

Le système phagocytaire mononucléaire: nouvelle classification des macrophages, des monocytes et de leurs cellules souches

R. VAN FURTH,¹ Z. A. COHN,² J. G. HIRSCH,² J. H. HUMPHREY,³ W. G. SPECTOR⁴
& H. L. LANGEVOORT⁵

De nombreuses tentatives ont été faites dans le passé pour classer les mononucléaires phagocytants et définir le système cellulaire qu'ils sont sensés former; parmi elles, se rangent le « système macrophagique » de Metchnikoff, le « système réticulo-endothélial » d'Aschoff, et le « système réticulo-histiocytaire » proposé par Volterra et réintroduit par Thomas. Aucun d'eux n'est entièrement satisfaisant à la lumière de nos connaissances actuelles. C'est pourquoi, en 1969, un groupe d'auteurs a proposé une nouvelle classification de tous les mononucléaires doués d'une activité phagocytaire intense et de leurs cellules souches dans le cadre de ce qu'ils ont appelé le « système phagocytaire mononucléaire ». Ce système comprend les promonocytes et leurs précurseurs dans la moelle osseuse, les monocytes dans le sang périphérique et les macrophages dans les tissus. Des consultations ultérieures avec de nombreux autres spécialistes du monde entier ont conduit à effectuer un certain nombre de changements dans cette classification, dont nous soumettons ici la forme révisée.

Pour inclure certains types cellulaires dans le « système phagocytaire mononucléaire », on s'est fondé sur des analogies dans la morphologie, les fonctions, l'origine et la mobilité des phagocytes. Ces critères éliminent les cellules réticulaires, dendritiques, endothéliales, et les fibroblastes (fibrocytes). Les auteurs soulignent qu'au fur et à mesure des progrès de la science, il deviendra peut-être nécessaire de modifier ce travail, par l'admission ou la suppression de certaines cellules dans la classification remaniée.

Les phagocytes, qui jouent un rôle important dans les mécanismes de défense de l'hôte, se rangent en deux catégories: les phagocytes polynucléaires (granulocytes) et les phagocytes mononucléaires. Ceux-ci comprennent les macrophages tissulaires, les monocytes du sang circulant, les promonocytes et leurs cellules souches dans la moelle osseuse.

Les macrophages tissulaires sont largement disséminés dans le corps et se trouvent dans des organes

(par exemple, foie, rate, ganglions lymphatiques, poumons, moelle osseuse, tissu osseux et système nerveux), dans le tissu conjonctif et dans les cavités séreuses. Leur fonction est de débarrasser le sang, la lymphe et les tissus de particules, par exemple microorganismes ou cellules usées, qu'ils ingèrent par phagocytose. Ce processus n'est pas spécifique, et l'absorption de particules microscopiques est influencée à la fois par des facteurs intrinsèques et des facteurs extrinsèques (Rabinovitch, 1968, 1970). Les particules une fois ingérées, des enzymes sont dirigées vers la vacuole où elles vont dégrader la substance qui y a été phagocytée. Certains produits sont digérés complètement, alors que d'autres peuvent, au moins partiellement, échapper à la dégradation et être retenus dans la cellule sous une forme qui augmente son pouvoir de stimuler les lymphocytes immunocompétents (Fishman & Adler,

¹ Département des maladies microbiennes, Hôpital universitaire de Leyde, Pays-Bas.

² Rockefeller University, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique.

³ National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, Angleterre.

⁴ Histopathology Department, St Bartholomew's Hospital, Londres, Angleterre.

⁵ Département d'histologie, Université libre d'Amsterdam, Pays-Bas.

1967, 1970; Askonas & Jarošková, 1970; Globerson & Feldman, 1970; Unanue & Cerottini, 1970).

Les cellules qui partagent une origine, une morphologie et des fonctions communes peuvent être considérées comme appartenant à une seule entité et constituant un « système » (Aschoff, 1924). Les cellules qui font partie d'un même système se trouvent généralement situées dans plusieurs groupements morphologiques distincts. Selon leur stade de différenciation et leur localisation dans l'organisme à un moment donné, les éléments d'un système cellulaire peuvent différer qualitativement et quantitativement par leurs caractères morphologiques et fonctionnels.

On a maintes fois dans le passé essayé de définir le système formé par les phagocytes. Metchnikoff (1892) a été le premier à classer ces cellules en « macrophages » (« mangeurs de grande taille ») et « microphages » (qui correspondent à un type plus petit de phagocyte, le leucocyte polynucléaire). Cet auteur a démontré que ces deux types de phagocytes, que l'on pensait être de simples agents de voirie, jouaient aussi un rôle important dans la résistance de l'hôte aux infections, car ils ne se contentent pas d'engloutir la plupart des microorganismes envahisseurs, mais ils les tuent et les digèrent rapidement. Metchnikoff concluait que les infections surviennent lorsque les microorganismes résistent à l'absorption, ou lorsqu'ils sont capables de survivre dans le cytoplasme des phagocytes. Il a même découvert les rapports étroits qui existent entre les phagocytes mononucléés de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse, et les macrophages situés en dehors de ces organes, par exemple dans le tissu conjonctif. C'est ce qui l'a amené à introduire l'expression de « système macrophagique ».

Aschoff (1924) a encore développé cette idée, et a réuni diverses sortes de cellules dans ce qu'il a appelé

le système réticulo-endothélial. C'est le terme le plus généralement employé aujourd'hui. Le tableau 1 indique les cellules distinguées par Aschoff, rangées par ordre croissant d'activité phagocytaire.

A cause de leur très faible activité phagocytaire, Aschoff a délibérément éliminé les cellules endothéliales et les fibrocytes du système qu'il a décrit. Les cellules réticulaires de la rate et des ganglions lymphatiques, et les cellules réticulo-endothéliales des sinus lymphatiques et sanguins constituaient le système réticulo-endothélial au sens strict, et, avec les histiocytes, les splénocytes et les monocytes, qu'il considérait provenir des histiocytes et des cellules réticulo-endothéliales, elles formaient le système réticulo-endothélial au sens large. Dans son étude, il précise que le fait de proposer un tel système n'implique pas que toutes les cellules soient identiques. Certes, elles diffèrent par leur morphologie, leur agencement et leur pouvoir d'absorber des matériaux étrangers. Aschoff a indiqué l'importance d'une certaine ressemblance fondamentale en ce qui concerne les possibilités de phagocytose et d'emmagasinage (*Speicherung*). Ces analogies ne vont pas jusqu'à l'identité, mais exiger la similitude absolue serait rejeter le concept de système cellulaire. Aschoff espérait que des recherches futures rendraient possible une distinction plus poussée entre ces cellules.

On a largement critiqué l'idée du système réticulo-endothélial. Maximow (1927) considérait le terme de « réticulo-endothélium » comme impropre, car la véritable cellule endothéliale des vaisseaux est morphologiquement et fonctionnellement très différente de l'histiocyte et l'est encore bien davantage des cellules réticulaires. Ces cellules ne constituent pas une seule lignée histologique et, de plus, elles sont physiologiquement différentes. Par exemple, ce que l'on nomme le nettoyage du courant sanguin est essentiellement effectué par les macrophages du foie

Tableau 1. Le système réticulo-endothélial (SRE) d'Aschoff

| | | | |
|--|---|----------------------------|---------------------------|
| <i>Augmentation de l'activité phagocytaire</i> | Cellules endothéliales | } SRE au sens strict | } SRE au sens large |
| | Fibrocytes | | |
| | Cellules réticulaires de la rate et des ganglions lymphatiques | | |
| | Cellules réticulo-endothéliales des sinus lymphatiques et sanguins, notamment cellules de Kupffer | | |
| | Histiocytes | | |
| | Splénocytes et monocytes | | |

(cellules de Kupffer) et de la pulpe rouge splénique (Stiffel et al., 1970), mais non par des cellules endothéliales ou réticulaires. Il est donc impropre d'utiliser les termes de « système réticulo-endothélial » et de « cellules réticulo-endothéliales ».

Aschoff utilisait pour définir le système réticulo-endothélial un colorant vital dont il pensait que l'absorption était le résultat de la phagocytose. Mais, les cellules à faible pouvoir phagocytaire (par exemple les cellules endothéliales, les fibrocytes, les cellules réticulaires — tableau 1) peuvent également être marquées par pinocytose, surtout lorsque l'on emploie de grandes quantités de colorant. Ce marquage est donc sans valeur comme critère d'identification des phagocytes mononucléés (Aschoff, 1924).

Pour étudier les relations entre les phagocytes de différentes localisations anatomiques, on ne peut pas non plus se fier, en guise de marqueurs, à des particules qui seraient englobées dans la cellule et non digérées (par exemple, charbon colloïdal, particules de polystyrène, oxyde de fer et or colloïdal). Libérés des cellules qu'ils auraient primitivement marquées, par exemple à la suite de la mort cellulaire, ces corps pourraient être repris par d'autres cellules possédant à un degré plus ou moins élevé le pouvoir de s'incorporer toutes sortes d'inclusions.

Thomas (1949) a remarqué que le terme souvent critiqué de « système réticulo-endothélial », employé « spécialement par les anatomopathologistes et les immunologistes », était devenu plus discutable. Il a réintroduit l'expression de « système réticulo-histiocytaire », proposé par Volterra dès 1927. Selon Thomas, l'état histiocytaire ne se limite pas aux histiocytes du tissu conjonctif, mais peut également être adopté par d'autres cellules comme les cellules musculaires striées et lisses, les cellules osseuses, les cellules de Schwann, les cellules épithéliales, toutes capables d'acquiescer « l'état histiocytaire » dans des circonstances particulières. Parmi les propriétés physiologiques de ces cellules, Thomas comprenait non seulement la phagocytose et la motilité, mais aussi une activité métabolique plus intense, par exemple un pouvoir élevé de synthétiser les protéines, qui étaient considérées comme essentielles pour la prolifération et la croissance cellulaires. Une fois établi, disait-il, l'état histiocytaire resterait stable; les histiocytes actifs pourraient se mettre au repos ou se transformer en cellules réticulaires.

Ni le concept de système réticulo-endothélial ni celui de système réticulo-histiocytaire ne fournit de cadre totalement satisfaisant auquel s'adapteraient

nos connaissances actuelles sur les phagocytes mononucléaires. Pour cette raison, au cours d'une conférence sur ces cellules tenues à Leyde, Pays-Bas, en 1969, une commission a présenté pour discussion une nouvelle classification de ces cellules.¹ Après consultations avec d'autres spécialistes, certaines modifications ont été ultérieurement apportées, et incorporées dans le présent travail.

Nos connaissances actuelles sur la morphologie, la physiologie et la cinétique de tous les mononucléaires à pouvoir phagocytaire *élevé* permettent de les réunir dans un même système avec leurs cellules souches. Selon les recommandations qui ont été faites, il est souhaitable que ce système soit appelé « système phagocytaire mononucléaire » (SPM).

La morphologie des phagocytes mononucléaires dépend dans une certaine mesure de l'organe ou du tissu dans lequel ils se trouvent. Le tableau 2 résume, pour des animaux normaux, les caractères morphologiques les plus particuliers de ces cellules, localisées dans la moelle osseuse, le sang circulant ou les tissus (Sutton & Weiss, 1966; Hirsch & Fedorko, 1970; Robineaux et al., 1971; Nichols et al., 1971).

Les phagocytes mononucléaires sont parfois difficiles à distinguer des lymphocytes d'après les seuls critères de structure. Cependant, les lymphocytes appartiennent à une lignée cellulaire différente, en raison de leur origine distincte (thymus et moelle osseuse), de leur longévité (brève ou longue) et de leur physiologie (p. ex. absence de pouvoir phagocytaire) (Craddock et al., 1971). L'expression « cellules mononucléaires », souvent utilisée pour désigner les lymphocytes, les monocytes et les macrophages, est impropre; elle définit mal ces éléments par rapport à leurs fonctions, leur évolution et leur morphologie.

Les critères fonctionnels justifiant l'insertion dans un système unique des macrophages, des monocytes et des promonocytes sont: leur grande avidité phagocytaire et pinocytaire, surtout la première, et aussi leur capacité de se fixer solidement sur une surface de verre (tableau 2) (Rabinovitch, 1968, 1970; Cohn, 1968, 1970). Ces propriétés fournissent un moyen de reconnaître et d'isoler ces cellules. Le processus par lequel les phagocytes mononucléaires incorporent des particules peut se scinder en deux phases discontinues: dans un premier temps, la particule se fixe à la surface cellulaire, puis elle est ingérée. Monocytes et macrophages possèdent à leur

¹ La version initiale de cette proposition est rapportée dans le procès-verbal de la conférence (Langevoort et al., 1970).

Tableau 2. Caractères des phagocytes mononucléaires normaux

| Caractère ^a | Promonocytes de la moelle osseuse | Monocytes du sang périphérique | Tissus | |
|----------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | Macrophages libres | Macrophages fixes |
| Diamètre cellulaire | 14–20 μm | 10–14 μm | 10–25 μm | |
| Rapport nucléocyto- plasmique | ≥ 1 | ≈ 1 | <1 | <1 |
| Forme du noyau | plicaturé ou dentelé | réniforme | réniforme ou ovale | réniforme ou ovale |
| nucléoles | + | + | + | + |
| synthèse d'ADN | 50–70 % | 0–1 % | 0,5–3 % | 1,5–2,5 % |
| Cytoplasme | | | | |
| polyribosomes | +++ | + | \pm | \pm |
| réseau endoplasmique | + | + | ++ | ++ |
| corps de Golgi | grand | plus petit | taille variable | taille variable |
| mitochondries | ++ | ++ | ++ à +++ | ++ à +++ |
| lysosomes | + | + | ++ à ++++ | ++ à ++++ |
| vésicules intra- cellulaires | + | + | ++ à ++++ | ++ à ++++ |
| Membrane | | | | |
| aspect festonné | ++ | +++ | ++++ | |
| microvillosités | + | ++ | +++ | +++ |
| Propriétés physiologiques | | | | |
| adhérence au verre | +++ | +++ | +++ à ++++ | |
| pinocytose | + | ++ | +++ | +++ |
| immunophagocytose | ++ | +++ | ++++ | ++++ |

^a La fréquence de chaque caractère est d'autant plus élevée que le nombre de croix portées en regard est plus grand.

surface des sites récepteurs pour les immunoglobulines et le complément (Berken & Benacerraf, 1966; Lay & Nussenzweig, 1968, 1969; Nelson, 1969; Huber & Fudenberg, 1970). La fixation des particules se fait par l'intermédiaire d'anticorps (antiparticules) ou par des anticorps et le complément. La fixation peut aussi être facilitée par d'autres facteurs présents dans le sérum normal, qui ont parfois été identifiés comme des immunoglobulines mais qui, dans d'autres cas, restent de nature inconnue. Certains types de particules pourraient se fixer sans avoir apparemment besoin de facteurs sériques. La phagocytose réalisée par l'intermédiaire d'immunoglobulines avec ou sans complément a reçu le nom

de « immunophagocytose ». Les monocytes et macrophages porteurs d'immunoglobulines et récepteurs du complément à la surface cellulaire peuvent être considérés comme des phagocytes « professionnels » (Rabinovitch, 1967), pour les distinguer des phagocytes « facultatifs » (« non professionnels »). Ces dernières cellules (par exemple fibroblastes, cellules réticulaires et endothéliales), capables d'ingérer des particules en petites quantités et sans le secours d'immunoglobulines ou de complément, ne possèdent probablement pas de récepteurs pour ces éléments. La phagocytose par certains des phagocytes facultatifs est même inhibée par le sérum, probablement sous l'effet d'un mécanisme qui masque les sites

d'interaction entre les particules et la surface cellulaire (Rabinovitch, 1970).

Outre les caractères morphologiques et fonctionnels, les résultats d'études cytotinétiques (van Furth, 1970a, 1970b; Volkman, 1970; Spector & Ryan, 1970; Roser, 1970) fournissent également des arguments puissants pour proposer cette conception d'un « système phagocytaire mononucléaire ». Ces travaux ont été effectués chez l'animal normal, chez des animaux porteurs d'une inflammation aiguë ou chronique, chez d'autres ayant subi une irradiation mortelle avec ou sans protection de la moelle osseuse, sur des chimères obtenues par irradiation et chez des animaux parabiotiques, en employant des isotopes radioactifs, des chromosomes ou des antigènes tissulaires comme marqueurs stables pour suivre les cellules. Ces études ont montré d'une manière concluante que les phagocytes mononucléaires descendent de cellules souches de la moelle osseuse, sont transportés à l'état de monocytes par le sang périphérique pour devenir finalement des macrophages tissulaires. Des preuves supplémentaires de ce fait ont été fournies par des travaux ontogénétiques, puisque les phagocytes mononucléaires n'apparaissent dans les tissus qu'une fois la vascularisation de ceux-ci établie (Andersen & Matthiesen, 1966). Normalement, les macrophages tissulaires semblent subir un renouvellement lent mais continu et se diviser peu fréquemment (tableau 2) (van Furth, 1970b). Dans des conditions pathologiques, les macrophages du foyer inflammatoire proviennent encore des monocytes sanguins, mais il peut également se produire une multiplication locale des macrophages (Spector & Ryan, 1970; North, 1969). Les études cytotinétiques n'ont fourni aucune preuve que les phagocytes mononucléaires proviennent des lymphocytes.

L'idée d'un système phagocytaire mononucléaire qui a été avancée est plus cohérente que le concept de système réticulo-endothélial ou que celui de système réticulo-histiocytaire, car elle englobe un groupe de cellules que relie des similitudes de morphologie, de fonction ou d'origine. Le terme de « phagocyte mononucléaire », déjà utilisé par Metchnikoff dès 1892, est considéré comme le plus approprié pour désigner l'ensemble de la lignée cellulaire. Quoique les phagocytes « polynucléaires » ne soient en réalité dotés que d'un noyau unique, ils appartiennent à une autre lignée que les mononucléaires à cause de leur origine distincte et de leur comportement cinétique et fonctionnel différent.

En se fondant sur les critères exposés ci-dessus,

le système phagocytaire mononucléaire peut se caractériser comme il est indiqué dans le tableau 3.

Le promonocyte est, dans ce système, la cellule la plus immature qui puisse être reconnue dans la moelle osseuse. Il s'agit d'un élément capable de se multiplier (tableau 2) et qui, par division, donne naissance à deux monocytes. Quoique le promonocyte soit la première cellule identifiable dans ce système, il doit exister une cellule souche plus immature encore, qui vient alimenter le stock de promonocytes (van Furth & Diesselhoff-Den Dulk, 1970). Les monocytes du sang circulant constituent un groupe mobile de cellules relativement immatures qui se rendent de leur lieu d'origine aux tissus (van Furth, 1970a, 1970b; Volkman, 1970). Là où les conditions sont favorables à la phagocytose, ces cellules deviennent des macrophages et acquièrent l'équipement nécessaire pour digérer le matériel phagocyté. C'est à ce stade, généralement dans l'espace extra-vasculaire, que les mononucléaires font preuve d'une grande avidité phagocytaire.

Depuis les études anciennes de Florey et autres (pour une revue générale de ces travaux, voir Florey, 1970), il a été établi que, dans des conditions pathologiques aussi bien que dans des conditions normales, les macrophages des tissus conjonctifs (histiocytes) et des cavités séreuses (p. ex. macrophages du péritoine et de la plèvre) proviennent des monocytes du sang périphérique.

L'origine monocyttaire des macrophages a également été démontrée dans de nombreux et divers

Tableau 3. Le système phagocytaire mononucléaire

| Cellules | Localisation |
|------------------|---|
| CELLULES SOUCHES | moelle osseuse |
| ↓ | |
| PROMONOCYTES | moelle osseuse |
| ↓ | |
| MONOCYTES | moelle osseuse, sang circulant |
| ↓ | |
| MACROPHAGES | tissu conjonctif (histiocytes) foie (cellules de Kupffer) poumon (macrophages alvéolaires) rate (macrophages libres et fixes) ganglions lymphatiques (macrophages libres et fixes) moelle osseuse (macrophages) cavités séreuses (macrophages pleuraux et péritonéaux) tissu osseux (ostéoclastes ?) système nerveux (cellules de la microglie ?) |

organes (voir une étude d'ensemble des données cinétiques dans van Furth, 1970a, 1970b). Les études cinétiques récentes ont montré que l'origine de ces macrophages se trouvait dans le foie (cellules de Kupffer) et dans le poumon (macrophages alvéolaires). Des études de chimères ont montré que l'origine des macrophages hépatiques, pulmonaires, spléniques et péritonéaux se trouve dans la moelle osseuse (Balner, 1963; Goodman, 1964; Pinket et al., 1966; Virolainen, 1968; Howard, 1970, Godleski & Brain, 1972; Shand & Bell, 1972). L'exception signalée n'a pas été trouvée dans des chimères hétérogènes (Bell & Shand, 1971); il s'agit de cette situation inhabituelle de la phase proliférative de la réaction d'un greffon allogène contre l'hôte, dans laquelle les macrophages hépatiques, pulmonaires, et péritonéaux proviennent des lymphocytes du canal thoracique (Howard, 1970).

Dans la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse, les macrophages libres dérivent des monocytes. Les macrophages fixes sont, dans ces organes, probablement aussi d'origine monocyttaire, mais aucune preuve absolue n'a encore été obtenue à ce sujet. Cependant, la morphologie et le comportement physiologique des macrophages fixes justifient leur inclusion dans le système phagocytaire mononucléaire. Dans les ganglions lymphatiques comme dans la rate, les macrophages, qu'ils soient libres ou fixes, se voient en association étroite avec les cellules réticulaires: libres, ils sont allongés dans les interstices du cadre composé de cellules réticulaires; fixes, ils se trouvent attachés à des expansions cytoplasmiques des cellules réticulaires. Contrairement à celles-ci, les macrophages fixes n'ont jamais été observés formant des fibres de réticuline (Ross, 1968).

Puisqu'il existe de bonnes raisons de croire que la cellule phagocytaire osseuse, c'est-à-dire l'ostéoclaste multinucléé, peut naître de la coalescence de monocytes, ces cellules sont admises dans le système proposé (Hancox, 1956; Jee & Nolan, 1962; Fischman & Hay, 1962; Andersen & Matthiessen, 1966; Gieseking, 1966; voir également Ham, 1969). Avec plus d'hésitation, on a également accepté la cellule phagocytaire du système nerveux (cellule de la microglie) (Dunning & Furth, 1935; Russel, 1962; voir également Ham, 1969). Deux faits militent en faveur de l'origine probable de cette cellule dans les monocytes sanguins: d'une part, au cours du développement du système nerveux central, on ne trouve de cellules microgliales qu'après l'apparition de vaisseaux sanguins (Andersen & Matthiessen, 1966);

d'autre part, dans les processus pathologiques, les phagocytes mononucléaires qui s'accumulent proviennent des monocytes circulants (Kosunen et al., 1963; Koningsmark & Sidman, 1963; Waksman, 1965; Huntington & Terry, 1966).

Au cours des réactions inflammatoires, on peut trouver des cellules géantes; ces éléments multinucléés appartiennent également à ce système, car ils sont formés par la fusion de phagocytes mononucléaires. Les cellules épithéloïdes que l'on observe dans ces lésions proviennent aussi de monocytes ou de macrophages (Sutton & Weiss, 1966; Papadimitriou & Spector, 1971; voir également Florey, 1970).

Les cellules réticulaires elles-mêmes ne sont pas considérées comme des phagocytes mononucléaires, car, malgré leur pouvoir d'ingérer des particules, elles n'ont pas un potentiel phagocytaire élevé (Weiss, 1964), et, ne manifestant pas de propriétés immunophagocytaires (Stuart & Davidson, 1970), elles peuvent manquer de récepteurs pour des immunoglobulines. En outre, ces cellules n'ont pas les mêmes ancêtres que les macrophages. Pour des raisons analogues, on considère que ne font pas partie du système phagocytaire mononucléaire (White, 1963; Nossal et al., 1968) les cellules dendritiques des follicules de la rate et des ganglions lymphatiques, bien qu'elles soient capables de retenir des macromolécules d'antigènes à la surface de leurs prolongements cytoplasmiques dendritiques.

Les cellules endothéliales (Payling Wright, 1970; voir également Carr, 1970, et Florey, 1970) et les fibroblastes (syn. fibrocytes) (Grillo, 1963, 1964; Gieseking, 1963; Ross et al., 1970) sont catégoriquement exclus du système phagocytaire mononucléaire. Ces deux types cellulaires n'ont pas les caractères morphologiques des phagocytes mononucléaires; d'autre part, ils ne tirent pas leurs origines des monocytes du sang périphérique; et enfin aucun d'eux ne possède un fort pouvoir phagocytaire.

Certaines des cellules classées comme macrophages et comprises dans le système n'ont pas encore fait l'objet d'études suffisantes pour satisfaire à tous les critères fixés. En conséquence, l'acquisition de nouvelles données pourra conduire à éliminer certaines cellules ou à en ajouter d'autres. Néanmoins, la présente classification des phagocytes mononucléaires en un système unique a l'avantage de la simplicité et peut contribuer à faire comprendre le comportement de ces cellules dans des conditions aussi bien physiologiques que pathologiques.

REMERCIEMENTS

Ce travail se fonde sur une proposition faite par les auteurs à la conférence sur les phagocytes mononucléaires (Leyde, 2-5 septembre 1969). La version présentée ici a été admise à la suite de modifications apportées au document initial par les auteurs et par les spécialistes suivants: A. C. Allison, Royaume-Uni; G. L. Asherson, Royaume-Uni; Brigitte Askonas, Royaume-Uni; Dorothy F. Bainton, Etats-Unis d'Amérique; B. Benacerraf, Etats-Unis d'Amérique; E. Benditt, Etats-Unis d'Amérique; D. H. Bowden, Canada; S. Bozsoky, Hongrie; G. Brondz, URSS; I. Carr, Royaume-Uni; H. Cottier, Suisse; A. M. Dannenberg, Etats-Unis d'Amérique; J. R. David, Etats-Unis d'Amérique; N. B. Everett, Etats-Unis d'Amérique; Astrid Fagraeus, Suède; R. M. Fauve, France; D. W. Fawcett, Etats-Unis d'Amérique; J. Feldman, Etats-Unis d'Amérique; M. Feldman, Israël; H. Fischer, République fédérale d'Allemagne; M. Fishman, Etats-Unis d'Amérique; T. M. Fliedner, République fédérale d'Allemagne; H. H. Fudenberg, Etats-Unis d'Amérique; E. R. Gabrieli, Etats-Unis d'Amérique; P. R. Glade, Etats-Unis d'Amérique; Amiela Globerson, Israël; L. E. Glynn, Royaume-Uni; R. A. Good, Etats-Unis d'Amérique; J. G. Hall, Royaume-Uni; B. Halpern, France; M. Hanaoka, Japon; M. Holub, Tchécoslovaquie; J. G. Howard, Royaume-Uni; B. D. Janković, Yougo-

slavie; K. Kageyama, Japon; M. L. Karnowski, Etats-Unis d'Amérique; F. J. Keuning, Pays-Bas; S. J. Klebanoff, Etats-Unis d'Amérique; D. Korn, Etats-Unis d'Amérique; G. B. Mackaness, Etats-Unis d'Amérique; G. Majno, Suisse; O. Mäkälä, Finlande; G. Mathé, France; D. Metcalf, Australie; J. F. A. P. Miller, Australie; P. G. Munder, République fédérale d'Allemagne; Q. N. Myrvik, Etats-Unis d'Amérique; D. S. Nelson, Autriche; R. J. North, Etats-Unis d'Amérique; G. V. J. Nossal, Australie; A. B. Novikoff, Etats-Unis d'Amérique; V. Nussenzweig, Etats-Unis d'Amérique; G. O'Connor, Etats-Unis d'Amérique; R. D. Perez Tamayo, Mexique; B. Pernis, Italie; M. Rabinovitch, Etats-Unis d'Amérique; B. Roser, Australie; R. Ross, Etats-Unis d'Amérique; M. Seligmann, France; M. Simonsen, Danemark; E. Sorkin, Suisse; J. Sterzl, Tchécoslovaquie; Jeannette Thorbecke, Etats-Unis d'Amérique; E. R. Unanue, Etats-Unis d'Amérique; M. Virolainen, Finlande; A. Volkman, Etats-Unis d'Amérique; P. Ward, Etats-Unis d'Amérique; D. M. Weir, Royaume-Uni; R. S. Weiser, Etats-Unis d'Amérique; B. Waksman, Etats-Unis d'Amérique; R. G. White, Royaume-Uni; M. M. Wintrobe, Etats-Unis d'Amérique; D. Zucker-Franklin, Etats-Unis d'Amérique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Andersen, H. & Matthiessen, M. E. (1966) *Z. Zellforsch.*, **72**, 193
- Aschoff, L. (1924) *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, **26**, 1
- Askonas, B. A. & Jarošková, L. (1970) *Antigen in macrophages and antibody induction*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 595
- Balner, H. (1963) *Transplantation*, **1**, 217
- Bell, E. B. & Shand, F. L. (1971) *Ann. Inst. Pasteur*, **120**, 356
- Berken, A. & Benacerraf, B. (1966) *J. exp. Med.*, **123**, 119
- Carr, I. (1970) *Int. Rev. Cytol.*, **27**, 283
- Cohn, Z. A. (1968) *Advanc. Immunol.*, **9**, 163
- Cohn, Z. A. (1970) *Endocytosis and intracellular digestion*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 121
- Craddock, C. G. et al. (1971) *New Engl. J. Med.*, **285**, 324, 378
- Dunning, H. S. & Furth, J. (1935) *Amer. J. Path.*, **11**, 895
- Fischman, D. A. & Hay, E. D. (1962) *Anat. Rec.*, **143**, 329
- Fishman, M. & Adler, F. L. (1967) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **32**, 343
- Fishman, M. & Adler, F. L. (1970) *Heterogeneity of macrophage functions in relation to the immune response*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 581
- Florey, H., ed. (1970) *General pathology*, London, Lloyd-Luke
- Furth, R. van (1970a) *Semin. Hemat.*, **7**, 125
- Furth, R. van (1970b) *The origin and turnover of promonocytes, monocytes and macrophages in normal mice*. In: *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 151
- Furth, R. van & Diesselhoff-Den Dulk, M. M. C. (1970) *J. exp. Med.*, **132**, 813
- Gieseking, R. (1963) *Beitr. path. Anat.*, **128**, 259
- Gieseking, R. (1966) *Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen im elektronenoptischen Bild*, Stuttgart, Fischer (Veröff. morph. Path., No. 72)
- Globerson, A. & Feldman, M. (1970) *Macrophages and the bicellular mechanism of antibody response*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 613
- Godleski, J. C. & Brain, J. D. (1972) *J. exp. Med.*, **136** (sous presse)

- Goodman, J. W. (1964) *Blood*, **23**, 18
- Grillo, H. C. (1963) *Ann. Surg.*, **157**, 453
- Grillo, H. C. (1964) *Arch. Surg.*, **88**, 218
- Ham, A. W. (1969) *Histology*, 6th ed., London, Pitman; Philadelphia, Lippincott
- Hancox, N. (1956) *The osteoclast*. In: Bourne, G. H., ed., *The biochemistry and physiology of bone*, New York, Academic Press, p. 213
- Hirsch, J. G. & Fedorko, M. E. (1970) *Morphology of mouse mononuclear phagocytes*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 7
- Howard, J. G. (1970) *The origin and immunological significance of Kupffer cells*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 178
- Huber, H. & Fudenberg, H. H. (1970) *Ser. Haemat.*, **3**, 160
- Huntington, H. W. & Terry, R. D. (1966) *J. Neuropath. exp. Neurol.*, **25**, 646
- Jee, W. S. S. & Nolan, P. (1962) *Anat. Rec.*, **142**, 310
- Koningsmark, B. W. & Sidman, R. L. (1963) *J. Neuropath. exp. Neurol.*, **22**, 643
- Kosunen, T. U. et al. (1963) *J. Neuropath. exp. Neurol.*, **22**, 367
- Langevoort, H. L. et al. (1970) *The nomenclature of mononuclear phagocytic cells: proposal for a new classification*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 1
- Lay, W. H. & Nussenzweig, V. (1968) *J. exp. Med.*, **128**, 991
- Lay, W. H. & Nussenzweig, V. (1969) *J. Immunol.*, **102**, 1172
- Maximow, A. (1927) *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Vol. 2, Part I: *Bindegewebe und blutbildende Gewebe*, Berlin, Springer
- Metchnikoff, E. (1892) *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, Masson
- Nelson, D. S. (1969) *Macrophages and immunity*, Amsterdam, North-Holland Publishing Co.
- Nichols, B. A. et al. (1971) *J. Cell. Biol.*, **50**, 498
- North, R. J. (1969) *J. exp. Med.*, **130**, 315
- Nossal, G. J. V. et al. (1968) *J. exp. Med.*, **127**, 277
- Papadimitriou, J. M. & Spector, W. G. (1971) *J. Path.*, **105**, 187
- Payling Wright, H. (1970) *Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. 40, p. 79
- Pinket, M. O. et al. (1966) *Amer. J. Path.*, **48**, 859
- Rabinovitch, M. (1967) *J. Cell. Biol.*, **35**, 108A (abstract)
- Rabinovitch, M. (1968) *Semin. Hemat.*, **5**, 134
- Rabinovitch, M. (1970) *Phagocytic recognition*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 299
- Robineaux, R. et al. (1971) *Ann. Inst. Pasteur*, **120**, 329
- Roser, B. (1970) *The migration of macrophages in vivo*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 166
- Ross, R. (1968) *Biol. Rev.*, **43**, 51
- Ross, R. et al. (1970) *J. Cell Biol.*, **44**, 645
- Russell, G. V. (1962) *Tex. Rep. Biol. Med.*, **20**, 338
- Shand, F. L. & Bell, E. B. (1972) *Immunology*, **22**, 549
- Spector, W. G. & Ryan, G. B. (1970) *The mononuclear phagocyte in inflammation*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 219
- Stiffel, C. et al. (1970) *Kinetics of the phagocytic function of reticuloendothelial macrophages in vivo*. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclear phagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 335
- Stuart, A. E. & Davidson, A. E. (1970) *J. Path.*, **103**, 194
- Sutton, J. S. & Weiss, L. (1966) *J. Cell. Biol.*, **28**, 303
- Thomas, J. A. (1949) *Rev. Hémat.*, **4**, 639
- Unanue, E. R. & Cerottini, J. C. (1970) *Semin. Hemat.*, **7**, 225
- Virolainen, M. (1968) *J. exp. Med.*, **127**, 943
- Volkman, A. (1970) *Ser. Haemat.*, **3**, 62
- Volterra, M. (1927) *Sperimentale*, **81**, 319
- Waksman, B. H. (1965) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **124**, 299
- Weiss, L. (1964) *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, **115**, 99
- White, R. G. (1963) *Functional recognition of immunologically competent cells by means of the fluorescent antibody technique*. In: Wolstenholme, G. E. W. & Knight, J., ed., *The immunologically competent cell*, London, Churchill (Ciba Foundation Study Group, No. 16), p. 6