

Bilan 4- LA REACTION INFLAMMATOIRE, UNE MANIFESTATION DE L'IMMUNITE INNEE

(savoir refaire les schémas proposés et-ou les schémas du livre pages 303)

Introduction : généralités sur le système immunitaire)

Le **système immunitaire**, est un ensemble de **cellules** et de **tissus** grâce auxquels l'organisme se défend contre les pathogènes. Les **organes du système immunitaire**, sont les **organes lymphoïdes**¹. Ils sont disséminés dans l'organisme, et les cellules de l'immunité –les **leucocytes**² = **globules blancs**- circulent dans ces organes et entre ces organes, via le sang et la lymphe.

Les leucocytes communiquent entre eux, soit par **contact direct** à l'aide de **récepteurs**, soit à **distance** par le biais de molécules sécrétées les **médiateurs chimiques de l'inflammation**³. La réaction coordonnée des cellules et des molécules de l'immunité est la **réaction immunitaire**.

Cette réaction immunitaire est mise en œuvre dans des situations potentiellement dangereuses pour l'organisme. Elle met schématiquement en jeu **deux modes de défense contre les agressions**:

- **L'immunité innée** une réponse **immédiate**, **génétiquement héritée**, présente dès la naissance et qui ne nécessite **aucun apprentissage**. De très nombreux organismes vertébrés et- non vertébrés possèdent ces mécanismes de l'immunité innée qu'ils ont hérité d'un ancêtre commun. C'est un processus totalement **non spécifique, primitif, rudimentaire et stéréotypé**.

- **L'immunité adaptative**, de mise en route **plus tardive**, repose au contraire sur la **reconnaissance hautement spécifique** d'un seul **antigène** par chaque cellule de l'immunité adaptative, les **lymphocytes**. Cette immunité **s'acquiert tout au long de la vie** d'un individu. -voir bilan 4-.

Remarque1 : organes lymphoïdes primaire et secondaire voir p 3 « pour s'y retrouver »

Remarque2/3 : termes génériques qui recouvrent de nombreuses cellules (2) ou molécules(3)

LA REACTION INFLAMMATOIRE AIGUE, UNE PREMIERE LIGNE DE DEFENSE

Une **contamination** par un agent **infectieux** (virus, bactéries, parasites etc.) ou une **lésion des tissus** (coup de soleil, piqure, etc.), sont des **situations de danger** pour l'organisme, elles déclenchent une **réaction inflammatoire aiguë**. Celle-ci se manifeste toujours par des symptômes stéréotypés : **rougeur, chaleur, gonflement, douleur** au niveau du site infecté ou lésé.

La rougeur et l'œdème sont des manifestations immédiates du traumatisme ou de la contamination, en quelques minutes les capillaires sanguins se dilatent et du plasma en sort vers les tissus lésés. En quelques heures, les principaux mécanismes de l'immunité innée, sont mis en œuvre. Ceci en fait une **première ligne de défense** primordiale, quand les **barrières physiques naturelles de défense ont été franchies** (peau, revêtements cutanéo-muqueux; acidité gastrique; enzymes, peptides et substances antibactériennes; mouvements ciliaires; flore microbienne commensale etc.).

Des mécanismes complexes interviennent de façon coordonnée, on n'en décrira ici que certains aspects cellulaires et moléculaires.

I-«L'ACTIVATION» DES LEUCOCYTES DE L'IMMUNITE INNEE:

Les cellules de l'immunité innée dont les **granulocytes** (ou polynucléaires) représente une grande partie, et de nombreuses molécules, sont les protagonistes de l'inflammation.

L'inflammation est un phénomène dangereux pour l'organisme car elle peut détruire un tissu très rapidement. Le contrôle des cellules et des médiateurs de l'inflammation est donc indispensable, elles doivent pouvoir être activées et inactivées par l'organisme.

En temps normal, les leucocytes sont inactifs, qu'il s'agisse des (rares) cellules de l'immunité qui résident dans les tissu – cellules dites **résidentes** ou **sentinelles**- ou des **leucocytes circulants** emportés par le flux sanguin (essentiellement les granulocytes et les monocytes).

Comment se produit leur activation ?

→Ces cellules possèdent **des récepteurs**, qui les informent de l'état de l'environnement.

La **fixation d'un médiateur chimique** ou la **reconnaissance d'un microorganisme**, active le leucocyte.

→L'activation du leucocyte, déclenche selon le cas, sa capacité à **phagocyter** la bactérie ou **traverser les capillaires** pour se rendre sur le lieu de l'infection ou encore à **synthétiser des médiateurs chimiques**⁴ qui vont amplifier la réaction immunitaire par **recrutement de nouvelles cellules de l'immunité innée**

Remarque4 : Parfois une libération intempestive de médiateur chimique a lieu. C'est le cas de la libération d'histamines par les mastocytes, des cellules résidentes, dans certaines situations non dangereuses – par exemple présence de pollens, absorption d'aliments allergènes comme les fraise etc.- Cette libération d'histamine déclenche alors allergies ou asthme.

II-LES ETAPES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE AIGUE

La réaction est initiée très rapidement par des cellules immunitaires **sentinelles** qui résident et circulent en permanence dans les tissus servant de voie d'entrée aux agents infectieux

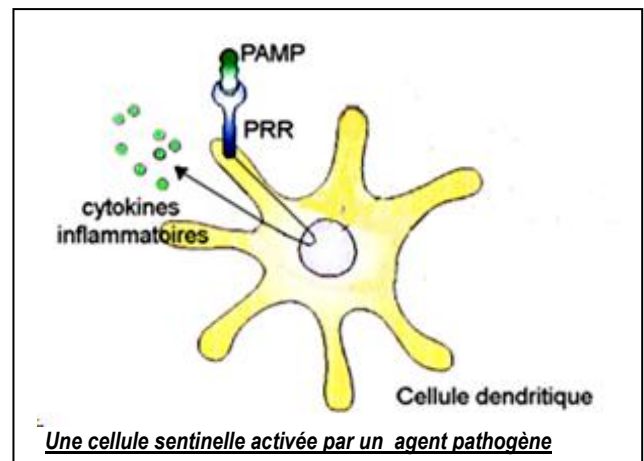
1-La détection des agents pathogènes: PRR et PAMP

Les cellules sentinelles résident fréquemment près des muqueuses et dans la peau. Il s'agit en particulier des **cellules dendritiques** des mastocytes et des macrophages, qui sont **attirés vers l'agent pathogène**⁵.

-Une cellule sentinelle possède à sa surface des récepteurs **PRR**⁶ (pathogen Recognition Receptors) capables de **reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes**, les **PAMP**⁷ (Pathogen Associated Molecular Patterns).

- La cellule sentinelle **activée** par cette reconnaissance, sécrète des **médiateurs chimiques de l'inflammation** (et phagocyte le pathogène). Ces molécules de nature variée, sont à l'origine de **l'amplification de la réaction inflammatoire**.

Les PAMP sont des molécules qui n'ont en général aucune, ou une faible variabilité dans leur composition. Quant aux récepteurs PRR, ils sont présents chez des organismes très variés (vertébrés, insectes, mollusques, plantes, etc.). L'immunité innée repose donc sur des mécanismes de reconnaissance peu spécifiques et très conservés au cours de l'évolution.



Une cellule sentinelle activée par un agent pathogène

2- L'amplification de la réaction inflammatoire : les médiateurs chimiques de l'inflammation

Les **médiateurs chimiques de l'inflammation**, sécrétés par les cellules résidentes, sont à l'origine **des manifestations de la réaction inflammatoire aiguë**.

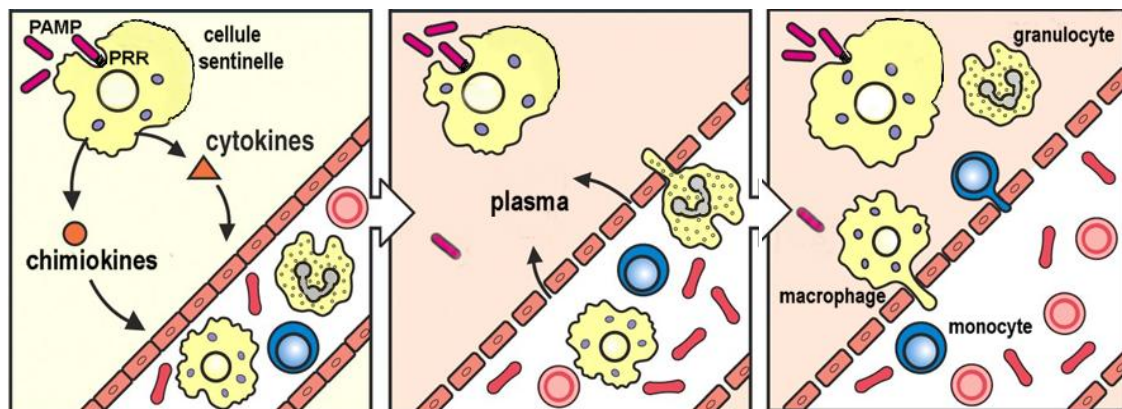
Ces symptômes sont associés à un **afflux de plasma sanguin** dans les tissus et une **migration de leucocytes** réalisant la **phagocytose** (granulocytes monocytes et macrophages) **depuis le sang** vers le tissu infecté.

De nombreux médiateurs chimiques de l'inflammation sont produits : comme la **prostaglandine** et **l'histamine** :

- La prostaglandine induit la **vasodilatation locale** (dilatation des vaisseaux) responsable de la **rougeur** et de la **chaleur au niveau de la zone infectée**⁸. Elle déclenche également des **messages nerveux nociceptifs** à destination du cerveau, à l'**origine de la douleur**, en stimulant les extrémités dendritiques des nombreux **neurones sensitifs nociceptifs**, présents dans la peau (et indispensables à la protection des l'organisme).

- L'histamine, **augmente la perméabilité de la paroi des vaisseaux sanguins**, déclenchant un afflux local de plasma à l'origine de **l'œdème** (gonflement).

- Les chimiokines permettent le **recrutement des cellules phagocytaires du sang** en exerçant une activité **chimiotactique**, contribuant ainsi à leur sortie du compartiment sanguin ou **diapédèse** (des molécules à la surface des vaisseaux, ralentissent les leucocytes qui y adhèrent grâce à des récepteurs, d'autres les attirent vers la zone infectée).



Des médiateurs de l'inflammation à l'origine de la diapédèse (d'après Immunology, Garland Science 2005)

Remarque 5 : l'attraction des cellules résidentes, vers la lésion, dépend en premier lieu, de la libération de médiateurs chimiques précoces par le système du complément et des facteurs de coagulation, **ou par les plaquettes, (voire par des toxines libérées par les bactéries elles-mêmes) tous hors programme**. Une fois l'inflammation amorcée, les leucocytes se rendent à proximité de l'élément étranger et produisent après reconnaissance d'un PAMP, de nouvelles substances pro-inflammatoires

Remarque 6 : Parmi les récepteur PRR, on peut citer la famille des **récepteurs Toll-like (TLR)**, dont on connaît plus d'une dizaine de membres exprimés par la plupart des leucocytes. Chacun reconnaît une ou quelques structures moléculaires bien définies (PAMP). Ces récepteurs sont présents chez tous les vertébrés et chez les invertébrés (insectes, méduse, éponges etc.). Chez les plantes, dépourvues de cellules mobiles, la détection des pathogènes est effectuée par des protéines qui présentent une certaine similitude avec les TLR. Leur activation conduit à la production de peptides antimicrobiens. La similarité des systèmes de défense dans le monde vivant renforce encore l'idée d'évolution, des études phylogénétiques ont indiqué une origine très ancienne des TLR (800 Ma).

Remarque 7 : Les molécules reconnues par les cellules de l'immunité innée (PAMP), sont partagées avec de nombreux pathogènes apparentés et relativement invariants. Elles sont le plus souvent indispensables à la survie ou au pouvoir infectieux du pathogène, exemples : la flagelline une protéine des flagelles des bactéries

encore l'idée d'évolution, des études phylogénétiques ont indiqué une origine très ancienne des TLR (800 Ma).

Remarque 8 : la prostaglandine induit parfois de la fièvre, en dérégulant le thermostat interne hypothalamique de l'ordre de 2 à 3° C.

3-L'élimination du pathogène : la phase effectrice de l'immunité innée

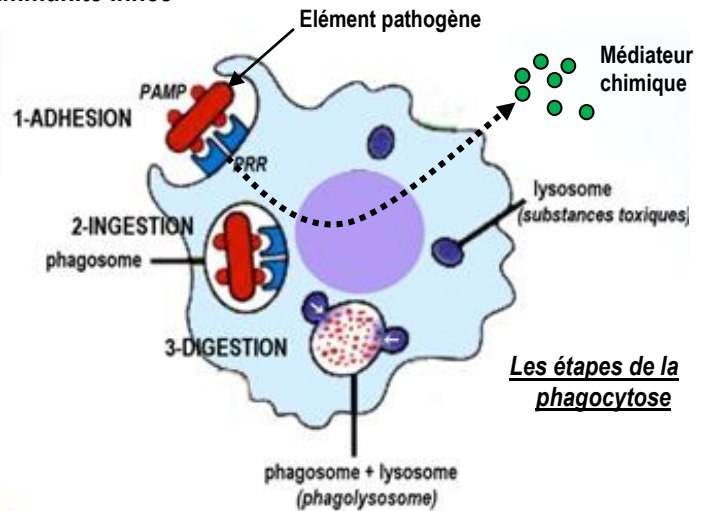
Sur le site de l'inflammation, les **phagocytes** – granulocytes⁹, macrophages, cellules dendritiques...- participent à l'élimination des agents infectieux grâce à la **phagocytose**.

-Le motif moléculaire de l'agent infectieux adhère aux PRR de la cellule phagocytaire, provoquant la **capture** du pathogène.

-Ce contact induit la formation d'un **pseudopode** qui **englobe** la particule. Celle-ci est **ingérée** dans une **vacuole de phagocytose (le phagosome)**. Le **lysosome** est une vacuole qui contient des enzymes très toxiques pour la bactérie, elle fusionne avec le Phagosome (= phagolysosome).

-La particule est **digérée** par des **substances toxiques** (enzymes, produits oxygénés etc.), **l'agent pathogène est détruit** (doc.3 p 295).

-La phagocytose, induit aussi la **synthèse de médiateurs chimiques** qui vont activer de nouveaux phagocytes¹⁰.



Les étapes de la phagocytose

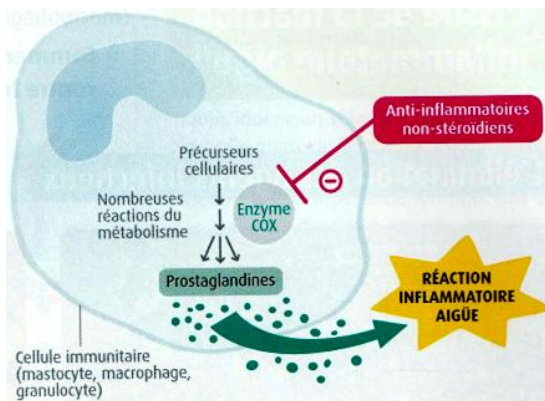
Remarque 9 : les granulocytes, anciennement appelés, à tort- polynucléaires sont de trois types (neutrophiles, éosinophiles, basophiles). Les granulocytes neutrophiles sont des phagocytes et représentent 70% de la population des cellules phagocytaires.

Remarque 10 : Des produits très toxiques sont libérées à ce moment là par les phagocytes dans les tissus y compris pour eux (en particulier des dérivés actifs de l'oxygène très oxydants donc très bactéricides). Ces cellules ont donc des durées de 1/2 vie très réduite de l'ordre de quelques heures à quelques jours dans le foyer inflammatoire. L'accumulation des granulocytes morts forme **le pus** (le pus = blanc d'où le nom de leucocytes, leuco = blanc). Le pus, sort par la peau ou s'accumule dans des cavités de l'organisme (ce qui met dans ce cas, en jeu la vie du malade en l'absence d'antibiotiques : appendicite, emphysème pulmonaire, méningite aigue etc.).

III- LES MEDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES agissent au niveau des médiateurs de l'inflammation.

Les anti-inflammatoire stéroïdiens et non stéroïdiens, agissent au niveau de la **chaîne de biosynthèse des prostaglandines** et en particulier en **inhibant la synthèse de l'acide arachidonique** une molécule intermédiaire de la chaîne. Ils diminuent donc douleurs et fièvre.

Ils sont notamment utilisés lorsque la réaction inflammatoire se prolonge de façon anormale (inflammation chronique) et entraîne des dommages aux tissus. Parmi les anti-inflammatoire, l'**aspirine** et l'**ibuprofène** ont le même mode d'action.



Mode d'action des anti-inflammatoires (non stéroïdiens)

La cyclooxygénase –cox- est une enzyme de la chaîne de synthèse des prostaglandines, puissants médiateurs chimiques de l'inflammation.

L'aspirine et l'ibuprofène, sont des molécules **antagonistes** du substrat de la cox, une molécule précurseur de la prostaglandine.

Ces anti-inflammatoires, en prenant la place du substrat dans le site actif de l'enzyme, empêchent la synthèse du médiateur chimique.

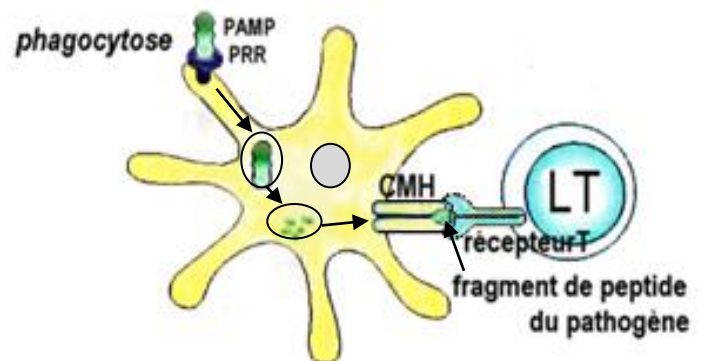
De même, les **antihistaminiques** utilisé au cours des réactions allergiques, limitent ou empêchent les effets des **histamines**, médiateurs chimiques libérées à cette occasion.

IV -L'INITIATION DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE : LES CPA

Les cellules dendritiques qui migrent vers un **ganglion lymphatique**, emportent avec elles des **fragments de protéines de l'agent infectieux qu'elles ont phagocyté**. Ils sont; associés à des **récepteurs** présents sur leur membrane plasmique: **les molécules du CMH**.

Dans le ganglion lymphatique, ces **Cellules Présentatrices de l'Antigène (=CPA)** entrent en contact avec les **lymphocytes T**, des cellules de **l'immunité adaptative**. Cette présentation initie au bout de quelques jours, une nouvelle phase de la réponse immunitaire:

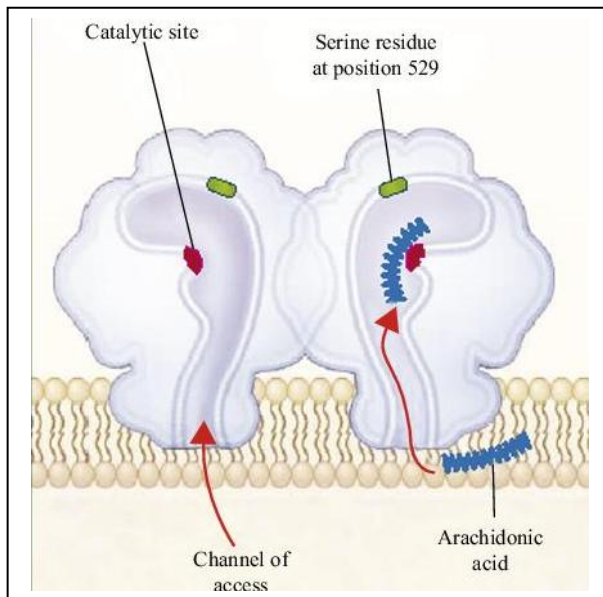
La réponse adaptative.



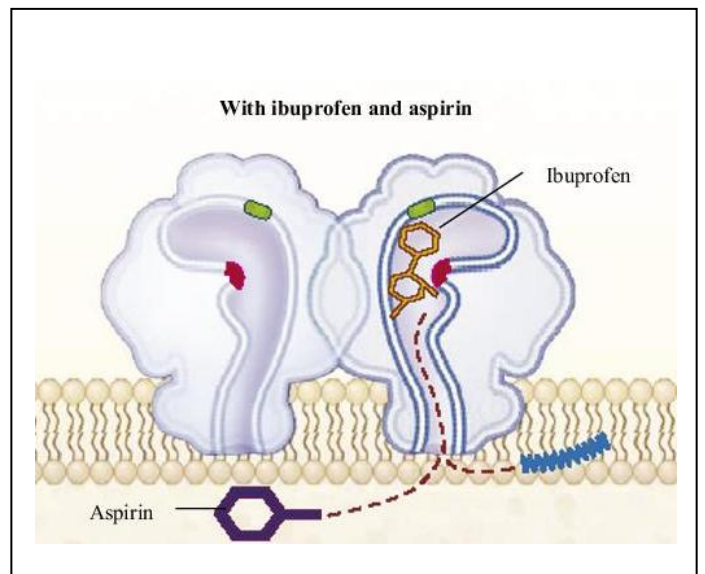
Phagocytose de l'agent infectieux (antigène) et présentation d'un fragment de l'antigène à un lymphocyte T

MODE D'ACTION DE CERTAINS ANTI-INFLAMMATOIRES

(voir TP5 LE CONTROLE DE L'INFLAMMATION°)



Site actif de la cyclo-oxygénase occupé par son substrat



Site actif de la cyclo-oxygénase occupé par de l'ibuprofène

POUR ALLER PLUS LOIN

Les leucocytes (globules blancs) : seules les cellules suivantes devront être **connues** *leucocytes, monocytes, macrophages, granulocytes, mastocytes*.

-Les **monocytes** sont des leucocytes qui évoluent en **macrophages** ou en **cellules dendritiques**.

-Les **phagocytes** sont toutes les cellules qui pratiquent la **phagocytose** (adhésion, l'ingestion et éventuellement la digestion des débris cellulaires et des pathogènes-*puis rejet*-). Ce sont les **monocytes, macrophages, cellules dendritiques**, et certains **granulocytes**. 70% d'entre eux sont des granulocytes (5% d'entre eux des monocytes qui se transformeront en cellules macrophages.)

Les organes et tissus lymphoïdes: (*voir immunité adaptative*)

Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes :

-Les **organes lymphoïdes primaires** ont la capacité de **produire**, et/ou de **provoquer la prolifération** et la **maturation** des lymphocytes. Ils correspondent à la **moelle osseuse** et au **thymus**.

-Les **organes lymphoïdes secondaires** sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'**activation de la réponse immunitaire adaptative**, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en **cellules effectrices** et **cellules mémoires**. Parmi eux on compte les **ganglions lymphatiques**, la **rate** et les **MALT** (pour « *Mucosa Associated Lymphoid Tissue* » comprenant les **amygdales** et les **plaques de Peyer**).

ORIGINE DES CELLULES IMMUNITAIRES

(d'après I.Roitt et al. in *Immunologie fondamentale et appliquée* éditions MEDSI 1985)

