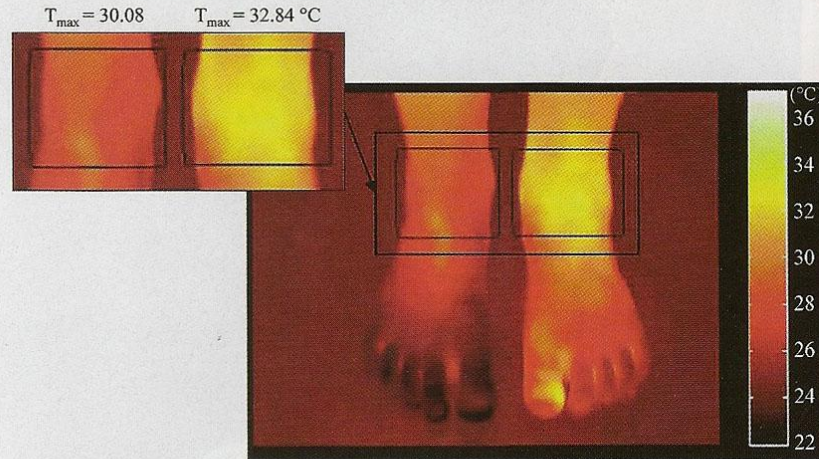


# La réaction inflammatoire aiguë



## Doc. 1 Des symptômes stéréotypés

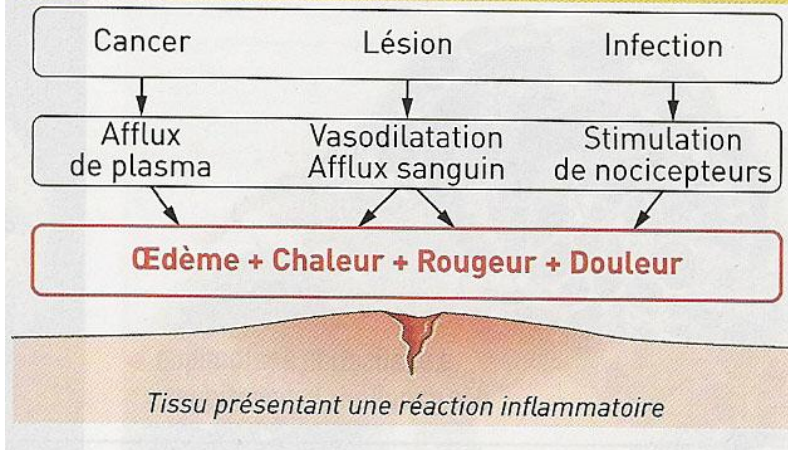


▲ Thermogramme d'une cheville (gauche) présentant une inflammation.

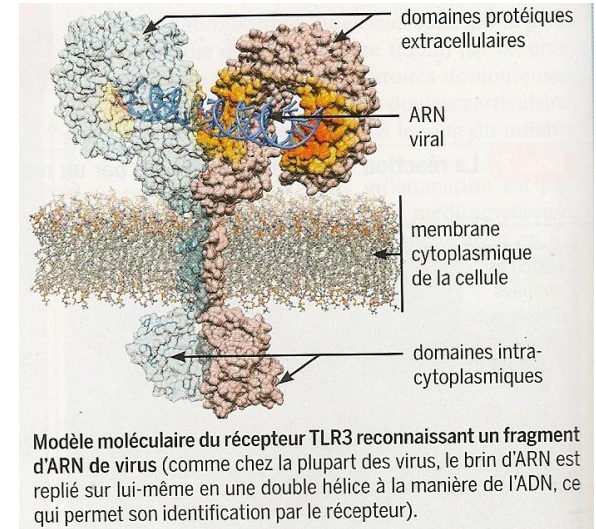
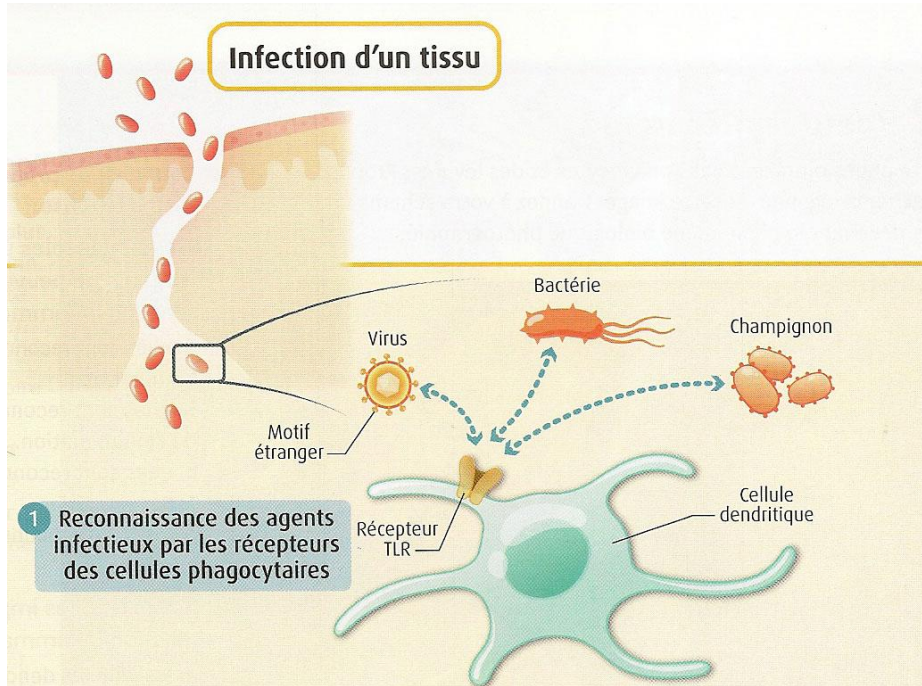
La thermographie infrarouge est utilisée en médecine pour détecter les différences de température de surface.

*Notae vero inflammationis sunt quatuor : rubor et tumor cumn calore et dolore*  
« Les signes de l'inflammation sont au nombre de quatre : rougeur, gonflement, chaleur et douleur » : ce sont les symptômes décrits déjà par Aulus Cornelius Celsus (25 av. J.-C. et 50 apr. J.-C.) dans son traité de médecine *De Medicina libri octo*.

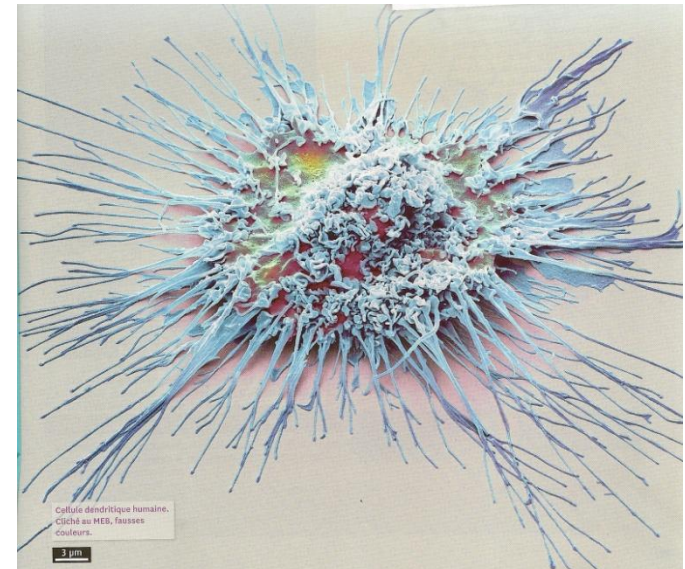
## Les symptômes stéréotypés de la réaction inflammatoire



# 1<sup>ère</sup> étape: la reconnaissance des agents pathogènes



La réaction inflammatoire est un mécanisme inné fonctionnel dès la naissance. Elle met en jeu des cellules phagocytaires présentes en permanence dans les tissus. Grâce à leurs récepteurs de surface TLR, ils reconnaissent des motifs moléculaires étrangers.



# Les cellules phagocytaires

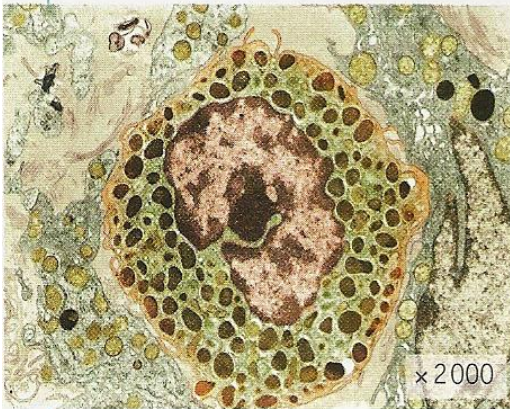
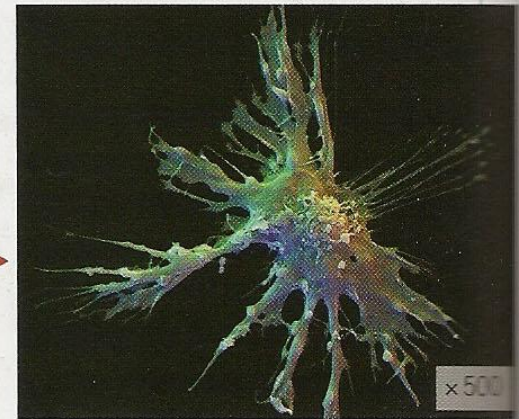


## ◀ Macrophage

Les macrophages sont des cellules qui résident dans les tissus de la plupart des organes. Ils présentent de nombreux replis membranaires mobiles et déformables.

## ▶ Cellule dendritique

Les cellules dendritiques sont présentes dans tous les tissus. Leurs nombreux prolongements cytoplasmiques s'insinuent autour des cellules environnantes.

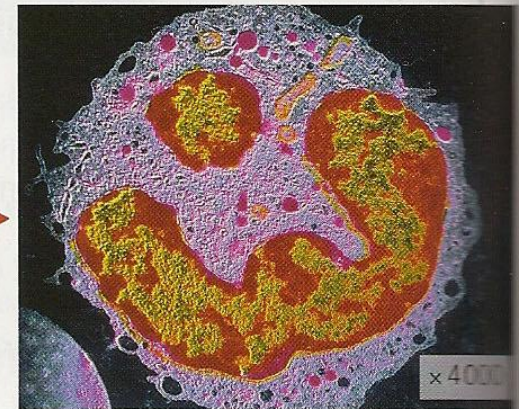


## ◀ Mastocyte

Les mastocytes sont distribués dans tout l'organisme à proximité des vaisseaux sanguins. Leur cytoplasme renferme de nombreuses granulations.

## ▶ Granulocyte

Les granulocytes circulent constamment entre les organes, les tissus lymphoïdes et le sang. Ils présentent un noyau à plusieurs lobes et un cytoplasme très granuleux.



**Doc. 2**

**Les principaux types de cellules impliquées dans l'immunité innée.**

# Des mécanismes de reconnaissance très conservés au cours de l'évolution

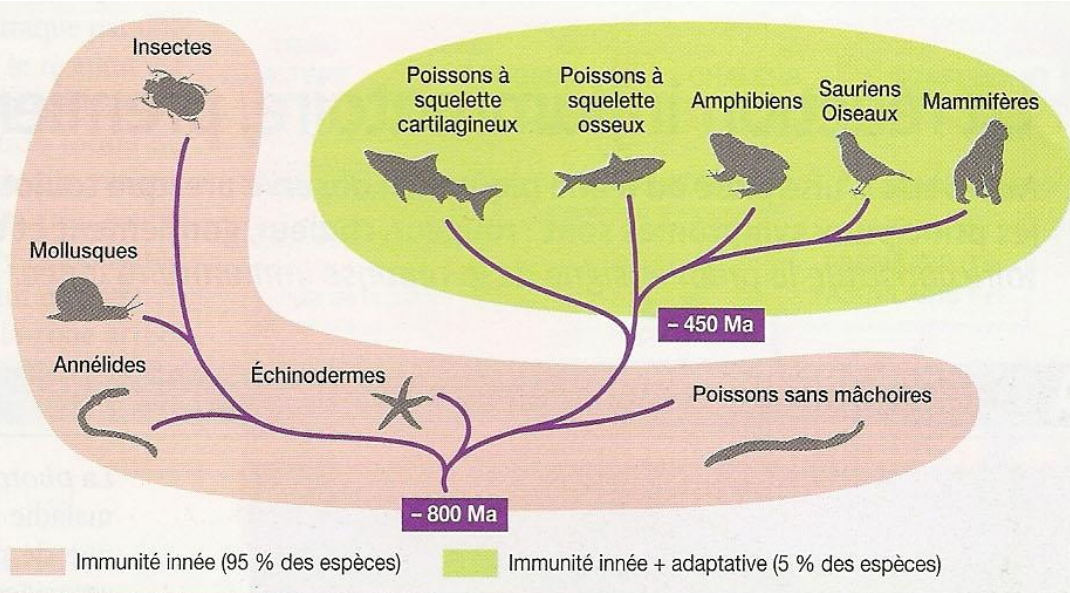
Traitement	<	>	0
Identités	<	>	0
TLR4-Homo sapiens.	<	>	0
TLR4-Mus musculus.	<	>	0
TLR4-Gallus gallus.p	<	>	0
TLR4-Danio rerio.pro	<	>	0

In	Asp	Glu	Asp	Trp	Val	Arg	Asn	Glu	Leu	Val	Lys	Asn	Leu	Glu	Glu	Gly	Val	Pro	Pro	Phe	Gln	Leu	Cys	L
Asn-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Arg-	His-	-	-	-	-	-
ys-	Gln	Glu-	-	Met	Lys-	-	-	Glu	Pro-	-	-	-	Lys-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
yr-	-	Ala-	-	Met-	-	-	-	Met	Glu-	-	-	Asn-	-	-	-	-	-	Ile-	-	-	-	-	-	-

## 5 Comparaison des séquences protéiques du récepteur TLR4 présent à la surface des cellules phagocytaires chez différents vertébrés (humain, souris, poule et poisson-zèbre).

Tous les organismes pluricellulaires font appel à la réponse immunitaire innée pour combattre les infections par les microorganismes (bactéries, champignons, virus, parasites). C'est le cas dans l'ensemble des espèces animales décrites à l'heure actuelle, soit plus de 2 millions. Parmi elles, seuls les vertébrés (soit 45 000 espèces environ) utilisent, en plus de la réponse innée, une réponse immunitaire adaptative.



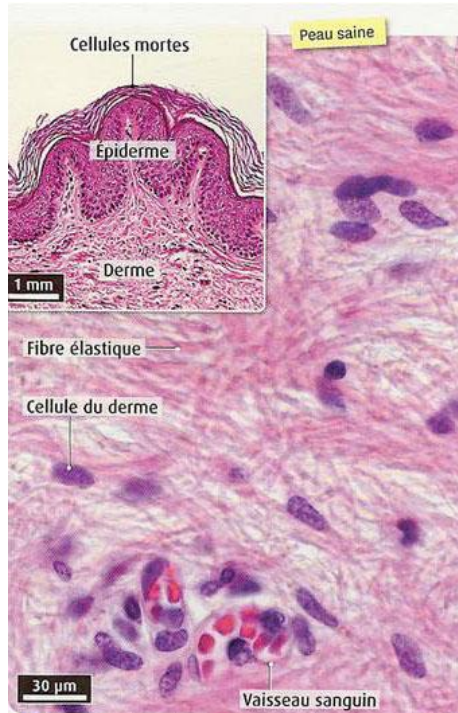
### Doc. 3 L'immunité innée, une immunité largement répandue chez les êtres vivants.

Les récepteurs de l'immunité innée sont présents chez de nombreux animaux. La similitude des séquences en acides aminés traduit une forte conservation de ces récepteurs et des mécanismes associés au cours de l'évolution.

## 2ème étape: Libération de médiateurs chimiques et recrutement

La reconnaissance des pathogènes par les cellules phagocytaires provoque une libération des médiateurs chimiques de l'inflammation: TNF, histamine, prostaglandines, interleukines.

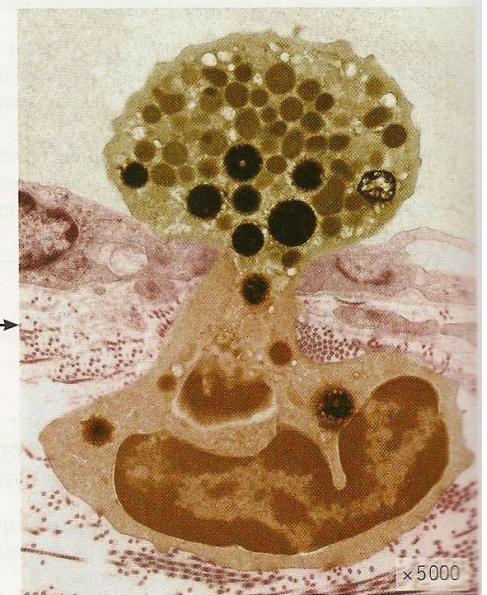
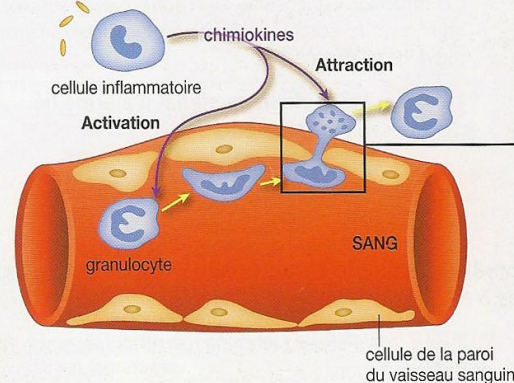
Ces molécules déclenchent la diapédèse, c'est-à-dire la migration des cellules phagocytaires dans la zone infectée.



Médiateurs	Cellules immunitaires sécrétrices après contact avec un agent infectieux	Rôles
Cytokines pro-inflammatoires : TNF et interleukines	Mastocytes, macrophages, cellules dendritiques	Recrutement et production des cellules et molécules de l'immunité
Histamines	Mastocytes, granulocytes, cellules dendritiques	Vasodilatation Augmentation de la perméabilité vasculaire
Prostaglandines	Mastocytes, macrophages, granulocytes	Vasodilatation, douleur (stimulation de fibres nerveuses nociceptives), fièvre (action sur des neurones hypothalamiques du contrôle de la température)



Les cellules immunitaires présentes dans les tissus altérés (mastocytes, macrophages) et les cellules de la paroi des vaisseaux libèrent des substances qui attirent d'autres cellules de l'inflammation. Certains leucocytes (en particulier des granulocytes) se déforment et s'insèrent entre les cellules de la paroi du vaisseau pour gagner l'espace tissulaire dans la zone œdémateuse. C'est la **diapédèse**.



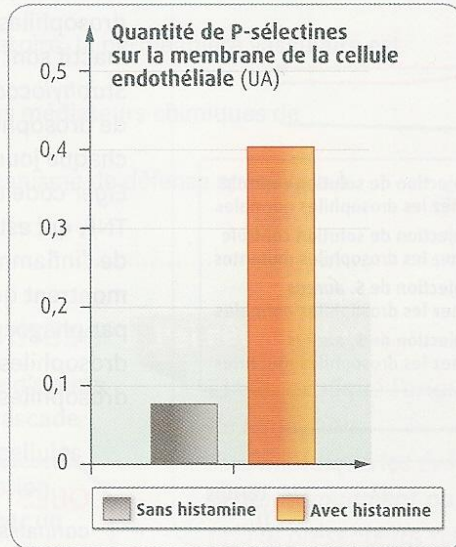
# Exercice

## Le rôle de l'histamine

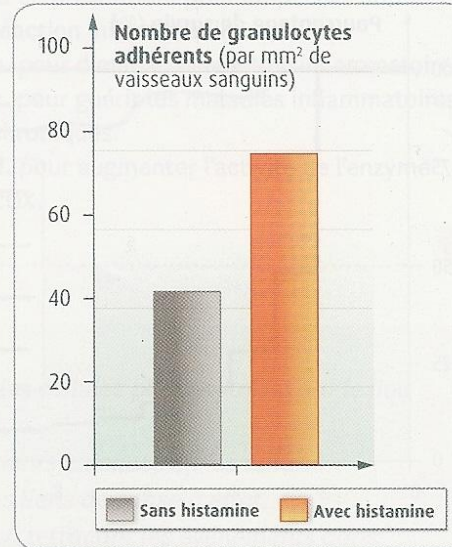
L'histamine est une molécule libérée par les mastocytes. Elle est impliquée dans la réaction inflammatoire. La P-sélectine est une molécule située sur la membrane des cellules endothéliales de la paroi interne des vaisseaux sanguins. Sa liaison avec un granulocyte permet l'adhérence de celui-ci aux vaisseaux sanguins. Des chercheurs ont mis en culture des vaisseaux sanguins, qu'ils ont exposés ou non à l'histamine. Ils ont comptabilisé le nombre de granulocytes adhérents aux vaisseaux sanguins (doc. 1), et ont mesuré la quantité de P-sélectines exprimées à la surface des membranes des cellules endothéliales (doc. 2).

### QUESTION

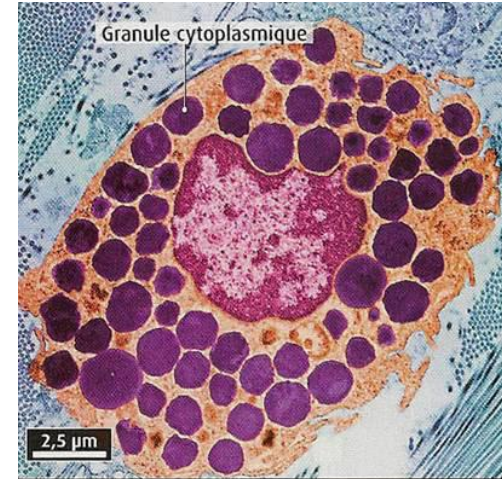
Déterminez la cascade de réactions impliquant ces deux molécules lors de l'inflammation. Vous justifierez et illustrerez votre réponse par un schéma.



▲ 1. Effet de l'histamine sur l'adhérence des granulocytes aux cellules endothéliales.

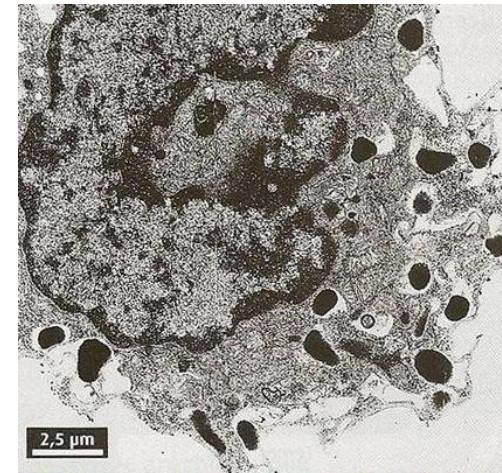


▲ 2. Effet de l'histamine sur l'expression des P-sélectines sur les cellules endothéliales.



### Mastocyte au repos :

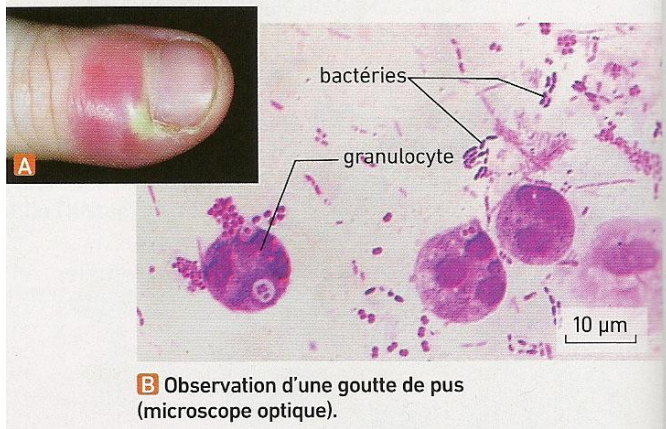
- Libération d'histamine = 1 (référence)
- Concentration de TNF dans le milieu = 50 pg.mL<sup>-1</sup>



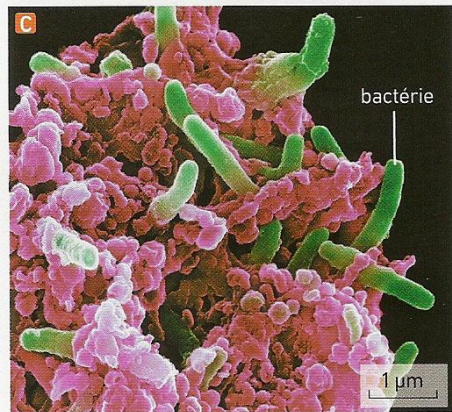
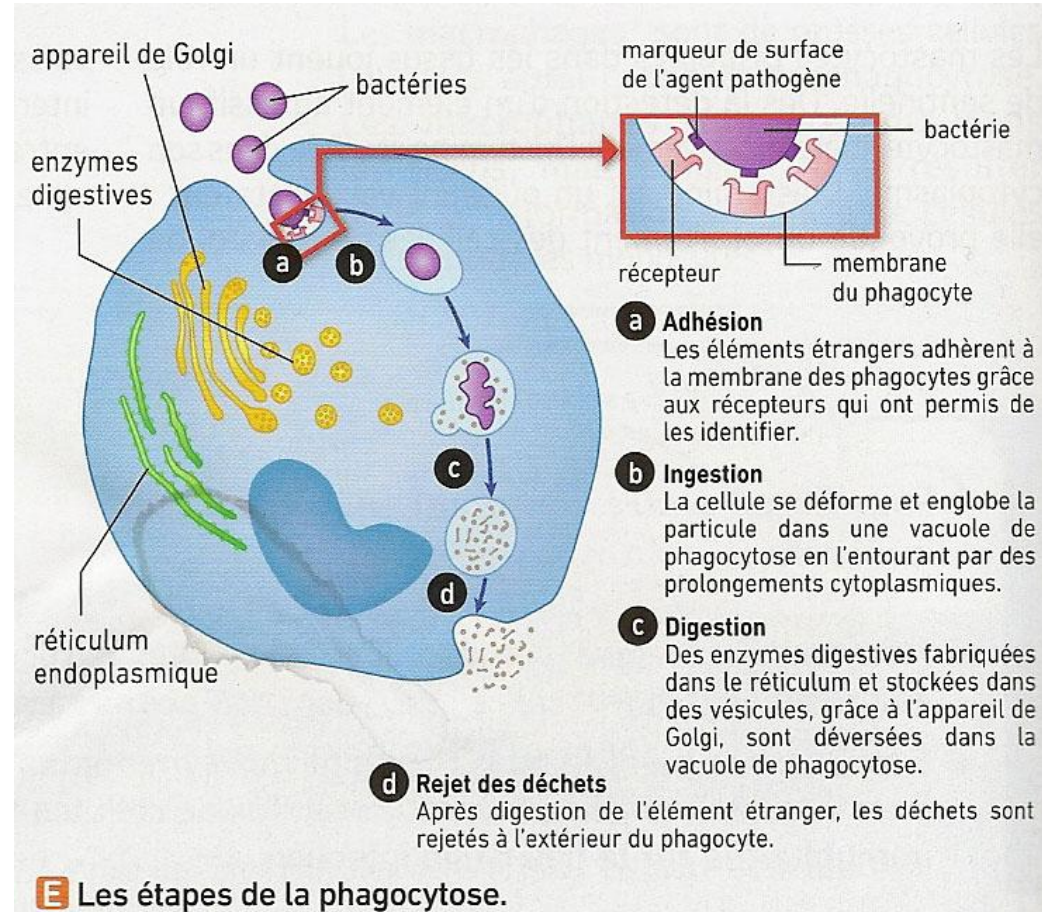
### Mastocyte après contact avec des bactéries :

- Libération d'histamine = 5,6
- Concentration de TNF dans le milieu = 1950 pg.mL<sup>-1</sup>

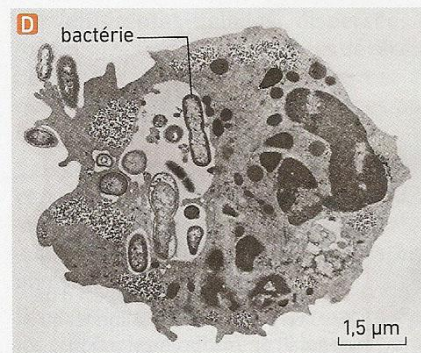
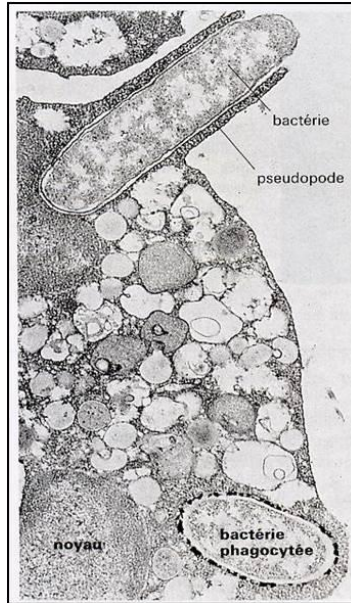
### 3<sup>ème</sup> étape: l'élimination des agents infectieux



**B** Observation d'une goutte de pus (microscope optique).



**C** Macrophage effectuant la phagocytose, observé au MEB (C) et au MET (D).

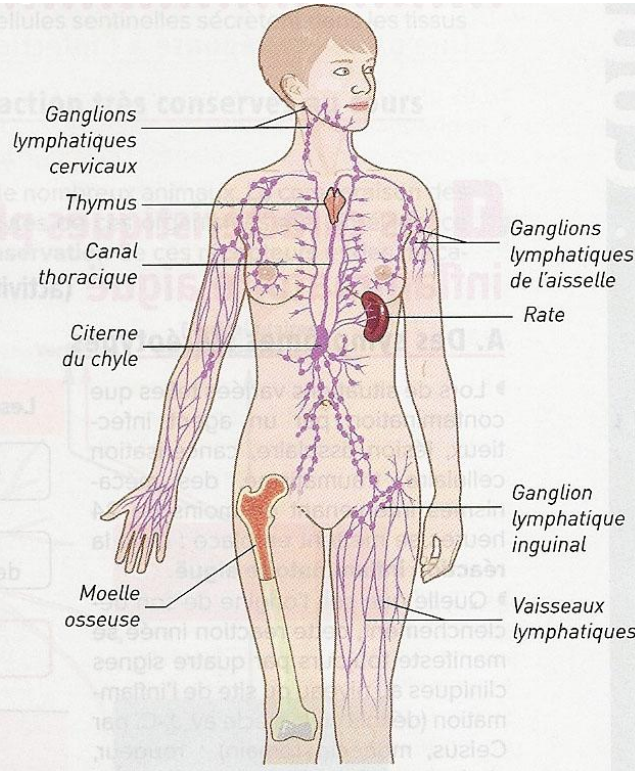


La reconnaissance des motifs moléculaires des agents infectieux par le récepteurs LTR permet leur ingestion par phagocytose qui se déroule en 4 étapes.

L'action des cellules phagocytaires (cellules dendritique, granulocytes et macrophages) sur le site inflammatoire, constitue ligne de défense contre les agents infectieux.

Après avoir réalisé la phagocytose d'un agent infectieux, des cellules dendritiques migrent vers le ganglion lymphatique le plus proche du tissu infecté. Les ganglions lymphatiques sont des **organes lymphoïdes** placés à la jonction des vaisseaux lymphatiques et forment un vaste réseau.

Dans un ganglion, on observe un réseau complexe de cavités qui contiennent des cellules libres : cellules dendritiques, lymphocytes, macrophages et granulocytes.

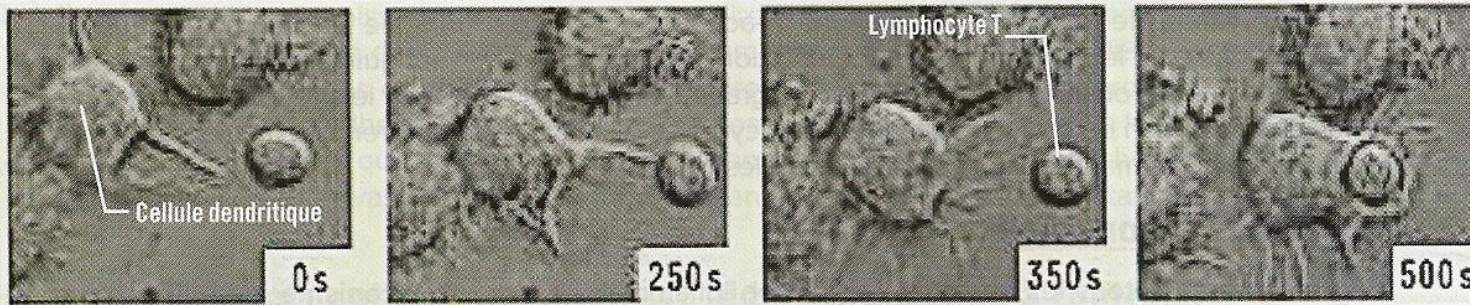


Localisation anatomique ► des ganglions lymphatiques.

## Initiation de la réponse immunitaire adaptative

Si l'infection persiste, des cellules dendritiques ayant été au contact de l'agent infectieux vont migrer dans les ganglions lymphatiques et se comporter comme une CPA, cellule présentatrice d'antigène, au contact des lymphocyte T

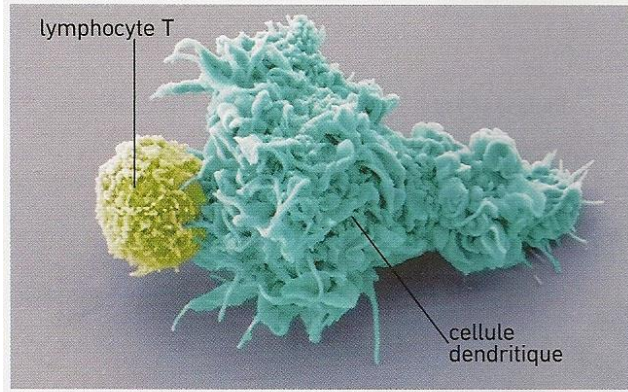
L'immunité innée est parfois insuffisante pour éliminer totalement l'agent infectieux. Un second étage de défense est alors mis en place : l'immunité adaptative qui fait intervenir une autre population de cellules immunitaires : les lymphocytes.



▲ Observation en vidéo microscopie *in vitro*. La cellule dendritique présente des prolongements cytoplasmiques (= dendrites). Le lymphocyte T est une cellule ronde de petite taille.

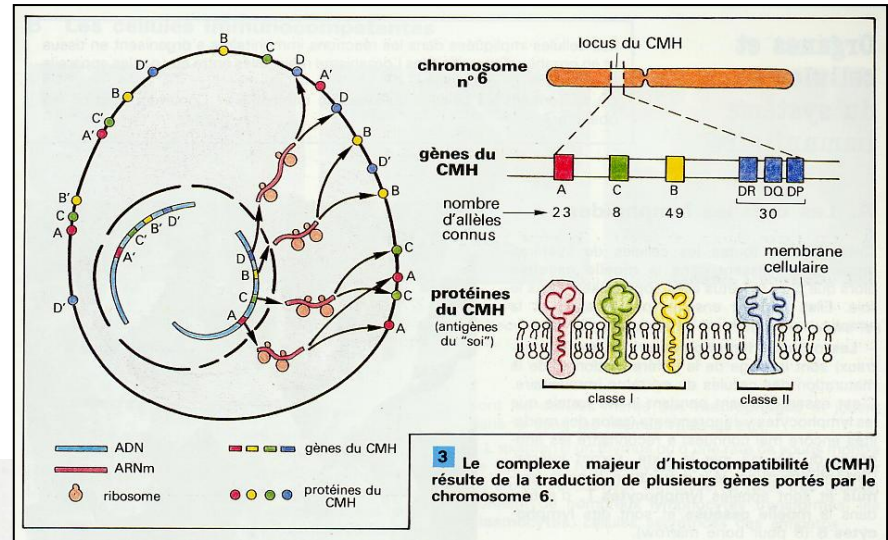


# Initiation de la réponse adaptative

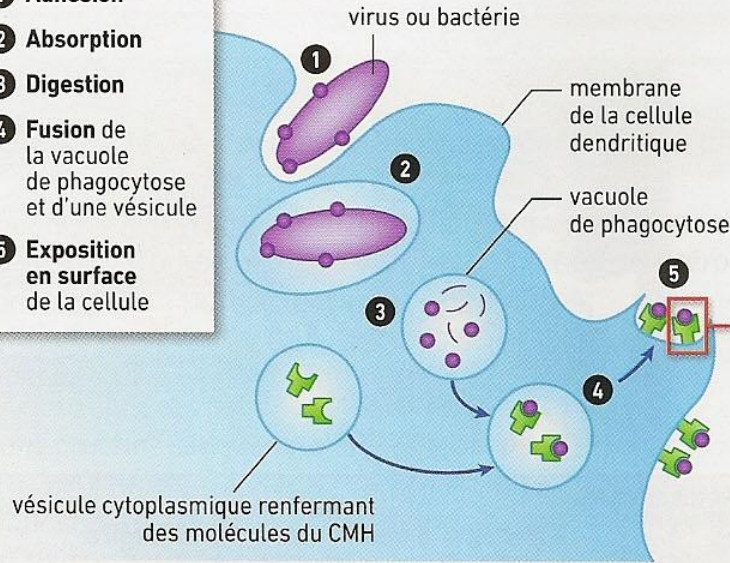


**A** Cellule dendritique établissant un contact avec un lymphocyte (MEB).

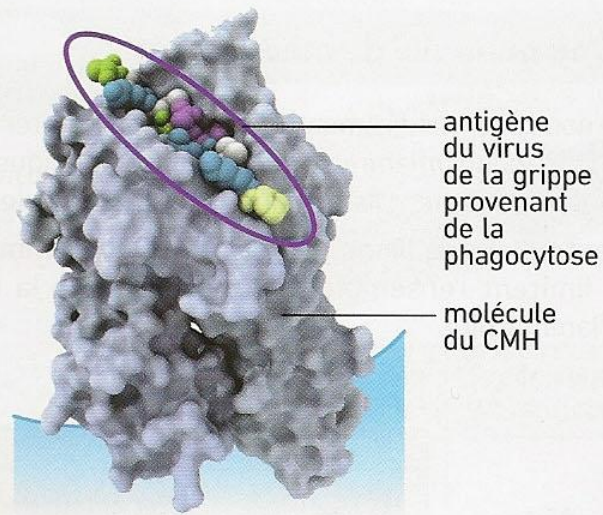
Des antigènes issus de la digestion du pathogène sont associés aux molécules du CMH, complexe majeur d'histocompatibilité. Ces complexes AG-CMH peuvent être reconnus par les récepteurs spécifiques de lymphocytes T qui sont alors activés. Cela va déclencher la réponse immunitaire adaptative, beaucoup plus ciblée et efficace.



- 1 Adhésion
- 2 Absorption
- 3 Digestion
- 4 Fusion de la vacuole de phagocytose et d'une vésicule
- 5 Exposition en surface de la cellule

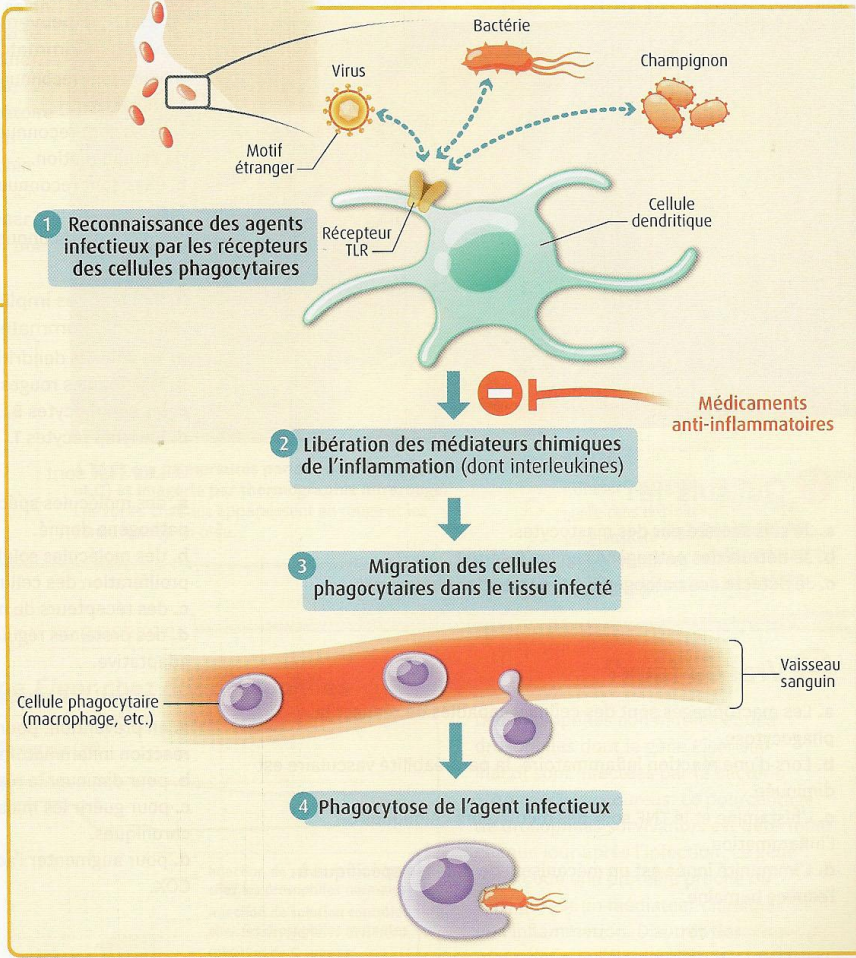


**B** La présentation d'un antigène caractéristique de l'élément phagocyté.



**C** Modèle d'une molécule du CMH présentant un antigène du virus de la grippe.

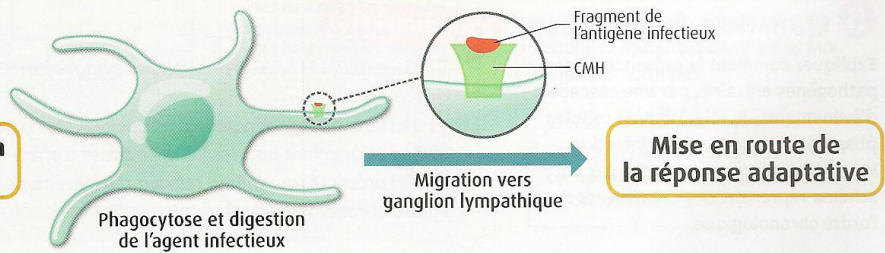
## Infection d'un tissu



## Immunité innée

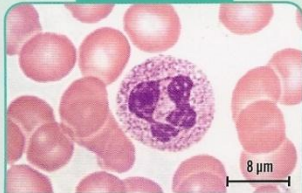
- Chez tous les animaux
- Sans apprentissage préalable
- Génétiquement déterminé dès la naissance

## Si l'infection persiste



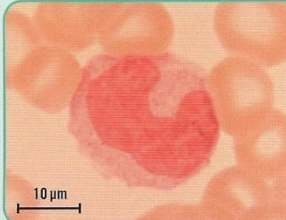
## L'immunité innée

### Les granulocytes



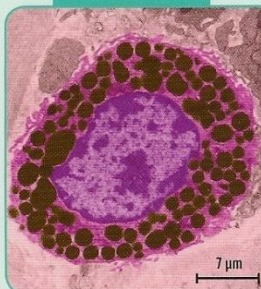
**Caractéristique :** cellule au noyau plurilobé capable de réaliser la phagocytose.  
**Localisation :** sang et tissus.

### Les monocytes



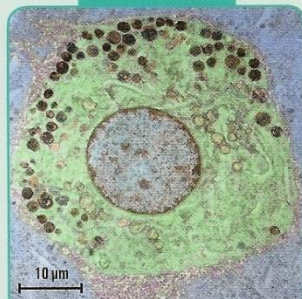
**Caractéristique :** cellule au noyau en un seul lobe.  
**Localisation :** sang mais les monocytes peuvent quitter les vaisseaux pour rejoindre les tissus où ils se différencient en macrophage.

### Les mastocytes



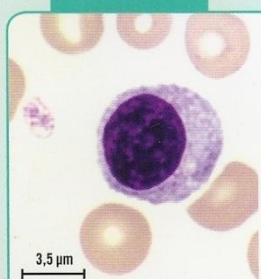
**Caractéristique :** cellule dont le cytoplasme contient de nombreuses vésicules remplies de médiateurs chimiques de l'inflammation.  
**Localisation :** tissus.

### Les macrophages



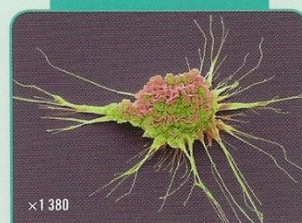
**Caractéristique :** cellule au noyau arrondi dérivant des monocytes.  
**Localisation :** tissus.

### Les lymphocytes



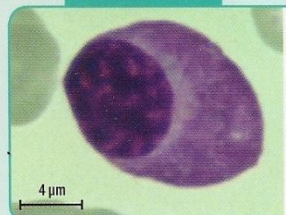
**Caractéristique :** cellule dont le noyau est de taille importante par rapport au cytoplasme. Les lymphocytes T et B sont des acteurs essentiels de la réponse immunitaire adaptative.  
**Localisation :** sang et organes lymphoïdes.

### Les cellules dendritiques



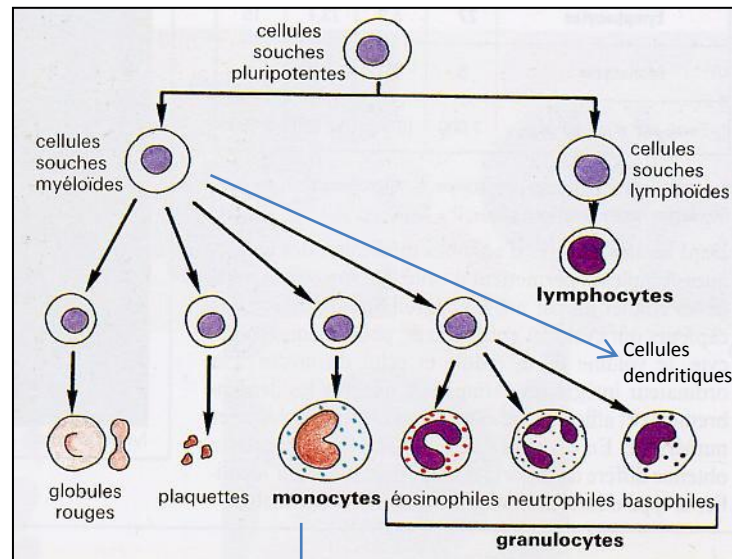
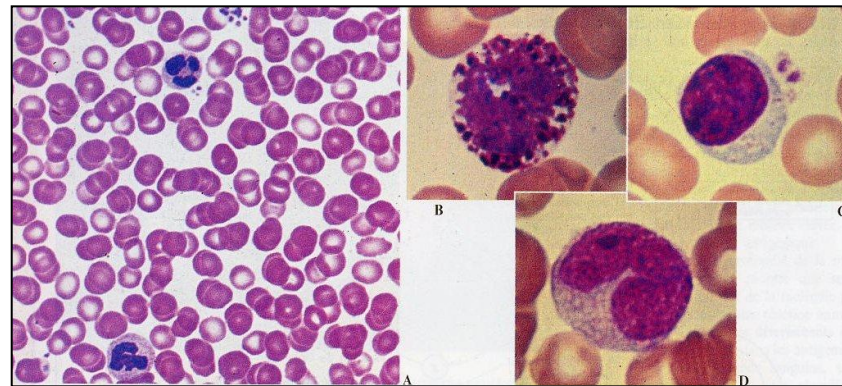
**Caractéristique :** cellule présentant de nombreux prolongements, elle contribue à l'initiation de la réaction inflammatoire aiguë et de la réponse immunitaire adaptative.  
**Localisation :** tissus et organes lymphoïdes.

### Les plasmocytes



**Caractéristique :** cellule sécrétrice d'anticorps issue de la différenciation d'un lymphocyte B.  
**Localisation :** sang et organes lymphoïdes.

## Les cellules immunitaires



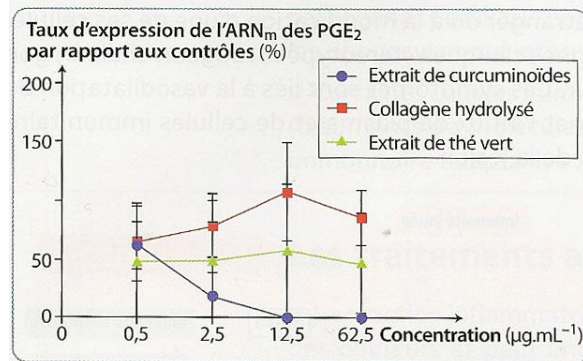
Macrophages

Originnaire d'Asie du Sud-Est, le curcuma est une plante de la famille des Zingibéracées, dont les rhizomes, broyés sous forme de poudre, sont traditionnellement utilisés comme anti-inflammatoire. Cette poudre est l'épice bien connue qui contient de la curcumine. Les scientifiques ont mené des investigations pour vérifier l'efficacité de la curcumine qui serait une alternative à l'emploi d'anti-inflammatoires de synthèse (aspirine, ibuprofène, corticoïdes) dont la prise sur des longues durées peut entraîner des effets secondaires importants, dans le cas des traitements des maladies inflammatoires chroniques, par exemple.

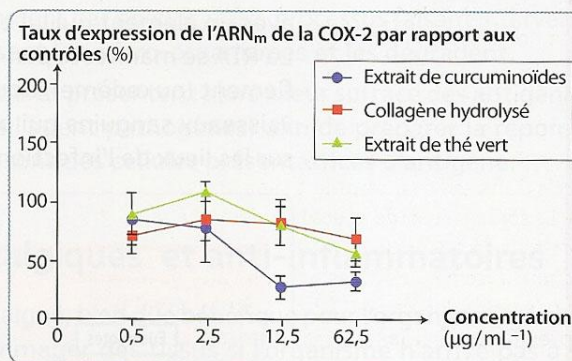


## L'évaluation thérapeutique de la curcumine

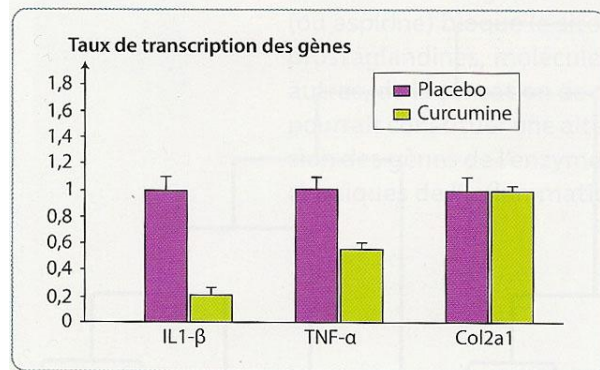
On étudie les différents effets de la curcumine, du thé vert et du collagène sur quelques paramètres marqueurs de l'intensité de la réaction inflammatoire aiguë pour vérifier si ces substances ont des propriétés inflammatoires. Le collagène fait office de témoin.



a. Effets de la curcumine, du thé vert et du collagène sur la production des prostaglandines E2 (PGE2) dans un tissu enflammé  
Source : *PLoS One*, 10 (2015)



b. Effets de la curcumine, du thé vert et du collagène sur l'expression du gène codant l'enzyme COX dans un tissu enflammé



c. Intensité de la transcription des gènes de l'interleukine 1β, du TNF-α et de collagène (Col2a1) dans les cellules d'un tissu enflammé

### Exercice

Q : exploitez les documents et expliquez les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine