



Faculté de Médecine Taleb Mourad
Département de Médecine

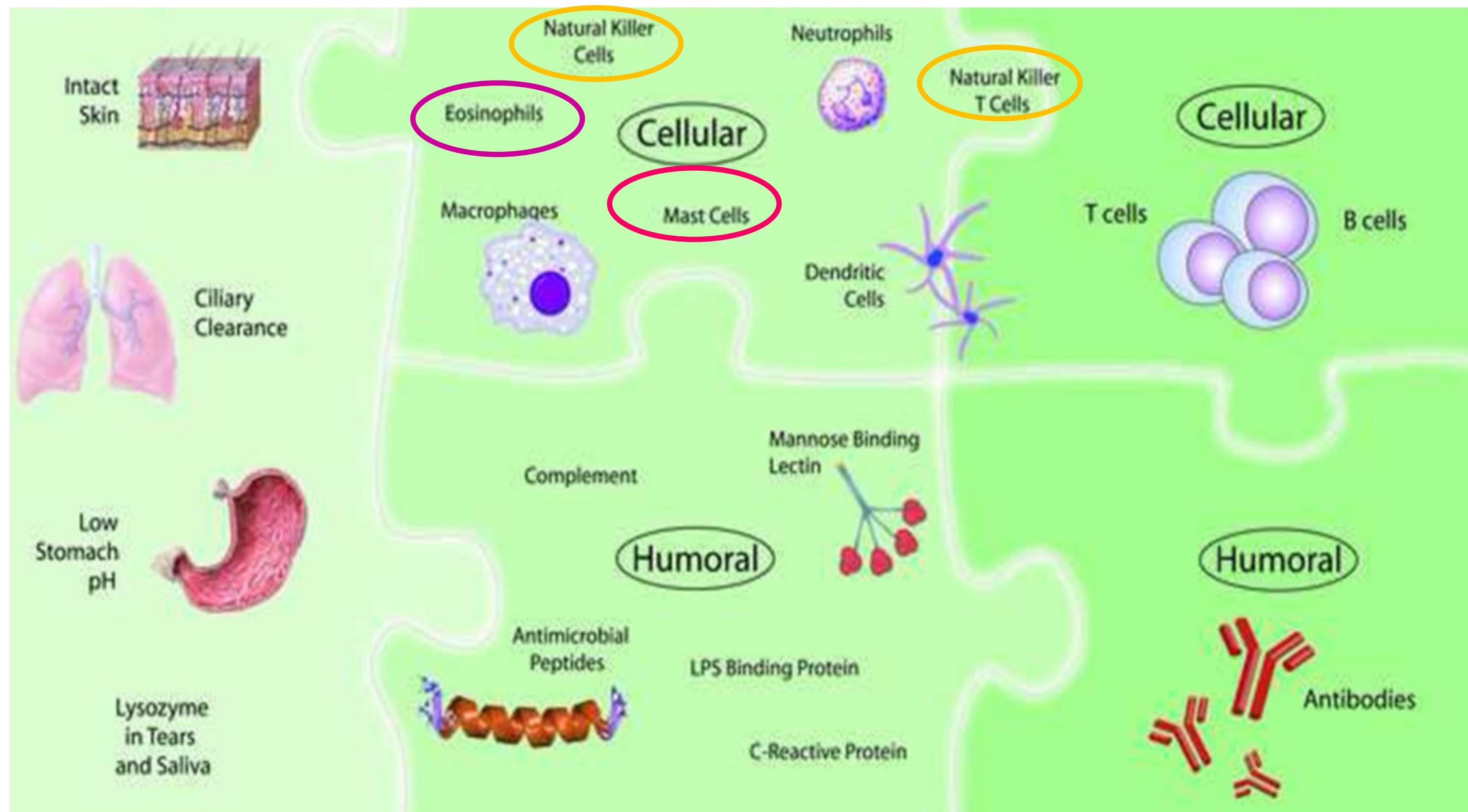
2^{ième} année de Médecine

Présenté par Dr YAHIAOUI.A

Cellules de l'immunité innée(1): cellules phagocytaires

Le 12/05/2025

INTRODUCTION

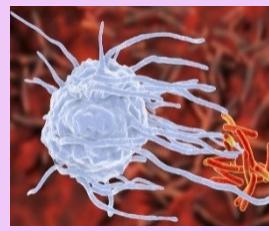


Introduction

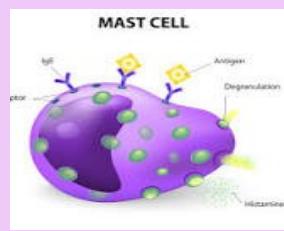
Phagocytes Professionnels



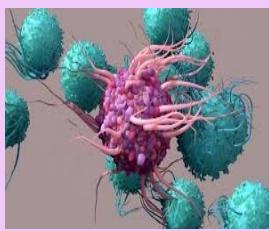
- Neutrophiles



- Macrophages



- Mastocytes



- Cellules dendritiques

Phagocytose des agents pathogènes, microbiens, inertes, et des cellules apoptotiques

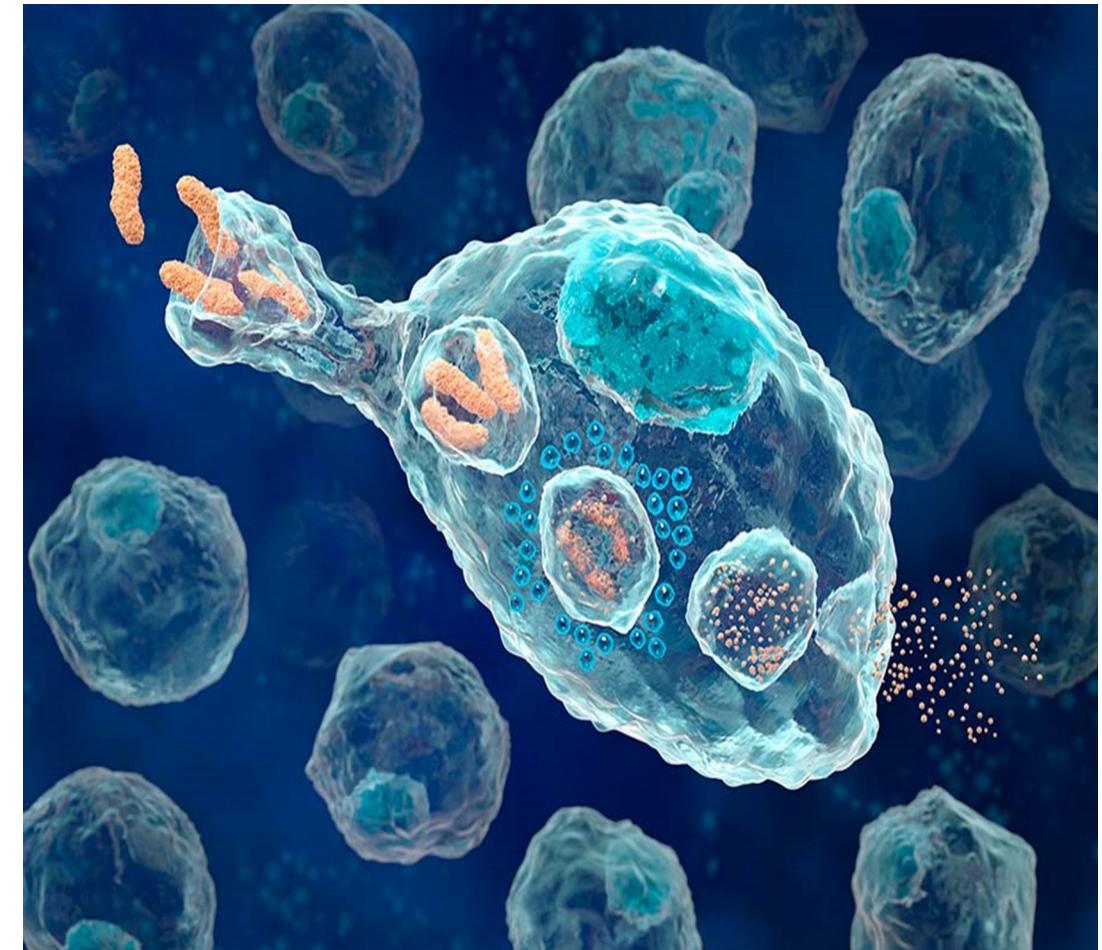
Introduction

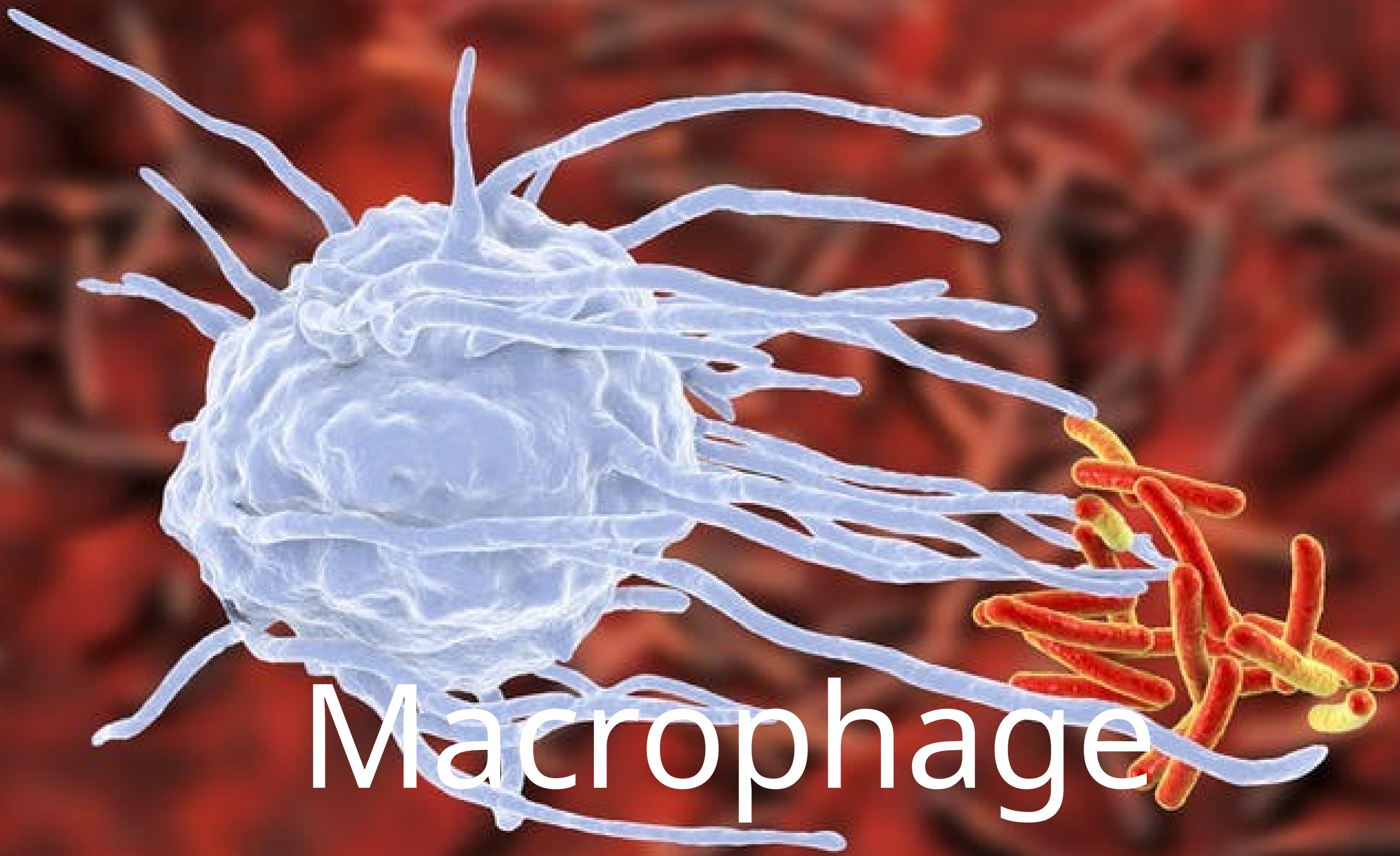
□ Phagocyte :

- Mot grec « *phagein* » qui signifie « Grand -mangeur »
- Suffixe "-cyte", qui en biologie désigne "cellule"

□ Phagocytose: un mode de défense

- Réalisé par les phagocytes,
- Reconnaissance, endocytose puis l'élimination des particules volumineuses (poussières, débris cellulaires, corps apoptotiques...) ou des organismes
- Par différents mécanismes (enzymes, substances antibactérienne...)



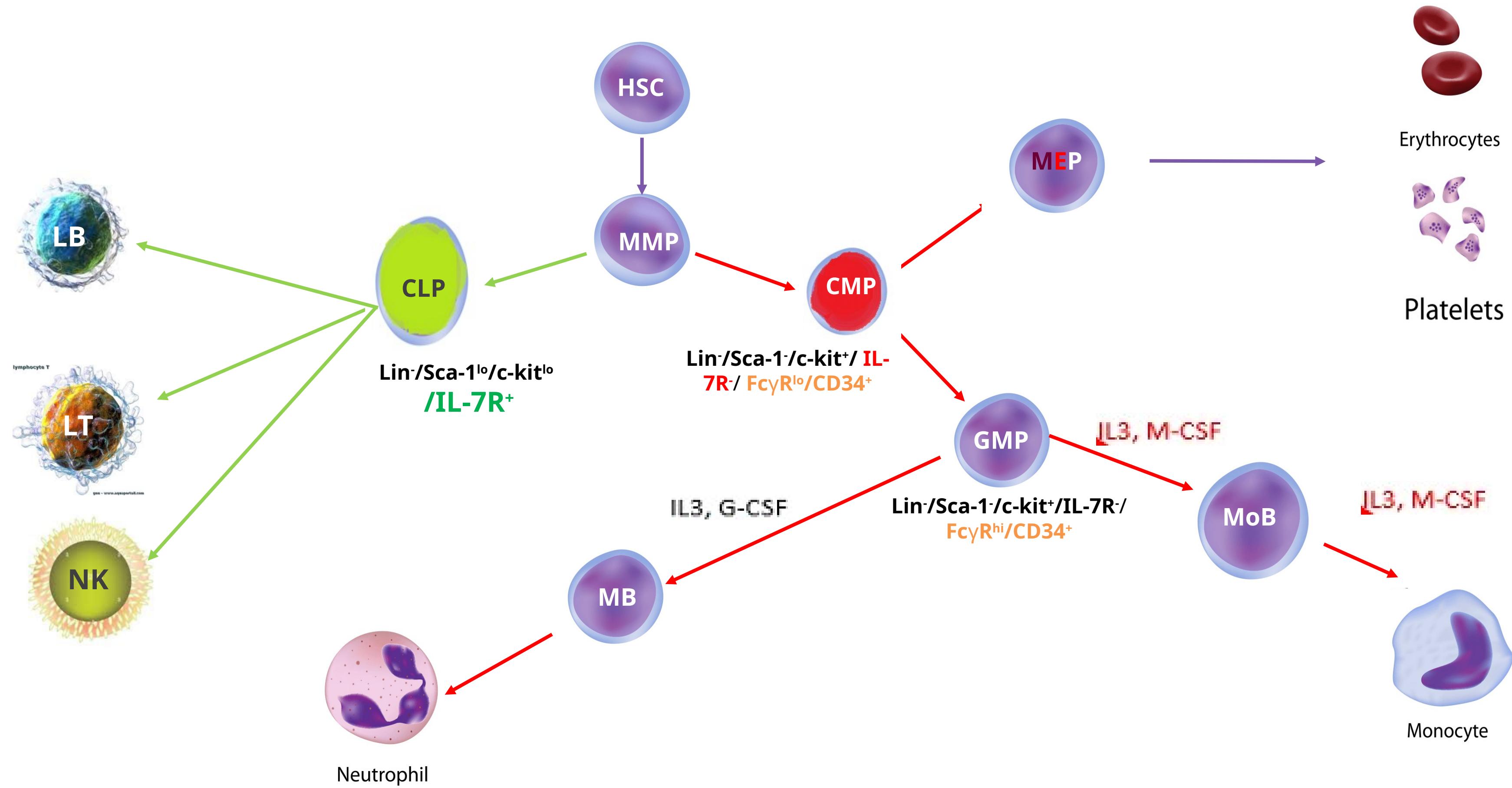


Macrophage

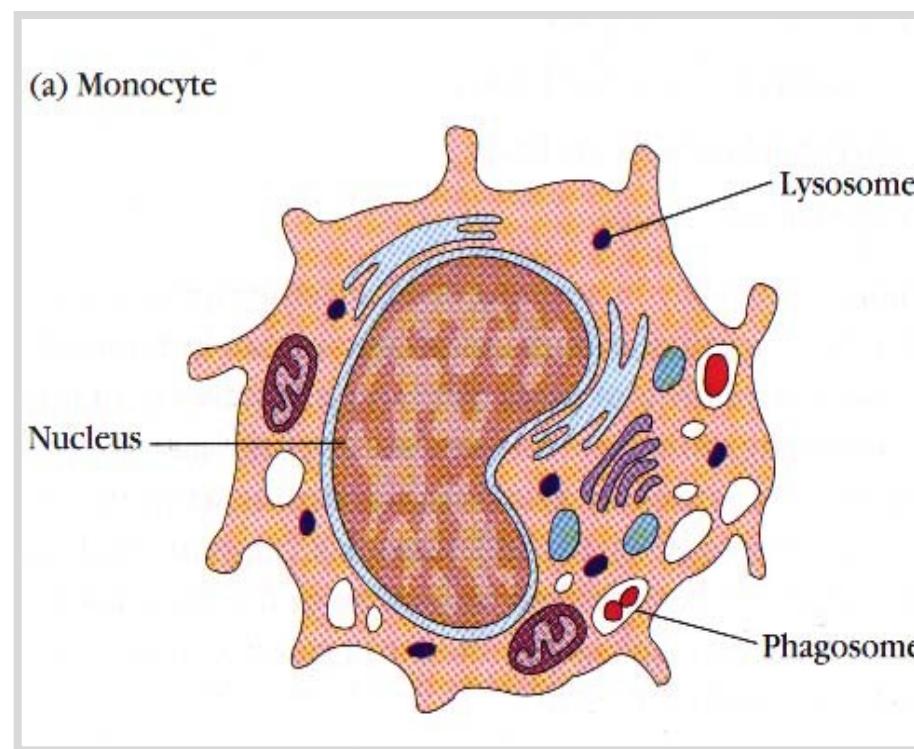
Macrophages/Monocytes

- **Phagocytes mononucléée (SRH/SRE)**
- Divers rôles dans l'organisme : **développement des tissus, défense de l'hôte, initiation, résolution de l'inflammation , réparation tissulaire**
- **Dérivent des monocytes sanguin**
- **Doués de capacité remarquable de phagocytose**

Macrophages/Monocytes

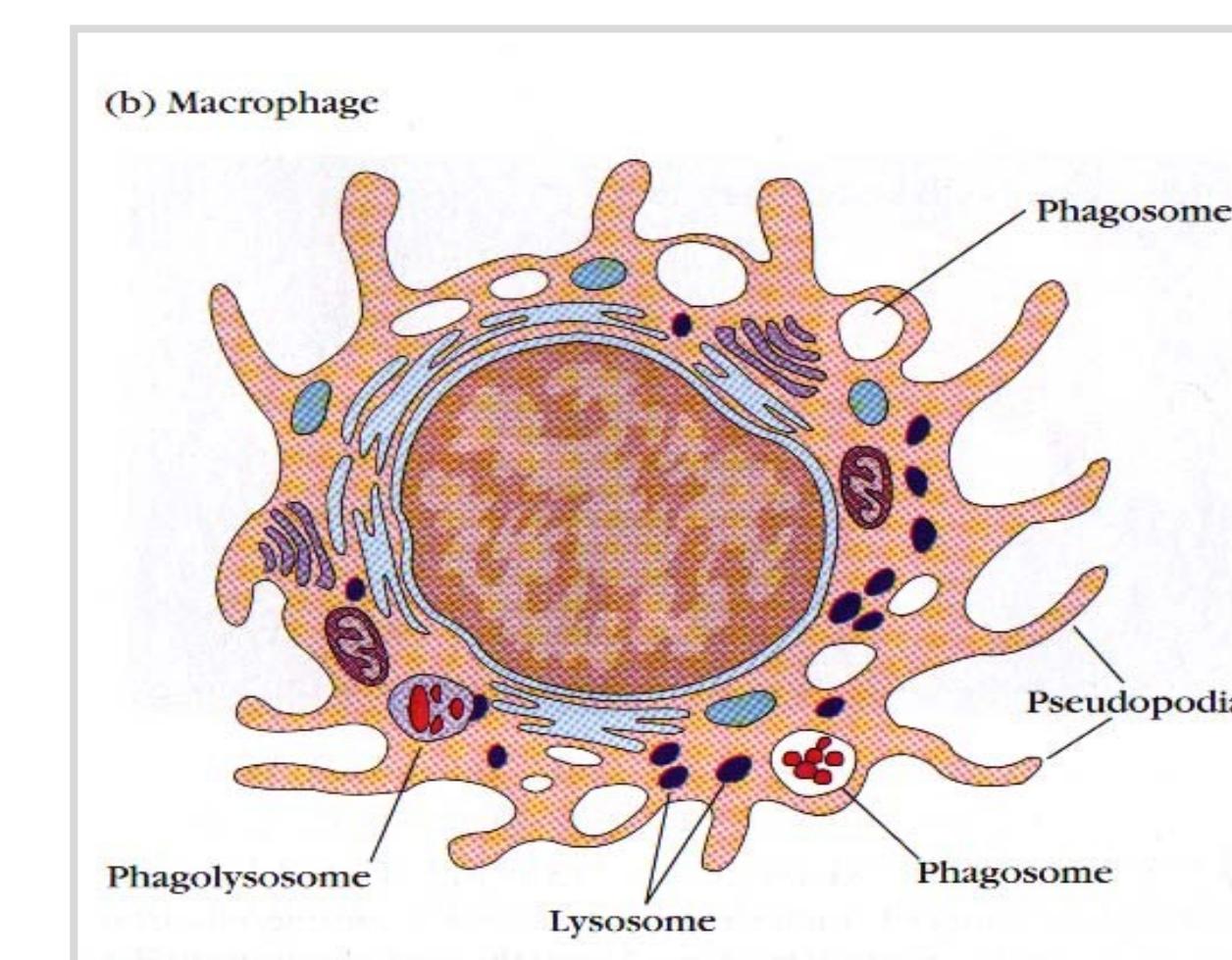


Macrophages/Monocytes



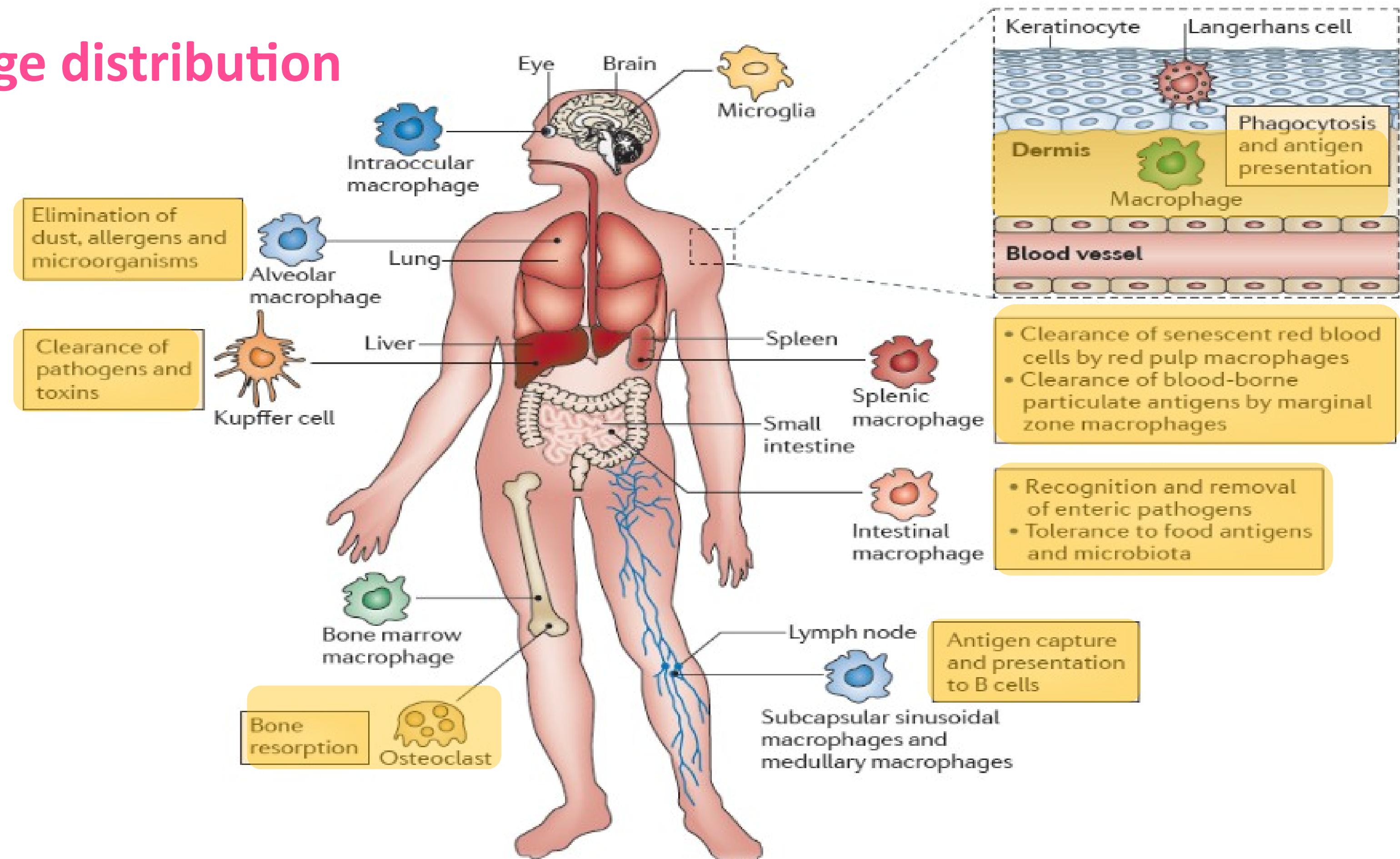
- Exclusivement **sanguine**
- T1/2 d'environ 24 heures
- **Précurseurs des MØ tissulaire:** Mono migrant vers les différents tissus pour se différencier en MØ sous l'effet de M-CSF

- Exclusivement **tissulaire**
- Demi-vie quelque jours à quelque années
- Cytoplasme **très abondant** avec des **organelles plus développées**
- Activité phagocytaire importante



Macrophages/Monocytes

Large distribution



Macrophages/Monocytes

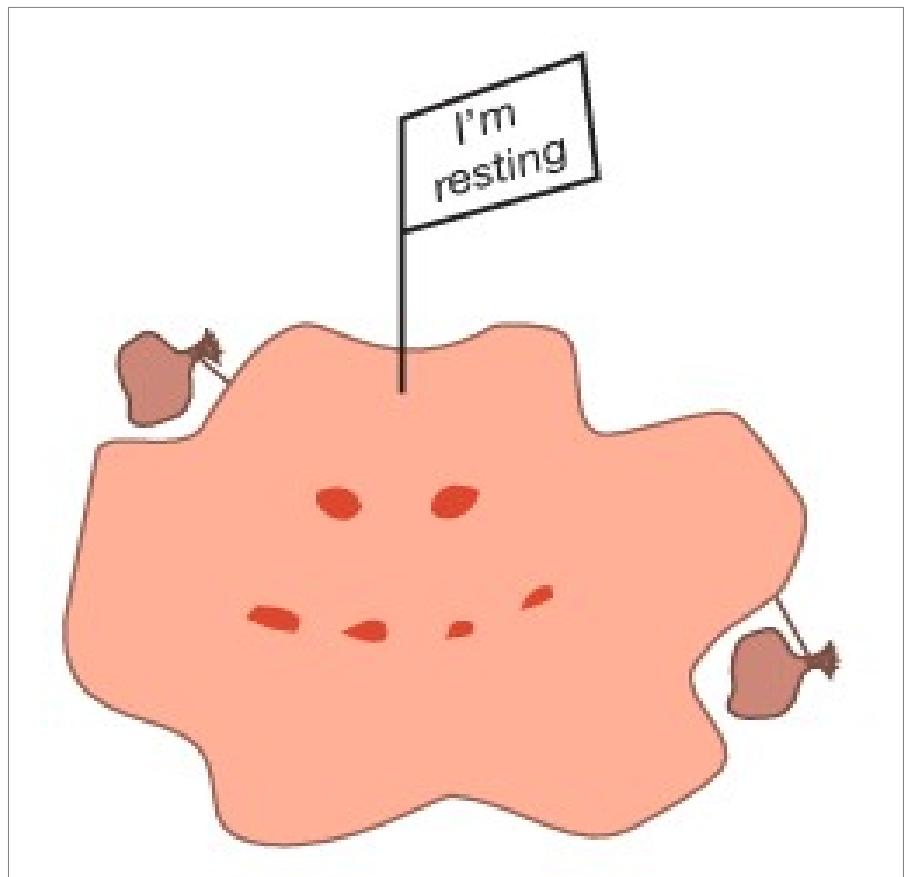
Phénotype membranaires

Molécules de reconnaissance	PRR: TLRs (MØ a tous les TLRs)/ CoRcpt: CD14 Scavenger Receptors A/B CD36 = SR-B2 CLRs
Récepteurs FC des Immunoglobulines	CD16 CD 32 CD64 CD89 (FcR alpha)
Récepteurs du complément	CR1 (CD11a/CD18) =CD35 =LFA-1 CR3 (CD11b/CD18) = CR4 (CD11c/CD18) MCP (CD46), DAF (CD55), Protectine (CD59)
Récepteurs des cytokines	M-CSF R, GM-CSF R, IFNy , TNF α , IL 4-R, IL I3-R, IL 10-R
Récepteurs du chimiotactisme	C5a-R LTB4-R PAF-R FMLP-R CXCR1/CXCR2/CXCR3/CX3CR1
Molécules d'adhésion	LFA-1, ICAM-1
Molécules de présentation antigéniques	CMH classe I et II
Molécules de co-stimulation	CD 80(B7-1), CD86 (B7-2)

- Granules cytoplasmiques: moins nombreux, moins denses
- Des lysosomes secondaires: hydrolases++++
 - Proteases, nucleases, lipases ,MPO, lysozymes, elastases, NO synthase++
 - Activité enzymatique: modérée, prolongée

1. Rôle dans la clairance des corps apoptotiques

- Externalisation de PHtdSerine/PS): signal "eat-me"
- Reconnaissance (PS/PSR) par les SR-A et CD36 (SR-B)
 - ✓ LDL oxydés(athérosclérose = MØ spumeuses)
 - ✓ Corps apoptotiques(soi)
- Engloutissement puis dégradation des cellules apoptotiques dans les phagolysosomes
- Une clairance altérée des corps apoptotiques peut contribuer à des maladies auto-immunes (LED)



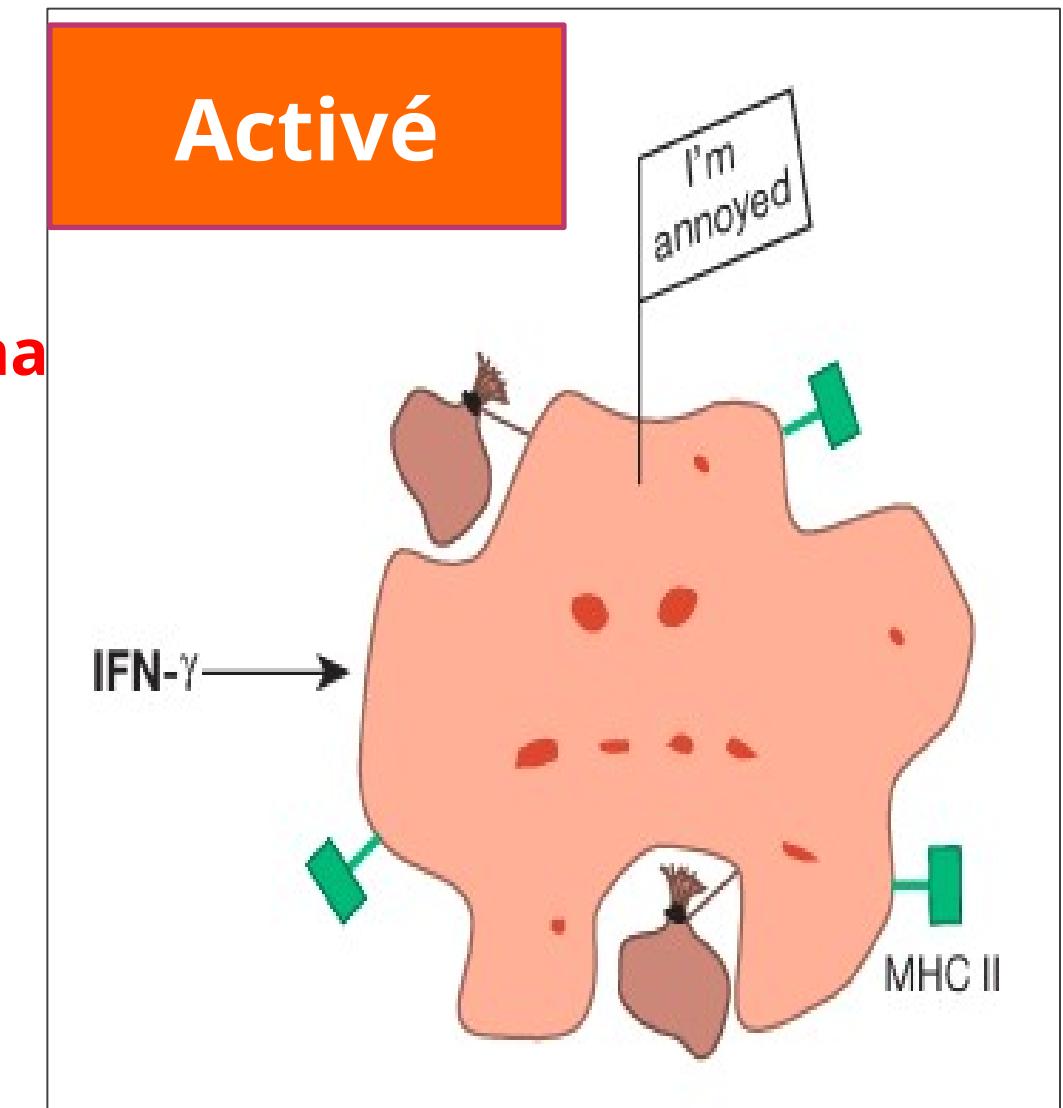
Macrophages/Monocytes

2. Rôle dans la réaction inflammatoire :

1) Initiation de la réponse inflammatoire:

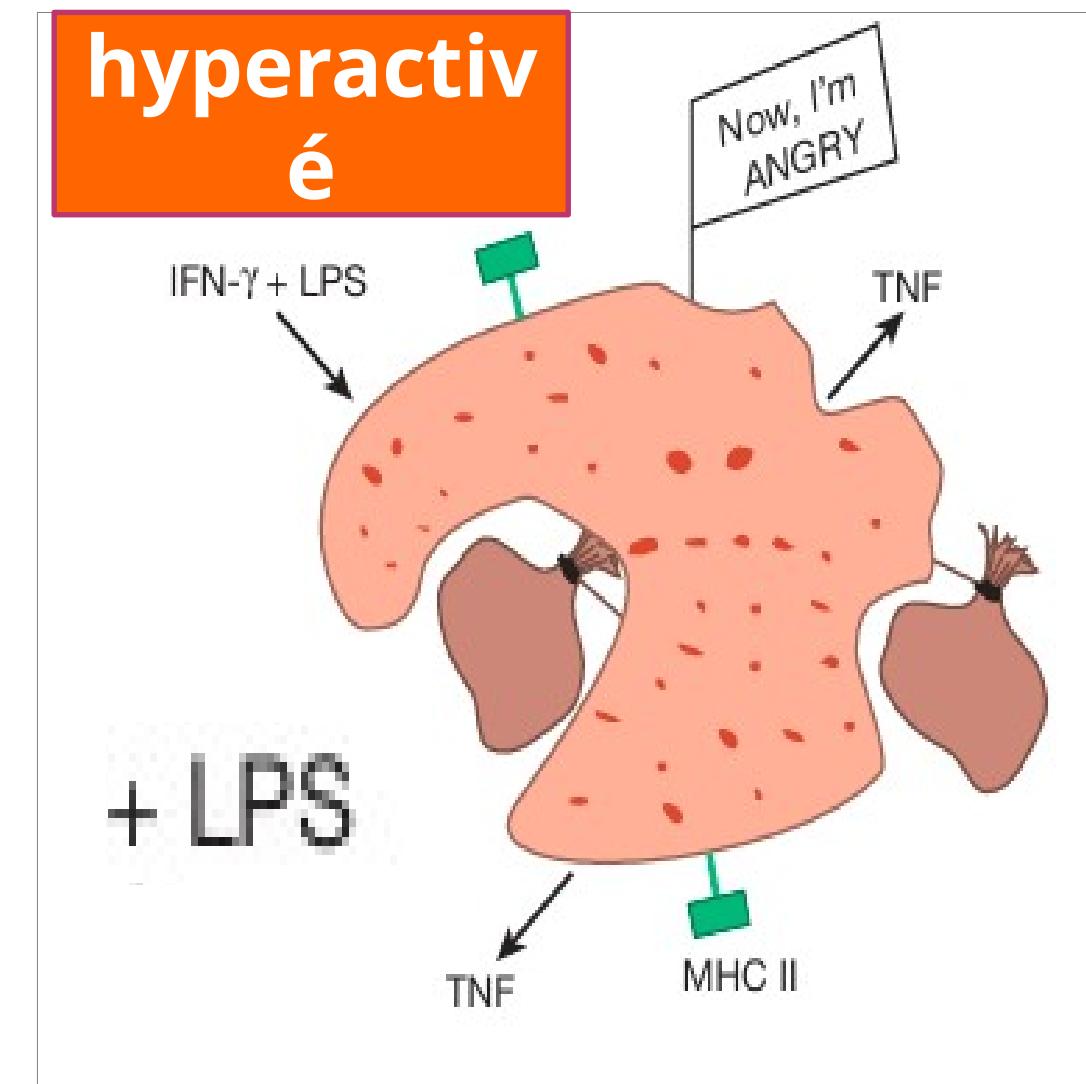
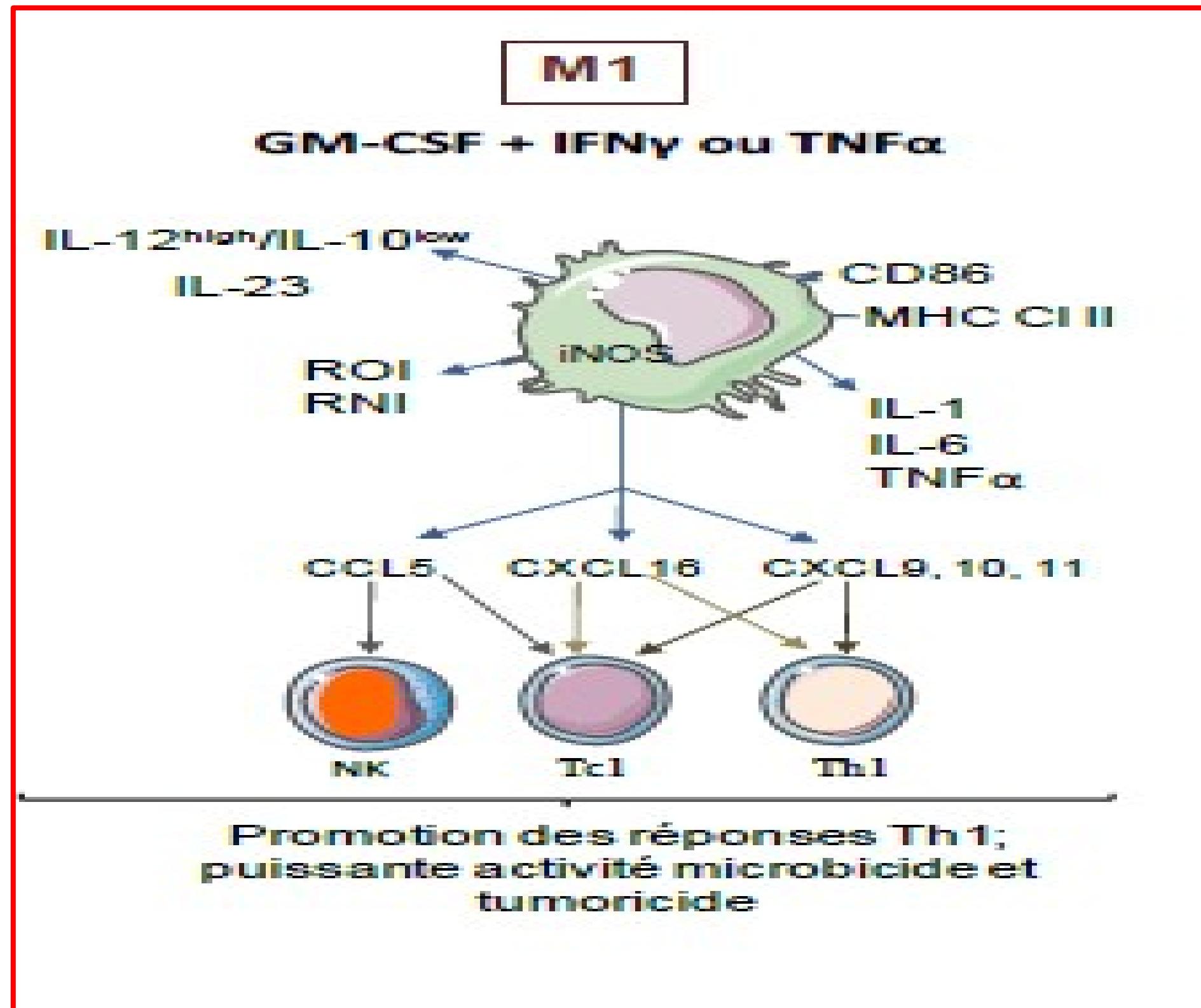
Reconnaissance de **PAMPs** par **PRRs** conduit à:

- la production de cytokines **pro-inflammatoires** (**IL-1 IL-1 β ,, IL-6, TNF alpha** et des **chimiokines**(CXCL1 and CXCL2 , **CXCL8 (IL-8)**, CXCL9, CXCL10, CXCL11)
- Synthèse des **prostaglandines** et **leucotriènes** et **PAF**
- Composants du Complément
- Métalloprotéases matricielles (**MMP2, MMP9**) dégradent la matrice extracellulaire ce qui facilite leur recrutement



Macrophages/Monocytes

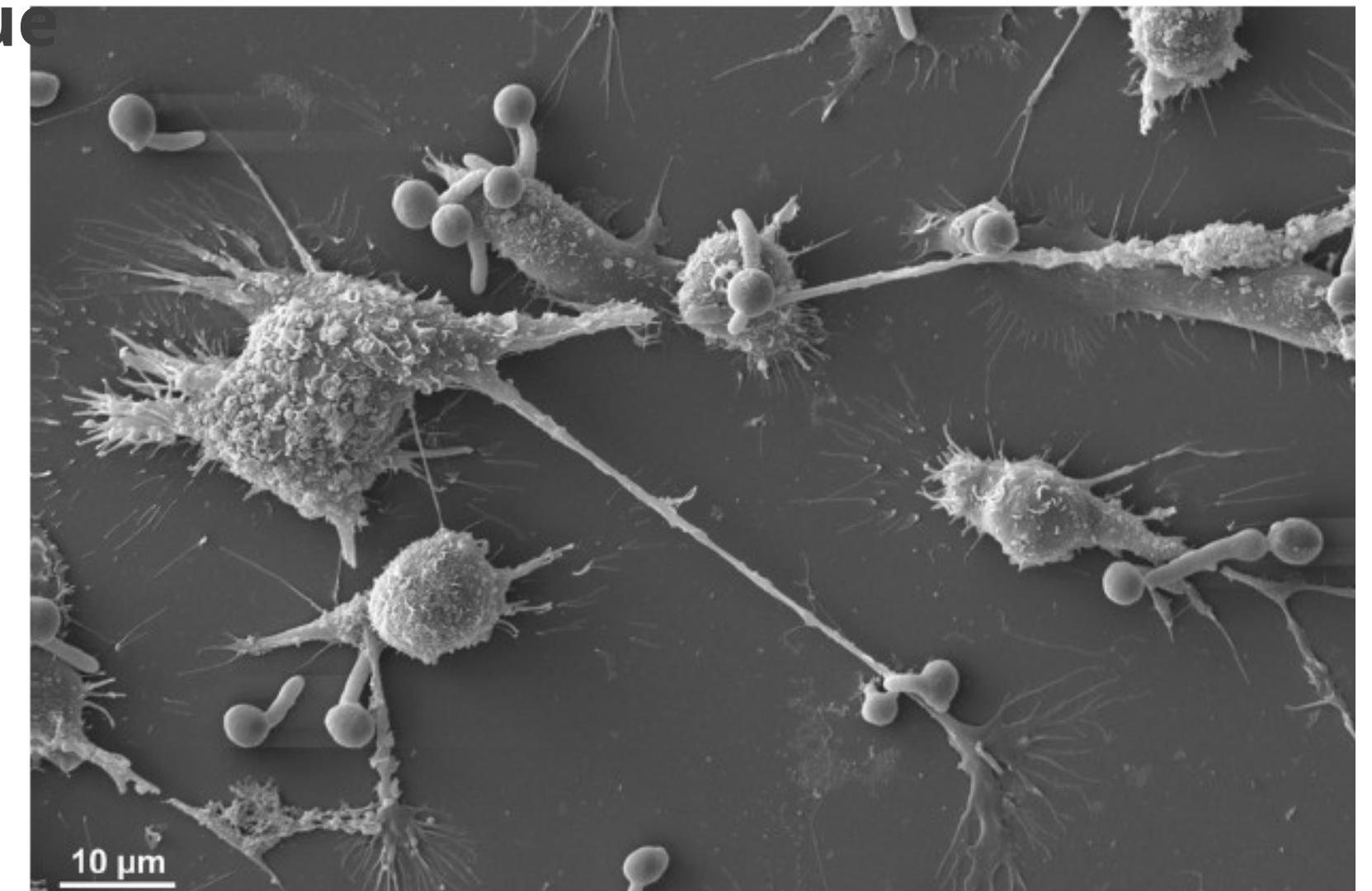
2. Rôle dans la réaction inflammatoire :



Macrophages/Monocytes

3. Phagocytose : voir PNN

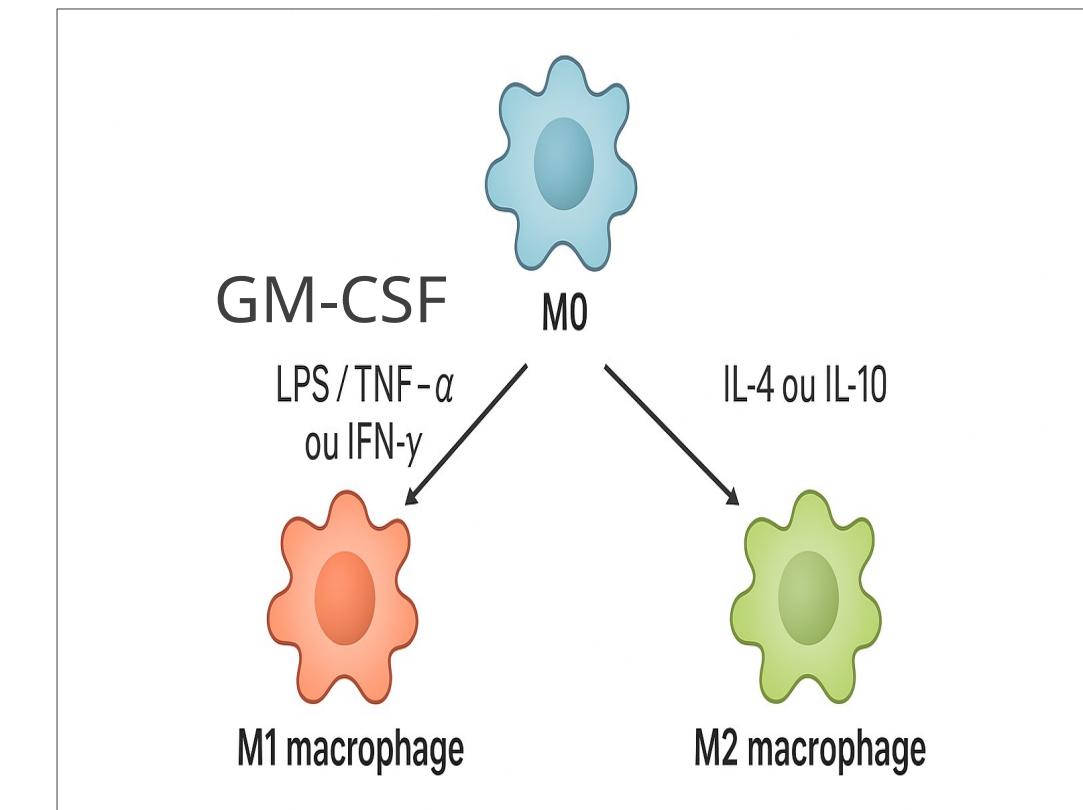
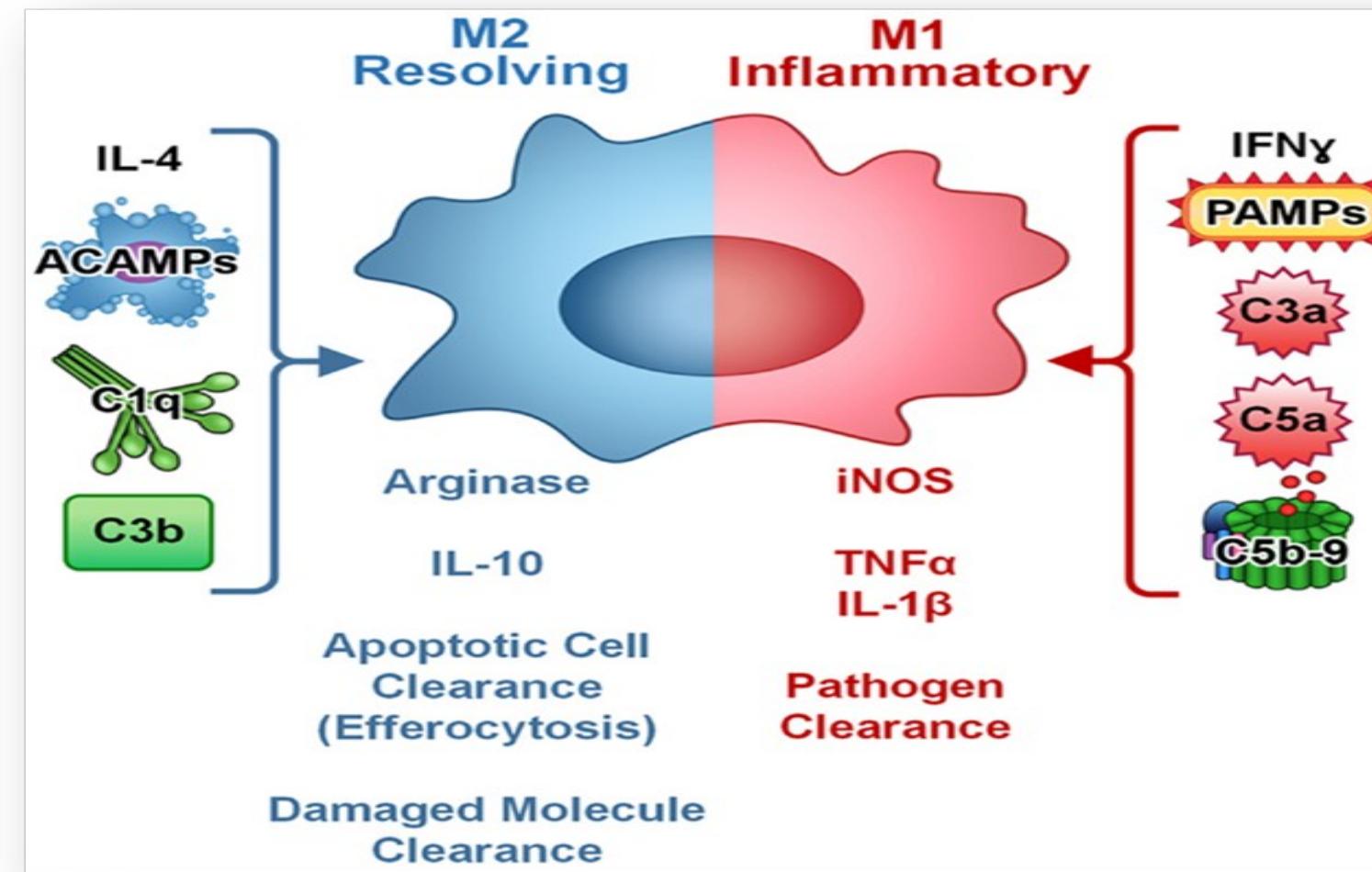
- Endosome précoce → endosome tardif → lysosome
- Acidification graduelle et contrôlée à chaque étape
- Phagocytose plus lente, plus ciblée, plus spécialisée (**ROS + RNS**)



Macrophages/Monocytes

4. Rôle dans la réparation tissulaire / résolution de la réaction inflammatoire

■ ACTIVATION CLASSIQUE Activité pro-inflammatoire

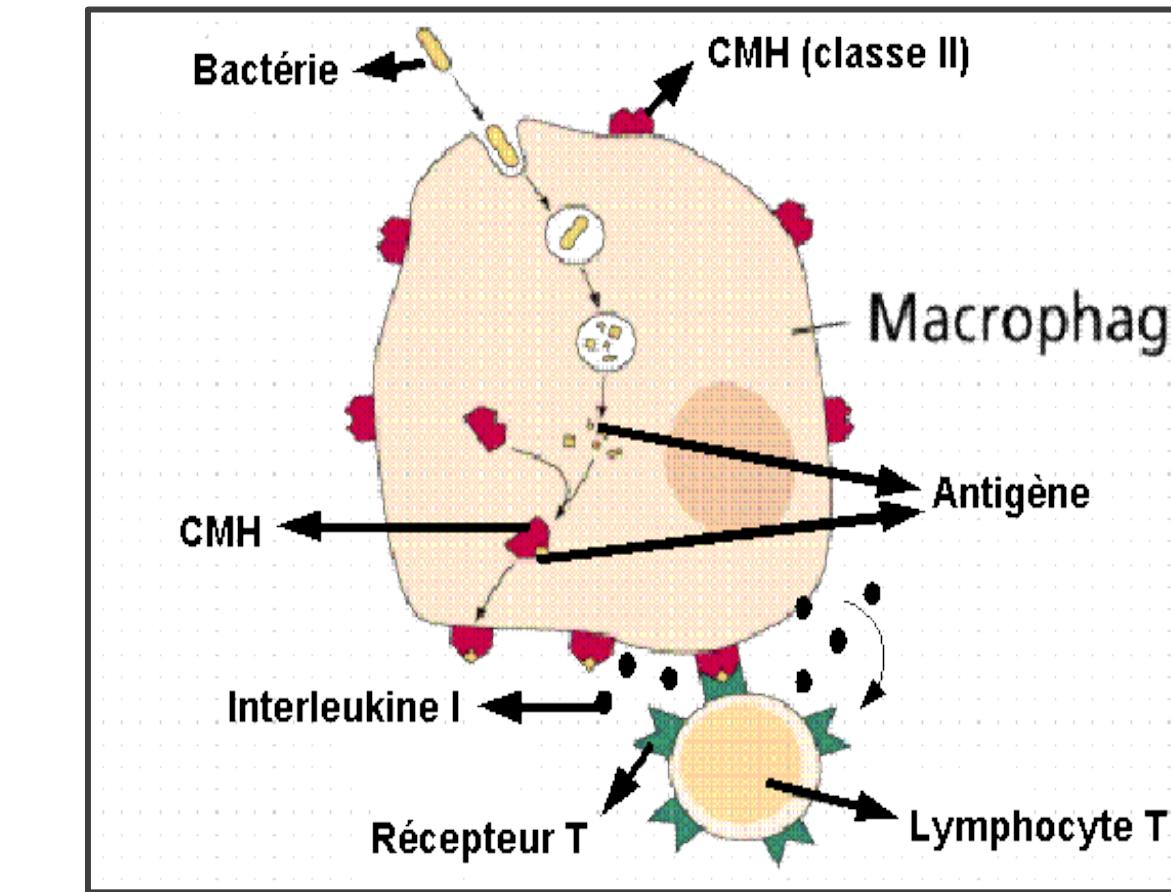
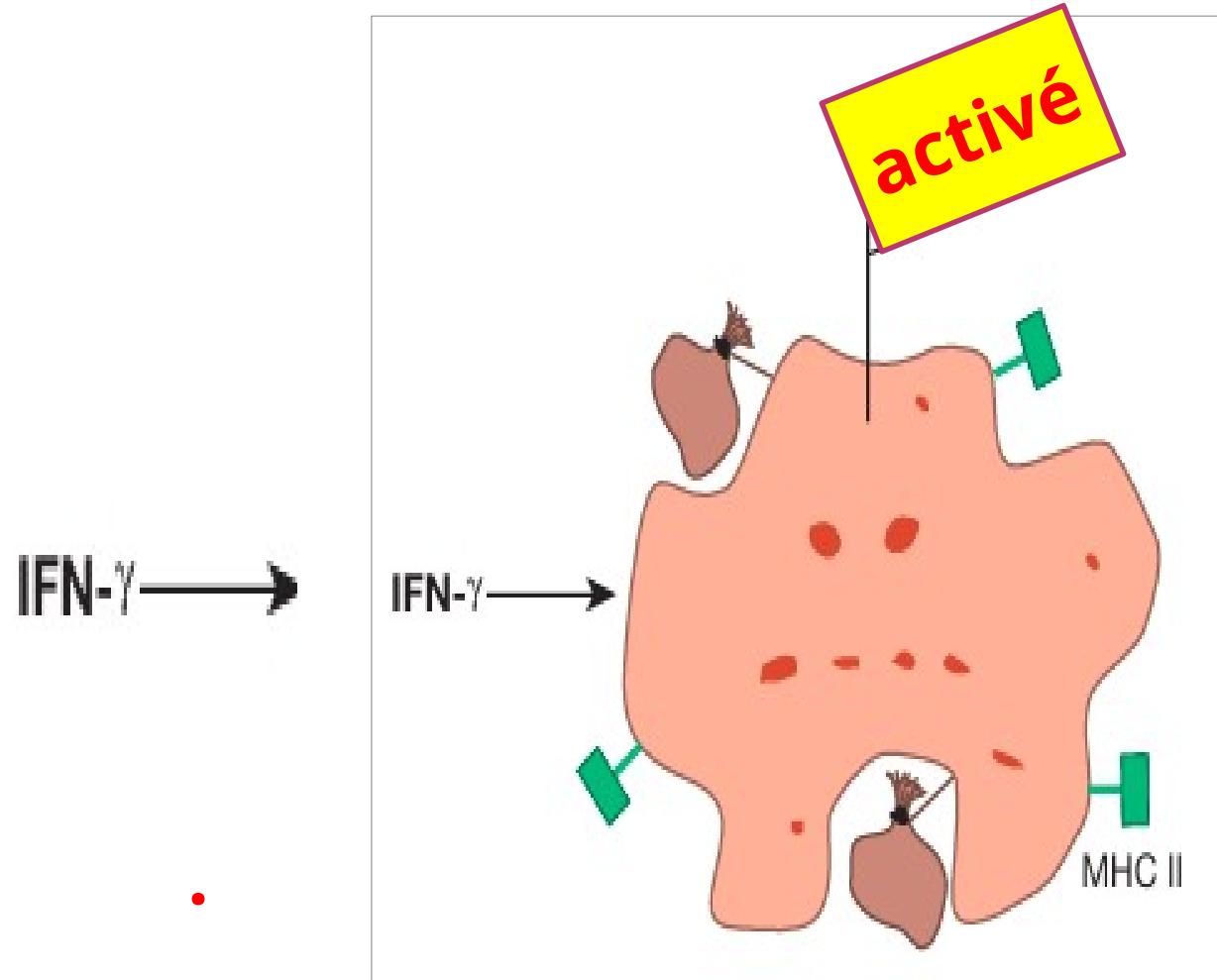


M1: PROFIL
IL-12+/IL-10-

M2: PROFIL
IL-10+/IL-12-

■ ACTIVATION ALTERNATIVE Régulation remodelage

5. Rôle dans la présentation antigéniques (CPA non PRO)



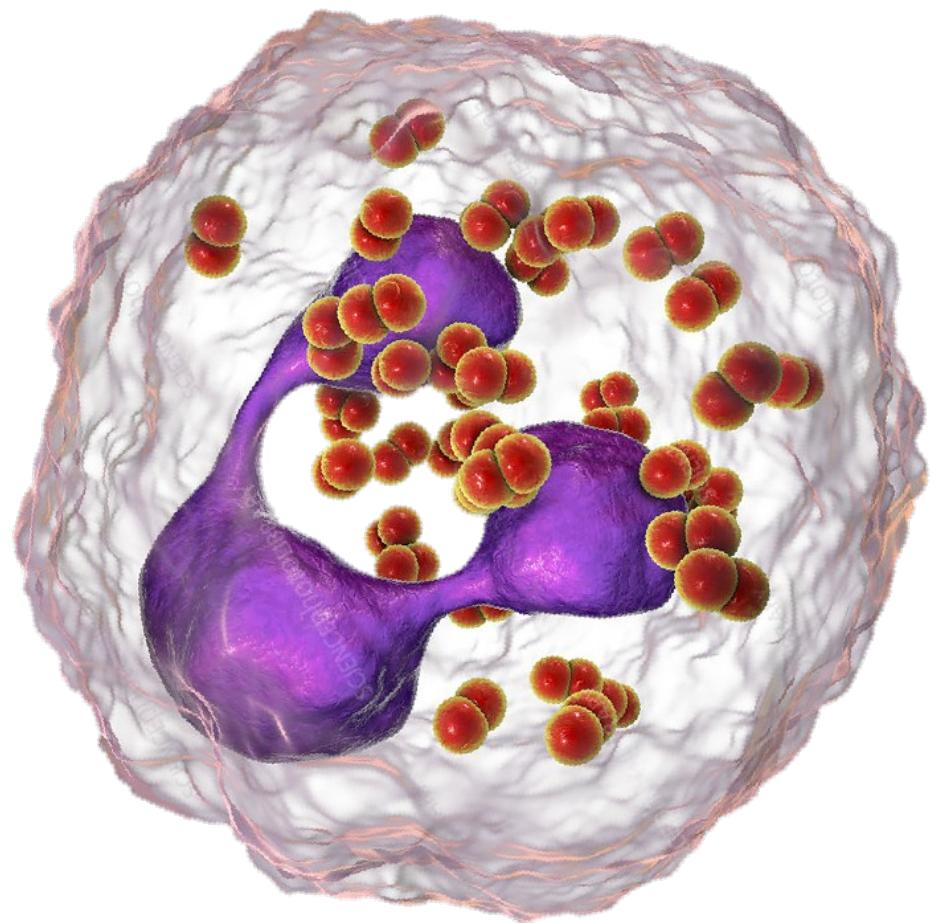
- Expression des molécules **CMH I / CMH II** (l'expression de molécules CMH II est inducible par l'**IFN- γ**)
- Complexe **CMH I / CMH II-peptide** exposé à sa surface peut activer LT

A microscopic image showing a neutrophil with a multi-lobed nucleus, surrounded by numerous small, circular red blood cells.

Polynucléaire Neutrophile:cellule sur appel

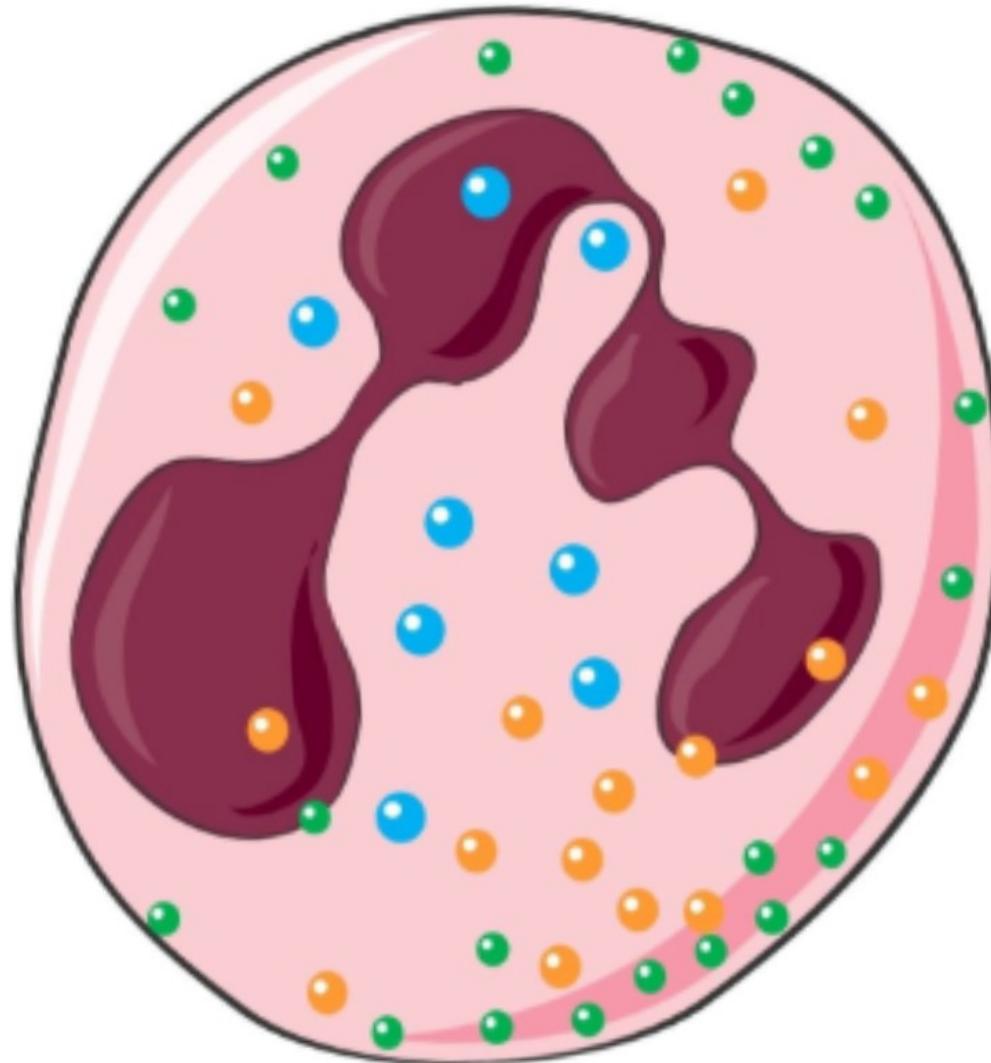
Introduction

- 50–70% des leucocytes totaux chez l'adulte sain
- SECOND Bras cellulaire du système immunitaire inné
- Rôle fondamental dans l'initiation de l'immunité adaptative
- Générés à partir de la MO et circulant dans le sang
- Courte durée de vie (6-8h dans la circulation) allant jusqu'à 9 jours au niveau tissulaire
- Faible activité transcriptionnelle: « primed grenades »
- Environ $1 \text{ à } 2 \times 10^{11}$ neutrophiles sont générés/j
- Premières cellules qui migrent vers le site inflammatoire



Caractéristiques des PNNs

- Noyau segmenté, composé de 2 à 5 lobes à chromatine dense
- Cytoplasme abondant riche en **granules===== Grqnulocytes**

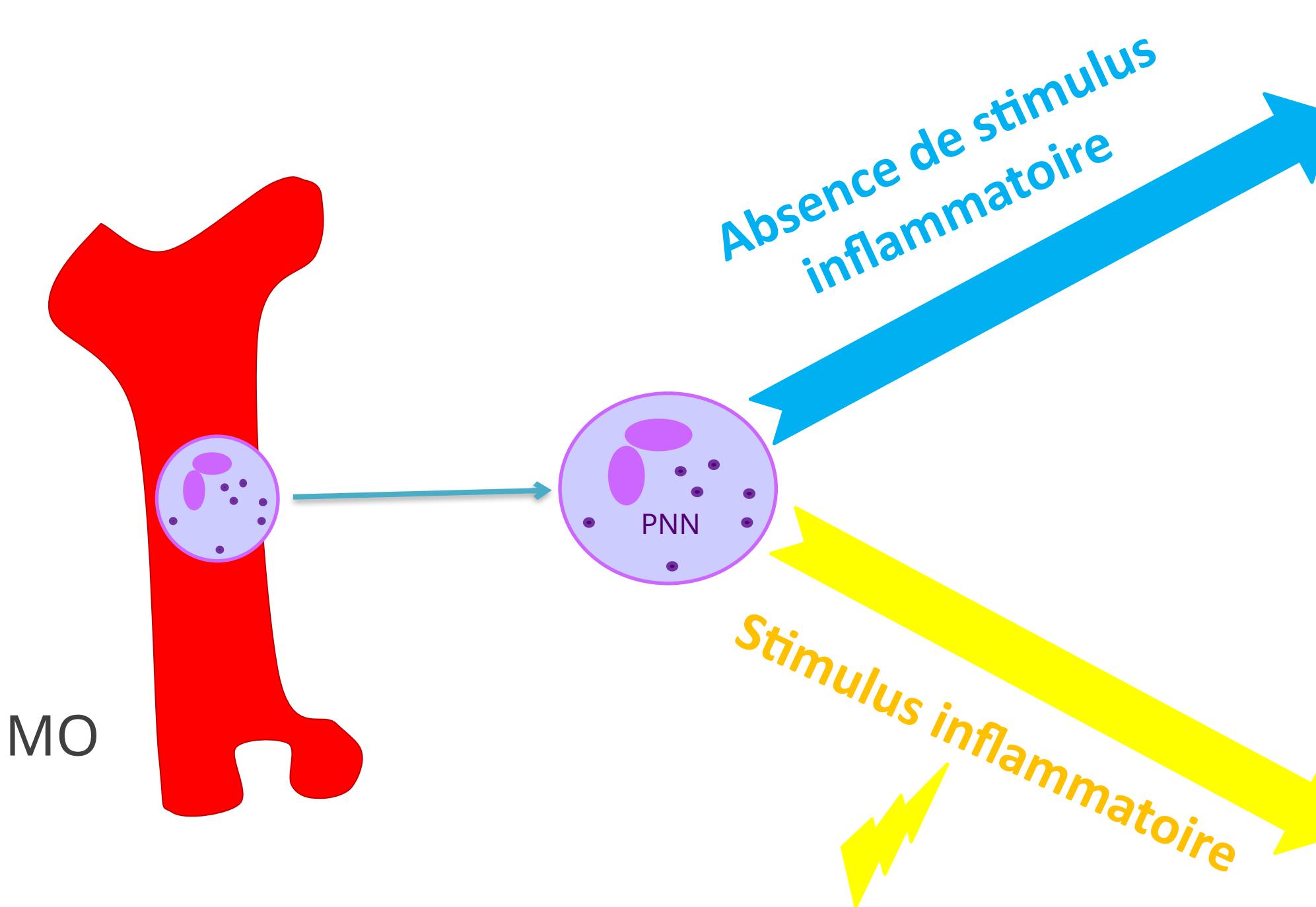


- MMP9
- Lactoferrin
- Albumin
- Lipocalin 2
- Lysozyme
- Cathepsin G
- α -Defensins 1-3
- Myeloperoxidase
- GADPH
- S100A8/A9
- α -Enolase

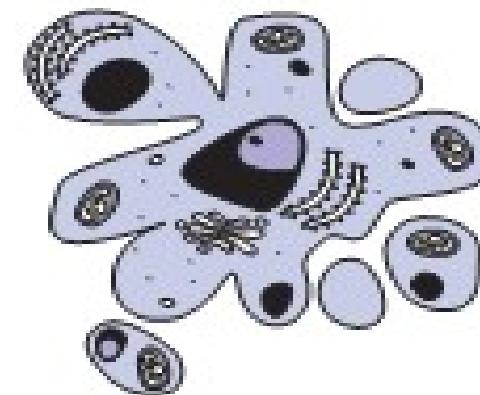
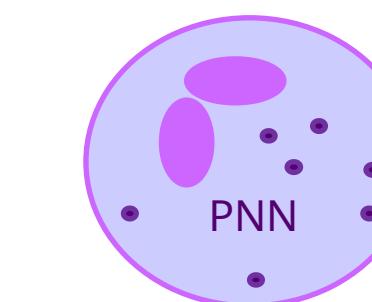
- **Granules primaires (azurophiles) : Peroxydase +**
- **Granules Peroxydase - :**
 - **Granules secondaires (spécifique): lactoferrine**
 - **Granules tertiaires (de gélatinase)**
 - **Vésicules sécrétaires**

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 Immunoglobulines 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

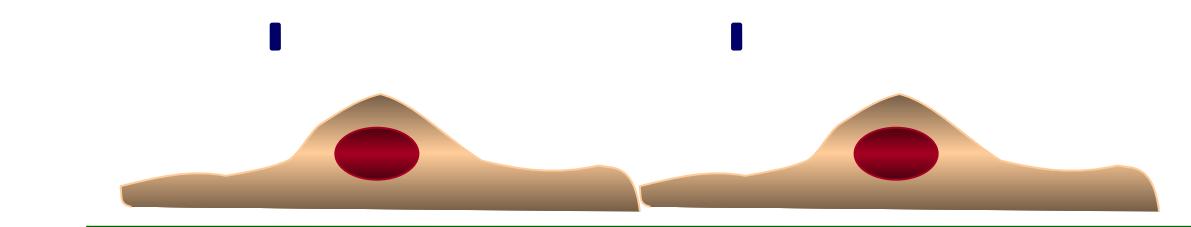
Devenir des PNNs



Apoptose (6-8h)

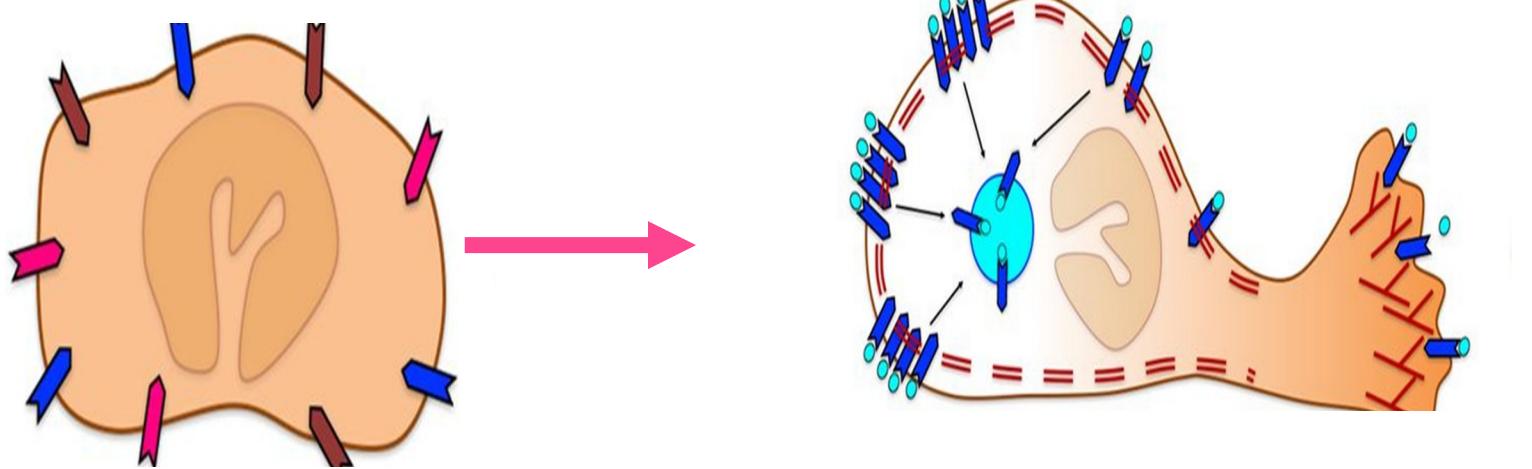


- chimiotactisme
- migration



- Fonctions effectrices
- apoptose
- (24 – 48h)

Migration des PNNs



- CXCL(1 / 2 / 3 / 5 / 6 / 7 8) (ou IL8) /CXCR1 et CXCR2
- Chimiokines CCL3 et CCL4/CCR

Chimiokines

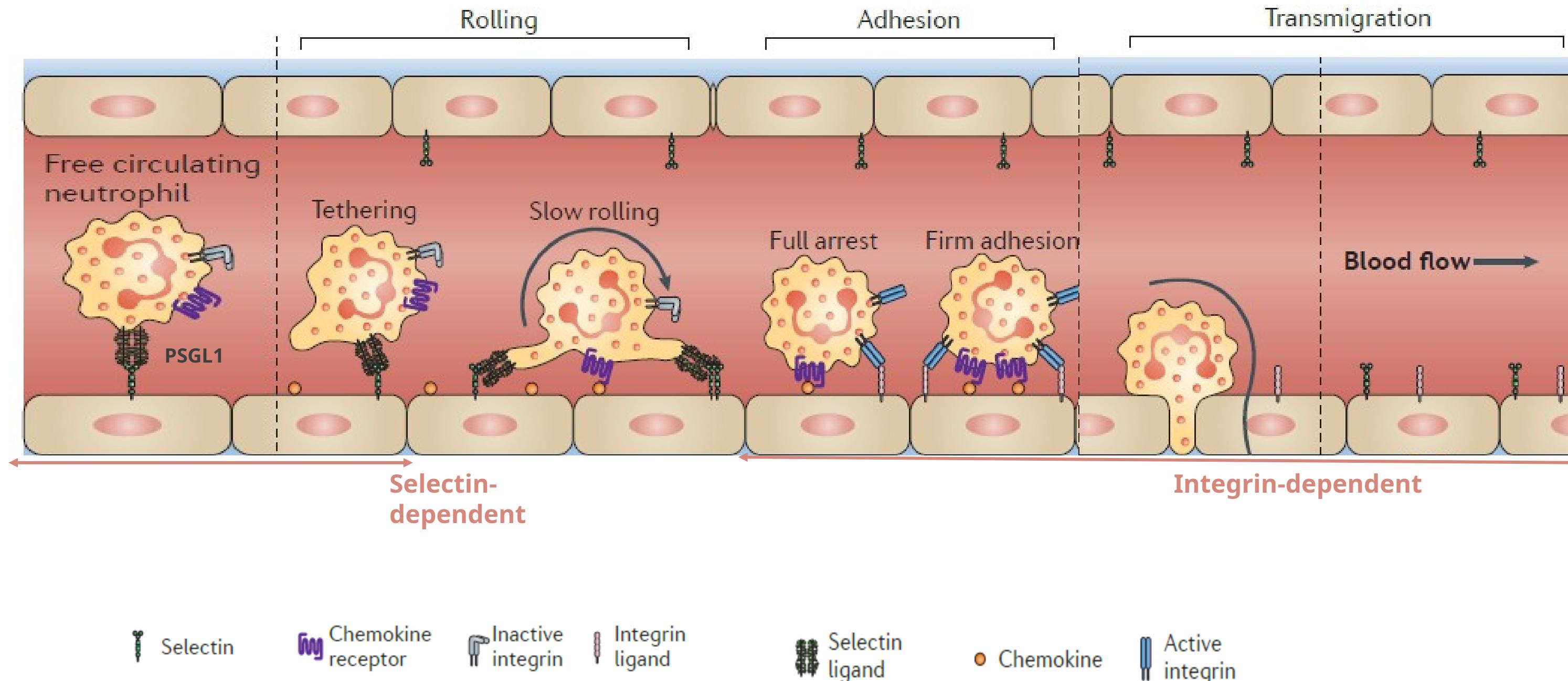


Anaphylotoxines

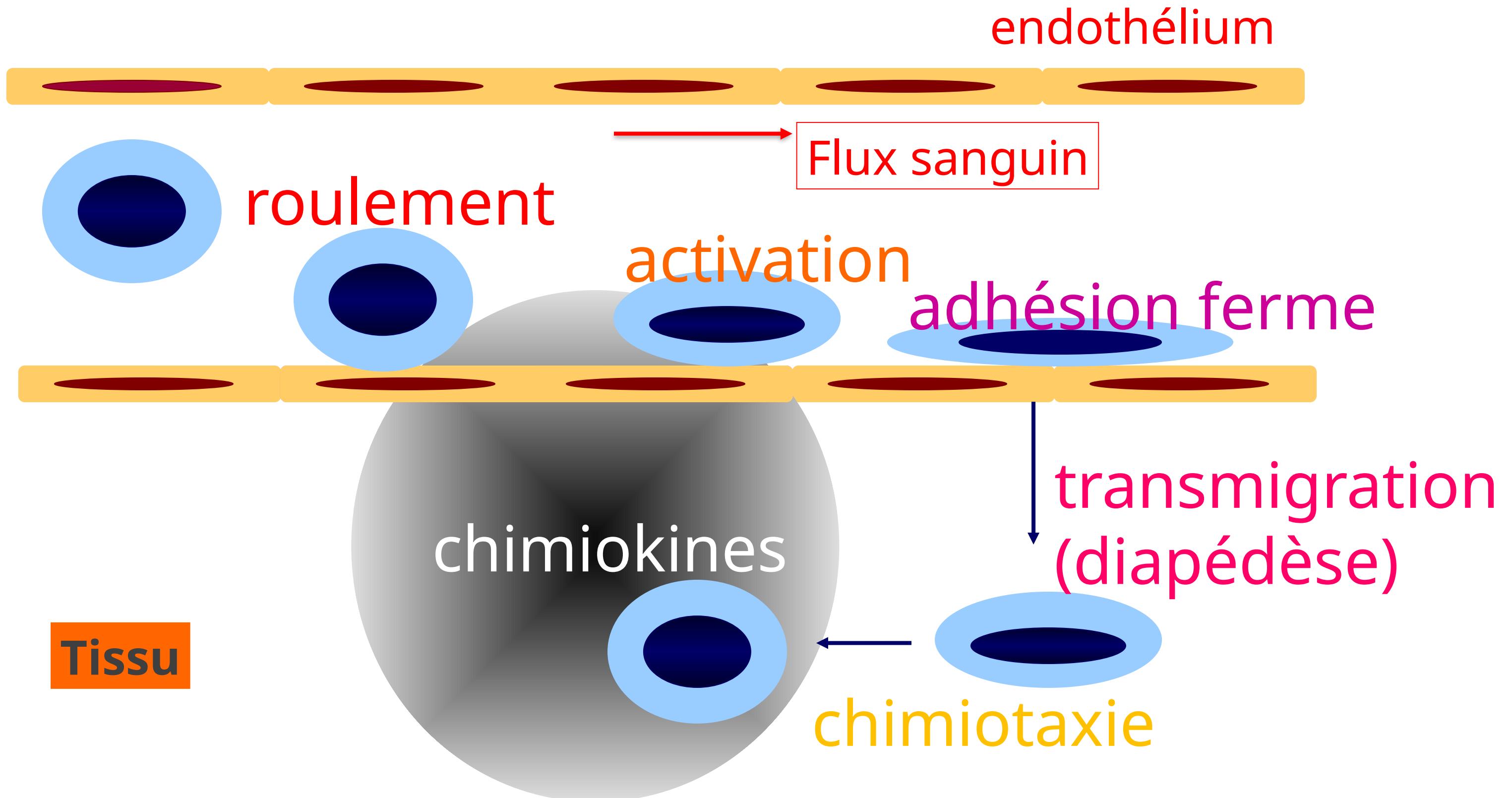
Peptides N-formylé

Devenir des PNNs

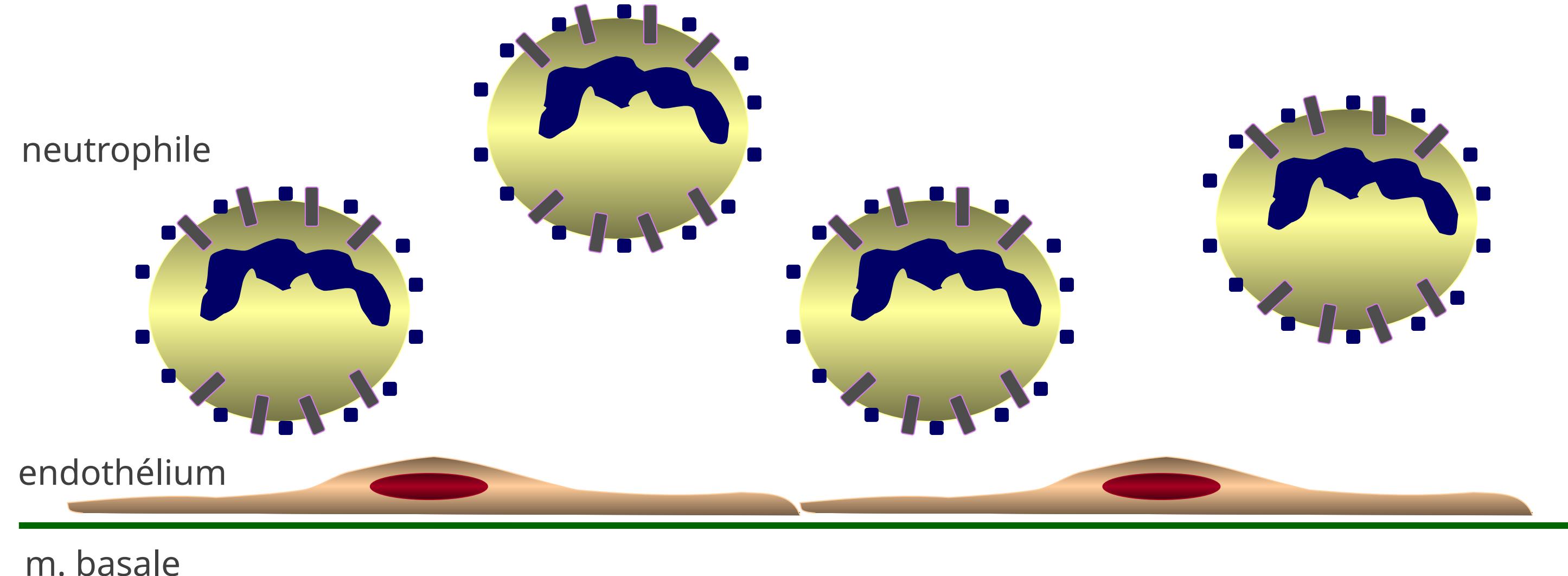
b. Cascade de recrutement des neutrophiles :



Migration des PNNs



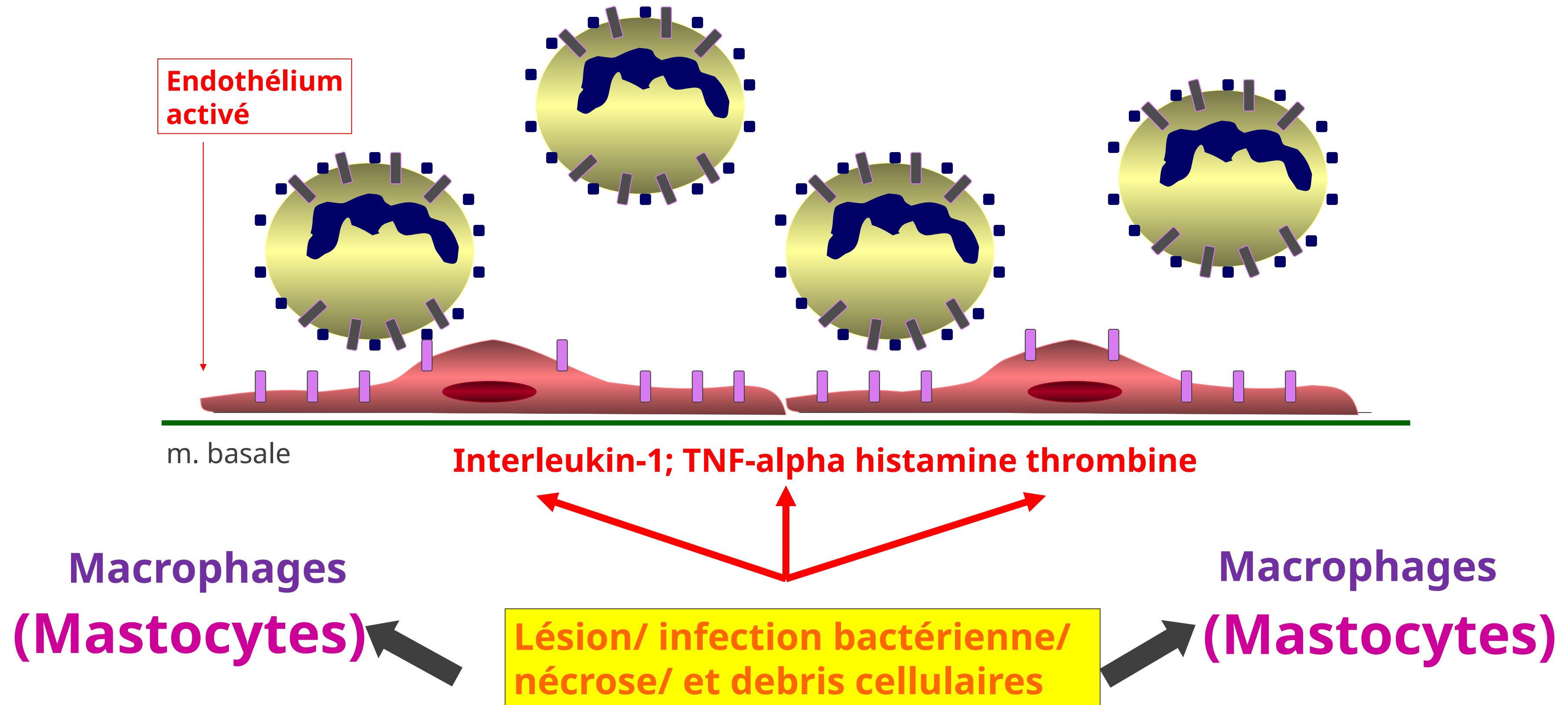
Migration des PNNs



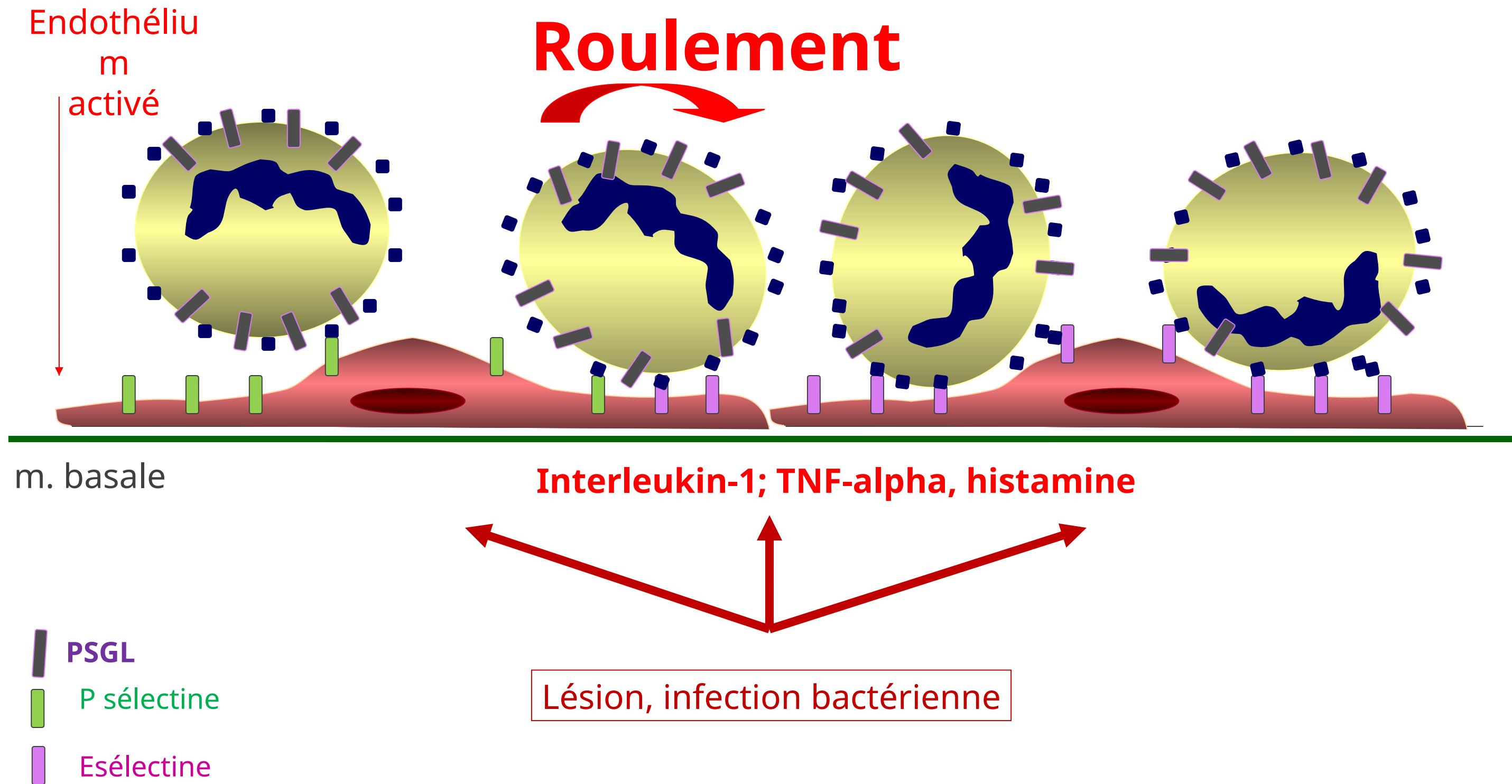
■ LFA-1 en conformation
de basse affinité

Etat de repos

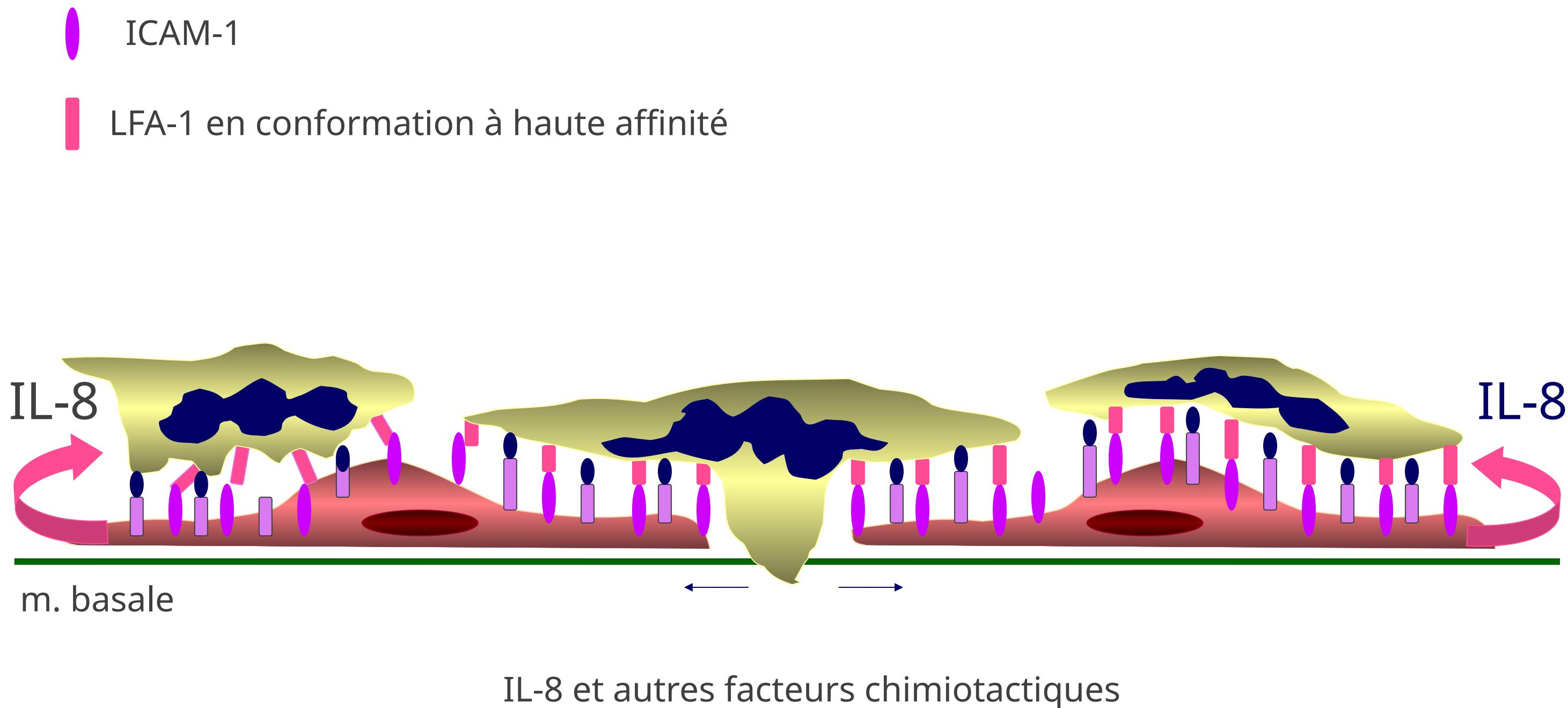
Migration des PNNs



Migration des PNNs



Migration des PNNs

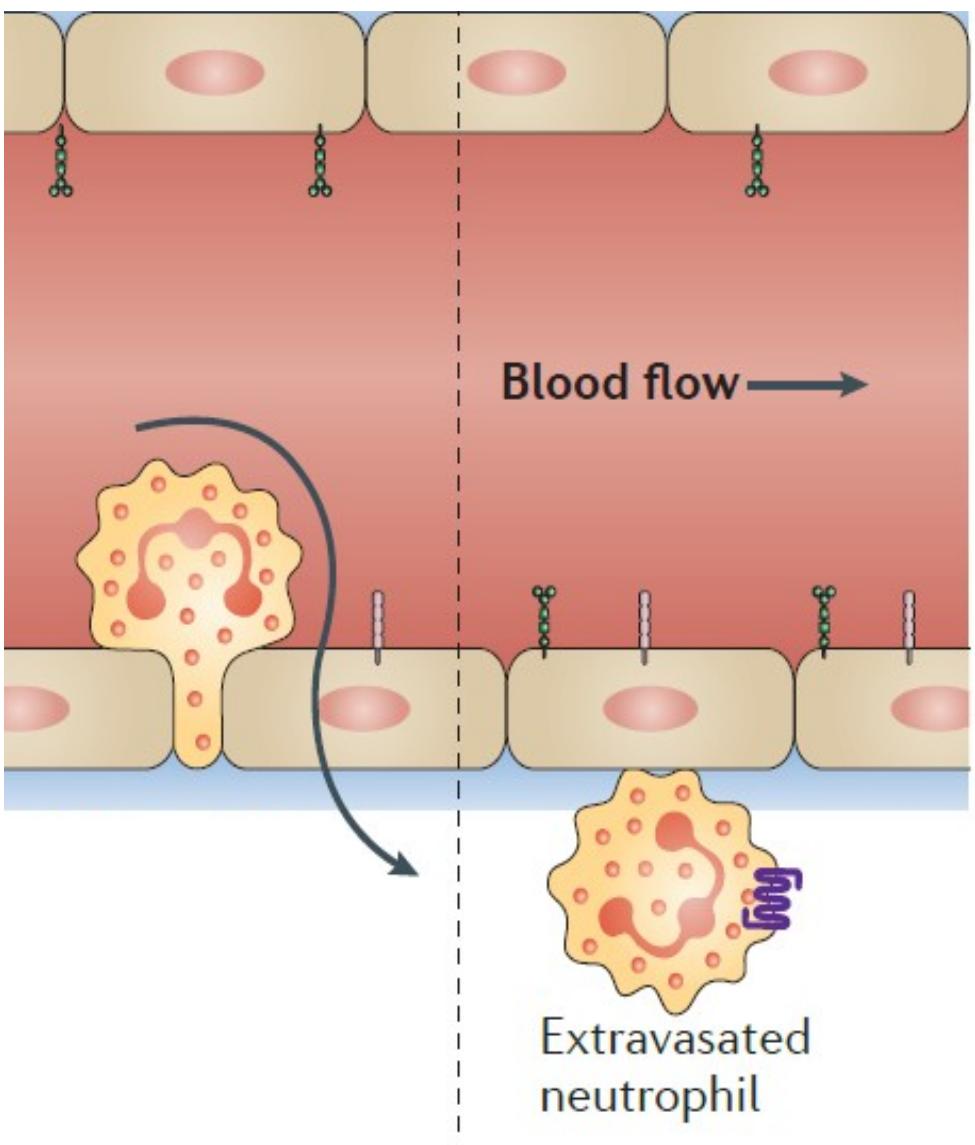


Migration des PNNs

02 mécanismes de transmigration des neutrophiles :

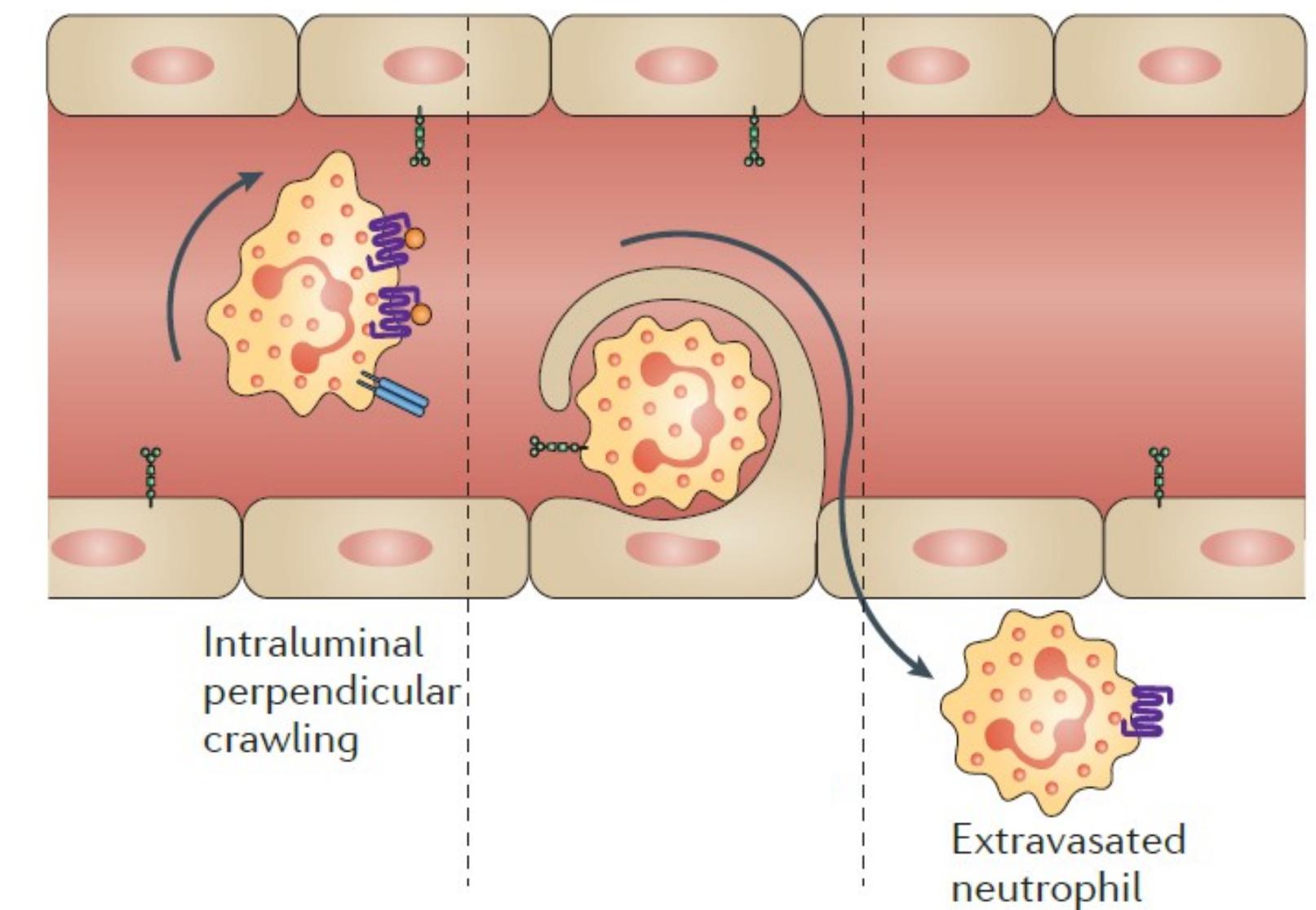
1. Paracellularly

(Between endothelial cells)

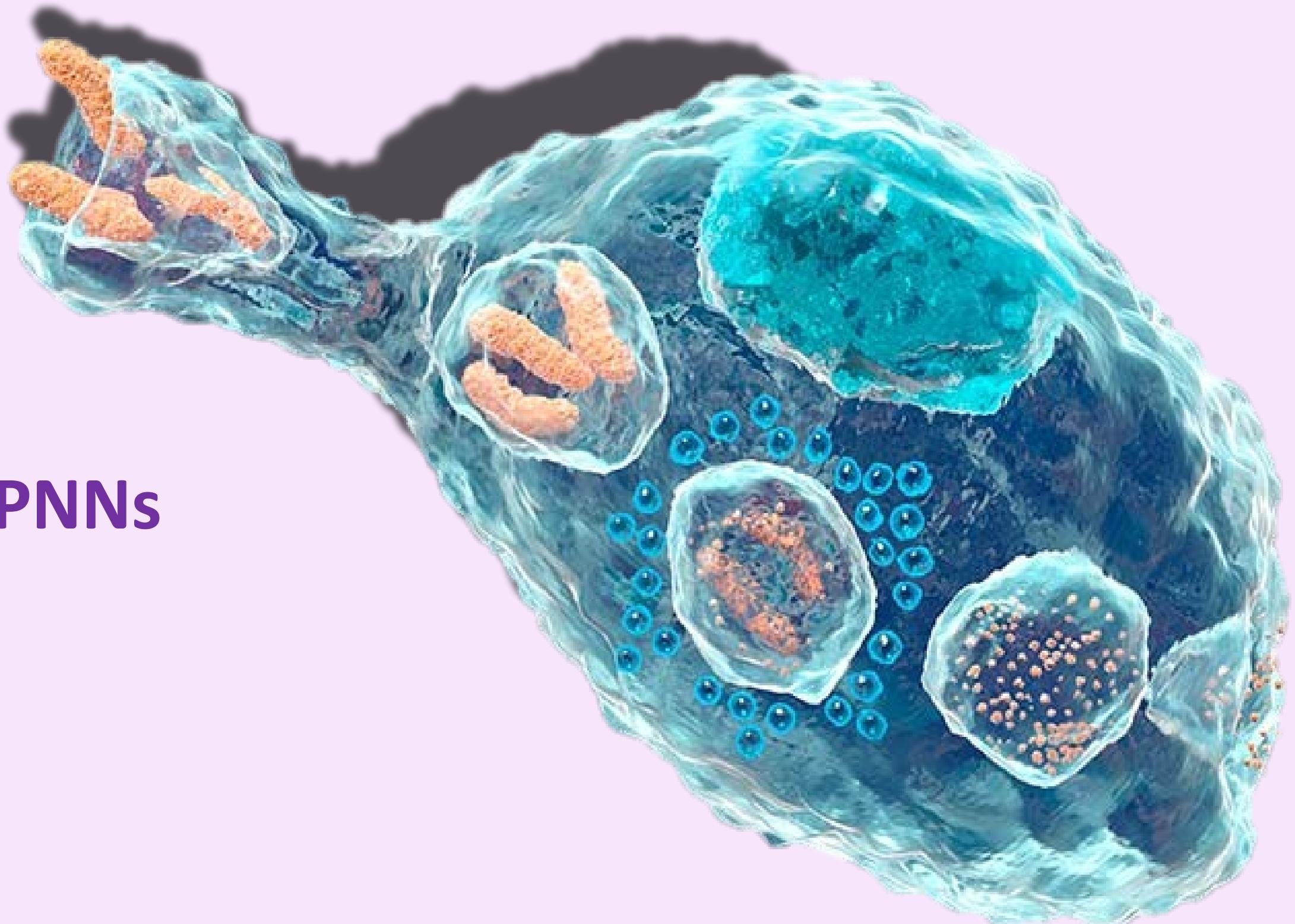


2. Transcellularly

(Through an endothelial cell)

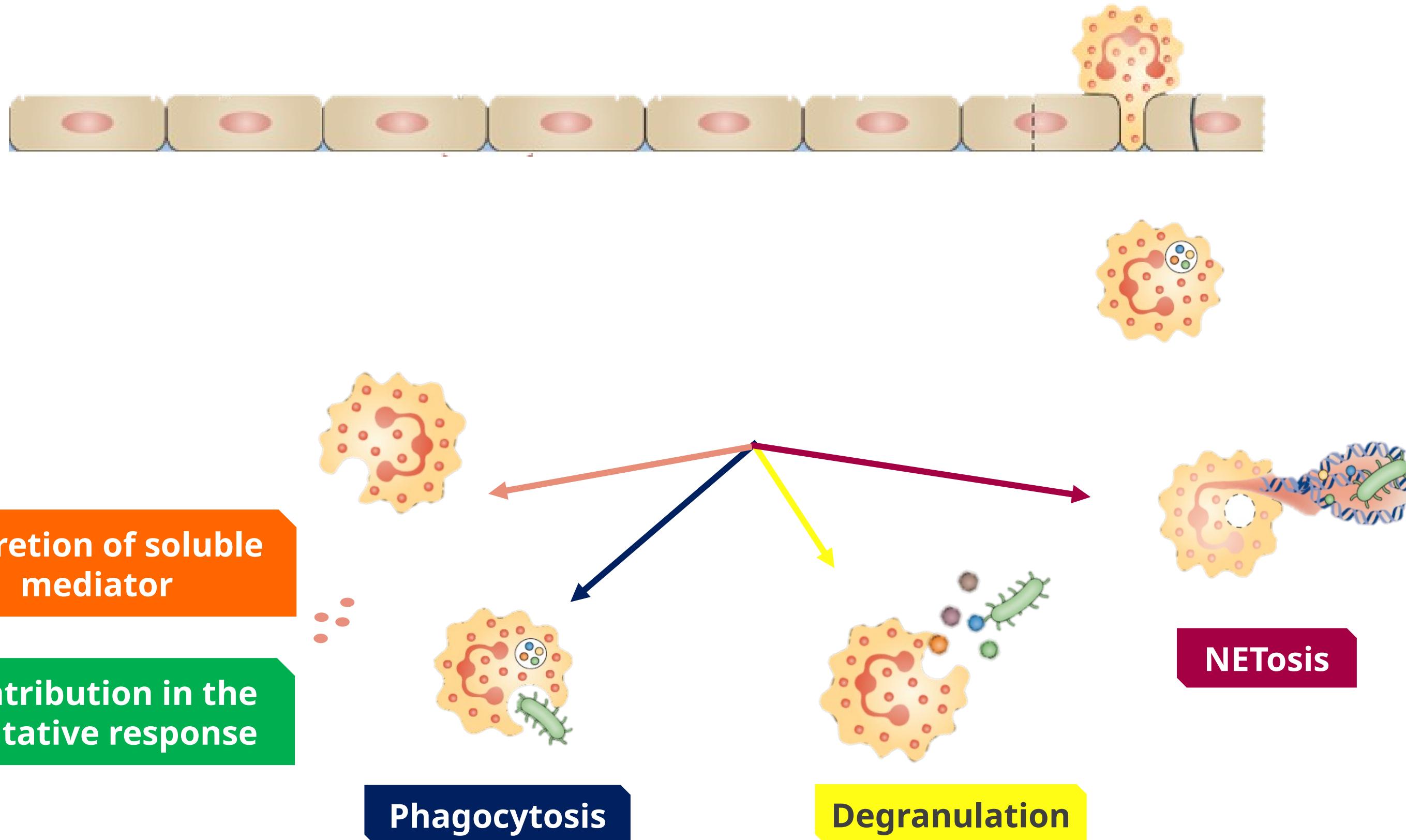


Fonctions effectrices des PNNs



Fonctions effectrices

PNNs



Phagocytose

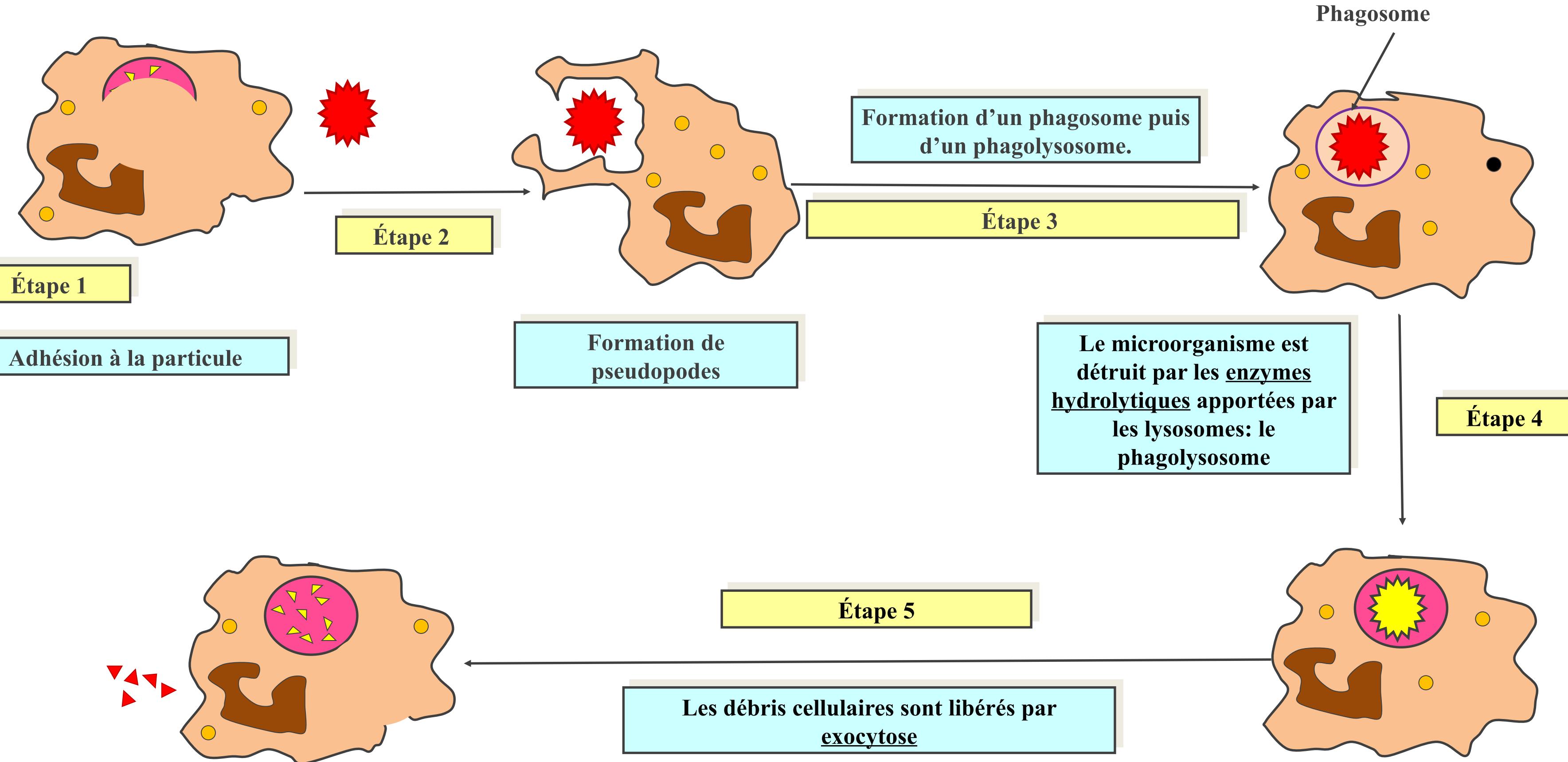
Etapes de la phagocytose

a. Reconnaissance
de particules



Phagocytose

Etapes de la phagocytose



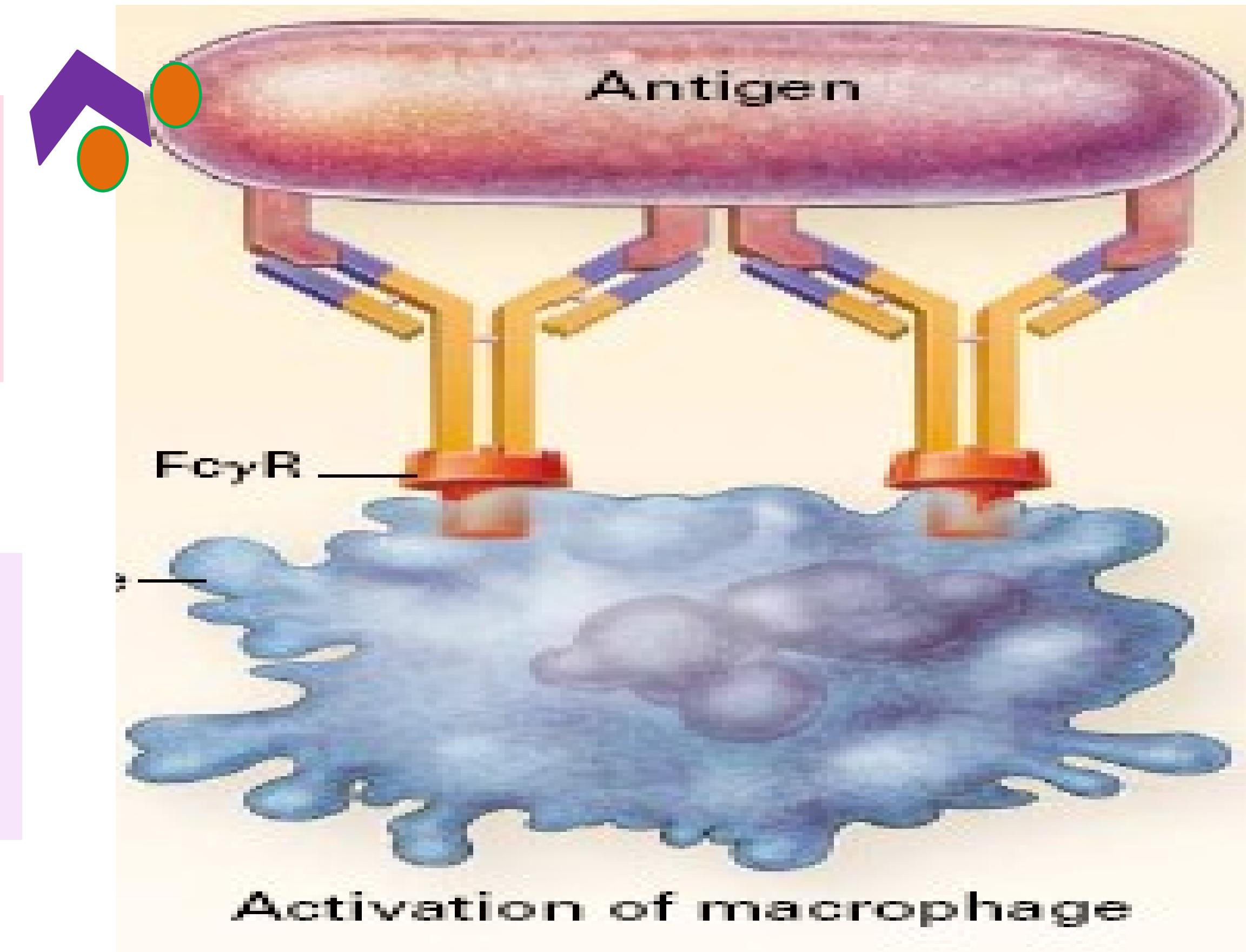
Opsonisation.... Facilite la phagocytose

Récepteur FC des Immunoglobulines:

- ✓ CD16
- ✓ CD32
- ✓ CD89

✓ Récepteur pour le C3b et C3bi du complément:

- ✓ CR1 (CD35)
- ✓ CR3 (CD11b/CD18)
- ✓ CR4



Phagocytose

► 02 Mécanismes de digestion :

Mécanisme de digestion

Indépendant de l'Oxygène

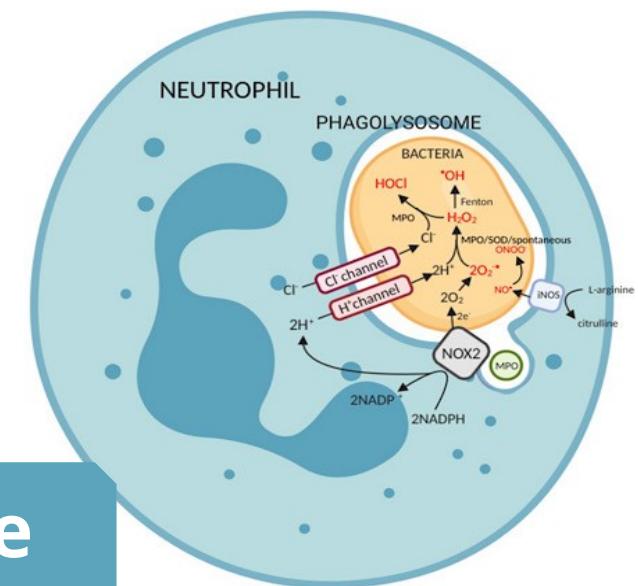


pH acide

Peptides antimicrobiens



Dépendant de l'Oxygène



Explosion oxydative

Phagocytose

❑ Mécanisme de digestion



PH acide

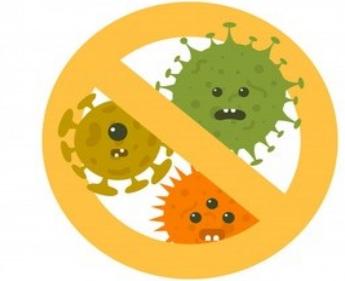
Translocation des protons (H^+) dans la lumière du phagosome

↓
Diminution du PH (PH faible)

↓
Perturbation du métabolisme normal de nombreuses bactéries + rôle dans l'explosion oxydative

Indépendant de l'Oxygène

Peptides antimicrobiens



Antimicrobial proteins of neutrophil primary and secondary granules

Primary granules

Elastase	Serine protease
Cathepsin G	Serine protease
Proteinase 3	Serine protease
Proteinase 4	Serine protease
α -defensins	Cationic antimicrobial peptides
Bactericidal/permeability-increasing protein	Binds lipopolysaccharide
Myeloperoxidase	Reactive oxygen species

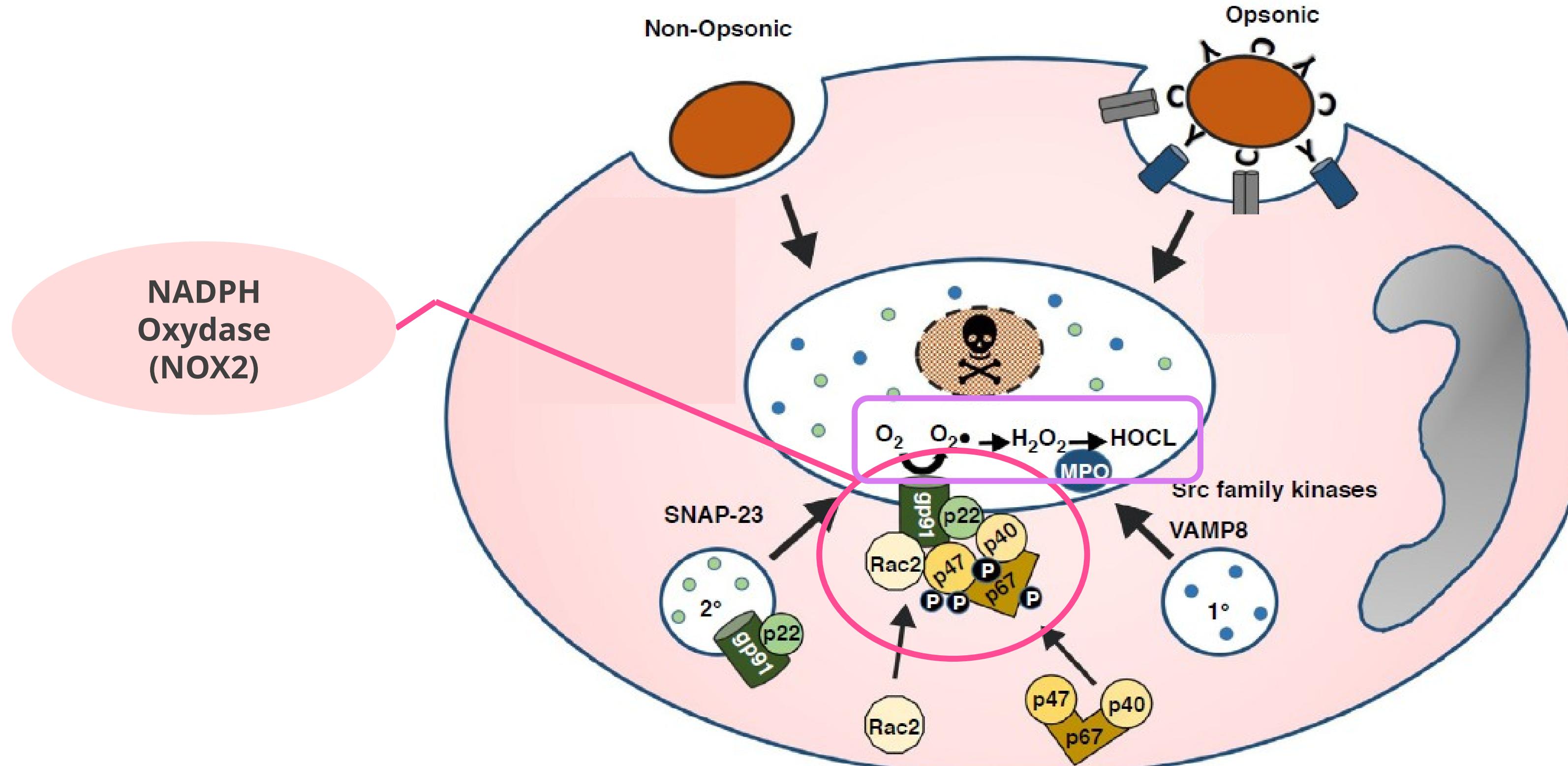
Secondary granules

Lysozyme	Peptidoglycan degradation
hCAP18	LL-37 cationic antimicrobial peptide precursor
Calprotectin	Metal sequestration
Lactoferrin	Metal sequestration
Lipocalin-2	Metal sequestration
gp91 _{phox} /p22 _{phox}	Reactive oxygen species

Phagocytose

❑ Mécanisme de digestion

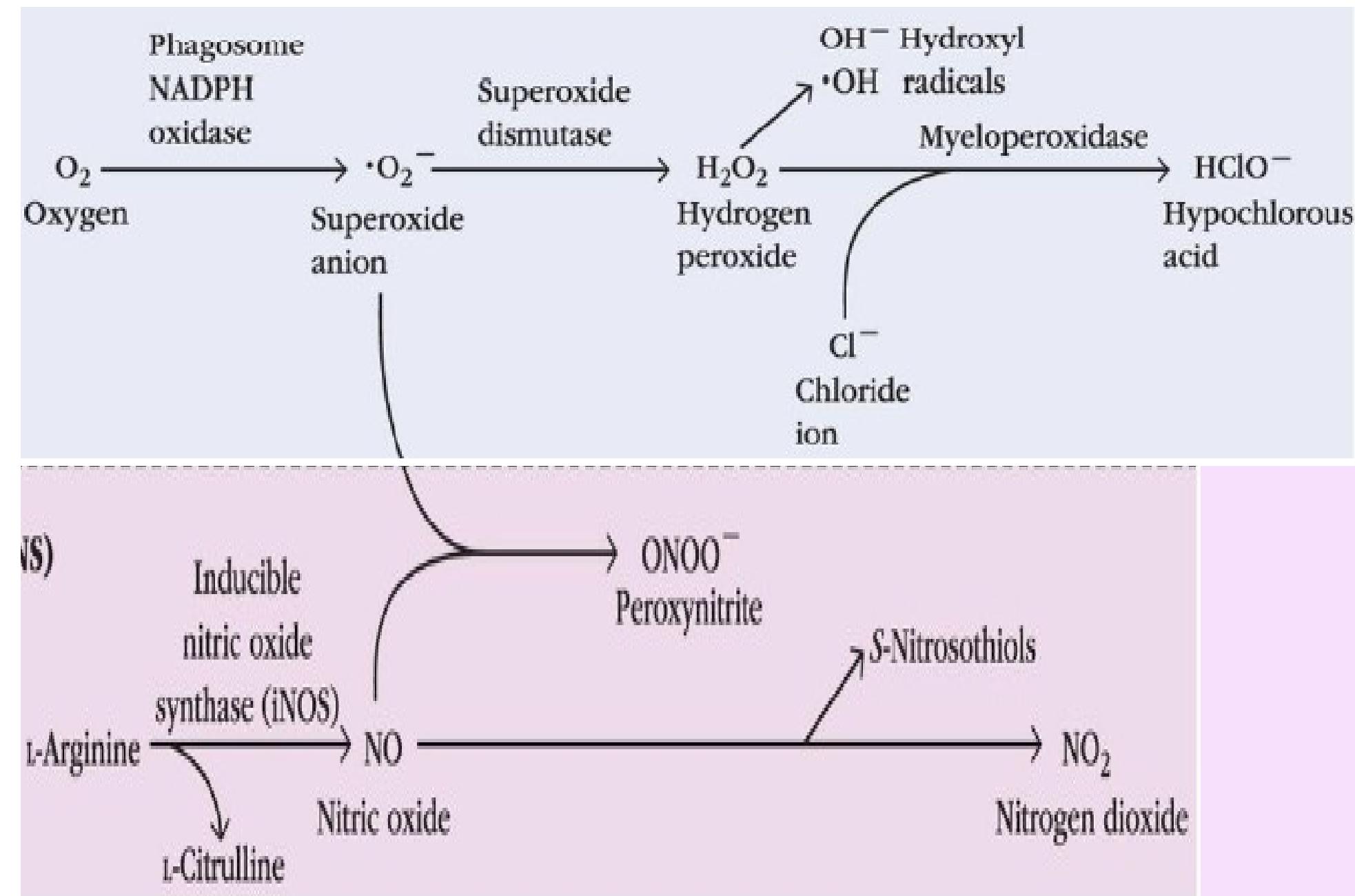
Dépendant de l'Oxygène: Explosion oxydative



Phagocytose

❑ Mécanisme de digestion

Explosion oxydative :



Reactive oxygen species (ROS)

- $\cdot O_2^-$ (superoxide anion)
- $\cdot OH$ (hydroxyl radical)
- H_2O_2 (hydrogen peroxide)
- $HClO^-$ (hypochlorous acid)

Reactive nitrogen species (RNS)

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

2. Dégranulation

✓ granulations Azurophiles
Myéloperoxydase+

✓ granulations Secondaires
Lactoférine+

✓ granulations Gélatinases
Gélatinase+

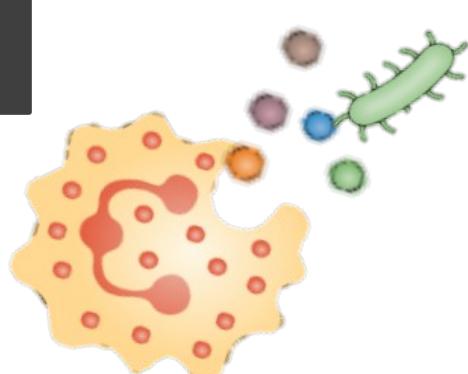
✓ Vésicules sécrétaires
Récepteurs membranaires
(CD14+, FcGIII, FMLP-R, CD11b/CD18)

✓ Vésicules sécrétoires
augmentation de l'adhésion et du
chimiotactisme

✓ granulations Gélatinases
Elastase dégradation de cadhérines
Gélatinase dégradation collagène

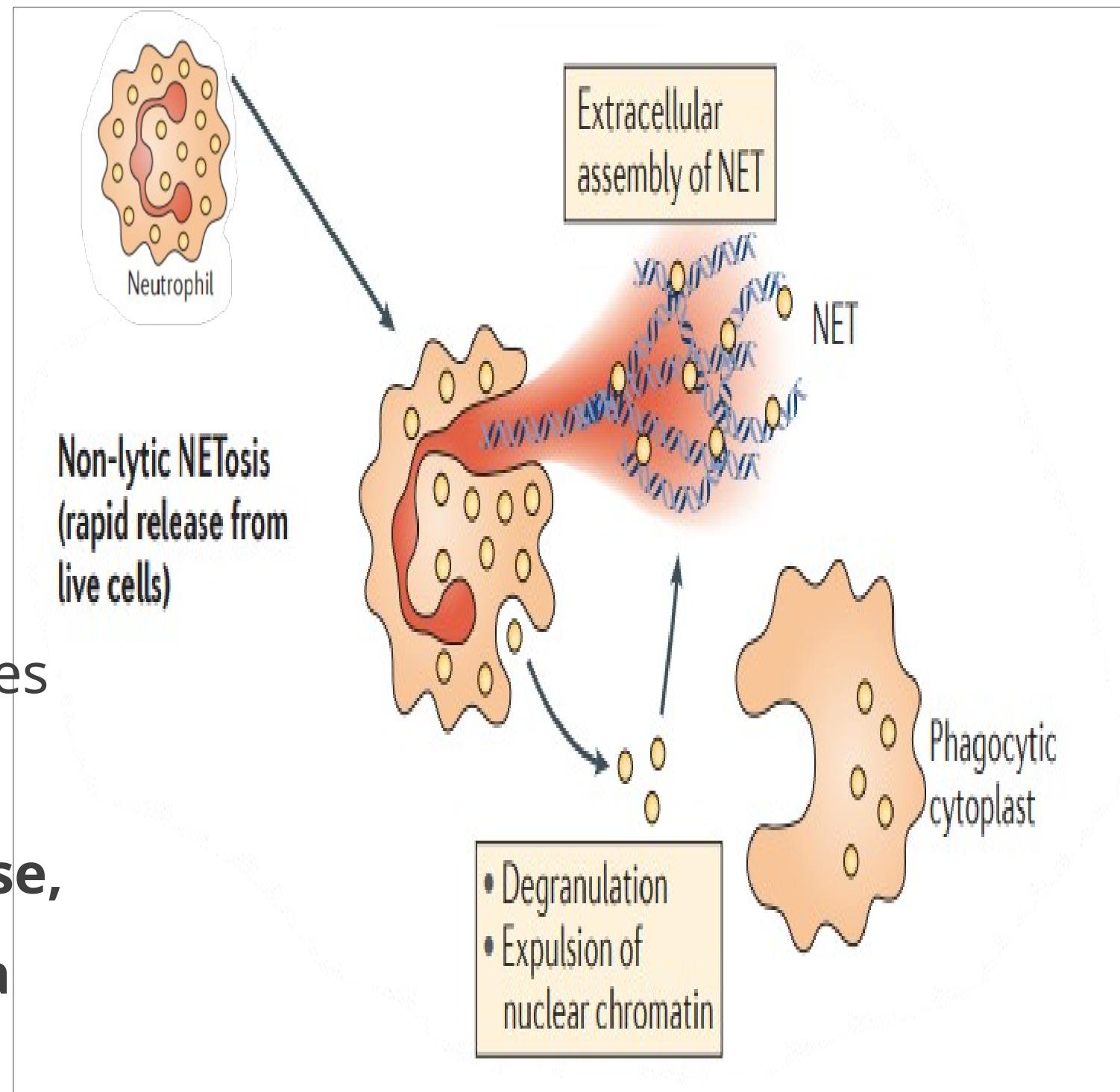
✓ granulations Secondaires
Libération de substances bactéricides
dans le milieu extracellulaire

✓ granulations Azurophiles
Fusion avec le phagosome



3. NETose

- **Structures d'AND libérées suite à une décondensation et diffusion de chromatine**
- Le NET se dilatent dans l'espace extracellulaire **3 à 8 heures** après l'activation des neutrophiles
- **Plusieurs protéines adhèrent aux NET:**
 - Histones et plus de 30 composants de granules primaires et secondaires
 - Ayant des activités **antimicrobiennes tels que l'élastase, la myéloperoxydase, la cathepsine G, la lactoferrine, la pentraxine 3...**



4. Sécrétion de médiateurs solubles

Exemples de médiateurs solubles exprimées / produites par des neutrophiles humains :

Proinflammatory cytokines	IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-16, IL-18, MIF
Anti-inflammatory cytokines	IL-1ra, TGF β 1, TGF β 2
Chemokines	CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL2, CCL3, CCL4, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL22, CCL23
Immunoregulatory cytokines	IL-22, IL-23
TNF family members	TNF, CD30L, FasL, TRAIL, APRIL, BAFF, RANKL
Colony stimulating factors	G-CSF
Angiogenic and fibrogenic factors	VEGF, FGF2, BV8, HB-EGF, TGF α , HGF, Angiopoietin1, EphrinB1
Other cytokines	Oncostatin M, Activin A, PBEF, endothelin, Midkine

Initiation de la réponse adaptative :

- ✓ Sécrétion des cytokines comme IL-6 et IL-12 et des chemokines pour recruter et orienter les LT
- ✓ Activation des CDs et LT par cytokines pronflammatoires :IL-6, TNFalpha et IL-1