

PHAGOCYTOSE IMMUNE ET NON IMMUNE

M. G. Malaise

PHAGOCYTOSE IMMUNE ET NON IMMUNE

M. G. Malaise(1)

RESUME

La capacité de phagocytose est une propriété constitutionnelle des cellules du système mononucléé phagocytaire. Les différents récepteurs impliqués dans cette activité ont été récemment individualisés. On les oppose classiquement en récepteurs non immuns, responsables d'une phagocytose non immune prenant place préférentiellement dans l'immunité naturelle, et en récepteurs immuns, impliqués dans la phagocytose de cibles opsonisées par des immunoglobulines ou par des fragments du complément et qui appartiennent à l'immunité acquise. Aux ligands glucidiques déclenchant la première s'opposent aussi les ligands protéidiques déclenchant la seconde. Récemment, le bien-fondé d'une telle séparation s'est reposé. Ainsi, des récepteurs non immuns peuvent être impliqués dans la reconnaissance d'immunoglobulines, par exemple, et la fonction des récepteurs immuns nécessite la reconnaissance de structures glucidiques au sein des ligands protéidiques. Dans cette optique, nous rappellerons tout d'abord les propriétés biochimiques des différents récepteurs impliqués, leurs régulations et les conséquences métaboliques de leur activation; ensuite, nous verrons dans quelle mesure ces récepteurs fonctionnent indépendamment les uns des autres, ou au contraire établissent entre eux des coopérations fonctionnelles.

ENDOCYTOSE, PHAGOCYTOSE ET PINOCYTOSE

La phagocytose (du grec *phagein*, manger) et la pinocytose (du grec *pinein*, boire) sont deux modalités principales de l'endocytose. Cette dernière concerne les processus d'absorption qui comporte le « déplacement vers l'intérieur de la cellule, d'une portion de la membrane plasmique qui enveloppe le corps, la particule ou la gouttelette, invagination qui s'isole ensuite dans l'hyaloplasme avec le matériel absorbé » (Chèvremont, 1975). Historiquement, on distinguait la phagocytose de la pinocytose par le fait que la première portait sur des éléments solides de différentes tailles alors que la seconde portait sur des éléments liquides. Dans la suite, ces deux modalités d'endocytose ont été opposées en raisons de particularités plus biochimiques (Cohn et Steinman, 1982). Ainsi, la pinocytose est un phénomène continu à l'opposé de la phagocytose qui est inductible et qui nécessite pour son accomplissement la réalisation d'au moins deux phases successives : la phase d'adhésion et la phase d'internalisation. La première, évidemment fondamentale, dépend de différentes interactions non spécifiques, dites « physiques », encore mal comprises, entre la surface cellulaire et celle de la cible, surtout lorsque cette dernière est particulière (Sharon, 1984). Cependant, elle est due, en général, à la liaison spécifique du ligand, opsonisé ou non, à différents récepteurs membranaires. La seconde phase ne se déclenche que lorsque le pontage des récepteurs induit un signal transmembranaire adéquat. De plus, à l'opposé de la pinocytose, la phagocytose se déroule par l'intermédiaire de différentes protéines du réseau contractile cytoplasmique, comme l'actine ou la clathrine, et est donc inhibée en présence d'inhibiteurs de ce cytosquelette (Cohn et Steinman, 1982).

LE SYSTEME MONONUCLEÉ PHAGOCYTAIRE

Le système mononucléé phagocytaire (SMP) a été proposé en 1972 (van Furth et coll., 1972). Il regroupe des cellules dérivées de la moelle osseuse et qui sont douées constitutionnellement de la capacité de phagocytose. Elles partagent des caractéristiques morphologiques (observables en microscopie optique ou électronique), histochimiques (activité estérasique non spécifique diffusément répartie dans le cytoplasme), phénotypiques (marqueurs de surface; récepteurs pour le fragment Fc des IgG et pour le troisième composant du complément

(1) Assistant, Université de Liège, Service de Rhumatologie.

(C3) ainsi que fonctionnelles (phagocytose de bactéries ou d'hématies opsonisées par des IgG, phagocytose de particules de latex, absence de phagocytose — en conditions basales tout au moins — de cibles opsonisées par du C3). Sur la base des critères de van Furth, on admet que le SMP comporte les histiocytes du tissu conjonctif et de la peau, les cellules de Kupffer, les macrophages alvéolaires, les macrophages de la rate et des ganglions, ceux des cavités séreuses, les ostéoclastes, les astrocytes et les monocytes circulants (van Furth et coll., 1972; van Furth, 1986). L'activité de phagocytose est présente à tous les stades du développement et de la maturation cellulaire. On lui attribue d'importantes propriétés physiologiques d'homéostasie, comme la régulation de la production de surfactant pulmonaire, la clairance des hématies sénescents et de diverses glycoprotéines. En outre, son rôle est capital dans la défense antimicrobienne.

IMMUNITÉ NATURELLE ET IMMUNITÉ ACQUISE; PHAGOCYTOSE NON IMMUNE ET IMMUNE

Le terme immunité est tiré du latin *immunis*, qui évoque l'idée de libération : il fut très naturellement choisi pour désigner l'ensemble des réactions qui tendent à éliminer tout corps étranger de l'organisme : agents microbiens, greffe étrangère, cellule étrangère ou protéines étrangères. Chez les vertébrés (Male et Roitt, 1989), cette fonction de défense est assurée de deux manières : on parlera d'immunité non-spécifique ou naturelle lorsque les mécanismes impliqués ne font intervenir ni anticorps, ni cellules T cytotoxiques, et d'immunité spécifique ou à mémoire lorsqu'une réponse à médiation cellulaire et humorale survient à la suite de l'agression extérieure.

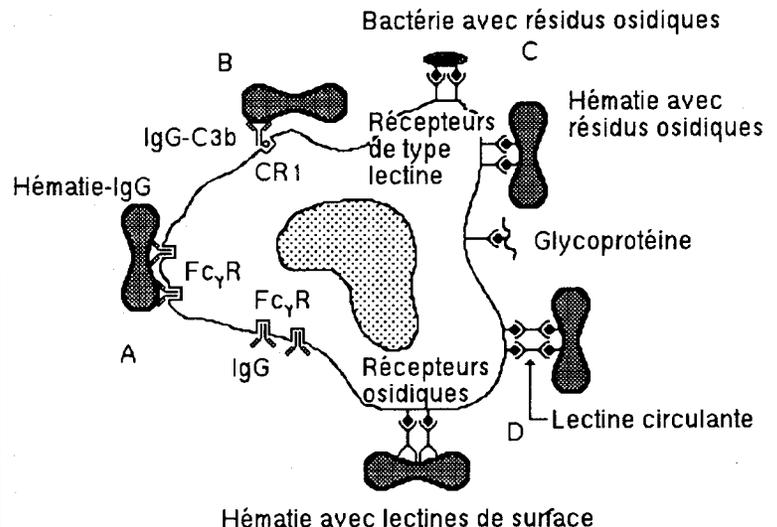
Dans l'immunité naturelle, les monocytes et les macrophages s'accumulent au site de l'infection et éliminent directement l'agent causal par phagocytose, en conjonction avec les polynucléaires neutrophiles. Cette phagocytose dépend des récepteurs présents à la surface des phagocytes mononucléés et qui sont capables de reconnaître spécifiquement des résidus glucidiques. Ce sont les récepteurs de type lectine. En effet, les lectines, identifiées au départ dans des extraits de plantes comme agglutinines d'érythrocytes, sont des protéines liant préférentiellement des résidus glucidiques (Sharon et Lis, 1982). Ces récepteurs peuvent interagir avec les résidus galactosyl ou mannosyl présents à la surface des bactéries, ces interactions pouvant déclencher la phase d'ingestion (Sharon, 1984). Ils interviennent en outre dans l'endocytose et le transport intracellulaire de différentes glycoprotéines. Il existe également à la surface membranaire des macrophages des récepteurs oligosaccharidiques capables de lier spécifiquement des lectines, localisées par exemple à la surface de différentes bactéries. La phagocytose dépendant des récepteurs de type lectine ou des récepteurs oligosaccharidiques est dite non immune (Wright et Silverstein, 1986). Elle déclenche la production de différents médiateurs qui vont participer à la constitution de la réaction inflammatoire locale [prostaglandines, leucotriènes, radicaux libres, lysosymes, facteurs du complément, interleukine-1 (IL-1), facteurs chémotactiques, facteurs de coagulation] (Nathan, 1987; Johnston, 1988; Oppenheim et Leonard, 1989).

Dans l'immunité acquise, les phagocytes mononucléés interviennent à différents niveaux (Johnston, 1988; Male et Roitt, 1989; Oppenheim et Léonard, 1989) : a) par la présentation adéquate de l'antigène

aux cellules lymphocytaires T et B, ils sont responsables du déclenchement de la réponse immunitaire aboutissant à la production d'anticorps spécifiques; b) par la sécrétion de différentes cytokines, ils contrôlent le niveau et la durée de cette réaction; c) enfin, grâce à l'opsonisation de l'antigène par les anticorps spécifiques et, éventuellement, par le complément (jusqu'au C3), ils vont le fixer, puis l'ingérer. Les antigènes suscitent la production de très nombreux anticorps différant par leur spécificité, leur affinité, leur classe, leur sous-classe, leur capacité d'activer le complément, leur site de production et, par là-même, leurs effets protecteurs. Lors d'une réponse primaire, les anticorps produits, principalement de la classe des IgM, fixent l'antigène, puis activent le système du complément. Ce complexe IgM-antigène opsonisé par le C3b et/ou par le C3bi est alors capté par leurs récepteurs spécifiques (CR1 pour le C3b, CR3 pour le C3bi, voir ci-dessous) des phagocytes mononucléés. Cependant, en conditions basales, la phase de liaison ne déclenche pas la phase d'ingestion (Wright et Silverstein, 1986). Lors d'une réponse secondaire, les anticorps produits, essentiellement de la classe des IgG, peuvent soit se fixer d'abord sur les Fc γ R des macrophages et y retenir ensuite l'antigène par leurs sites de reconnaissance spécifique, soit se fixer en premier lieu sur ce dernier et en favoriser la captation secondaire par les mêmes récepteurs. Quel que soit le mécanisme impliqué, la liaison aux Fc γ R déclenche, en général, la phase d'ingestion (Wright et Silverstein, 1986). Cette phagocytose, dite immune, s'accompagne aussi d'une libération de différents médiateurs (prostaglandines, leucotriènes, radicaux libres, cytokines...).

En résumé, si la surface membranaire des monocytes et des macrophages comporte des récepteurs spécifiques pour plusieurs dizaines de ligands, seuls 4 types différents sont impliqués dans l'attachement et l'ingestion de particules : les récepteurs pour l'IgG et les récepteurs pour le complément (CR1 et CR3) sont impliqués dans la phagocytose immune, alors que les récepteurs de type lectine et les récepteurs oligosaccharidiques reconnaissant des lectines (fig. 1) le sont dans la phagocytose non immune.

Fig. 1.
Représentation schématique des différents types de récepteurs présents à la surface membranaire des monocytes et des macrophages, et qui sont impliqués dans la phagocytose de particules opsonisées ou non. A) Fc γ R occupés par des IgG monomériques ou par des IgG opsonisant une hématie; B) CR1 occupé par un complexe IgG-C3b opsonisant une hématie; C) récepteurs de type lectine occupés par un résidu glucidique d'une bactérie, d'une hématie ou d'une glycoprotéine; D) récepteurs osidiques occupés par une lectine présente à la surface d'une hématie, ou par une lectine servant de pont entre les résidus glucidiques du récepteur et ceux de l'hématie. Par souci de clarté, un seul symbole est utilisé pour décrire des résidus osidiques différents, et la notion de multivalence des lectines de surface n'est pas illustrée. (D'après Sharon, *Immunol. Today*, 1984, 5, 143).



LES RECEPTEURS IMPLIQUES DANS LA PHAGOCYTOSE IMMUNE

Les récepteurs Fc γ des IgG

L'existence d'un récepteur reconnaissant spécifiquement le domaine Fc des IgG à la surface membranaire des macrophages et des monocytes humains, le récepteur Fc γ (Fc γ R), a été démontrée, il y a une vingtaine d'années (Lobuglio et coll., 1967). En l'absence de complément, ce récepteur, résistant à la trypsine, permet non seulement l'attachement mais aussi la phagocytose de « cibles » comme des globules rouges (GR) sensibilisés par des IgG anti-GR (GR-IgG). Proposé comme « marqueur » des cellules mononucléées phagocytaires, il est présent sur toutes les cellules faisant partie du SMP (van Furth, 1986). Cependant, le nombre de sites de liaison varie en fonction de la maturation de la cellule, d'éventuelles sous-populations, de son degré d'activation et de sa localisation. Ainsi, les macrophages pulmonaires possèdent 3 à 5 fois plus de Fc γ R que les monocytes circulants. Grâce à la production d'anticorps monoclonaux anti-Fc γ R, on admet actuellement qu'il existe 3 types de récepteurs différents à la surface des cellules humaines (Anderson et Looney, 1986; Unkeless et Wright, 1988; Fanger et coll., 1989).

a) Les Fc γ RI.

Le premier, le Fc γ RI, ou Fc γ R_{p72} (CD64) existe quasi exclusivement au sein des cellules du SMP (monocytes, macrophages), ainsi qu'au niveau de la lignée humaine monocyttaire U937 et promyélocytaire HL-60. Récemment, un très petit nombre de Fc γ RI (moins de 1.000 récepteurs par cellule) a été décrit sur les polynucléaires neutrophiles. Le poids moléculaire (PM) apparent de ce récepteur monovalent, abondamment glycosylé, est de 72 kD. Il lie avec une haute affinité ($K_a : \pm 1-3 \times 10^8 \text{ LM}^{-1}$) les IgG humaines monomériques de sous-classes IgG1 et IgG3, ainsi que l'IgG de lapin, et les IgG2a ou IgG3 murines. L'IgG4 humaine est reconnue avec une affinité plus faible, alors que l'IgG2 ne se lie pas à ce récepteur. La reconnaissance des IgG1 et IgG2b murines se fait avec une affinité mille fois moindre que les autres sous-classes. Le nombre de récepteurs membranaires est de 10.000 à 40.000 par cellule pour les monocytes et de 50.000 à 100.000 pour les macrophages. Cette fourchette s'explique par l'existence de nombreux facteurs qui peuvent influencer le nombre de récepteurs décelés; citons : les conditions de culture, la présence éventuelle d'IgG sur les récepteurs, qui interfère avec la détermination du nombre de sites, l'exposition préalable de la cellule à diverses cytokines naturelles *in vivo* et/ou la présence de différentes hormones et cytokines *in vitro* dans le milieu de culture. Ainsi, l'interféron gamma (IFN- γ) augmente d'un facteur 5 à 10 le nombre de Fc γ RI des monocytes, et double celui des macrophages. L'interleukine 1 (IL-1), au contraire, peut antagoniser l'effet de l'IFN- γ . Les autres cytokines, comme les « colony-stimulating factors » des granulocytes et des macrophages (GM-CSF, M-CSF), le facteur nécrosant les tumeurs (TNF- α), les interleukines 2, 3 et 6, et les activateurs cellulaires solubles comme les dérivés estérifiés du phorbol (phorbol myristate acétate, PMA) ne modifient pas significativement l'expression de ces récepteurs. Le Fc γ RI est directement impliqué dans les phénomènes de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, à la fois contre des cellules tumorales ou contre des globules rouges, l'IFN- γ jouant ici aussi un rôle potentialisateur important. Il est responsable des phénomènes de prolifération cellulaire induits par l'anticorps

monoclonal murin de nature IgG2a anti-CD3 lymphocytaire (OKT3). Enfin, si ce récepteur est caractérisé par certains anticorps monoclonaux (anticorps 10.1, 22, 32), les épitopes reconnus sont distincts du site de liaison de l'IgG; ces anticorps ne sont donc pas capables de bloquer les activités du Fc γ RI.

b) *Les Fc γ RII.*

Le deuxième Fc γ R, le Fc γ RII (CDw32), est une glycoprotéine dont le PM apparent est de 40 kD (Fc γ R_{p40}). On le retrouve à la surface d'un grand nombre de cellules. Ainsi, il est décrit non seulement à la surface des monocytes, des macrophages, des lignées U937 et HL-60, mais aussi à la surface des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des plaquettes et des lymphocytes B. Le Fc γ RII a une très faible affinité pour l'IgG monomérique; il est donc nécessaire d'utiliser des ligands multivalents, comme des complexes immuns solubles contenant de l'IgG ou des particules opsonisées par des IgG, pour le mettre en évidence. Le Fc γ RII reconnaît principalement l'IgG1 et l'IgG3 humaines ainsi que l'IgG1 et l'IgG2b murines. S'il reconnaît également l'IgG2 et l'IgG4 humaines, ainsi que l'IgG2a et l'IgG3 murines, son affinité de liaison est cependant mille fois plus faible que pour les autres IgG. Le nombre de récepteurs par cellule oscille entre 30.000 et 60.000, valeur assez stable au sein des différentes lignées porteuses; si son expression n'est pas significativement modifiée par les cytokines immunes et notamment par l'IFN- γ , elle est par contre augmentée par les dérivés estérifiés du phorbol. Le Fc γ RII est défini par plusieurs anticorps monoclonaux, dont les principaux sont l'anticorps IV.3 et l'anticorps KuFc79. Ces deux anticorps monoclonaux bloquent la liaison du ligand au Fc γ RII et, dès lors, les conséquences métaboliques de son occupation. Ils ne reconnaissent cependant pas tous les Fc γ RII, les anticorps IV.3 et KuFc79 ne se liant pas, respectivement, aux lymphocytes B et aux plaquettes. Un polymorphisme a d'ailleurs été décrit récemment et, sur la base d'analyses fonctionnelles, biochimiques et moléculaires (cDNA), au moins 3 types différents de Fc γ RII sont proposés. Outre leur rôle dans la liaison et l'internationalisation de complexes immuns ou de particules opsonisées, les Fc γ RII interviennent également dans les phénomènes de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, ainsi que dans les phénomènes de prolifération cellulaire induits par l'anticorps monoclonal murin de sous-classe IgG1 anti-CD3 lymphocytaire (Leu-4).

c) *Les Fc γ RIII.*

Le troisième Fc γ R, le Fc γ RIII ou CD16, est une glycoprotéine qui présente une zone de mobilité large lors d'électrophorèses analytiques sur gel de polyacrylamide. Son PM apparent s'étend donc de 50 à 70 kD (Fc γ R_{p50-70}). Il est présent à la surface des macrophages spléniques et hépatiques, des polynucléaires neutrophiles et de quelques éosinophiles ainsi qu'au sein d'un groupe de cellules lymphocytaires comprenant les cellules « natural killer » (NK), « killer » (K), une population de grands lymphocytes granulaires (LGL) et les cellules T porteuses de Fc γ R, les T γ . Les monocytes circulants fraîchement isolés et les souches U937 et HL-60 non stimulées n'en possèdent pas. Cependant, après 7 et 12 jours de culture *in vitro*, respectivement 70 % et 100 % des monocytes expriment un Fc γ RIII, au point de devenir à ce moment le Fc γ R quantitativement le plus important. Le Fc γ RIII a une très faible affinité pour l'IgG monomérique et, comme pour le Fc γ RII, il est nécessaire d'utiliser des ligands multivalents, sous la forme de complexes immuns solubles contenant de l'IgG ou de particules opsonisées par

des IgG, pour le mettre en évidence. Le Fc γ RIII reconnaît principalement l'IgG1 et l'IgG3 humaines ainsi que l'IgG2a murine. L'affinité pour les IgG2 et IgG4 humaines n'est pas connue, alors que l'affinité pour l'IgG2b murine est faible et que l'IgG1 murine n'est pas reconnue. Le nombre de récepteurs par cellule est variable d'un type cellulaire à l'autre : on en trouve 100.000 à 200.000 sur les polynucléaires neutrophiles, 40.000 à 100.000 sur les macrophages, mais seulement 5.000 à 15.000 sur les polynucléaires éosinophiles. A l'exception du TNF- α qui réduit fortement (de 50 à 90 %) le nombre de Fc γ RIII neutrophiliques, son expression n'est pas significativement modifiée par les cytokines immunes et notamment par l'IFN- γ . Le Fc γ RIII est défini par de nombreux anticorps monoclonaux dont les principaux sont les anticorps 3G8, B73.1, Leu-11a, b et VEP-13, anticorps monoclonaux reconnaissant différents épitopes du récepteur, ce qui explique leur capacité inégale à bloquer la liaison des complexes d'IgG aux Fc γ R. Des différences notables de glycosylation, et semble-t-il aussi de structure allotypique, existent entre les Fc γ RIII des différents types cellulaires. Le Fc γ RIII est impliqué dans la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, alors que son rôle dans la prolifération lymphocytaire induite par les anticorps anti-CD3 est inconnu. Sa propriété la mieux connue concerne cependant le rôle qu'il joue dans la clairance des complexes immuns ou des particules opsonisées. En effet, grâce à l'anticorps 3G8 qui bloque le site actif du récepteur, il a été démontré *in vivo*, chez le singe ou chez l'homme, que le Fc γ RIII est directement impliqué dans la clairance d'hématies opsonisées par des IgG anti-Rhésus (D) ou dans la clairance accrue des plaquettes lors d'un purpura thrombocytopenique idiopathique.

d) *Les Fc γ R chez la souris et le rat.*

Chez la souris, il existe aussi trois récepteurs différents (Unkeless et Wright, 1988) : a) le premier, sensible à la trypsine, lie avec une haute affinité l'IgG2a autologue (Fc γ RI); b) le second, récepteur de faible affinité également sensible à la trypsine, lie l'IgG1 et l'IgG2b (Fc γ RII); c) le troisième enfin lie préférentiellement l'IgG3. Les macrophages murins portent environ 440.000 Fc γ RI et 290.000 Fc γ RII à leur surface. Ces récepteurs sont actuellement clonés.

La mise en évidence de Fc γ R au niveau des macrophages de rats est relativement récente (Boltz-Nitulescu et coll., 1981; Denham et coll., 1987). Contrairement aux récepteurs humains ou murins, ils ne sont encore caractérisés à ce jour que par l'isotype de l'IgG qu'ils lient préférentiellement. Ainsi, au niveau des macrophages alvéolaires, péritonéaux ou spléniques, on a décrit un récepteur, résistant à la trypsine, qui lie préférentiellement les IgG2a et un second, sensible à la trypsine, qui lie les IgG1 et les IgG2b. Ces derniers reconnaissent également les IgG hétérologues, humaines ou de lapin.

e) *Régulation génétique de l'activité des Fc γ R.*

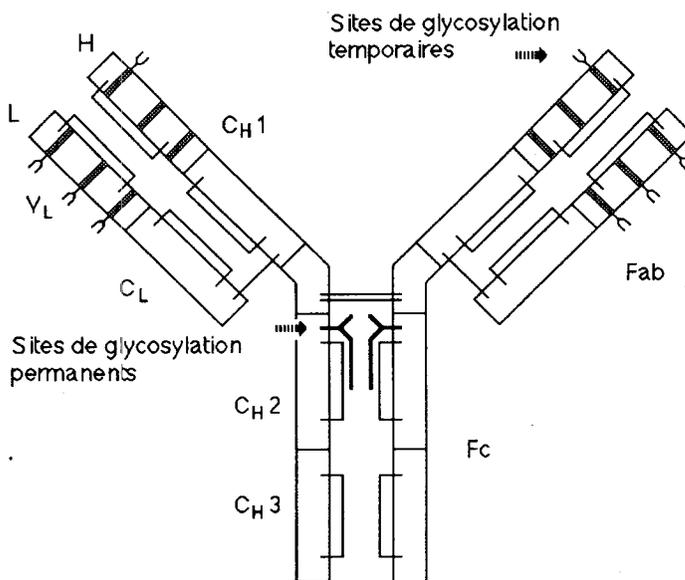
Chez l'homme, la fonction Fc γ R des cellules du SMP semble sous la dépendance des antigènes d'histocompatibilité de classe II (Lawley et coll., 1981; Kimberly et coll., 1983; Salmon et coll., 1986). Ainsi, la fonction Fc γ R *in vitro* des monocytes circulants (capacité d'ingérer des GR-IgG) et la fonction Fc γ R *in vivo* des macrophages spléniques (clairance d'hématies recouvertes d'IgG anti-Rhésus (D)) sont significativement plus faibles chez les individus normaux porteurs des antigènes HLA-DR2 et des antigènes allotypiques cellulaires B DQw1 (MT-1), ou porteurs des antigènes B8/DR3, que chez ceux qui ne les possèdent

pas. Cependant, l'étude simultanée des deux fonctions Fc γ R n'est pas concordante : ainsi, si la clairance des GR-IgG *in vivo* est bien déficitaire chez les sujets sains B8/DR3, la mesure du nombre de sites et de l'affinité des récepteurs Fc γ R des monocytes circulants est tout à fait normale, quel que soit le statut DR de l'individu (Fries et coll., 1982). En fait, la relation entre le phénotype DR2/DQw1 ou B8/DR3 et la fonction Fc γ R *in vitro* ne semble concerner que la phase d'internalisation des particules opsonisées, qui est significativement plus faible chez les individus normaux porteurs de ces antigènes d'histocompatibilité. De même, dans des situations pathologiques telles que le lupus érythémateux disséminé (LED) où l'on trouve une incidence élevée de HLA-DR2 et DR3, la clairance des GR-IgG *in vivo* est aussi déficitaire (Frank et coll., 1983), alors que le nombre de Fc γ R par monocyte, ou leur affinité de liaison, peut être augmenté (Fries et coll., 1984; Salmon et coll., 1984). Ces discordances, mal comprises, ont fait dire que les cellules du SMP, bien qu'unifiées sous ce concept, se caractérisent aussi par une certaine hétérogénéité s'exprimant au niveau des marqueurs de surface, des capacités de phagocytose, des propriétés histochimiques et de leur réponse à différents stimuli, empêchant toute extrapolation d'une population cellulaire à l'autre (Sorg et Neumann, 1981; Nathan, 1987; Johnston, 1988). Ces « discordances » se voient cependant sous un autre jour depuis que l'on connaît au moins trois types de Fc γ R. En effet, les monocytes et les macrophages ne possèdent, ni qualitativement ni quantitativement, le même arsenal de Fc γ R. Le monocyte circulant ne possède que 2 Fc γ R, le Fc γ RI et le Fc γ RII, présents dans un rapport d'environ 1/2, alors que le monocyte différencié et le macrophage présentent à leur surface les trois types de Fc γ R, le Fc γ RIII devenant le récepteur prépondérant (Anderson et Looney, 1986; Clarkson et Ory, 1988).

f) *Activité lectine des Fc γ R.*

On peut définir la notion d'activité lectine au sein d'un récepteur quand la liaison du ligand implique une reconnaissance, totale ou partielle, de certains résidus glucidiques qu'il contient. Si la reconnaissance de l'IgG par le Fc γ R se fait bien par l'intermédiaire de la partie protéique des domaines C_H2 et/ou C_H3 de la molécule (fig. 2), ceci constitue une condition nécessaire mais pas suffisante. En effet, des IgG de lapin ou humaines, privées de leurs chaînes oligosaccharidiques par digestion enzymatique, perdent une grande partie de leur capacité d'inhibition de la fonction Fc γ R (Williams et coll., 1973). De même, le pourcentage de monocytes humains formant des rosettes avec des GRM-IgG est fortement réduit si l'IgG de lapin anti-GRM est déglycosylée par digestion enzymatique préalable (Koide et coll., 1977). Enfin, des IgG2b monoclonales murines, non glycosylées durant leur biosynthèse par incubation du plasmocytome avec de la tunicamycine, ne sont plus capables de se lier aux macrophages autologues (Nose et Wigzell, 1983) et des IgG2a, traitées de la même manière, ne se lient plus aux Fc γ R des monocytes humains (Leatherbarrow et coll., 1985). Ces exemples montrent donc que les chaînes oligosaccharidiques du domaine Fc de l'IgG jouent un rôle primordial dans l'interaction « ligand-récepteur », ce qui implique l'existence d'activités de type lectine dans le Fc γ R (Wright et Silverstein, 1986). Le degré d'accessibilité naturelle des résidus oligosaccharidiques des IgG, estimé par la capacité de liaison du domaine Fc à différentes lectines (Malaise et coll., 1987a) module en fait la phase d'internalisation consécutive à l'activation des Fc γ R des monocytes circulants chez l'homme ou des macrophages spléniques chez le rat (Malaise et coll., 1987b, 1989a, 1990).

Fig. 2.
Représentation schématique d'une molécule d'IgG avec localisation des sites de glycosylation permanents [dans le domaine C_{H2}, au niveau des résidus asparagine (Asn) 297] et des sites de glycosylation temporaires [au niveau des fragments Fab, dans les régions hypervariables (zones pointillées)]; si la reconnaissance de l'IgG par le FcγR se fait bien par l'intermédiaire de la partie protéique des domaines C_{H2} et/ou C_{H3} de la molécule, ceci constitue une condition nécessaire mais pas suffisante : en effet, la présence des chaînes oligosaccharidiques du domaine Fc de l'IgG est nécessaire pour accomplir non seulement la phase de liaison, mais surtout la phase d'internalisation. Cette propriété de reconnaissance des résidus glucidiques de l'IgG par les FcγR définit la notion d'une activité lectine au sein de ces récepteurs.



g) Conséquences métaboliques de l'interaction « ligand-récepteur ».

Outre le déclenchement d'une phagocytose et des phénomènes de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (Fanger et coll., 1989), l'interaction des FcγR avec les IgG monomériques ou agrégées induit toute une série de conséquences métaboliques : citons, par exemple, la production de prostaglandines, l'augmentation du taux d'AMP cyclique, la sécrétion de protéinases neutres (collagénase, élastase, activateur du plasminogène), la production d'anions superoxydes et d'autres produits du métabolisme oxydatif, le relargage d'IL-1 et de TNF-α (Nathan, 1987; Johnston, 1988; Oppenheim et Leonard, 1989). Il existe des interactions entre l'activité des FcγR et les protéines matricielles. Ainsi, la fibronectine, la laminine et le collagène de type IV, molécules partageant un segment polypeptidique Arg-Gly-Asp reconnu par le récepteur de la fibronectine, sont capables d'augmenter *in vitro* le nombre de GR-IgG phagocytés par les monocytes humains. Il en est de même pour le C1q. La très forte activation métabolique induite lors de la phagocytose dépendant des FcγR ainsi que la stimulation de cette dernière par les protéines matricielles au sein des tissus lésés suggèrent que ce type de phagocytose permet non seulement la clairance de particules opsonisées, mais aussi l'induction, voire l'entretien de la réaction inflammatoire locale (Unkeless et Wright, 1988).

Les récepteurs du complément

Quatre types différents de récepteurs pour le complément (CR) sont décrits (CR1-4) chez l'homme. Les monocytes et les macrophages n'en possèdent que deux, le CR1 et le CR3. Nous ne décrivons donc que ces deux récepteurs. Ils se différencient par leur distribution cellulaire et par la nature du site de liaison localisé dans les produits de clivage du troisième composant du complément (C3) (Ross, 1982). Contrairement aux FcγR, les récepteurs du complément sont détruits par la trypsine.

a) Les CR1.

Le CR1 (CD35) reconnaît le C3b dimérique avec une affinité de $\pm 5 \times 10^7 \text{LM}^{-1}$. C'est une glycoprotéine dont il existe 4 allèles, exprimés

de façon co-dominante et présentant un PM apparent 160, 190, 220 et 250 kD. Son ligand est localisé dans le domaine C3c du C3b humain. Le CR1 est présent à la surface des monocytes, des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, des cellules folliculaires dendritiques, des lymphocytes B, de certains lymphocytes T, des globules rouges et des podocytes glomérulaires. Il est reconnu par l'anticorps monoclonal E11 qui bloque la liaison du ligand au récepteur. On trouve entre 20 et 60.000 récepteurs de type CR1 à la surface des monocytes, des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, valeur fortement dépendante de la méthodologie utilisée pour purifier ces cellules. Les globules rouges portent à leur surface de 1.000 à 8.500 CR1 par cellule. En raison de leur nombre dans le torrent circulatoire, les hématies représentent le système cellulaire possédant quantitativement le plus de CR1. Le nombre de récepteurs se répartit en trois phénotypes génétiquement déterminés : le phénotype élevé (5.500 à 8.500 CR1 par cellule), le phénotype intermédiaire (3.000 à 5.500) et le phénotype bas (< 3.000) (Wilson et coll., 1982). Dans des maladies comme le LED, il existe un déficit en CR1. L'origine génétique ou acquise de ce déficit reste controversée. Les deux origines sont d'ailleurs possibles. Cependant, le phénotype faible est préférentiellement rencontré chez les sujets sains ou malades qui présentent l'antigène d'histocompatibilité HLA-DR3 (Malaise et coll., 1986a).

b) *Les CR3.*

Le CR3 (CD11b) reconnaît spécifiquement le C3b inactivé (C3bi) qui contient des « néo-antigènes » produits lors du clivage du C3b par l'inactivateur du C3b. Cette reconnaissance fait intervenir la séquence Arg-Gly-Asp. Il ne reconnaît pas le C3b natif et sa capacité de liaison au C3bi n'est pas altérée par des anticorps dirigés contre le CR1, ce qui le différencie de ce dernier (Ross, 1982). Par contre, l'interaction entre le CR3 et la « cible » sensibilisée par le C3bi est bloquée par de nombreux anticorps monoclonaux : l'anti-Mac1, l'anti-Mo1, l'anti-OKM1 ou l'anti-OKM10. Ils réagissent avec la chaîne polypeptidique α du CR3, d'un PM de 195 kD, laquelle est associée de façon non covalentielle à une chaîne β de 95 kD pour former un dimère $\alpha_1\beta_1$ (Unkeless et Wright, 1988). Seuls, les anticorps dirigés contre la chaîne α bloquent l'attachement du C3bi au récepteur. Le CR3 est présent à la surface des monocytes, des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, de certains lymphocytes B et des globules rouges.

c) *Fonctions et modulations des CR1 et CR3.*

Le CR1 et le CR3 fonctionnent comme des récepteurs à opsonines. En effet, ils induisent un phénomène d'adhérence avec la cible (GRM recouverts de C3b et de C3bi, par exemple), mais, dans des conditions basales tout au moins, les monocytes et les macrophages ne vont pas internaliser les hématies ainsi opsonisées (van Furth, 1986). Cette première étape de liaison est elle-même sous l'influence de l'IFN- γ qui diminue fortement la capacité de liaison des CR1 et CR3, sans en modifier le nombre. L'IFN- γ semble entraîner une modification dans la conformation des récepteurs existants, les rendant « inaptés » à la reconnaissance du ligand, modification par ailleurs rapidement réversible si le monocyte ou le macrophage se trouvent en contact avec une protéine matricielle comme la fibronectine. L'influence éventuelle d'autres cytokines, telles que les interleukines et le TNF- α n'est pas connue. La phase d'ingestion est stimulée en présence de protéines matricielles (fibronectine, laminine), d'activateurs cellulaires solubles comme le

PMA ou, comme cela est démontré pour des macrophages murins, par certaines lymphokines T, encore mal identifiées. A l'opposé des Fc γ R, qui sont constitutionnellement actifs et capables d'une phagocytose immédiate, les CR1 et CR3 existent sous l'une des deux formes suivantes : inactive, où le récepteur peut lier le ligand, mais pas l'ingérer, et une forme active, nécessitant l'intervention préalable d'« activateurs », où la phase de liaison est immédiatement suivie de la phase d'ingestion. La modulation de l'activité du récepteur est également bien différente de celle observée au niveau des Fc γ R. En effet, l'augmentation de la fonction Fc γ RI monocytaire, sous l'influence par exemple du IFN- γ , ou la diminution de la fonction Fc γ RIII neutrophilique, sous l'influence par exemple du TNF- α , se produisent via une augmentation (ou une diminution) du nombre de récepteurs (Fanger et coll., 1989), alors que l'activation (fibronectine, laminine, PMA) ou l'inhibition (IFN- γ) de la fonction CR1 et CR3 est immédiate, se produit en l'absence de synthèse protéique, nécessite la présence permanente de la molécule activatrice ou inhibitrice sous peine de réversibilité rapide et n'induit aucune modification, ni du nombre, ni de l'affinité des récepteurs (Wright et Silverstein, 1986). Il apparaît donc que le passage des CR1 et CR3 de la forme inactive à la forme active se produit directement après la reconnaissance des différents « activateurs » par leurs récepteurs spécifiques (Wright et Silverstein, 1986).

d) *Activité lectine des CR3.*

Si le CR3 reconnaît le C3bi, il existe cependant plusieurs arguments expérimentaux (utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CR3; études chez des sujets déficients en CR3) pour montrer, qu'en l'absence de complément, le CR3 peut lier le zymosan (Ross et coll., 1985) et le lipopolysaccharide (LPS) d'*E. coli* (Wright et Jong, 1986). La reconnaissance du LPS se ferait par l'intermédiaire de résidus glucidiques comme la N-acétyl- β -glucosamine (Unkeless et Wright, 1988). Cette dernière notion, couplée aux observations selon lesquelles la reconnaissance du zymosan ou du C3bi par le CR3 est inhibée par la N-acétyl- β -glucosamine, montre que ce récepteur possède des propriétés de type lectine (Ross et coll., 1985). La reconnaissance du zymosan et du C3bi fait intervenir deux épitopes différents de la chaîne α du CR3 : les anticorps anti-Mac1 et anti-Mo1 inhibent les deux sites liaisons, l'anticorps anti-OKM1 inhibe la liaison du zymosan sans modifier la liaison du C3bi, alors que l'anticorps anti-Leu-15 a l'effet opposé (Ross et coll., 1985).

e) *Conséquences métaboliques de l'interaction « ligand-récepteur ».*

L'occupation des récepteurs du C3b ou du C3bi n'a pas les mêmes conséquences métaboliques que celles des Fc γ R, car elle ne déclenche pas de libération de dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique ou de dérivés du métabolisme de l'oxygène (Wright et Silverstein, 1986); ce type d'interaction permettrait donc d'éliminer les particules opsonisées sans déclencher ou aggraver une réaction inflammatoire (Unkeless et Wright, 1988). Cette notion n'est cependant pas générale. En effet, des données récentes montrent que l'activation du site de reconnaissance du zymosan au sein du CR3 entraîne une activation du métabolisme oxydatif (Ross et coll., 1985).

LES RECEPTEURS IMPLIQUES DANS LA PHAGOCYTOSE NON IMMUNE

Les récepteurs de type lectine (pour des résidus oligosaccharidiques)

En l'absence d'opsonines de type IgG ou C3b, les cellules du SMP sont encore capables de phagocyter des bactéries (Leijh et coll., 1986) ainsi que des particules de zymosan (Czop, 1986). Cette phagocytose non immune est contrôlée par des interactions impliquant des résidus oligosaccharidiques (les récepteurs) et des structures de type lectine (les cibles) (Sharon, 1984). Ce type de récepteur est décrit à la surface des cellules du SMP, tant chez l'animal (le rat et la souris) que chez l'homme. Comme pour les Fc γ R, les récepteurs reconnaissant des résidus glucidiques sont constitutionnellement actifs et capables d'une phagocytose immédiate, mais en raison d'une affinité de liaison assez faible entre le ligand et le récepteur, l'ingestion spontanée est généralement faible (Wright et Silverstein, 1986). Ils sont capables d'induire la production de dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique dont la quantité et le type varient en fonction du degré d'activation de la cellule. Quatre récepteurs principaux sont décrits; ils reconnaissent : a) les résidus de type mannose/N-acétyl- β -glucosamine/L-fucose (MFR); b) les résidus de type β -glucan; c) le β -galactose et d) les composés osidiques formés de D-glucose, qui se lient de manière non enzymatique aux groupes aminés de plusieurs protéines, les « advanced glycosylation endproducts » (AGE).

a) Les récepteurs pour les résidus de type mannose/N-acétyl- β -glucosamine/L-fucose (MFR).

Le MFR est décrit à la surface membranaire des macrophages alvéolaires et péritonéaux murins, des macrophages hépatiques de rat et au niveau des macrophages humains (Stahl et coll., 1978; Shepherd et coll., 1982; Mokoena et Gordon, 1985). Une lectine reconnaissant les résidus N-acétyl- β -glucosaminosyl et L-fucosyl a été récemment isolée de la surface membranaire des macrophages alvéolaires de rat. Les monocytes humains circulants en sont dépourvus. Le récepteur est induit lors de la différenciation macrophagique, mais l'activation de la cellule par un antigène spécifique, par la tuberculine, des mitogènes ou par son exposition à des lymphokines comme l'IFN- γ et l'IFN- α , en empêche l'apparition ou réduit son activité. Il est très sensible à la trypsine. Son PM apparent est de 180 kD et son affinité de liaison est d'environ $0,3 \times 10^8 \text{LM}^{-1}$. Le MFR est impliqué dans la clairance de diverses glycoprotéines et hydrolases lysosomiales présentant des résidus mannosyl, N-acétyl- β -glucosaminosyl ou L-fucosyl accessibles, dans la clairance de bactéries ainsi que dans celle du zymosan et de certains complexes immuns contenant de l'IgM, chez l'animal tout au moins.

b) Les récepteurs pour le β -glucan.

Ce type de récepteur reconnaît spécifiquement certains activateurs particuliers de la voie alterne du complément, comme le β -glucan (Czop, 1986). Chez l'homme, il est présent à la surface des monocytes, des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles. On le décrit aussi à la surface de macrophages péritonéaux murins. Il contrôle l'attachement et la phagocytose des particules de zymosan, des GR de lapin et des GRM désialidés. Sa caractérisation biochimique n'est pas terminée. Il se différencie des Fc γ R par sa sensibilité élevée à

l'action de la trypsine, et par le fait que la phagocytose des GR-IgG n'est pas bloquée par le β -glucan soluble, alors que ce dernier inhibe complètement celle du zymosan par les monocytes. Il se différencie du MFR car il n'est pas inhibé par le mannose (Ross et coll., 1985). En outre, le récepteur du β -glucan se différencie des récepteurs CR1 et CR3 pour les raisons suivantes : a) il est 10 fois plus sensible à l'action de la trypsine que le CR1 et le CR3; b) sa capacité de phagocyter les particules de zymosan n'est pas altérée par l'addition préalable de particules recouvertes de C3b dans le milieu d'incubation ou par la présence simultanée, dans ce dernier, d'anticorps monoclonaux anti-CR3; c) contrairement à ce que l'on observe pour la phagocytose induite par le CR1 ou le CR3, la phagocytose induite par le récepteur pour le β -glucan s'accompagne d'une production importante de dérivés de la lipoxigénase, comme les leucotriènes B4 et C4.

Cependant, des travaux récents (Ross et coll., 1985) démontrent : a) qu'un site de la chaîne α du CR3 sert de récepteur pour le zymosan et les GRM; b) que la liaison du zymosan au récepteur est inhibée par certains anticorps anti-CR3 comme l'anti-OKM1; c) que les anticorps anti-CR3 bloquent également la liaison et l'ingestion des GRM; d) que l'activation du site de reconnaissance du zymosan au sein du CR3 entraîne bel et bien une activation du métabolisme respiratoire. Ces données reposent donc le problème de l'identité réelle d'un récepteur par rapport à l'autre, ou de l'existence de deux récepteurs différents, mais pouvant présenter partiellement des fonctions analogues. Une éventuelle modulation de la fonction du récepteur pour le β -glucan par diverses cytokines n'est pas connue, mais un fragment de la fibronectine de PM élevé (± 180 kD) est capable d'augmenter la phagocytose du zymosan dépendant de ce récepteur. Le mécanisme impliqué est différent de celui que nous avons rappelé pour l'activation des CR1 et des CR3; en effet, dans ce cas, le fragment de fibronectine sert d'intermédiaire entre la particule et le récepteur pour la fibronectine du monocyte, le zymosan étant en outre attaché à celui-ci par une liaison avec le récepteur pour le β -glucan. Le niveau fonctionnel des récepteurs pour le β -glucan semble déterminé génétiquement, mais il est indépendant des antigènes d'histocompatibilité HLA (Czop, 1986). La majorité des donneurs testés (68 %) présentent un niveau d'ingestion faible, 20 % un niveau intermédiaire et seulement 12 % un niveau élevé, ces différents niveaux de fonction semblant stables lors d'études longitudinales, dans des conditions normales, tout au moins.

c) *Les récepteurs pour le β -galactose et pour les « advanced glycosylation endproducts » (AGE).*

Le plus connu est le récepteur pour le β -galactose localisé au niveau de l'hépatocyte des mammifères (Ashwell et Morell, 1976; Stockert et coll., 1982). Il intervient dans la clairance de nombreuses molécules désialidées, comme des glycoprotéines non-immunoglobuliniques, des immunoglobulines de type G ou de type A, ainsi que dans la clairance de cellules comme des lymphocytes désialidés. De tels récepteurs ont également été démontrés à la surface membranaire des macrophages spléniques, hépatiques et alvéolaires, du moins chez l'animal, et sont responsables de la clairance d'hématies désialidées ou sénescents, ou de bactéries. Enfin, récemment, des récepteurs impliqués spécifiquement dans la reconnaissance de substrats osidiques formés par une réaction non enzymatique entre le glucose et les résidus aminés de nombreuses protéines (hémoglobine, collagène, parois d'hématies) ont été mis en évidence à la surface des macrophages

murins ainsi que des monocytes humains (Vlassara et coll., 1987). Les caractéristiques biochimiques et la régulation de ces récepteurs sont peu connues; néanmoins, le fonctionnement des récepteurs pour les AGE est fortement stimulé en présence de TNF- α .

Les récepteurs oligosaccharidiques (pour des structures de type lectine)

Ces récepteurs reconnaissent spécifiquement des structures de type lectine qui peuvent, soit faire partie intégrante de la « cible », soit être extracellulaires ou extraparticulaires et réaliser alors un pont entre le récepteur et la « cible » (Sharon, 1984). Leur présence à la surface membranaire des macrophages est bien documentée chez le rat et la souris, mais pas chez l'homme. Ainsi, des macrophages péritonéaux lient et ingèrent des bactéries comme l'*E. coli* recouvertes de Con A, des hématies recouvertes de Con A, ou encore des hématies désialidées et recouvertes de PNA (Sharon, 1984). La spécificité de la liaison est attestée par son inhibition en présence du glucide principalement reconnu par la lectine. Les monocytes circulants ne sont pas capables de lier de telles lectines, ce qui suggère donc que ces récepteurs sont induits, comme d'autres, lors de la différenciation macrophagique (Khansari et Fudenberg, 1984).

INDEPENDANCE FONCTIONNELLE ET COOPÉRATION ENTRE LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS

Les différents types de récepteurs impliqués dans l'ingestion d'une particule, opsonisée ou non (tableau I), fonctionnent généralement indépendamment les uns des autres, de telle sorte que les déficits de phagocytose observés *in vitro* ou *in vivo* sont souvent sélectifs, ce qui suggère une autonomie dans l'activité de base des récepteurs impliqués, qu'ils soient immuns ou non. Ainsi, des monocytes humains ou des macrophages murins, dont les Fc γ R sont occupés par incubation sur une surface recouverte d'IgG, gardent leur capacité de lier et d'ingérer des particules via les récepteurs du C3, ou via les récepteurs reconnaissant des résidus glucidiques; inversement, des monocytes ou des macrophages dont les récepteurs pour le complément sont occupés par incubation sur une surface recouverte d'IgG et de complément, ou sont préalablement détruits par des enzymes protéolytiques,

Tableau I.
Principales caractéristiques des récepteurs impliqués dans la liaison et dans l'internalisation de particules opsonisées ou non, et localisés à la surface membranaire des monocytes (MC) ou des macrophages (M Φ) humains normaux.

Dénomination	Fc γ RI	Fc γ RII	Fc γ RIII	CR1	CR3	MFR	β -glucan
Localisation	MC-M Φ	MC-M Φ	M Φ	MC-M Φ	MC-M Φ	M Φ	MC-M Φ
PM (kD)	72	40	50-70	160-250	290	?	?
Nombre (x 10 ³)	10-40 (MC) 50-100 (M Φ)	30-60	40-100	20-60	?	?	?
Affinité (monomères) (LM ⁻¹)	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁷	?	10 ⁸	?
Ligands :	IgG1 IgG3 IgG2a	IgG1 IgG3 IgG2b	IgG1 IgG3 IgG2a	C3b	C3bi Zymosan	Man Fuc N-Glu	Zymosan
Trypsine	R	R	R	S	S	S	S
Phagocytose spontanée	+	+	+	—	—	+	+
Stimulation du métabolisme de l'O ₂	+	+	±	—	— (+zymosan)	+	+

Abréviations : Man : résidu mannosyl; Fuc : résidu fucosyl; N-Glu : résidu N-acétyl- β -glucosaminosyl; R : résistant; S : sensible.

gardent leur capacité de lier et d'ingérer des particules par leurs Fc γ R (Rabinovitch et coll., 1975; Ragsdale et Arend, 1980; Wright et Silverstein, 1982; Malaise et coll., 1986b). Dans le même ordre d'idées, il a été démontré que : a) des macrophages murins incubés sur du mannane ne sont plus capables d'ingérer des particules de zymosan, mais gardent des Fc γ R et des récepteurs du C3 fonctionnellement intacts (Sung et coll., 1983); b) en présence de β -glucan soluble, la phagocytose des GR-IgG n'est pas bloquée, alors que celle du zymosan est complètement inhibée (Czop, 1986); c) la modulation de la fonction Fc γ R induite par incubation de monocytes sur un substrat d'IgG agrégées ne modifie pas l'internalisation de particules de zymosan (Salmon et Kimberly, 1986). Cette indépendance fonctionnelle, observée *in vitro*, se retrouve *in vivo*. Chez la souris, la perfusion intraveineuse d'ovalbumine (protéine riche en mannose et reconnue par les MFR des cellules de Kupffer) n'a aucune influence sur la clairance hépatique de complexes immuns formés d'IgG anti-DNP et de DNP, ni sur celle d'agrégats d'albumine humaine (Findbloom et coll., 1980). De même, la perfusion d'IgG agrégées inhibe la clairance des complexes immuns, mais ne modifie pas celle des agrégats d'albumine (Findbloom et coll., 1980). Chez le rat, la clairance de complexes immuns formés de sérum-albumine bovine (SAB) et d'IgG anti-SAB n'est pas modifiée par la perfusion préalable ou simultanée d'ovalbumine, de fétuine ou de mannane (Thornburg et coll., 1980). Enfin, la clairance de complexes immuns composés d'IgM anti-SAB et de SAB est indépendante d'une perfusion préalable de fétuine désialidée ou d'albumine autologue (Day et coll., 1980). Il en est de même chez l'homme. Ainsi, la fonction Fc γ R *in vivo* est déficitaire chez la très grande majorité des patients lupiques, alors que seule la moitié d'entre eux a, parallèlement, un déficit de la fonction CR1, et qu'aucun ne présente d'anomalies de clairance de l'albumine radiomarquée (Frank et coll., 1979, 1983). Dans le même ordre d'idées, si la fonction CR1 mesurée *in vivo* chez des patients souffrant de cirrhose biliaire primitive est déficitaire, la clairance de l'albumine est normale, tandis que celle des GR-IgG est non seulement normale, mais parfois même accélérée dans cette affection (Jaffe et coll., 1978; Frank et coll., 1983).

Cependant, dans certains cas, il peut exister des phénomènes de coopération entre ces différents récepteurs, en particulier si le ligand spécifique de chaque récepteur se trouve sur la même particule. Ainsi, une particule recouverte à la fois par des IgG et du C3b est beaucoup mieux captée qu'une particule recouverte d'IgG seule, suggérant l'existence de « synergies » entre les Fc γ R et les récepteurs du C3. On rappellera que le zymosan, en dehors de ses propriétés d'activateur de la voie alterne du complément, peut être reconnu par au moins 3 types de récepteurs : le MFR, le récepteur pour le β -glucan et le CR3. Une particule de zymosan, qui se lie avec une faible affinité au MFR et qui est donc faiblement ingérée, voit sa phagocytose fortement augmentée si elle est reconnue également par le CR3. Puisque ce dernier ne joue aucun rôle dans la phase d'internalisation, du moins en conditions basales (van Furth, 1986), cette stimulation de l'ingestion ne peut s'expliquer que par une augmentation du nombre de ponts entre la particule et la cellule phagocytaire (Wright et Silverstein, 1986). Enfin, il peut exister des phénomènes de compétition entre ces différents récepteurs. Ainsi, dans certaines conditions expérimentales comme l'incubation de macrophages murins sur certains substrats de mannane ou de peroxydase du raifort (riche en résidus mannose), la phagocytose du zymosan est abolie, ainsi que celle de GR-IgG. Cette observation suggère donc

une co-modulation entre les MFR et les Fc γ R (Sung et coll., 1985). Salmon et Kimberly (1986) ont montré récemment que la phagocytose par les monocytes humains normaux d'hématies recouvertes de Con A et celle d'hématies sensibilisées par des IgG sont réduites dans les mêmes proportions chez les individus porteurs des antigènes DR2 et DR3. Des travaux récents ont identifié le Fc γ RIII comme étant responsable de la liaison et de l'internalisation des GR-Con A, en l'absence de toute opsonine, chez le neutrophile tout au moins (Salmon et coll., 1987).

In vivo, les récepteurs pour des traceurs non immuns peuvent être impliqués dans la clairance des immunoglobulines. Ainsi, par exemple : a) la clairance vasculaire d'IgG de lapin préalablement désialidées par la neuraminidase, dépend principalement des récepteurs hépatiques reconnaissant les résidus β -galactosyl devenus accessibles à la suite du traitement enzymatique (Winkelhake et Nicolson, 1976); b) chez le rat, la formation de complexes immuns composés d'IgG anti-SAB et de SAB, augmente l'accessibilité des résidus β -galactosyl de l'IgG et favorise dès lors sa clairance par l'intermédiaire des mêmes récepteurs hépatiques (Thornburg et coll., 1980); c) de même, la formation de complexes immuns composés d'IgM anti-SAB et de SAB, augmente l'accessibilité des résidus mannosyl de l'IgM, ce qui favorise leur clairance par les récepteurs MFR du SMP (Day et coll., 1980). En outre, des coopérations peuvent s'établir entre les récepteurs immuns et non immuns. Chez la souris, des complexes immuns composés d'IgG de lapin ou de chèvre anti-orosomucoïde désialidée sont éliminés de la circulation sanguine, soit par les récepteurs des hépatocytes reconnaissant les résidus β -galactosyl, soit par les Fc γ R des cellules de Kupffer, soit par les deux, selon le rapport antigène-anticorps des complexes (Findbloom et coll., 1981). Enfin, chez le rat, la perfusion de D-mannose et de ses dérivés induit une inhibition de la fonction Fc γ R des macrophages spléniques, qui est spécifique, dose-dépendante et spontanément réversible (Malaise et coll., 1989). Ces différents exemples démontrent donc que les récepteurs immuns et non immuns ne fonctionnent pas toujours indépendamment les uns des autres, mais qu'au contraire, des interrelations existent *in vivo* comme *in vitro*. Les composés glucidiques simples, ou intégrés dans une structure protéique, sont donc doués de propriétés immunorégulatrices à l'égard du système mononucléé phagocytaire. Les conséquences physiopathologiques de telles propriétés sont potentiellement intéressantes. En effet, des résidus glucidiques sont souvent présents au niveau de la paroi de bactéries (Sharon, 1984). La reconnaissance naturelle de ces micro-organismes pourrait ainsi amoindrir la réponse acquise qui devrait apparaître secondairement. L'opposition classique entre la phagocytose immune et la phagocytose non immune, c'est-à-dire entre l'immunité acquise et l'immunité naturelle, s'avère donc quelque peu artificielle, dans certaines situations tout au moins.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON, C. L., LOONEY, R. J. — Human leukocyte IgG Fc receptors. *Immunol. Today*, 1986, **7**, 264-266.

ASHWELL, G., MORELL, A. G. — The dual role of sialic acid in the hepatic recognition and catabolism of serum glycoproteins. *Biochem. Soc. Symp.*, 1976, **40**, 117-124.

- BOLTZ-NITULESCU, G., BAZIN, H., SPIEGELBERG, H. L. — Specificity of Fc receptors for IgG2a, IgG1/IgG2b, and IgE on rat macrophages. *J. exp. Med.*, 1981, **154**, 374-384.
- CLARKSON, S. B., ORY, P. A. — Developmentally regulated IgG Fc receptors on cultured human monocytes. *J. exp. Med.*, 1988, **167**, 408-417.
- COHN, Z. A., STEINMAN, R. M. — Phagocytosis and fluid-phase pinocytosis, in *Membrane recycling*, EVERED, D. COLLINS, G. M. Ed. Pitman Books Ltd, London (Ciba Foundation Symposium 92), 1982, 15-34.
- CZOP, J. K. — Phagocytosis of particulate activators of the alternative complement pathway: effects of fibronectin. *Advanc. Immunol.*, 1986, **38**, 361-399.
- DAY, J. F., THORNBURG, R. W., THORPE, S. R., BAYNES, J. W. — Carbohydrate-mediated clearance of antibody-antigen complexes from the circulation. The role of high mannose oligosaccharides in the hepatic uptake of IgM-antigen complexes. *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, 2360-2365.
- DENHAM, S., BARFOOT, R., JACKSON, E. — A receptor for monomeric IgG2b on rat macrophage. *Immunology*, 1987, **62**, 69-74.
- FANGER, M. W., SHEN, L., GRAZIANO, R. F., GUYRE, P. M. — Cytotoxicity mediated by human Fc receptors for IgG. *Immunol. Today*, 1989, **10**, 92-98.
- FEARON, D. T. — Identification of the membrane glycoprotein that is the C3b receptor of the human erythrocyte, polymorphonuclear leukocyte, B-lymphocyte and monocyte. *J. exp. Med.*, 1980, **152**, 20-30.
- FINDBLOOM, D. S., ABELES, D., RIFAI, A., PLOTZ, P. H. — The specificity of uptake of model of immune complexes and other protein aggregates by the murine reticuloendothelial system. *J. Immunol.*, 1980, **125**, 1060-1065.
- FINDBLOOM, D. S., MAGILAVY, D. B., HARFORD, J. B., RIFAI, A., PLOTZ, P. H. — Influence of antigen on immune complex behavior in mice. *J. clin. Invest.*, 1981, **68**, 214-224.
- FRANK, M. M., HAMBURGER, T. J., LAWLEY, T. J., KIMBERLY, R. P., PLOTZ, P. H. — Defective reticuloendothelial system Fc-receptor function in systemic lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 518-523.
- FRANK, M. M., LAWLEY, T. J., HAMBURGER, M. I., BROWN, E. J. — Immunoglobulin G Fc receptor-mediated clearance in autoimmune diseases. *Ann. intern. Med.*, 1983, **98**, 206-218.
- FRIES, L. F., HALL, R. P., LAWLEY, T. J., CRABTREE, G. R., FRANK, M. M. — Monocyte receptor for the Fc portion of IgG studied with monomeric human IgG1: normal *in vitro* expression of Fc γ receptors in HLA-B8/Drw3 subjects with defective Fc γ -mediated *in vivo* clearance. *J. Immunol.*, 1982, **129**, 1041-1049.
- FRIES, L. F., MULLINS, W. W., CHO, K. R., PLOTZ, P. H., FRANK, M. M. — Monocyte receptors for the Fc portion of IgG are increased in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 1984, **132**, 695-700.
- JAFFE, C. J., VIERLING, J. M., JONES, E. A., LAWLEY, T. J., FRANK, M. M. — Receptor specific clearance by the reticuloendothelial system in chronic liver diseases: demonstration of defective C3b-specific clearance in primary biliary cirrhosis. *J. clin. Invest.*, 1978, **62**, 1069-1077.
- JOHNSTON, R. B. — Monocytes and macrophages. *New Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 747-752.
- KHANSARI, N., FUDENBERG, H. H. — Surface carbohydrate recognition determinants for phagocytosis. *Immunol. Today*, 1984, **5**, 287-288.
- KIMBERLY, R. P., GIBOFISKY, A., SALMON, J. E., FOTINO, M. — Impaired Fc-mediated mononuclear phagocyte system clearance in HLA-DR2 and MT1-positive healthy young adults. *J. exp. Med.*, 1983, **157**, 1698-1703.
- KOIDE, N., NOSE, M., MURAMATSU, T. — Recognition of IgG by Fc receptors and complement: effects of glycosidase digestion. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1977, **75**, 838-844.
- LAWLEY, T. J., HALL, R. P., FAUCI, A. S., KATZ, S. I., HAMBURGER, M. I., FRANK, M. M. — Defective Fc-receptor functions associated with the HLA-B8/DRw3 haplotype. *New Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 185-192.
- LEATHERBARROW, R. J., RADERMACHER, T. W., DWEK, R. A., WOOF, J. M., CLARK, A., BURTON, D. R. — Effector functions of a monoclonal aglycosylated mouse IgG2a: binding and activation of complement C1 and interaction with human monocyte Fc receptor. *Molec. Immunol.*, 1985, **22**, 406-415.
- LEIJH, P. C. J., van FURTH, R., VAN ZWET, T. L. — *In vitro* determination of phagocytosis and intracellular killing by polymorphonuclear and mononuclear phagocytes, in WEIR, D. M. Ed., *Handbook of experimental immunology, Vol. 2, Cellular Immunology*. Blackwell Scientific, Oxford, 1986, **46**, 1-21.

- LOBUGLIO, A. F., COTRAN, R. S., JANDL, J. H. — Red cells coated with immunoglobulin G : binding and sphering by mononuclear cells in man. *Science*, 1967, **58**, 1582-1584.
- MALAISE, M. G., DESOROUX, A., MAHIEU, P., FRANCHIMONT, P. — C3b receptor (CR1) on erythrocytes and the HLA-DR3 antigen. *Arthr. and Rheum.*, 1986a, **29**, 300-301.
- MALAISE, M. G., FRANCHIMONT, P., HOUSSEIER, C., CLOSSET, J., HENNEN, G., MAHIEU, P. R. — *In vitro* studies on the Fc-receptor function of mononuclear phagocytes in rheumatoid arthritis : relation between the Fc-receptor blockade and the concanavalin A-binding capacity of autologous immunoglobulin G. *J. clin. Immunol.*, 1986b, **6**, 442-456.
- MALAISE, M. G., FRANCHIMONT, P., BOUILLENNE, C., HOUSSEIER, C., MAHIEU, P. R. — Increased concanavalin A-binding capacity of immunoglobulin G purified from sera of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. exp. Immunol.*, 1987a, **68**, 543-551.
- MALAISE, M. G., FRANCHIMONT, P., GOMEZ, F., BOUILLENNE, C., MAHIEU, P. R. — The spontaneous ability of human IgG to inhibit the Fc receptors of normal human monocytes is related to their binding capacity to lectins. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1987b, **45**, 1-16.
- MALAISE, M. G., FRANCHIMONT, P., MAHIEU, P. R. — Evidence that the phagocytosis mediated by the peanut agglutinin-like activity of IgG (Fc) receptors of human monocytes is selectively modulated by estradiol and natural estrogens. *J. clin. Immunol.*, 1988, **8**, 495-502.
- MALAISE, M. G., FRANCHIMONT, P., MAHIEU, P. R. — The ability of human monocytes to phagocytose IgG-coated red blood cells is also related to the number of accessible galactosyl and mannosyl residues in the Fc domain of anti-red blood cell IgG antibody molecules. *J. Immunol. Methods*, 1989a, **119**, 231-239.
- MALAISE, M. G., HOYOUX, C., FRANCHIMONT, P., MAHIEU, P. R. — Effects of mannose and mannose-derivatives on the clearance of IgG antibody-coated erythrocytes in the rat. *Immunology*, 1989b, **68**, 126-132.
- MALAISE, M. G., HOYOUX, C., FRANCHIMONT, P., MAHIEU, P. R. — Evidence for a role of accessible galactosyl or mannosyl residues of Fc domain in the *in vivo* clearance of IgG antibody-coated autologous in the rat. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1990, **54**, 469-483.
- MALE, D., ROITT, I. — Immunité spécifique et naturelle, in ROITT, I., BROSTOFF, J., MALE, D. Ed., *Immunologie fondamentale et appliquée*. Medsi/McGraw-Hill, Paris, 1989, **1**, 1-10.
- MOKOENA, T., GORDON, S. — Human macrophage activation : modulation of mannosyl, fucosyl receptor activity *in vitro* by lymphokines, gamma and alpha interferons, and dexamethasone. *J. clin. Invest.*, 1985, **75**, 624-631.
- NATHAN, C. F. — Secretory products of macrophages. *J. clin. Invest.*, 1987, **79**, 319-326.
- NOSE, M., WIGZELL, H. — Biological significance of carbohydrate chains on monoclonal antibodies. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1983, **80**, 6632-6636.
- OPPENHEIM, J. J., LEONARD, E. J. — Introduction, in ZEMBALA, M., ASHERSON, G. L. Ed., *Human monocytes*. Academic Press, New York, 1989, 1-6.
- RABINOVITCH, M., MANEJIAS, R. E., NUSSENZWEIG, V. — Selective phagocytic paralysis induced by immobilized immune complexes. *J. exp. Med.*, 1975, **142**, 827-838.
- RAGSDALE, C. G., AREND, W. P. — Loss of Fc receptor activity after culture of human monocytes on surface-bound immune complexes. Mediation by cyclic nucleotides. *J. exp. Med.*, 1980, **151**, 32-44.
- ROSS, G. D. — Structure and function of membrane complement receptors. *Fed. Proc.*, 1982, **41**, 3088-3093.
- ROSS, G. D., CAIN, J. A., LACHMANN, P. J. — Membrane complement receptor type three (CR3) has lectin-like properties analogous to bovine conglutinin and functions as a receptor for zymosan and rabbit erythrocytes as well as a receptor for iC3b. *J. Immunol.*, 1985, **134**, 3307-3315.
- SALMON, J. E., KIMBERLY, R. P., GIBOFSKY, A., FOTINO, M. — Defective mononuclear phagocyte function in systemic lupus erythematosus : dissociation of Fc receptor-ligand binding and internalization. *J. Immunol.*, 1984, **133**, 2525-2531.
- SALMON, J. E., KIMBERLY, R. P., GIBOFSKY, A., FOTINO, M. — Altered phagocytosis by monocytes from HLA-DR2 and DR3-positive healthy adults is Fc γ receptor specific. *J. Immunol.*, 1986, **136**, 3625-3630.
- SALMON, J. E., KIMBERLY, R. P. — Phagocytosis of concanavalin A-treated erythrocytes is mediated by the Fc γ receptor. *J. Immunol.*, 1986, **137**, 456-462.
- SALMON, J. E., KAPUR, S., KIMBERLY, R. P. — Opsonin-independent ligation of Fc γ receptors. The 3G8-bearing receptors on neutrophils mediate the phagocytosis of concanavalin A-treated erythrocytes and nonopsonized *Escherichia coli*. *J. exp. Med.*, 1987, **166**, 1798-1813.

- SHARON, N. — Surface carbohydrates and surface lectins are recognition determinants in phagocytosis. *Immunol. Today*, 1984, **5**, 143-147.
- SHARON, N., LIS, H. — Glycoproteins : research booming on long-ignored, ubiquitous compounds. *Mol. Cell. Biochem.*, 1982, **42**, 167.
- SHEPHERD, V. L., CAMPBELL, E. J., SENIOR, R. M., STAHL, P. D. — Characterization of the mannose/fucose receptor on human mononuclear phagocytes. *J. reticuloendoth. Soc.*, 1982, **32**, 423-431.
- SORG, C., NEUMANN, C. — A developmental concept for the heterogeneity of macrophages in response to lymphokines and other signals, in PICK, E. Ed., *Lymphokines*, Vol. 3. Academic Press, New York, 1981, 85-118.
- STAHL, P. D., RODMAN, J. S., MILLER, M. J., SCHLESINGER, P. H. — Evidence for receptor-mediated binding of glycoproteins, glycoconjugates, and lysosomal glycosidases by alveolar macrophages. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 1399-1403.
- STOCKERT, R. J., KRESSNER, M. S., COLLINS, J. C., STERNLIEB, I., MORELL, A. G. — IgA interaction with the asialoglycoprotein receptor. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1982, **79**, 6229-6231.
- SUNG, S. S. J., NELSON, R. S., SILVERSTEIN, C. — Yeast mannans inhibit binding and phagocytosis of zymosan by mouse peritoneal macrophages. *J. Cell. Biol.*, 1983, **96**, 160-166.
- SUNG, S. S. J., NELSON, R. S., SILVERSTEIN, C. — Mouse peritoneal macrophages plated on mannan- and horseradish peroxidase-coated substrates lose the ability to phagocytose by their Fc receptors. *J. Immunol.*, 1985, **134**, 3712-3717.
- THORNBURG, R. W., DAY, J. F., BAYNES, J. W., THORPE, S. R. — Carbohydrate-mediated clearance of immune complexes from the circulation. A role for galactose residues in the hepatic uptake of IgG-antigen complexes. *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, 6820-6825.
- UNKELESS, J. C., WRIGHT, S. D. — Phagocytic cells : Fc γ and complement receptors, in GALLIN, J. I., GOLDSTEIN, I. M., SNYDERMAN, R. Ed., *Inflammation : basic principles and clinical correlates*. Raven Press, New York, 1988, 343-362.
- van FURTH, R., CCHN, Z. A., HIRSCH, J. G., HUMPHREY, J. H., SPECTOR, W. G., LANGEVOORT, H. L. — The mononuclear phagocyte system. A new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1972, **46**, 845-852.
- van FURTH, R. — Overview : the mononuclear phagocyte system, in WEIR, D. M. Ed., *Handbook of experimental immunology*, Vol. 2, *Cellular immunology*. Blackwell Scientific, Oxford, 1986, **42**, 1-5.
- VLAASARA, H., VALINSKY, J., BROWNLEE, M., CERAMI, C., NISHIMOTO, S., CERAMI, A. — Advanced glycosylation endproducts on erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages. A model for turnover of aging cells. *J. exp. Med.*, 1987, **166**, 539-549.
- WEIR, D. M., STEWART, J., GLASS, E. J. — Phagocyte recognition by lectin receptors. *Immunobiology*, 1982, **161**, 334-344.
- WILLIAMS, R. C., OSTERLAND, C. K., MARGHERITA, S., TOKUDA, S., MESSNER, R. P. — Studies of biologic and serologic activities of rabbit-IgG antibody depleted of carbohydrate residues. *J. Immunol.*, 1973, **111**, 1690-1698.
- WILSON, J. G., WONG, W. W., SCHUR, P. H., FEARON, D. T. — Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 1982, **307**, 981-986.
- WINKELHAKE, J. L., NICOLSON, G. L. — Aglycosylantibody. Effects of exoglycosidase treatments on autochthonous antibody survival time in the circulation. *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**, 1074-1080.
- WRIGHT, S. D., SILVERSTEIN, S. C. — Tumor-promoting phorbol esters stimulate C3b et C3bi receptor-mediated phagocytosis in cultured human monocytes. *J. exp. Med.*, 1982, **156**, 1149-1664.
- WRIGHT, S. D., SILVERSTEIN, S. C. — Overview : the function of receptors in phagocytosis, in WEIR, D. M. Ed., *Handbook of experimental immunology*, Vol. 2, *Cellular immunology*. Blackwell Scientific, Oxford, 1986, **41**, 1-14.
- WRIGHT, S. D., JONG, M. T. C. — Adhesion-promoting receptors on human macrophages recognize *E. coli* by binding to lipopolysaccharide. *J. exp. med.*, 1986, **164**, 1876-1888.