

I Immunologie pour le praticien

Les cellules présentatrices d'antigènes (II) : les macrophages



O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER ;
Inserm U1058.

■ Généralités

Le système monocytes/macrophages – qui comprend les monocytes circulants, leurs précurseurs médullaires et les macrophages tissulaires présents dans pratiquement tous les tissus notamment d'origine mésenchymateuse – représente la seconde grande catégorie de cellules présentatrices d'antigènes. Mais les fonctions de ces cellules sont en réalité multiples et ne se limitent pas à la simple fonction de présentation au système immunitaire adaptatif.

Ainsi, ce système particulièrement complexe participe à la défense contre les microorganismes pathogènes en intervenant dans l'immunité innée (phagocytose et destruction directe des pathogènes après stimulation par des "sensors" spécifiques membranaires ou intracellulaires dont font partie les *Toll like receptors* et qui reconnaissent directement des "motifs" moléculaires pathogènes) et adaptative (présentation des antigènes aux lymphocytes dans le contexte du

complexe majeur d'histocompatibilité HLA après leur transformation, notamment par "découpage" enzymatique des antigènes trop complexes). Il est également impliqué dans de nombreux processus physiologiques intervenant dans l'homéostasie des tissus (remodelage tissulaire – notamment osseux, mammaire –, cicatrisation par le biais de la production de facteurs de croissance angiogènes et agissant sur les fibroblastes), le développement et joue un rôle complexe dans la physiopathologie tumorale.

Les macrophages ont une fonction de "sentinelles" sur les régions frontières de l'organisme (poumon et peau notamment), en échantillonnant en permanence l'environnement à la recherche de signaux pathogènes. Ils jouent un rôle de première ligne d'alerte en reconnaissant divers motifs bactériens conservés et ubiquitaires tels que les lipopolysaccharides (LPS). Ce système, véritable Janus physio (patho) logique, joue enfin un rôle, encore en cours de décryptage, dans de nombreux processus pathologiques (maladies inflammatoires chroniques, infections chroniques, athéromatose et tumeurs).

Contrairement à une idée répandue, les macrophages tissulaires ne dérivent en réalité qu'assez peu des monocytes sanguins au cours de l'âge adulte. D'origine myéloïde, ils colonisent en effet très tôt dans la vie les différents tissus où ils peuvent d'ailleurs prendre parfois des aspects très spécifiques pour jouer un rôle hautement spécialisé, telles les cellules de Kupffer du foie et les cellules de la microglie qui représentent respectivement 5 à 10 % du poids du foie et jusqu'à 15 % du poids du cerveau. Ils s'y maintiennent ensuite probablement

par auto-renouvellement sur une durée de vie totale assez prolongée (souvent de plusieurs années).

■ Polarisation des macrophages

Monocytes circulants et macrophages tissulaires remplissent donc de très nombreuses fonctions, assez hétérogènes et parfois antagonistes. Ces fonctions ont été formalisées par le biais de la description de deux "pôles" principaux d'activité des macrophages, appelés M1 et M2 même si cette modalisation a ses limites car, d'une part, la polarisation des macrophages peut changer avec le temps en fonction des influences extérieures et notamment du microenvironnement et, d'autre part, certaines cellules peuvent avoir des comportements intermédiaires entre les deux pôles d'activité sous la forme d'un continuum où la même cellule peut prendre, à différents temps, différents profils fonctionnels empruntant à l'une et l'autre des fonctions "polaires".

Schématiquement, le "pôle" M1 est dévolu à la promotion de la réponse inflammatoire, bactéricide et tumoricide, et déclenche une réponse immunitaire adaptative de type Th1. Le "pôle" M2, quant à lui, est plutôt actif dans la phagocytose des débris endogènes (tissulaires post-agression) ou exogènes et la promotion de la cicatrisation. Il réduit la réponse inflammatoire et l'activité de l'immunité adaptative TH1 au profit d'une réponse TH2, ce qui peut avoir des conséquences délétères, en particulier pour l'immunité antitumorale.

Macrophages M1 et M2 diffèrent en termes de récepteurs membranaires, de

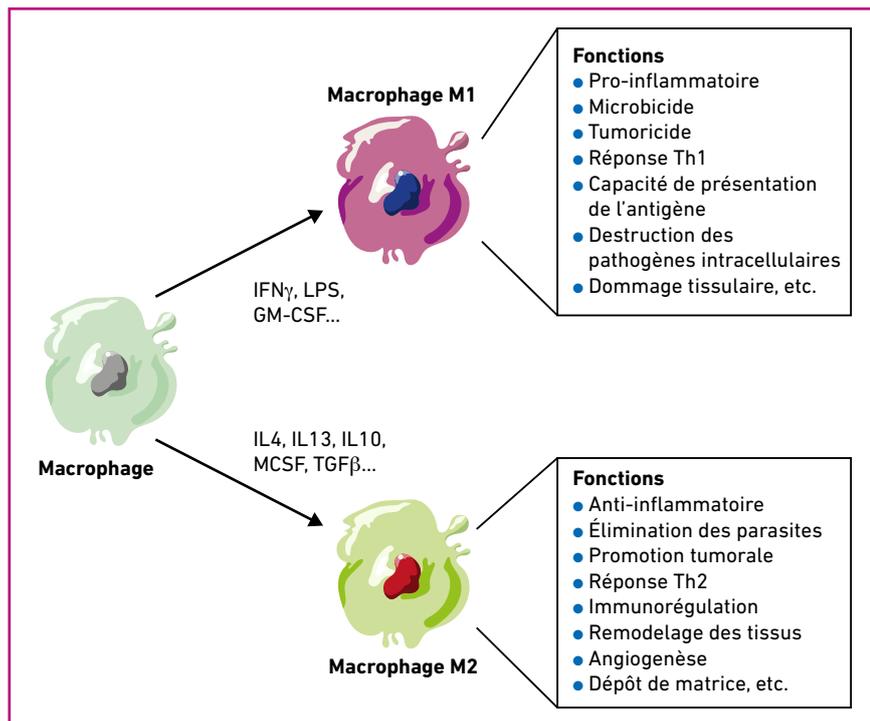


Fig. 1 : Polarisation des macrophages : fonctions des macrophages M1 et M2. LPS : lipopolysaccharides ; GM-CSF : *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* ; MCSF : *macrophage colony-stimulating factor*.

synthèse de cytokines et d'activité fonctionnelle. Par exemple, la polarisation M1 est associée à l'expression membranaire de molécules activant la réponse immunitaire adaptative, telles que le CD80, et à la synthèse de cytokines/chimiokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma ou le *Tumor necrosis factor* (TNF). Les macrophages M2, quant à eux, incluent au moins trois sous-populations : les macrophages M2a induits par l'interleukine (IL) 4 et l'IL13, les macrophages M2b induits par les complexes immuns circulants ou les ligands du récepteur à l'IL1, et les macrophages M2c induits par l'IL10, le TGF β et les glucocorticoides (**fig. 1**).

La polarisation des monocytes paraît nettement moins affirmée que celle des macrophages (ce qui est probablement lié à leur présence transitoire dans le courant sanguin) et les études transcriptomiques ont d'ailleurs montré que les profils de réponse sont différents de ceux des macrophages tissulaires. Plus

récemment, certains auteurs ont proposé une nouvelle classification en trois sous-catégories : macrophages activés par la voie "classique" (TNF et interféron gamma), macrophages de la cicatrisation et macrophages régulateurs.

La polarisation M1 survient en particulier au cours des infections aiguës, à la phase précoce de l'infection, et nécessite un double signal fourni par l'agent infectieux (tel le LPS) et un élément de la réponse de l'hôte (tels l'IFN γ ou le TNF) sinon la polarisation des macrophages reste plutôt de type M2, nettement moins microbicide. Les macrophages M1 libèrent de grandes quantités de TNF α , d'IL12 et d'IL23, ce qui, d'une part, favorise la réponse inflammatoire par les cellules Th1 et Th17 et, d'autre part, contribue à recruter davantage de macrophages M1 sous la forme d'une boucle auto-entretenue.

L'activité germicide des macrophages M1 est liée à la stimulation de cer-

tains enzymes comme l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), qui produit un radical libre, le monoxyde d'azote, et la NADPH oxydase (NOX). Toutefois, cette polarisation doit être temporaire, finement régulée par des cytokines. En effet, une polarisation M1 peut se révéler délétère quand elle est trop forte et/ou trop prolongée, aboutissant à des dégâts tissulaires, notamment dans le contexte de la forme extrême de cette suractivité induite : le syndrome d'activation macrophagique, qui peut aboutir à une défaillance polyviscérale de l'hôte et peut également être lié à la présence d'une tumeur solide ou d'une hémopathie, à la prise d'un traitement ou encore à la conjonction des deux en cas de libération antigénique excessive.

À l'inverse, différentes bactéries pathogènes, notamment à développement intracellulaire, essaient d'échapper à la pression immunitaire en s'opposant à la polarisation M1 et/ou en favorisant une polarisation M2, ce qui aboutit à la persistance de l'infection bactérienne. Ainsi, il est admis que l'évolution chronique de certaines maladies infectieuses serait en réalité liée à la "reprogrammation" en profil M2 des macrophages, qui ont alors une activité microbicide plus faible.

■ Macrophages et tumeurs

L'identification de macrophages associés aux tumeurs (*Tumor-associated macrophages*, TAM) est ancienne et l'infiltration par les TAM est le plus souvent associée à un moins bon pronostic, surtout si les macrophages sont présents dans le stroma tumoral et pas au sein des agrégats de cellules tumorales, mais ce n'est peut-être pas vrai dans tous les cas (meilleur pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules ?). Les mécanismes sous-jacents commencent à être mieux compris, ce qui met ces cellules au centre du développement récent de nouveaux moyens thérapeutiques. Il semble d'ailleurs que les macrophages

I Immunologie pour le praticien

M2 soient plutôt en cause, notamment en favorisant la production d'un stroma bien vascularisé alimentant la tumeur par la sécrétion de facteurs de croissance dont certains peuvent également avoir un impact direct sur les cellules tumorales.

Mais d'autres mécanismes sont aussi en cause telle l'induction d'une résistance à la chimiothérapie, par exemple par une réparation tissulaire inadéquate des lésions induites par les cytostatiques, ou en protégeant directement les cellules

souches tumorales de l'effet des cytostatiques, par exemple par l'induction des cathepsines B et S. Certains cytostatiques pourraient également déplacer la polarisation des macrophages intratumoraux vers un phénotype M2 plutôt "protecteur" de la tumeur en induisant la production par les cellules tumorales de facteurs stimulant le passage à ce phénotype. Enfin, un effet de "compétition" biologique avec les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques effecteurs à activité antitumorale n'est pas exclu.

La mise en évidence de ces liens entre macrophages, pronostic des tumeurs et activité/résistance des cytostatiques a entraîné un fort intérêt pour des stratégies ciblant les macrophages dans les maladies tumorales. Ainsi, différentes approches plus ou moins spécifiques ont été développées. Elles sont basées notamment sur la déplétion des TAM de cellules de type M2 ou, à l'inverse, sur l'activation des fonctions tumoricides des macrophages de type M1 grâce à différentes manipulations cytokiniques.