiques.



La structure globale des lymphocytes T est identiques, ils se distinguent par leurs TCR toujours accompagné du cluster de différenciation **CD3**, ainsi que du **CD4** ou du **CD8** suivant le lymphocyte considéré ; ils expriment aussi des immunoglobulines, des intégrines, des sélectines L, des récepteurs de cytokines, ainsi qu'un certain nombre de cluster de différenciation (CD2, CD28 et CD45).

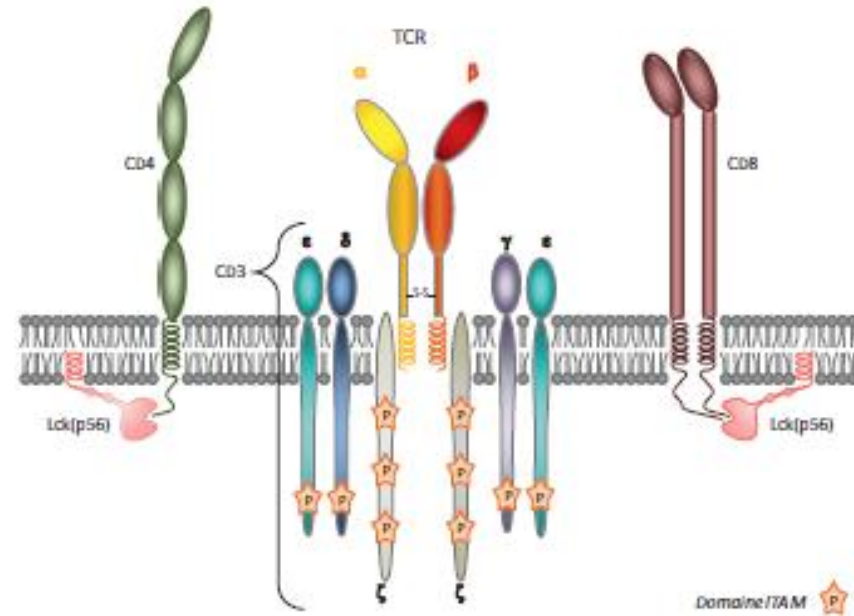


Les différents types de lymphocytes T

On distingue plusieurs types de lymphocytes T qui se distinguent par des marqueurs de surfaces :

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.



Les **LT-CD8** et **LT-CD4** peuvent après rencontre avec l'Ag, en plus de leur destinée à action immédiate (respectivement LT cytotoxique et LT helper), se transformer en cellules dites « mémoires ». Ces cellules vivent très longtemps et permettent une réponse beaucoup plus rapide et beaucoup plus forte à l'Ag.



Le Lymphocyte B



II.2. Lymphocyte B

Les lymphocytes B (LB) sont le support de l'immunité humorale adaptative dont les effecteurs terminaux sont les anticorps ou Immunoglobulines (Ig) qui ont pour fonction de « neutraliser/détruire » les éléments étrangers et pathogènes.



Représentent 5-15% des lymphocytes sanguins.

□ Reconnassent les antigènes (Ag) grâce à leur récepteur de surface spécifique de l'Ag : BCR, induisant, le plus souvent, l'activation et la différenciation des LB en plasmocytes et en LB mémoires.

MOELLE OSSEUSE

PÉRIPHÉRIE

Cellule souche

Pré-Pro B

Pro B

Pré B

B immature

B mature

Plasmocyte



CD34



CD34
CD19
cCD79



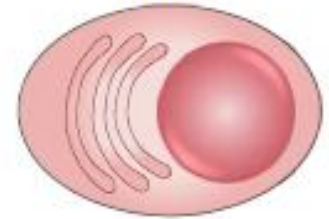
CD34
CD19
CD10
cCD79



CD19
CD20
CD21
 $\alpha\mu$ /pré-BCR
cCD79



CD19
CD20
CD21
 $\mu\delta$
sCD79



B mémoire

Différenciation indépendante de l'Ag
Lymphopoïèse
Moelle Osseuse

Différenciation dépendante de l'Ag
Immunopoeise
Organes Lymphoïdes
Périphérique

Figure 10 : Ontogénèse des lymphocytes B

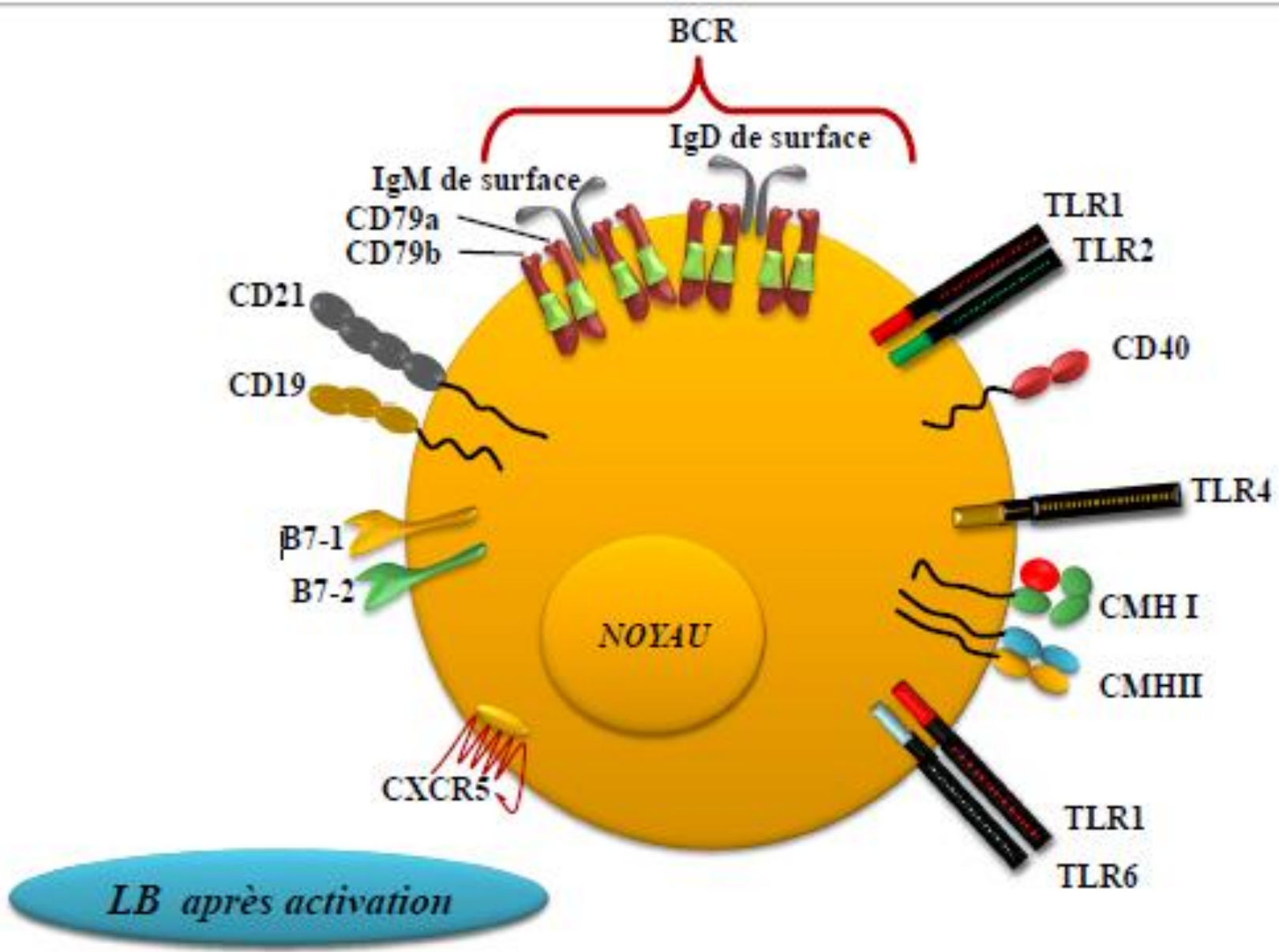
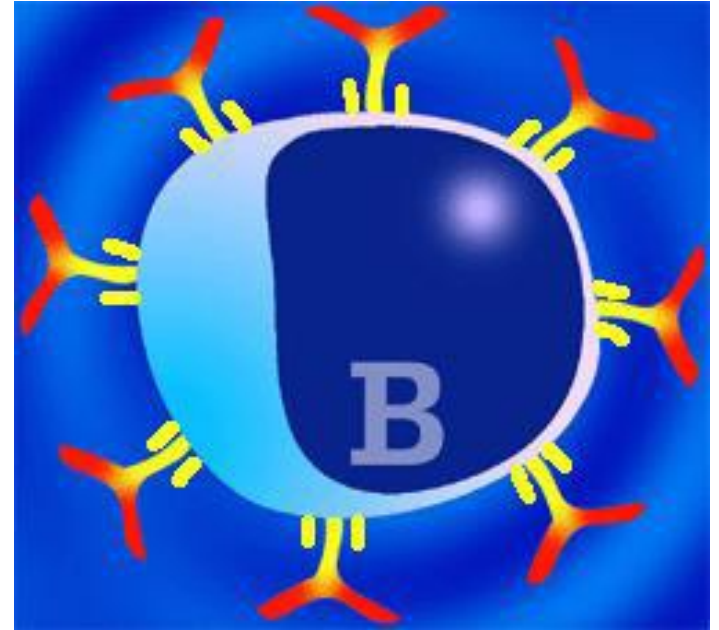


Figure 11 : Marqueur de surface d'un Lymphocyte B

Le Récepteur antigénique BCR

A la surface du lymphocyte B, l'Ig est associée à des molécules co-réceptrices pour former le complexe BCR dont la fonction est internalisation de l'antigène



Chaque LB exprime environ 100 000 copies d'un même BCR, chaque LB est spécifique d'un motif Ag



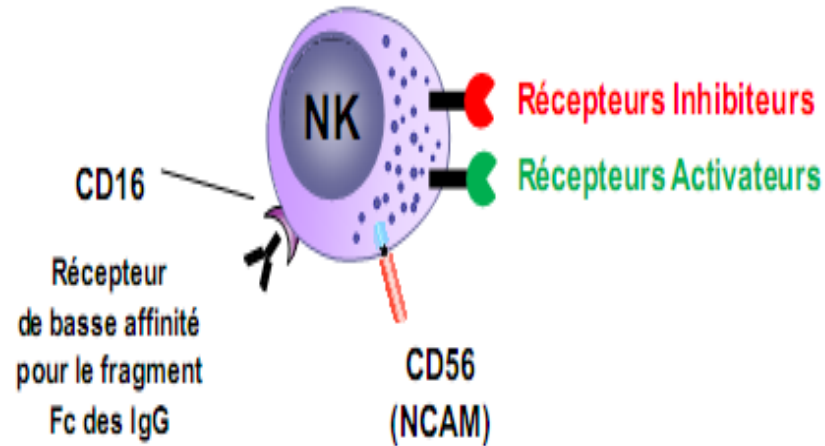
*Cellule «Natural Killer» qui attaque
une cellule tumorale.*

II.3 Lymphocytes NK (Cellules Natural Killer)

Il existe environ 10 % de lymphocytes NK (Natural Killer) dans le sang, elles ont une morphologie de grandes lymphocytes granuleux, avec un cytoplasme riche en granules lytiques. Elles sont caractérisées par l'expression des molécules CD56 et CD16 (FcR γ III).

Les cellules NK sont présentes :

- Dans les organes lymphoïdes (rate, amygdales, ganglions périphériques) ;
- Dans certains tissus (foie, poumon, placenta...) où elles exercent un rôle de sentinelle. Leur renouvellement dans le sang est d'environ deux semaines.

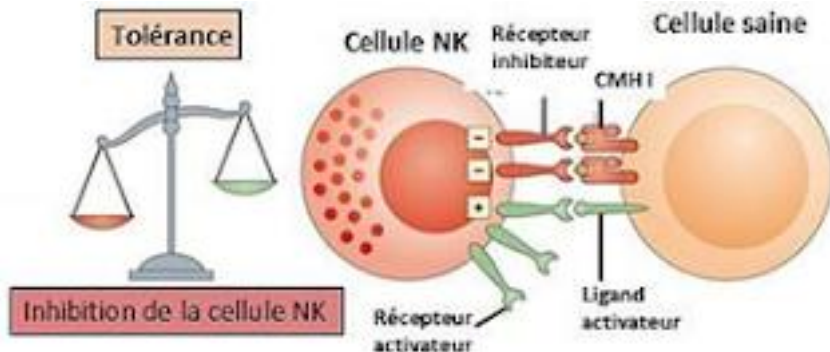


Les cellules tueuses naturelles, nettoient le sang et la lymphe de l'organisme; elles constituent un groupe particulier de cellules de défense qui peuvent provoquer la lyse de la membrane plasmique, la mise en place de sa fonction est rapide

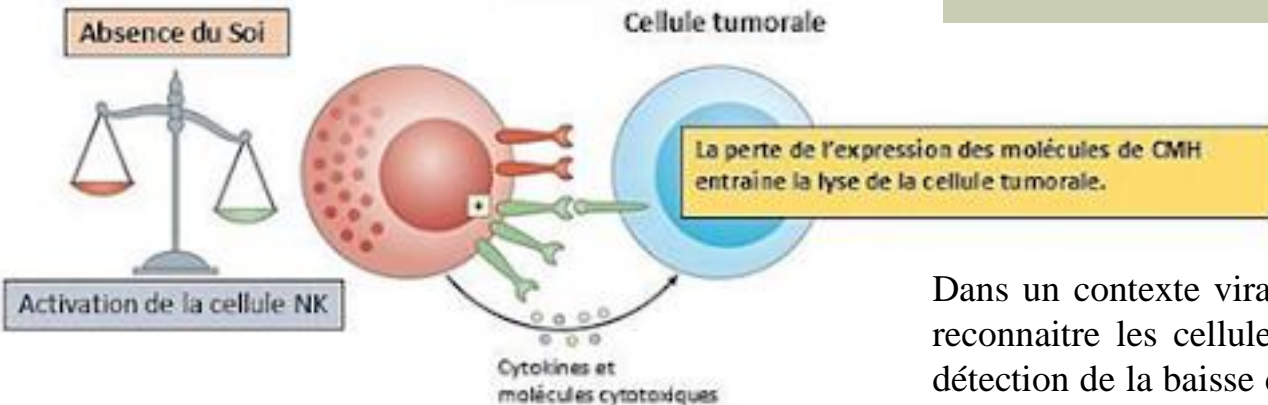
elle ne nécessite pas d'étape de prolifération ni de différenciation (indépendante de l'antigène et sans activation préalable).

Elles sont capables de tuer les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus, tout en respectant les cellules saines, avant que le système de défense adaptatif entre en action.

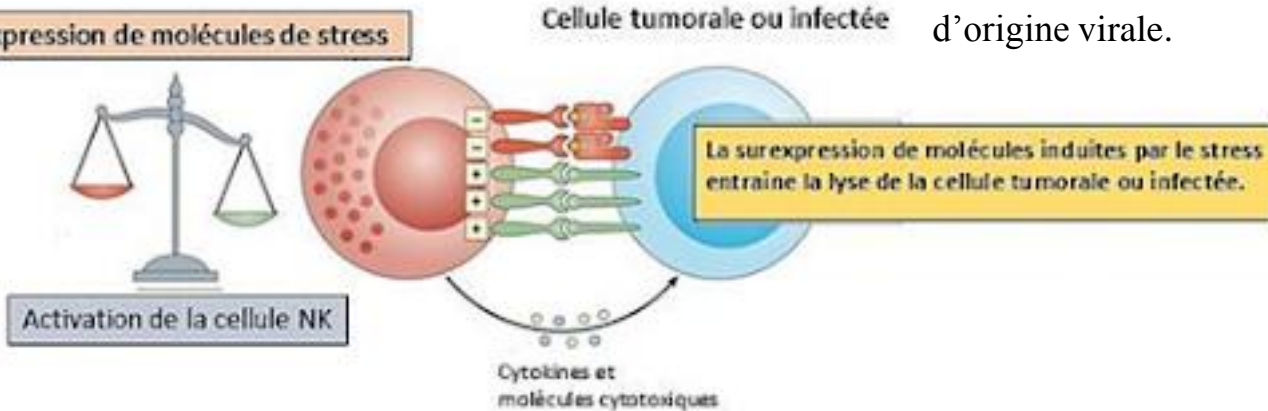
La cytotoxicité des cellules NK est étroitement régulée par un équilibre entre les signaux d'activation et les signaux inhibiteurs



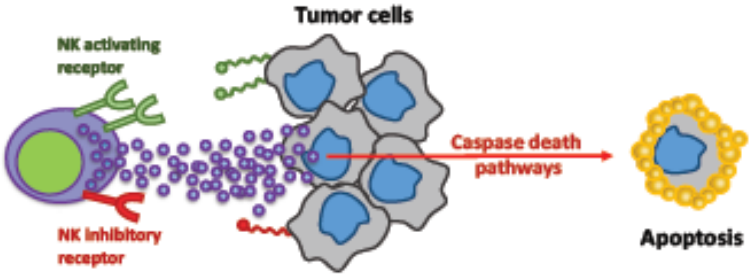
Tolérance: Les récepteurs inhibiteurs des cellules NK reconnaissent spécifiquement CMHI molécule exprimée par les cellules normales et cette reconnaissance conduit à l'inhibition de leur activité meurtrière



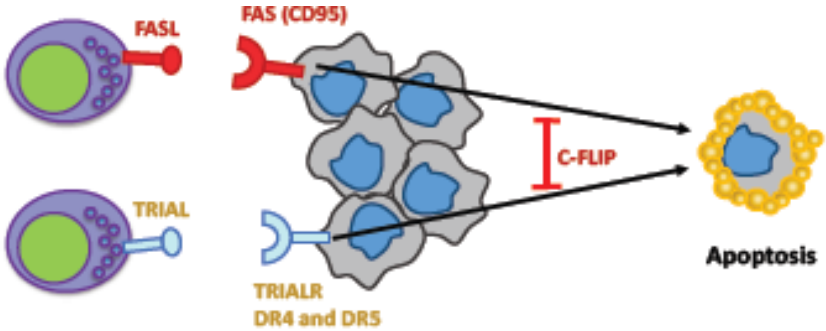
Dans un contexte viral ou tumoral, les cellules NK peuvent reconnaître les cellules infectées ou transformée grâce à la détection de la baisse d'expression des molécules du CMH I, et/ou l'identification de molécules de stress ou de ligands d'origine virale.



1. Voie d'exocytose granulaire



2. Voie des récepteurs de mort FAS/TRIALR



3. ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps)

