

# Chapitre 9 - La réaction inflammatoire, une réponse immunitaire innée

## Introduction : Quelques généralités sur le système immunitaire

Le système immunitaire est constitué d'organes, de cellules et de molécules qui contribuent au maintien de l'intégrité de l'organisme.

On distingue deux grands types d'organes du système immunitaire :

- les **organes lymphoïdes primaires**, qui sont le lieu de développement et de maturation des cellules du système immunitaire
- les **organes lymphoïdes secondaires**, qui sont le lieu d'initiation de la réponse immunitaire adaptative (cf Chapitre 10, à venir...)

Le système immunitaire tolère habituellement le **soi**, c'est-à-dire les composantes de l'organisme (*nos propres cellules et molécules*) mais il réagit à la perception du **non-soi**, c'est-à-dire de signaux de danger (*entrée d'éléments étrangers, modification des cellules de l'organisme*).

Tout au long de la vie d'un individu, l'intégrité de l'organisme peut être menacée par des **lésions** (plaies, déchirures, etc.) et des **agents pathogènes** (= capables de provoquer une maladie). Les principaux agents pathogènes connus sont les bactéries, les virus, les champignons et les parasites.

Il existe deux formes de réponse immunitaire : la **réponse immunitaire innée** (cf Chapitre 9) et la **réponse immunitaire adaptative** (cf Chapitre 10).

*Problématique : Comment la réaction inflammatoire permet-elle à l'organisme de lutter contre les agents pathogènes ?*

### I) Les caractéristiques de la réaction inflammatoire

*cf Activité 1*

#### A) L'anté-immunité, avant l'immunité

L'**anté-immunité** correspond aux éléments qui assurent la défense de l'organisme avant la mise en place des réactions immunitaires. Ce sont des barrières qui évitent l'entrée des pathogènes dans l'organisme :

- barrières physiques (*peau, battement des paupières*)
- barrières chimiques (*pH acide de la peau, acidité de l'estomac*)
- barrières microbiologiques (*flore des muqueuses*)

Si les barrières de l'anté-immunité n'ont pas suffisantes (blessure, infection, traumatisme), le **déclenchement de la réaction inflammatoire est très rapide** (moins de 24h).

#### B) Les symptômes de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire s'accompagne d'un **ensemble de 4 symptômes stéréotypés** : rougeur, gonflement, chaleur et douleur (avec perte plus ou moins importante de fonction de l'organe concerné).

- La rougeur et la sensation de chaleur sont dues à une **vasodilatation** (= augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins, donc afflux sanguin plus important)

- Le **gonflement**, ou **œdème**, est dû à une augmentation de la perméabilité vasculaire (= les vaisseaux sanguins sont plus perméables), ce qui permet la sortie de plasma sanguin (fraction liquide du sang) dans les tissus
- La **douleur** est la conséquence de la stimulation de récepteurs spécialisés, les **nocicepteurs**, par des molécules spécifiques, les **prostaglandines**. Ces molécules déclenchent l'émission de messages nerveux acheminés au cerveau.

Un coup de soleil, une angine et une entorse sont 3 exemples de conséquences d'une inflammation. Leurs causes sont variées : une exposition à des agents mutagènes entraînant des lésions tissulaires (coup de soleil), infection virale ou bactérienne (angine), traumatisme (entorse)...

Ces symptômes sont la conséquence d'un recrutement local de **cellules de l'immunité innée** sur le lieu de l'inflammation.

### C) Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

- Le sang est composé de plusieurs éléments : le plasma (phase liquide) et 3 principaux types de cellules : les **hématies** (**globules rouges**), les **leucocytes** (**globules blancs**) et les **thrombocytes** (**plaquettes** = fragments de cellules)

Lorsqu'on observe le **frottis sanguin** d'un individu sain, on voit très bien les hématies, en grand nombre, ainsi que quelques leucocytes. En revanche, dans le frottis sanguin d'un individu subissant une réaction inflammatoire, on observe une nette **augmentation du nombre de leucocytes**.

Les leucocytes sont les cellules les plus importantes dans le fonctionnement du système immunitaire. On peut en distinguer trois grands types, qui joueront différents rôles (étudiés par la suite, pas de panique si vous ne comprenez pas tout maintenant !) :

- les **granulocytes** (*exemple à connaître : le neutrophile*)
- les **cellules sentinelles** (*exemples à connaître : la cellule dendritique, le macrophage, le mastocyte*)
- les **lymphocytes** (*qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire adaptative, cf Chapitre 10*)

Certaines cellules migrent dans le corps via le sang et la lymphe, d'autres sont stockées dans les organes lymphoïdes secondaires.

## II) Le déroulement de la réaction inflammatoire

### A) La reconnaissance des agents pathogènes

Lorsqu'un agent pathogène pénètre dans l'organisme (peau, muqueuses), il est reconnu par les **cellules sentinelles** (*mastocytes, monocytes, cellules dendritiques*) qui patrouillent en permanence dans les tissus. Les cellules sentinelles reconnaissent le pathogène grâce à des **récepteurs spécifiques** nommés **PRR** (*Pattern Recognition Receptor*), qui identifient des **motifs moléculaires** à la surface des pathogènes, nommés **PAMP** (*Pathogen Associated Molecular Pattern*). Beaucoup de ces PAMP sont communs à de nombreux micro-organismes, car ce sont des structures souvent essentielles à leur survie, mais ils ne sont jamais présents sur nos propres cellules (cela évite des réactions auto-immunes où notre corps s'attaque à ses propres cellules).

Ainsi, notre système immunitaire ne peut pas réagir contre le soi, puisque nous ne présentons pas de PAMP à la surface de nos cellules.

Lorsque les cellules sentinelles ont détecté un pathogène, elles produisent en abondance des médiateurs chimiques (molécules) de l'inflammation, qui permettent la mise en place de l'inflammation

### B) Les médiateurs chimiques de l'inflammation

Les cellules sentinelles libèrent des molécules qui vont déclencher la réaction inflammatoire. On le voit nettement sur ces images montrant un mastocyte avant et après contact avec un agent pathogène : il libère une grande quantité d'histamine et de TNF, deux exemples de **médiateurs chimiques de l'inflammation**.

Ces médiateurs chimiques (*histamine, cytokines, chimiokines, TNF...*) ont plusieurs actions :

- **Vasodilatation** (augmentation du flux sanguin)
- Augmentation de l'adhérence des granulocytes sur la paroi des vaisseaux sanguins
- Augmentation de la perméabilité vasculaire (la paroi des vaisseaux sanguins devient plus perméable)
- Recrutement (attraction) d'autres cellules (comme des granulocytes) sur le lieu de l'inflammation
- Activation de la phagocytose

Ces molécules sont aussi directement à l'origine des **symptômes** de l'inflammation :

- Douleur (par activation de terminaisons nerveuses)
- Chaleur et rougeur (par vasodilatation)
- Gonflement (par augmentation de la perméabilité vasculaire, donc fuite de plasma)

### C) La diapédèse

Les **granulocytes et macrophages**, collés à la paroi interne des vaisseaux sanguins (*adhérence*), sont alertés par les médiateurs chimiques (*recrutement*) et peuvent passer dans les tissus (*perméabilité vasculaire*). Les **macrophages** ainsi recrutés peuvent à leur tour sécréter des médiateurs chimiques, amplifiant ainsi la réaction inflammatoire.

### D) La phagocytose

Une fois dans les tissus inflammés, les **neutrophiles** et les **macrophages** reconnaissent le pathogène grâce à l'interaction PAMP-PRR. Ces cellules sont alors capables de **phagocytter** les agents pathogènes :

- Formation de prolongements cytoplasmiques
- Internalisation du pathogène dans une vésicule
- Fusion de la vésicule de phagocytose avec un lysosome (organite très toxique, avec formes très oxydantes de l'oxygène NO ou O<sub>2</sub><sup>-</sup>)
- Digestion du pathogène et rejet par exocytose

### E) La préparation de la réaction adaptative

Outre les mastocytes et les macrophages, les **cellules dendritiques** font aussi partie du cortège de cellules sentinelles. Dotées de longs prolongements cytoplasmiques garnis de PRR, les cellules dendritiques peuvent explorer leur environnement et détecter efficacement les pathogènes.

Elles possèdent aussi à leur surface des molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité** (**CMH**). Ces molécules constituent une sorte de présentoir sur lequel les DC exposent des protéines étrangères (**antigènes**) après phagocytose de l'agent pathogène. La **cellule dendritique** est alors qualifiée de **cellule présentatrice d'antigène** (**CPA**). Elle migre vers les **ganglions lymphatiques**, où elle pourra initier la réponse adaptative.

## III) Combattre l'inflammation

### A) Une réaction à contrôler

La réaction inflammatoire est une première barrière nécessaire à la défense de l'organisme contre les pathogènes, mais ses symptômes peuvent parfois avoir des répercussions et des **effets secondaires graves**.

Par exemple, l'**œdème de Quincke** est une manifestation allergique très grave qui entraîne le gonflement de la peau du visage, de la gorge et de la langue, ce qui peut évoluer vers une obstruction des voies respiratoires et un étouffement. Dans les pires des cas, cela peut causer un **choc anaphylactique**, c'est-à-dire une réaction allergique telle que les capacités cardiaques du patient peuvent être menacées. Ces deux manifestations exacerbées de la réaction inflammatoire sont dues à des cas particuliers de libération des médiateurs chimiques de l'inflammation.

Sans aller jusqu'à ces cas extrêmes, la douleur et la fièvre engendrées par une réaction inflammatoire peuvent être gênantes pour le patient ; il est donc nécessaire de contrôler cette réaction inflammatoire.

## B) Les médicaments anti-inflammatoires

L'inflammation peut être combattue grâce à la prise de médicaments anti-inflammatoires. Ces molécules agissent en bloquant certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des prostaglandines, qui sont des médiateurs chimiques de l'inflammation intervenant dans la vasodilatation, la douleur et la fièvre. Suite à la prise de ces anti-inflammatoires, moins de médiateurs chimiques sont sécrétés : les symptômes de l'inflammation sont atténués.

Ce blocage se fait par compétition au niveau du site actif de la COX (cyclo-oxygénase). L'acide arachidonique est le substrat naturel de la COX ; mais l'ibuprofène peut se substituer à l'acide arachidonique, prenant ainsi sa place et occupant le site actif. Les prostaglandines ne peuvent ainsi plus être produites.

L'ibuprofène et l'aspirine sont des exemples d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), en opposition aux anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) comme les corticoïdes, naturellement produits par les glandes surrénales. Les AIS sont encore plus efficaces contre l'inflammation que les AINS, mais ont de nombreux effets secondaires (notamment sur le métabolisme de l'eau). Leur utilisation est donc très contrôlée.

Les AINS ont des effets antalgiques (diminution de la douleur) ; mais tous les antalgiques ne sont pas anti-inflammatoires (*c'est le cas, par exemple, du paracétamol*). D'autres médicaments (opioïdes, morphine) sont des analgésiques (disparition de la sensation de douleur), ce qui n'est pas le cas des AINS.