

## Chapitre 1 : L'immunité innée

### 1. Une réaction immunitaire innée : la réaction inflammatoire

#### Activité 1 : Les acteurs de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est **innée** c'est à dire **génétiquement héritée**, présente dès la naissance, et mise en route **très rapidement** dès la première rencontre de l'organisme avec une situation potentiellement dangereuse (moins de 24h00 avec une **phase aiguë** atteinte en **48h00**). Elle ne nécessite donc pas d'**apprentissage** préalable.

#### A. Des symptômes stéréotypés

La réponse inflammatoire se caractérise toujours par **4 signes cliniques** caractéristiques dans sa phase la plus aiguë : une **rougeur**, un **gonflement** (= œdème), de la **chaleur** et des **douleurs**.

Ces symptômes sont liés à une **vasodilatation**, c'est à dire à l'augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins, à une **sortie de plasma** dans le tissu atteint (expliquant la rougeur, chaleur et le gonflement\*) et à la **libération de molécules** par les tissus lésés et par des cellules immunitaires (responsables de la sensation de douleur sur le site inflammatoire).



La barrière naturelle est franchie !



Une sérieuse inflammation

La comparaison de coupes histologiques avant et lors d'une inflammation montre un afflux massif de **cellules de l'immunité innée** sur le site inflammatoire.

*Pour information* : à l'extrême, la réaction inflammatoire aiguë peut aboutir à un gonflement très rapide de la peau, des muqueuses au cours d'une allergie provoquant inconfort et danger d'étouffement : c'est l'**œdème de Quincke**.

#### B. Le déclenchement de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire repose sur le fait que :

- des **cellules immunitaires** spécifiques « patrouillent » en permanence dans les tissus qui constituent une voie d'entrée potentielle d'éléments pathogènes, on peut les qualifier de **cellules sentinelles**.
- de nombreux microorganismes possèdent des **molécules communes (marqueurs de surface)** portées par leur paroi ou leur membrane plasmique (bactéries, champignons, protozoaires, virus) et qui ont été **très conservées au cours de l'évolution**. Ces motifs moléculaires sont reconnus par des **récepteurs protéiques (récepteurs membranaires)** présents à la surface des **cellules immunitaires** qui sont alors activées par ce contact.

**Conclusion** : l'immunité innée, ou réaction inflammatoire stéréotypée, immédiate et innée, repose donc sur des **mécanismes de reconnaissance non spécifiques** qui ont été conservés au cours de l'évolution.

*Pour information* : La multiplication anarchique de cellules cancéreuses s'accompagne de l'apparition à la surface des cellules de molécules reconnues comme des signaux de danger par le système immunitaire qui déclenche une réaction inflammatoire sur le site de la tumeur.

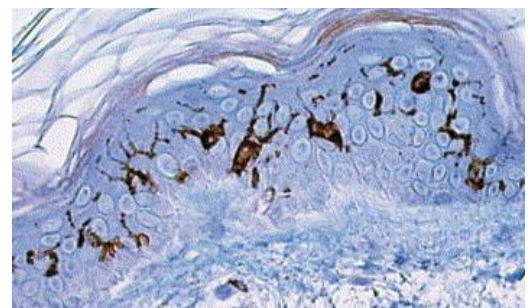
### 2. Le déroulement de la réponse inflammatoire

#### A. Détecter le pathogène et libérer des « signaux de danger »

Parmi les **cellules sentinelles** évoquées précédemment, les **cellules dendritiques** jouent un rôle majeur.

Elles résident en permanence dans les tissus, même lorsque ces derniers ne sont pas lésés ou infectés (dans la **peau**, les **muqueuses** de l'appareil digestif, respiratoire ou génital) ; elles exercent une surveillance.

Ce sont des **cellules mobiles** dotées de **longs prolongements cytoplasmiques** qui évoquent ceux des cellules nerveuses. Quand elles détectent un agent infectieux grâce à leurs **récepteurs membranaires**, elles modifient leur comportement et s'immobilisent.



Des cellules dendritiques dans le derme

Suite à cette **reconnaissance**, les **cellules dendritiques** et d'autres « cellules sentinelles » comme les **mastocytes** ou les **macrophages**, également présents dans les tissus, sécrètent des substances chimiques appelées **interleukines** (*inter* = entre / *leukos* = leucocytes = globules blancs), véritables « **signaux de danger** » permettant la communication entre les cellules.

*Pour information* : Parmi les substances chimiques, il existe également :

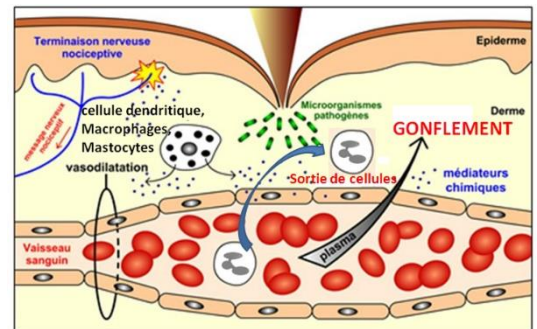
## Thème 3-B : Le fonctionnement du système immunitaire humain

- l'**histamine** : elle est stockée dans des granules présents dans le cytoplasme des **mastocytes**. Lorsque ces cellules sont activées, elles libèrent brusquement leur contenu à l'extérieur de la cellule par **exocytose** ; on parle de **dégranulation des mastocytes**. *L'histamine est aussi libérée lors de réactions allergiques ; elle est responsable chez les personnes allergiques et asthmatiques de symptômes gênants voire très sérieux. On contrôle ces effets en prenant des **anti-histaminiques** qui diminuent l'œdème et limitent les démangeaisons.*
- les **prostaglandines** : substances issues d'une chaîne de synthèse dont les molécules précurseurs se trouvent dans la membrane plasmique des cellules du tissu lésé ou dans celle des mastocytes. **Cf. Activité 1 : Les acteurs de la réaction inflammatoire**
- Les cytokines : libérées par les mastocytes et les macrophages. *Parmi elles, des interleukines et le TNF (Tumor Necrosis Factor).*

## B. Recruter d'autres cellules immunitaires

Les molécules citées, véritables **médiateurs chimiques**, permettent la poursuite de la réaction inflammatoire en diffusant l'information à partir du foyer infectieux : elles provoquent une **vasodilatation** qui se traduit par une **sortie de plasma** et l'**arrivée en masse de cellules de l'immunité innée** sur le site inflammatoire : d'autres **macrophages** et des **granulocytes** qui passent la paroi des vaisseaux par **diapédèse** (*adhésion à cette paroi et insertion entre les cellules de la paroi*).

En résumé, ces substances vont permettre l'**AMPLIFICATION** de la réponse immunitaire.



## C. Éliminer le pathogène

*Pour information* : l'expérience historique d'Ilya Metchnikoff sur la découverte de la phagocytose (prix Nobel 1908) :

*En décembre 1882, un zoologue russe, Elie Metchnikoff, fait une promenade sur la plage de Messine, au nord-est de la Sicile : il récolte une larve transparente d'étoile de mer. Il la rapporte chez lui et là, il la perce avec un épine de rose. Le lendemain matin, il découvre de minuscules cellules qui recouvre l'épine et tente de l'engloutir. Il comprend que pour défendre la larve, ces cellules essaient d'absorber l'envahisseur, de la phagocytose.*

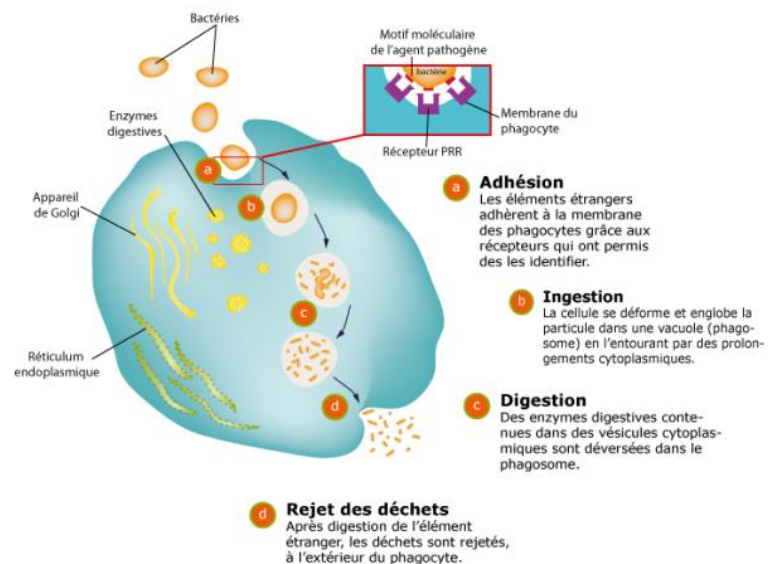
Cette capacité à engloutir les éléments étrangers (débris cellulaires, bactéries, molécules circulantes...) et de les détruire est réalisée par les **granulocytes**, les **macrophages** et les **cellules dendritiques**, cellules regroupées sous le terme générique de **phagocytes**.

**a- Adhésion** : reconnaissance et adhérence : Lors de la **phagocytose** (du grec *phagos* : manger, *cyto* : cellule), la membrane plasmique du *phagocyte* se déforme et forme des **pseudopodes** qui entourent la particule étrangère. L'adhérence du phagocyte au pathogène est rendue possible par la reconnaissance de molécules communes grâce à des récepteurs membranaires PRR.

**b- Ingestion** : la particule se trouve englobée dans une vésicule intracytoplasmique, le **phagosome**.

**c- Digestion** : Ce dernier fusionne avec des **vésicules** contenant des **enzymes protéolytiques**.

**d- Rejet des déchets** : Les déchets de la digestion sont expulsés hors de la cellule par **exocytose**.



**RQ :** Pour le programme de 1<sup>ère</sup> SPÉCIALITÉ, le terme de « **récepteurs PRR** » n'est pas exigible. Nous le remplacerons par le terme « **récepteurs membranaires** ». Ces récepteurs sont des protéines présentes sur la membrane plasmique des **cellules** qualifiées de « **sentinelles** » telles que les **cellules dendritiques, macrophages, mastocytes**.

**Conclusion:** la **phagocytose** est la **1<sup>ère</sup> DÉFENSE** mise en place par l'organisme pour s'opposer à un agent infectieux. Mais parfois cette première barrière protectrice est dépassée. Une autre immunité va s'installer ; elle demande un **apprentissage** de la part des **cellules**, c'est pourquoi elle sera plus longue à se mettre en route.

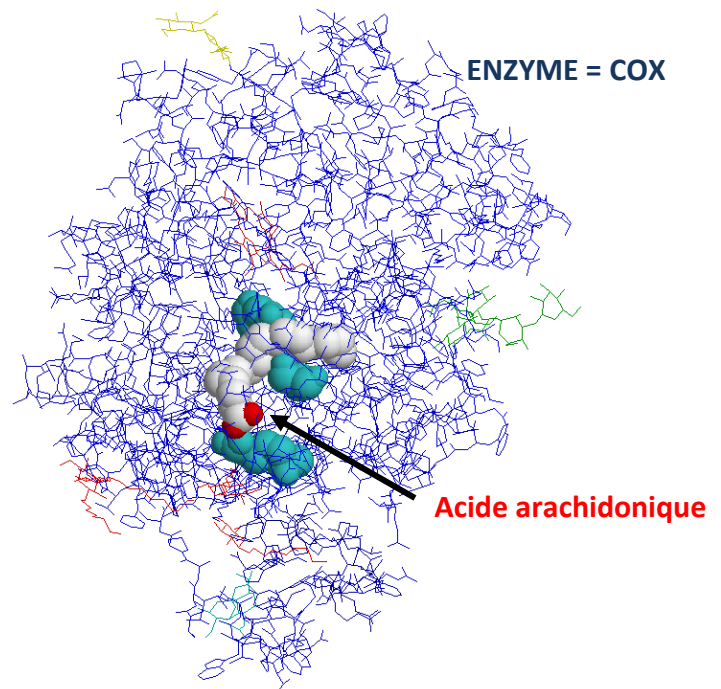
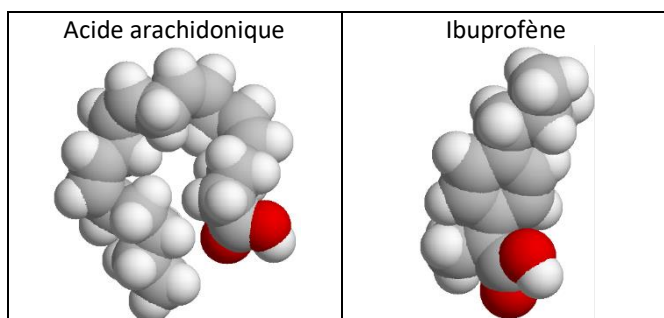
### 3. Des médicaments pour contrôler l'inflammation

#### Activité 1 : Les acteurs de la réaction inflammatoire

Des substances médicamenteuses ont été mises au point afin de limiter les effets de la réaction inflammatoire, en particulier, leur action principale est de bloquer le déclenchement de la réaction : ce sont les **anti-inflammatoires** que l'on sépare en deux classes, les **stéroïdiens** (ex. la CORTISONE) et les **non-stéroïdiens** (AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Pour information : L'utilisation de substances AINS est très ancienne et les grecs utilisaient déjà les feuilles du saule dans lesquelles le principe actif est l'acide salicylique. Cette substance fut utilisée pour la première fois en 1875 dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu sous forme d'acide acétylsalicylique plus connue sous le nom d'**Aspirine**.

D'autres molécules furent ensuite découvertes comme l'**IBUPROFÈNE** dans les années 1960. Leur mode d'action commun repose sur l'**inhibition d'enzymes** comme les cyclooxygénases (COX). De conformation quasi similaire au substrat de l'enzyme, l'**acide arachidonique**, l'Ibuprofène se fixe dans le **site actif** de l'enzyme mais il empêche la synthèse des **prostaglandines**.



Or, les **prostaglandines** augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus, ce qui explique l'action **antalgique** (anti-douleur) et **antipyrétique** (contre la fièvre) des AINS. Elles diminuent également l'œdème.

Pour information : l'utilisation d'anti-inflammatoire doit se faire de manière raisonnée car le blocage de la synthèse des prostaglandines peut s'accompagner d'**effets secondaires**. Ces molécules ont d'autres fonctions comme notamment la stimulation de la protection du mucus protecteur par exemple dans l'estomac. Une prise prolongée peut entraîner un ulcère.

Qui n'a pas eu des « brûlures » d'estomac après la prise d'anti-inflammatoires ?

Ne pas confondre Ibuprofène et Doliprane qui est un antalgique agissant au niveau de la moelle épinière et dont la molécule active est le paracétamol.

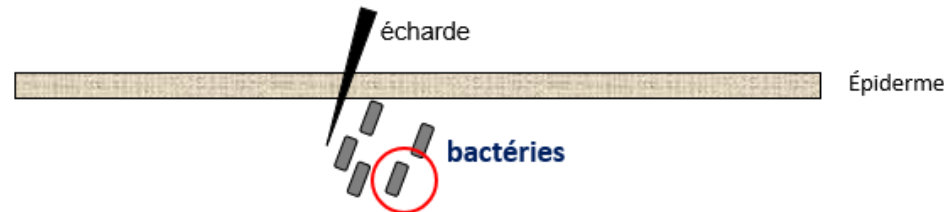
**Conclusion** : L'immunité innée ne nécessite pas d'apprentissage préalable et est **génétiquement héritée**. Elle repose sur des **mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution**. C'est une première ligne de défense qui agit d'abord seule puis se prolonge pendant toute la réaction immunitaire. La réaction inflammatoire aiguë est une **réponse rapide** à une agression et c'est un mécanisme essentiel car elle **prépare le déclenchement de l'immunité adaptative**, grâce aux **CPA cellules présentatrices de l'antigène**, migrant dans les **ganglions lymphatiques** et présentant l'**antigène** par leurs molécules de surface, les **molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)**. Les **lymphocytes** qui reconnaissent l'**antigène** présenté sont sélectionnés et activés, ce qui initie la **réponse adaptative**. (suite dans le chapitre 2)

**Interleukines** : protéines sécrétées par les leucocytes qui stimulent ensuite la croissance, la multiplication et l'activité d'autres leucocytes. Ce sont des médiateurs chimiques.

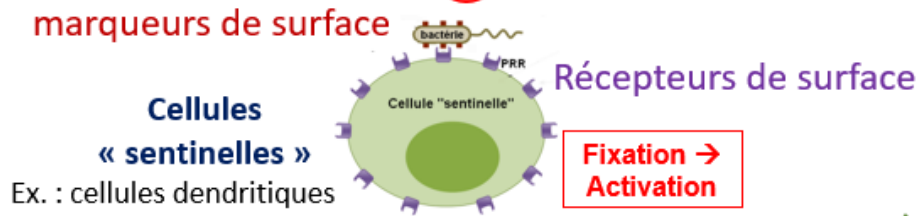
**Prostaglandine** : molécule libérée par les tissus subissant la réaction inflammatoire. Elle stimule la vasodilatation et les nocicepteurs, récepteurs sensoriels à l'origine de la sensation douloureuse.

# Les mécanismes de la réponse inflammatoire (réaction immunitaire innée)

**Contamination**



**Reconnaissance du pathogène (par fixation)**

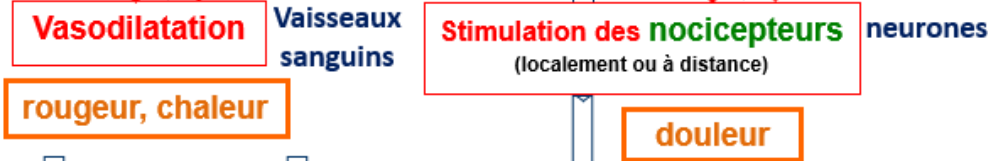


**Libération de « substances d'alerte »**



Initiation de la réponse adaptative (chapitre 3)

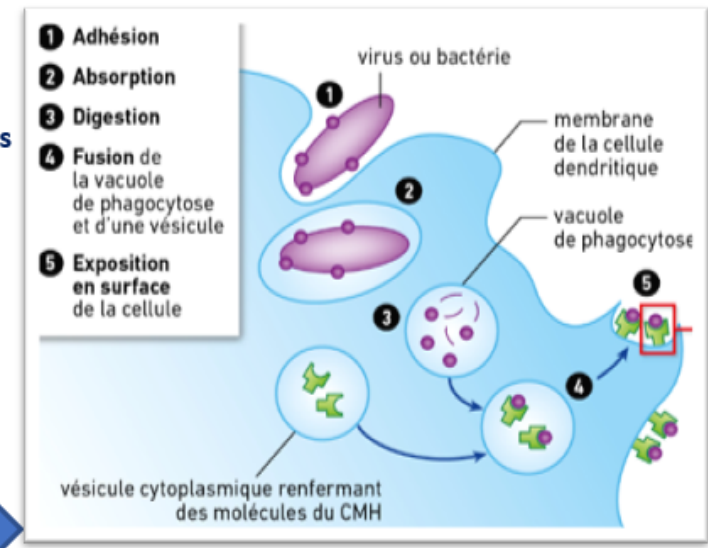
**Les différents effets + SYMPTÔMES associés**



**Recrutement de cellules de l'immunité**



**Élimination du pathogène**



La présentation de l'antigène caractéristique de l'élément phagocyté par les CPA (cellules présentatrices de l'antigène)