



# Thème 3-A TP1 : La réaction inflammatoire

L'objectif est de caractériser la réaction inflammatoire, à différentes échelles d'observation (macroscopique, microscopique et moléculaire).

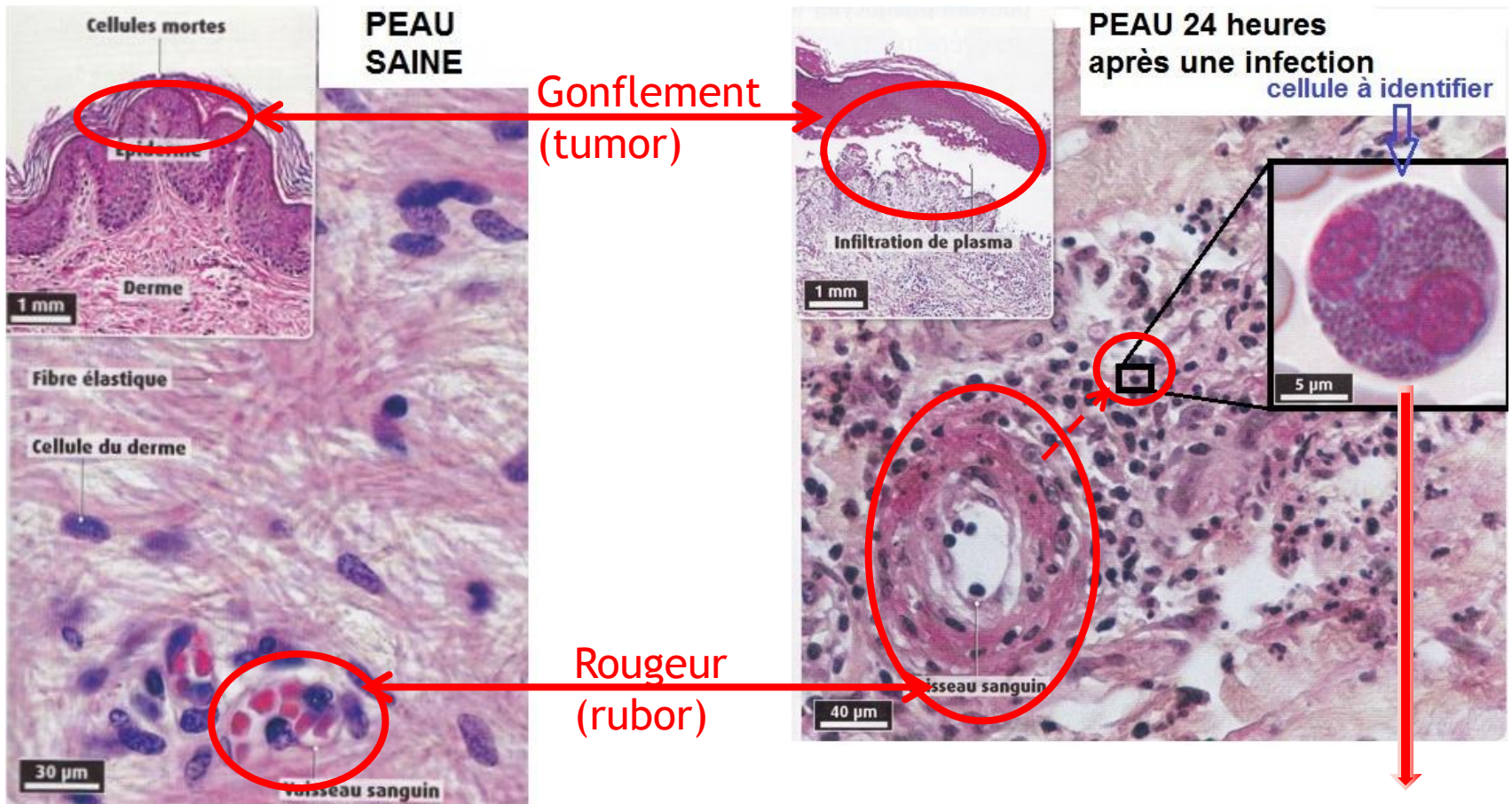


# Activité 1: La réaction inflammatoire aigüe

- *Cornelius Celsus* (médecin romain 1er siècle):  
«*Rubor et tumor cum calore et dolor* »



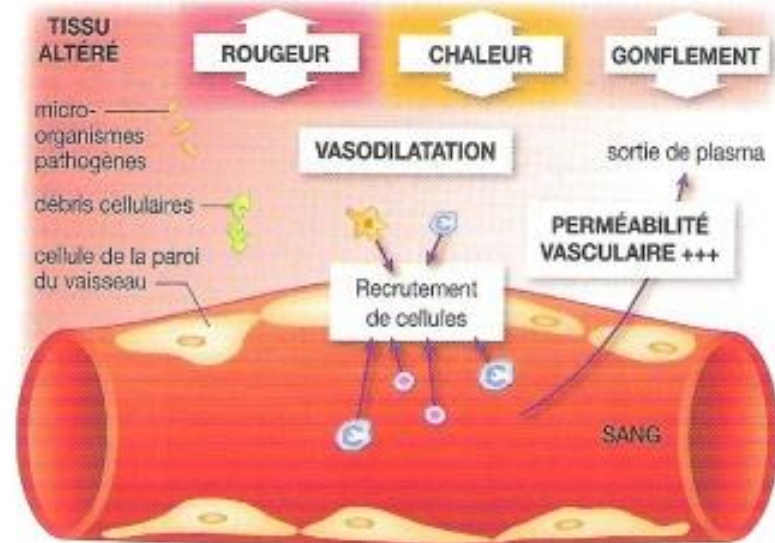
# Document 1: Coupe histologique de peau avant et lors d'une réaction inflammatoire aigüe



Arrivée via le sang des cellules immunitaires sur le lieu de l'infection et sortie des vaisseaux sanguins vers le tissu infecté

## B Des symptômes aux origines multiples

Qu'il s'agisse d'un traumatisme, d'une attaque par une bactérie, un virus ou un champignon, le résultat est une altération des tissus ou des vaisseaux sanguins. Des mécanismes nerveux et la sécrétion locale de nombreuses substances chimiques entraînent une dilatation des vaisseaux (**vasodilatation**) et une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'une sortie de plasma (formation d'un **œdème**). Ce mécanisme permet, au niveau de la zone affectée, un afflux de molécules de l'immunité et un recrutement des cellules immunitaires.



*D'après TS, SVT, Bordas, ed.2012, p.293*

**Doc. 2** La réaction inflammatoire débute par un recrutement de cellules.

Les 4 signes cliniques de la réaction inflammatoire:

**Rougeur** : due à la dilatation locale des vaisseaux sanguins, permettant d'augmenter localement le débit sanguin

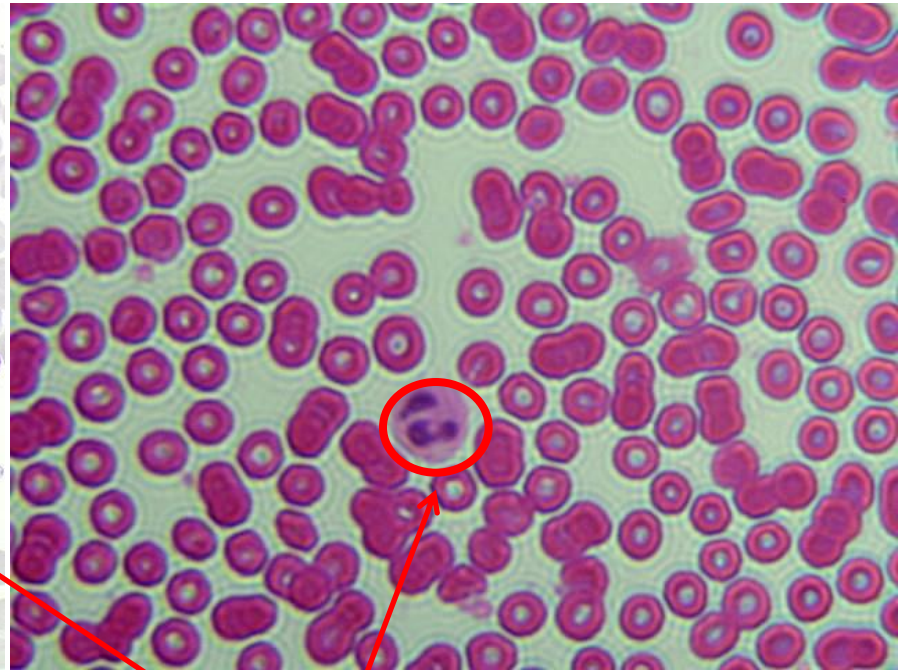
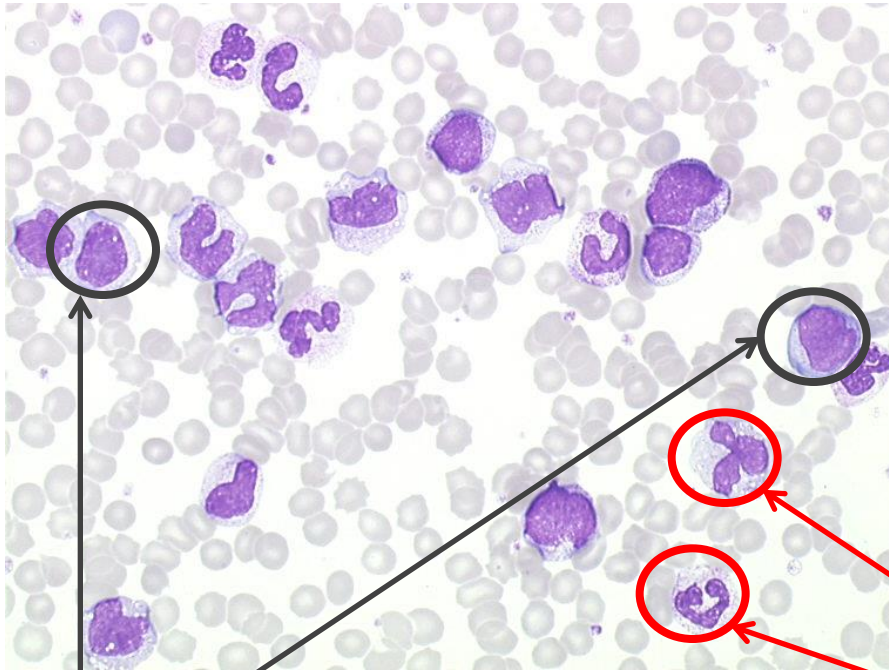
**Chaleur**: due aux réactions immunitaires ayant lieu localement

**Gonflement**: dû à la sortie de plasma et donc à l'arrivée des cellules immunitaires

**Douleur**: due au gonflement et à la sécrétion de prostaglandines, molécules sécrétées lors de l'inflammation qui stimulent les nocicepteurs (=récepteurs à la douleur).

Document 2 : frottis sanguin de M. Mandvenn pendant l'infection

Observation au MO d'un frottis sanguin (coloration hémalun éosine) X 400



<http://hematocell.univ-angers.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=24>

S. Dalaine

Monocytes

Granulocytes ou polynucléaires

## Tableau comparatif de frottis sanguins humains pendant et avant une infection (observation au MO coloration HE x400)

| <u>Types cellulaires</u> | <u>Globules rouges</u>            | <u>Leucocytes</u>        |                                |                        |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------|
|                          |                                   | Totaux                   | <u>Granulocytes</u>            | <u>Monocytes</u>       |
| Avant l'infection        | Cellules majoritaires (200/champ) | Peu nombreux (1/champ)   | Peu nombreux                   | Peu nombreux (0/champ) |
| Pendant l'infection      | Cellules majoritaires (200/champ) | Plus nombreux (20/champ) | Leucocytes nombreux (10/champ) | (10/champ)             |

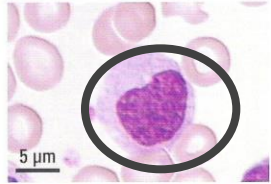
## Tableau présentant les caractéristiques macroscopiques et microscopiques de la réaction inflammatoire

| <u>Symptômes</u> | Cause macroscopique                                 | Cause microscopique   |
|------------------|---|---|
| <u>Rougeur</u>   | Vasodilatation des vaisseaux sanguins               | Augmentation locale du débit sanguin=> plus grande concentration locale de globules rouges<br>Augmentation locale du débit sanguin=> plus grande concentration de leucocytes sur le lieu de l'infection<br>Augmentation du nb de leucocytes: <b>monocytes, granulocytes</b> réalisant la <b>phagocytose</b> et donc la destruction de l'agent pathogène (NON SOI) |
| <u>Tumeur</u>    | Infiltration de plasma entre le derme et l'épiderme | <b>Sortie des granulocytes et des monocytes du sang vers le tissu infecté =&gt; phagocytose des éléments pathogènes</b>   |
| <u>Chaleur</u>   | Afflux de sang caloporteur                          | Réaction immunitaire exothermique   |
| <u>douleur</u>   |   | Activation des fibres nerveuses   |

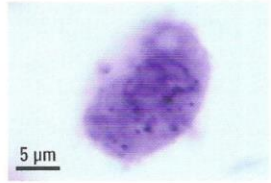
## Quelques cellules immunitaires



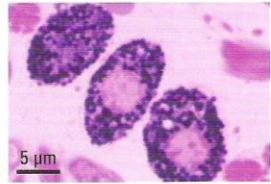
**Granulocyte:** cellule au noyau plurilobé capable de réaliser la phagocytose. Localisation : sang et tissu.



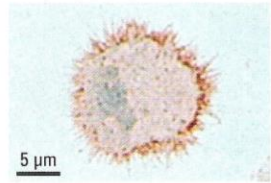
**Monocyte:** cellule au noyau en un seul lobe. De localisation sanguine, les monocytes peuvent quitter les vaisseaux pour gagner les tissus, où ils se différencient en macrophages.



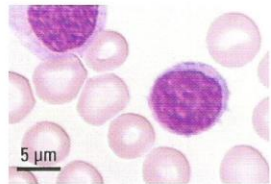
**Macrophage:** cellule au noyau arrondi dérivant des monocytes, capable de réaliser la phagocytose. Localisation : tissu.



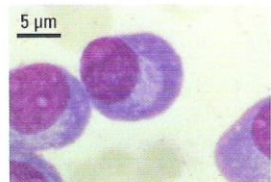
**Mastocyte:** cellule dont le cytoplasme contient de nombreuses vésicules remplies de médiateurs chimiques de l'inflammation. Localisation : tissu.



**Cellule dendritique:** cellule présentant de nombreux prolongements, qui contribue à l'initiation de la réaction inflammatoire aiguë et de la réponse immunitaire adaptative. Localisation : tissu et organes lymphoïdes secondaires.



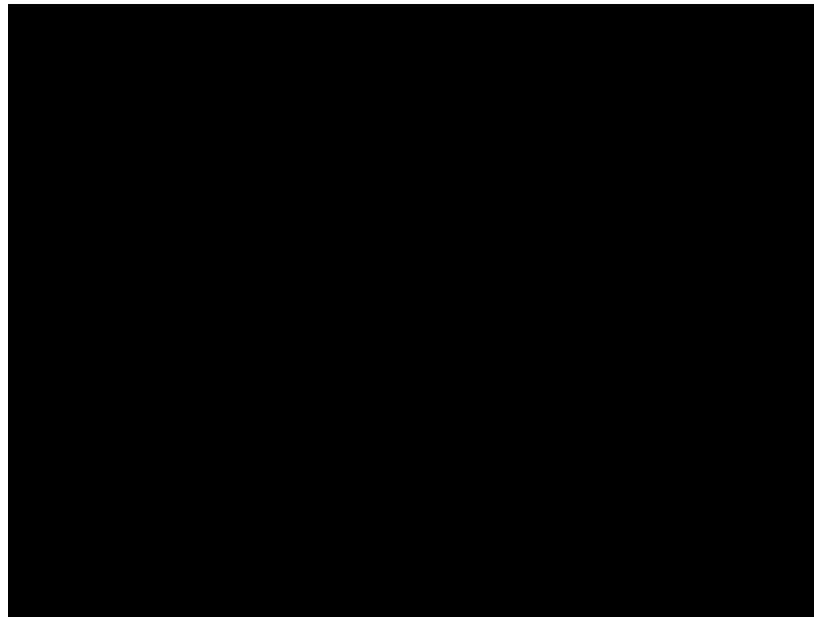
**Lymphocyte:** cellule dont le noyau est de taille importante par rapport au cytoplasme. Les différents types de lymphocytes (T et B) sont des acteurs essentiels de la réponse immunitaire adaptative. Localisation : sang et organes lymphoïdes secondaires.



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

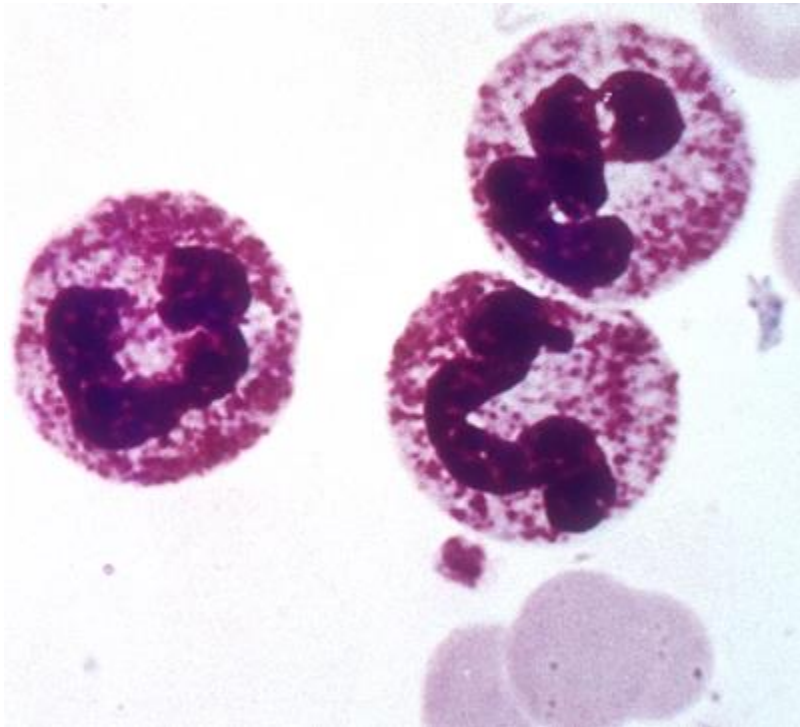
# Les cellules du système immunitaire

# Les étapes cellulaires et moléculaires de la réaction inflammatoire



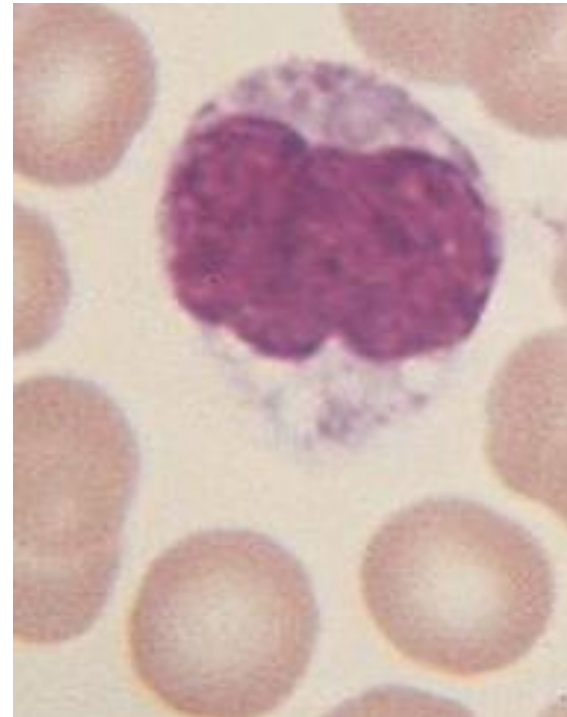
<https://www.youtube.com/watch?v=lZWOH3NEsag>

# Les cellules de l'immunité innée (présentes dans le sang)



Trois polynucléaires  
(=granulocytes) au MO après  
coloration

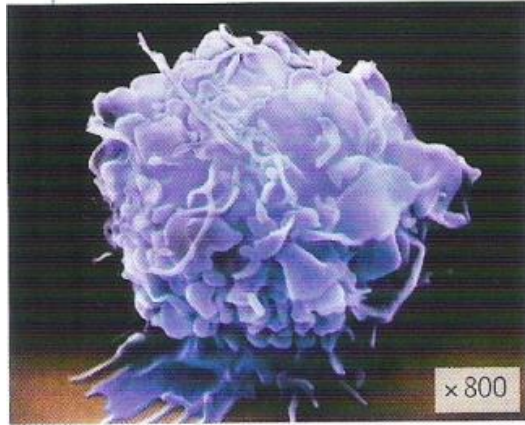
[http://lycees.ac-rouen.fr/cailly/Accueil/enseignement/SVT/Frottis\\_sang\\_el/Phagocytose\\_txt/](http://lycees.ac-rouen.fr/cailly/Accueil/enseignement/SVT/Frottis_sang_el/Phagocytose_txt/)



Un monocyte au MO

<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/monocyte/14601>

# Les 4 principaux types cellulaires de l'immunité innée

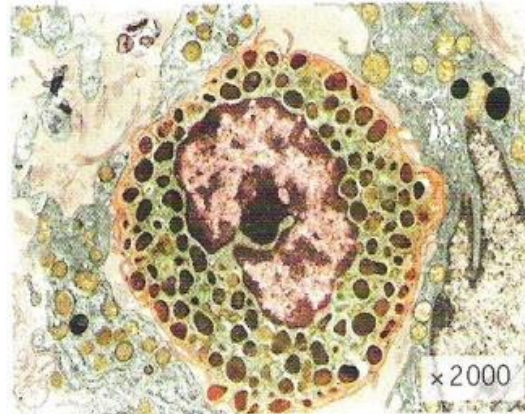
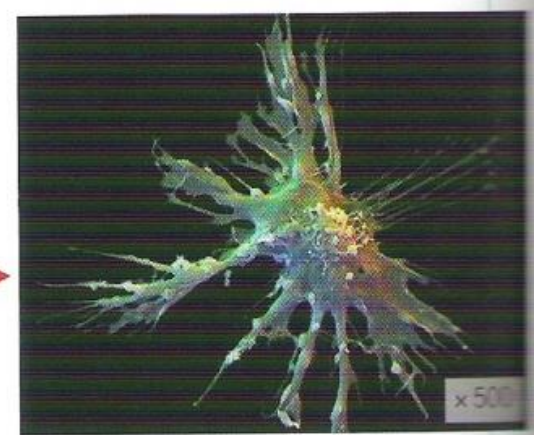


## ◀ Macrophage

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.

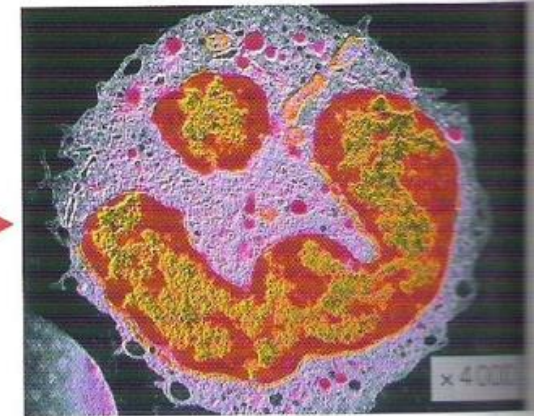


## ◀ Mastocyte

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

## ▶ Granulocyte

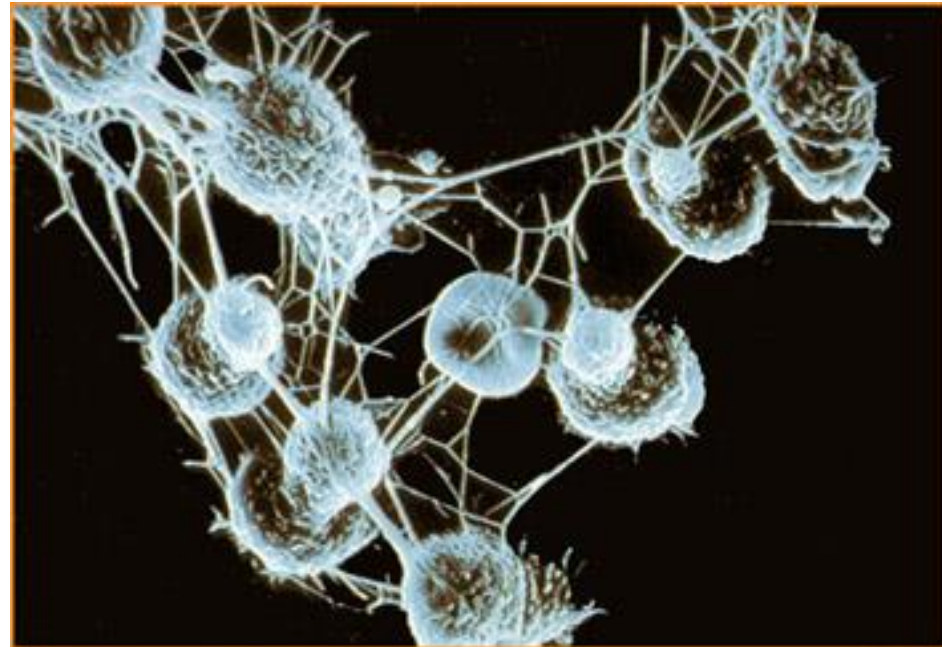
Les granulocytes circulent constamment entre les organes, les tissus lymphoïdes et le sang. Ils présentent un noyau à plusieurs lobes et un cytoplasme très granuleux.



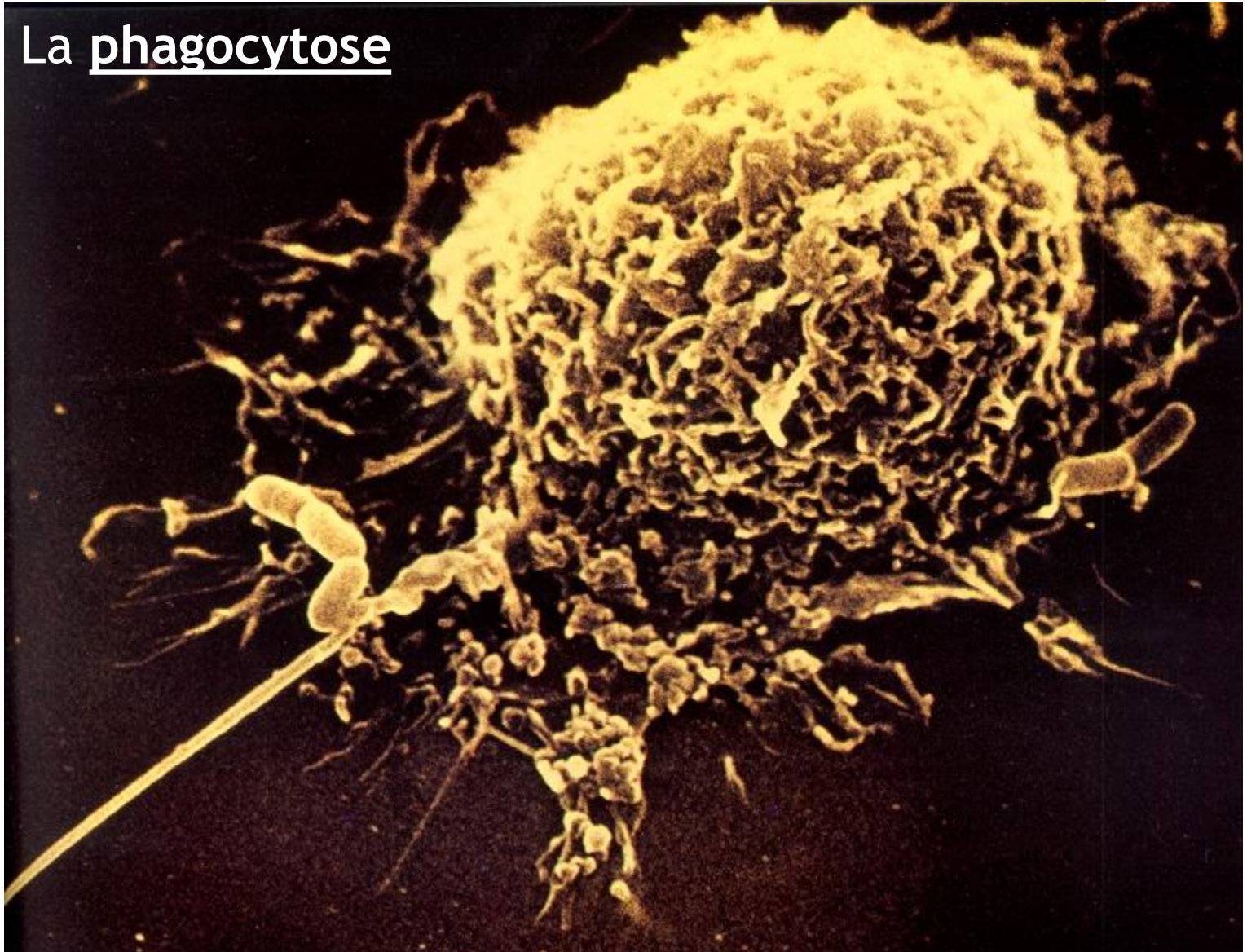
**Doc. 2** Les principaux types de cellules impliquées dans l'immunité innée.

# La phagocytose: mécanisme cellulaire de la réaction inflammatoire aboutissant à la destruction du pathogène

Les cellules dendritiques, acteurs au centre de la réaction immunitaire



## La phagocytose



Macrophage activé sur le lieu de l'infection MEB x 5000

## La phagocytose



E.coli (bactéries) "capturées" par les pseudopodes d'un macrophage.  
MEB x 5000

# La phagocytose



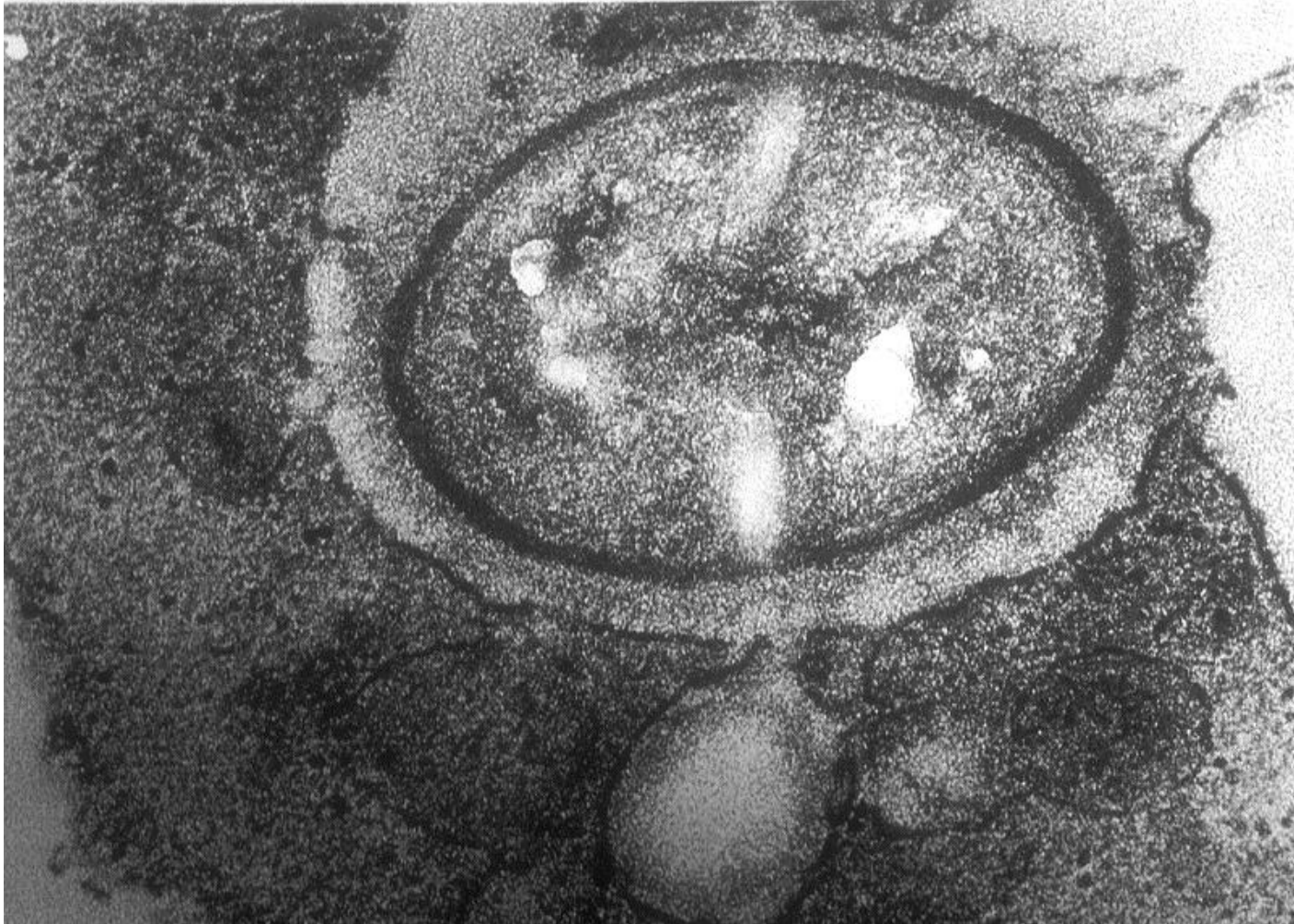
Ingestion des bactéries par le macrophage . MEB x 5000

## La phagocytose



Macrophage ayant phagocyté des bactéries ; noyau non visible, en dehors de la coupe. (MET x 5000)

# La phagocytose



Zoom sur un phagosome

# Le point sur les étapes de la phagocytose

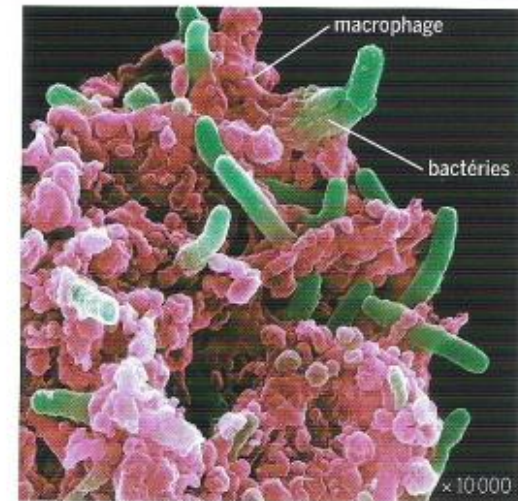
<http://musibiol.net/biologie/animat/phagocytose.htm>

## B L'élimination de l'agresseur par la phagocytose

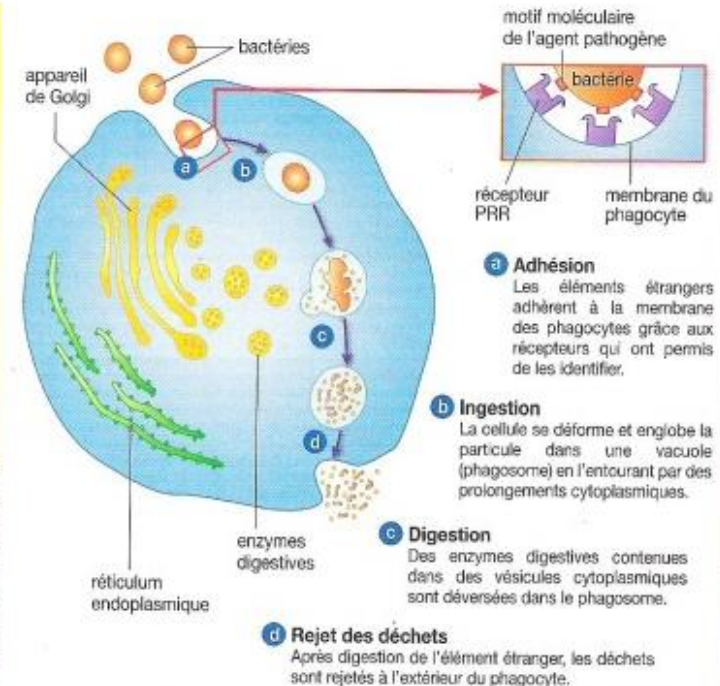
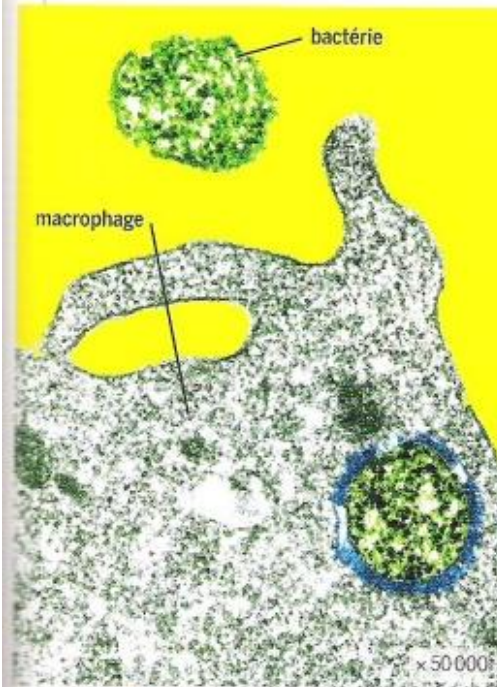
### • Les phagocytes, premier rempart contre l'infection

L'inflammation crée un environnement propice au recrutement de cellules immunitaires, en particulier des granulocytes, des macrophages ainsi que des **cellules dendritiques**, cellules pourvues de longs prolongements cytoplasmiques. Toutes ces cellules sont parfois regroupées sous le nom de phagocytes car elles sont toutes douées de **phagocytose**, c'est-à-dire de la capacité de reconnaître un agent infectieux, de l'englober dans leur cytoplasme puis de le digérer.

La phagocytose est la première défense mise en place pour s'opposer à la multiplication de l'agent infectieux. Lorsque l'infection est importante, les granulocytes impliqués sont très nombreux. Il se crée un mélange de bactéries et de granulocytes morts qui constitue le pus.



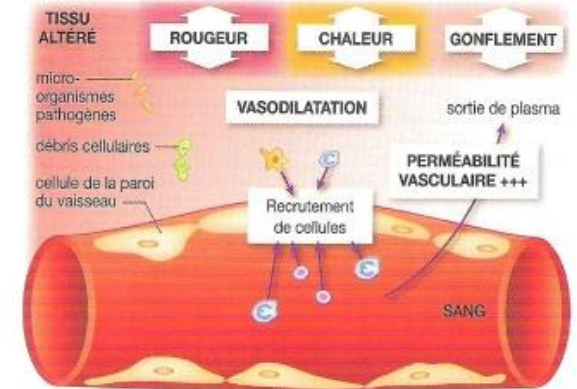
### • Les étapes de la phagocytose



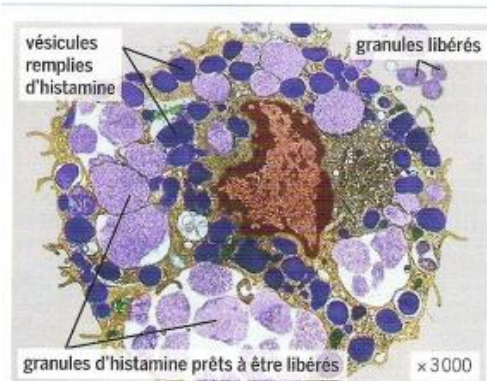
# Les médiateurs chimiques de la réaction immunitaire: échelle moléculaire

## B Des symptômes aux origines multiples

Qu'il s'agisse d'un traumatisme, d'une attaque par une bactérie, un virus ou un champignon, le résultat est une altération des tissus ou des vaisseaux sanguins. Des mécanismes nerveux et la sécrétion locale de nombreuses substances chimiques entraînent une dilatation des vaisseaux (**vasodilatation**) et une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'une sortie de plasma (formation d'un **œdème**). Ce mécanisme permet, au niveau de la zone affectée, un afflux de molécules de l'immunité et un recrutement des cellules immunitaires.



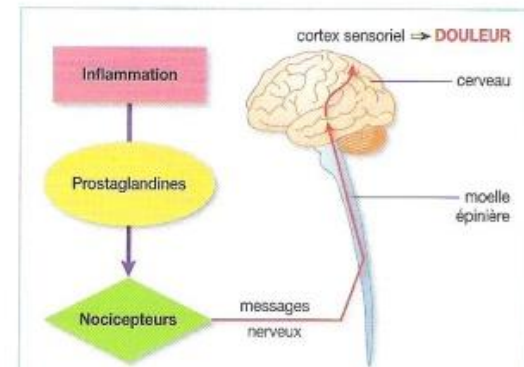
Doc. 2 La réaction inflammatoire débute par un recrutement de cellules.



Les **mastocytes** (voir photographie p. 290) sont des cellules présentes dans les tissus et dont le cytoplasme est riche en granulations contenant des substances chimiques comme l'**histamine**.

Un mastocyte activé libère dans le milieu environnant un grand nombre de granules riches en histamine (photographie ci-dessus). Cette substance a un effet **vasodilatateur**.

Doc. 3 Le rôle des mastocytes.



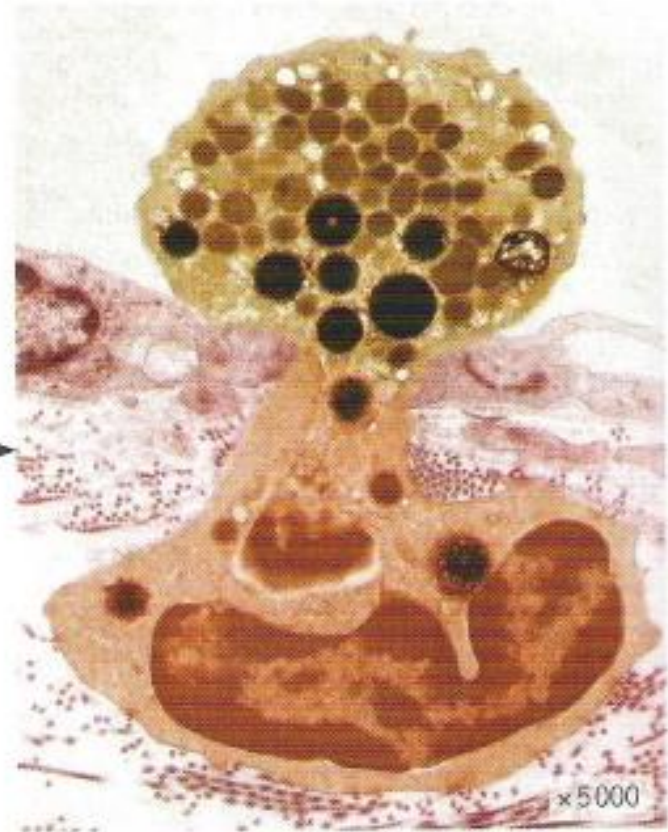
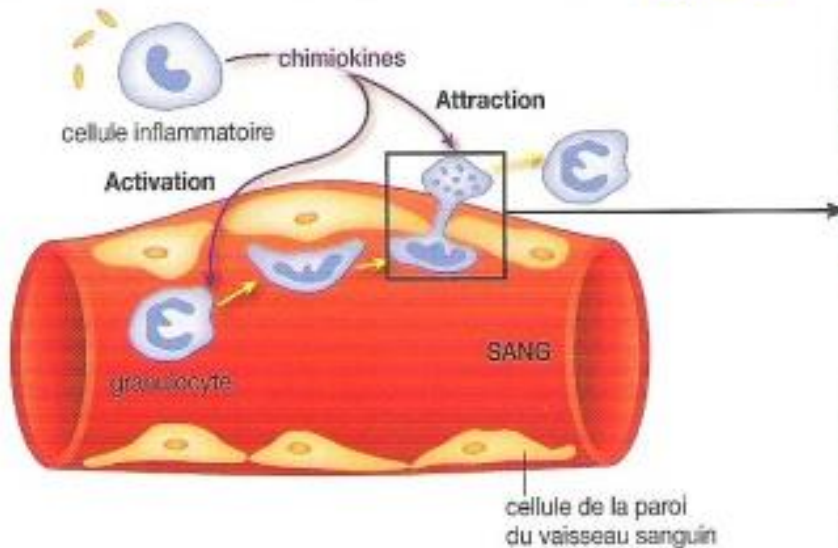
Le message nerveux de la douleur prend naissance au niveau de récepteurs sensoriels spécifiques, les **nocicepteurs**, localisés dans les tissus cutanés, musculaires et articulaires ainsi que dans la paroi des viscères. Une **prostaglandine**, médiateur chimique fabriqué par de nombreux tissus lors de l'inflammation, stimule ces récepteurs. Ce message est ensuite acheminé par la moelle épinière vers le cortex cérébral où la sensation douloureuse est élaborée.

Doc. 4 La douleur, un signal d'alarme lié à l'inflammation.

# Comment les cellules immunitaires rejoignent-elles le lieu d'infection?

## L'importance du chimiotactisme permis par les médiateurs chimiques

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**.



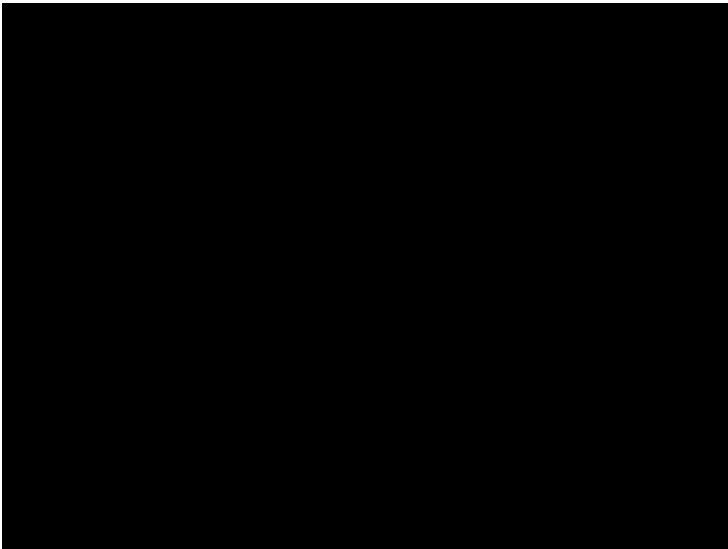
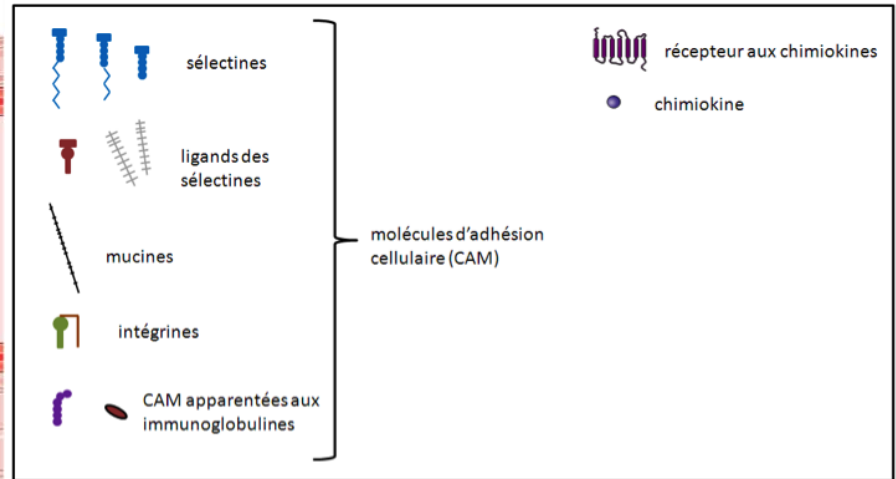
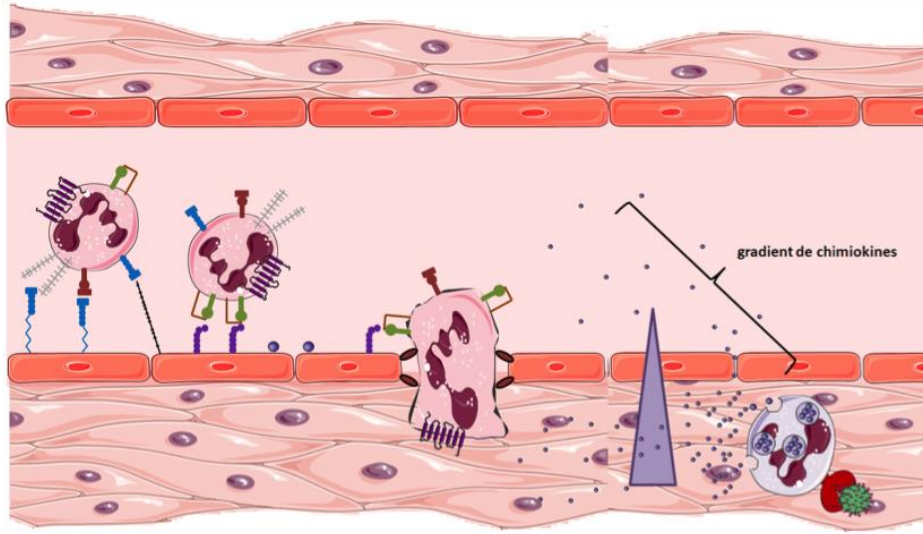
# Le point sur le recrutement des leucocytes circulants

L'augmentation locale du débit sanguin et les effets des médiateurs de l'inflammation sur les cellules des vaisseaux vont permettre la sortie de leucocytes circulants, des vaisseaux sanguins vers les tissus (vidéo "[Recrutement des leucocytes](#)"). La sortie des leucocytes est un processus organisé en plusieurs étapes :

- Etape 1: Tethering (en anglais) ou adhérence faible
- Etape 2: Rolling (roulement)
- Etape 3: Margination (adhérence ferme)
- Etape 4 : Diapédèse ou extravasation

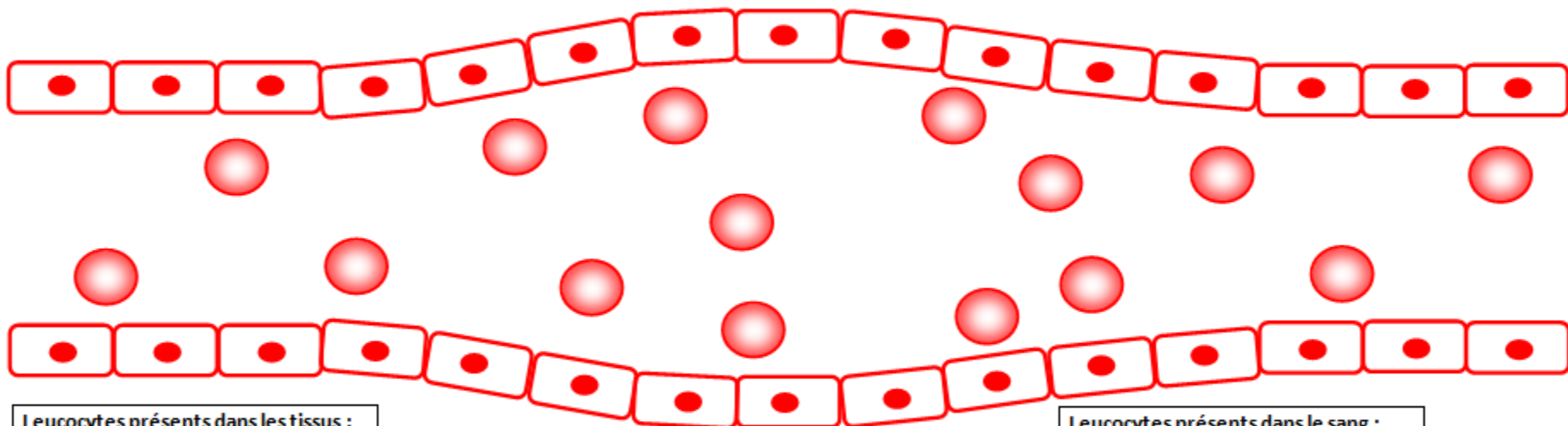
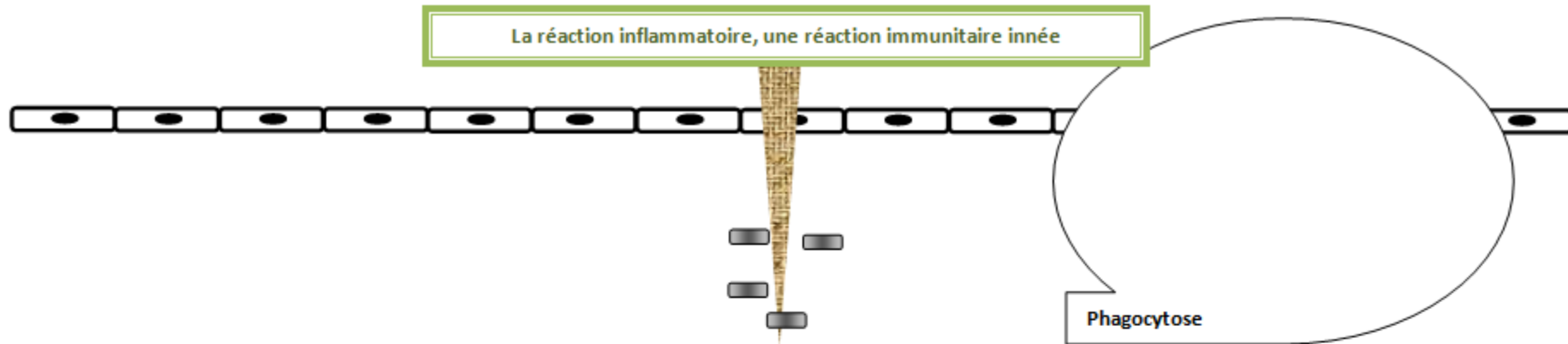
Chacune de ces étapes dépend des interactions entre différents couples ligand-récepteur. Le rolling par exemple est permis par l'adhérence faible entre les leucocytes et les cellules des vaisseaux et ce grâce à des molécules d'adhésion cellulaire ou CAM pour Cell Adhesion Molécule et des intégrines (LFA-1). La reconnaissance de signaux de danger via les PRR (Pattern recognition receptor) provoque une augmentation de l'expression de ces CAM. L'adhérence des leucocytes augmente d'autant plus que la vitesse du sang a diminué (vasodilatation). Le leucocyte finit par se fixer pendant au moins trente secondes, ce qui va permettre la diapédèse proprement dite.

# Recrutement des leucocytes circulants



[http://www.youtube.com/watch?v=lZWOh3NEsag&feature=player\\_detailpage](http://www.youtube.com/watch?v=lZWOh3NEsag&feature=player_detailpage)

La réaction inflammatoire, une réaction immunitaire innée



Leucocytes présents dans les tissus :



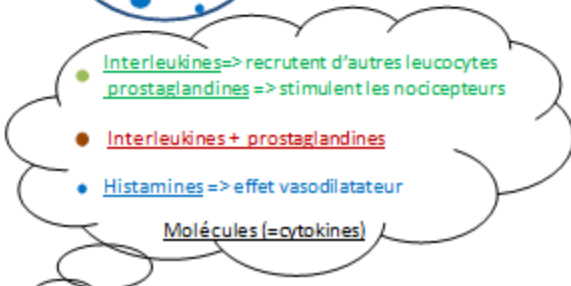
**Cellule dendritique** produisant des cytokines (interleukines et prostaglandines) et réalisant la phagocytose



**Macrophage** produisant des cytokines (interleukines et prostaglandines) et réalisant la phagocytose



**Mastocyte** résidant près des vaisseaux sanguins et sécrétant des histamines



Leucocytes présents dans le sang :

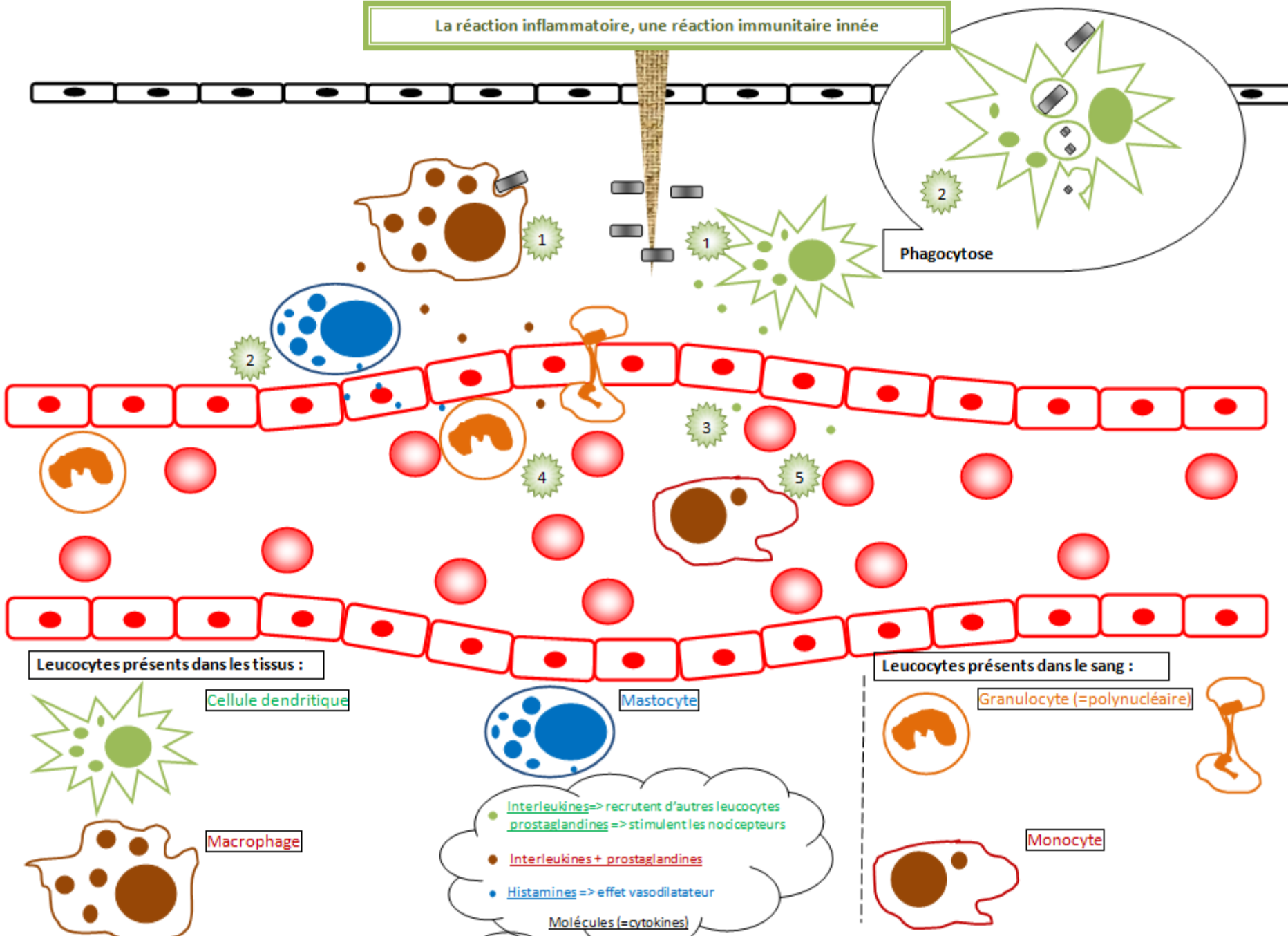


**Granulocyte (=polynucléaire)** réalisant la phagocytose, et capable de rejoindre les tissus infectés par diapédèse



**Monocyte** circulant dans le sang, réalisant la phagocytose, devient macrophage lorsqu'il passe dans les tissus

La réaction inflammatoire, une réaction immunitaire innée



Phagocytose

Leucocytes présents dans les tissus :

Leucocytes présents dans le sang :

Cellule dendritique

Mastocyte

Granulocyte (=polynucléaire)

Macrophage

Monocyte

- Interleukines => recrutent d'autres leucocytes
  - prostaglandines => stimulent les nocicepteurs
  - Interleukines + prostaglandines
  - Histamines => effet vasodilatateur
- Molécules (=cytokines)

# Bilan: les cellules de l'immunité innée

| Nom de la cellule   | localisation  | Particularité structurale                       | Relation structure-fonction   | Rôle dans la réaction inflammatoire   |
|---------------------|---|---|---|---|
| cellule dendritique | dans tous les tissus  | nombreux pseudopodes                            | Permettent l'adhésion aux éléments étrangers  | phagocytose, cellule présentatrice de l'antigène, Recrutement des cellules immunitaires via des cytokines (interleukines) |
| mastocyte           | près des vaisseaux sanguins                                 | cytoplasme riche en granulations                | Granulations contenant de l'histamine, à effet vasodilatateur   | vasodilatation via histamines<br>Recrutement des cellules immunitaires  |
| macrophage          | dans les tissus (monocyte dans le sang)                     | Cellule très volumineuse , nombreux pseudopodes | Permettent l'adhésion aux éléments étrangers  | phagocytose, cellule présentatrice de l'antigène, recrutement des leucocytes via cytokines                                |
| granulocyte         | le sang (sortie du sang par diapédèse) puis dans les tissus | noyau plurilobé<br>Cytoplasme très granuleux    | Les granules participent à la digestion des éléments phagocytés et capables de libérer de l'histamine | phagocytose   |

| Individu X après l'infection                                 |                           |                       |
|--|---------------------------|-----------------------|
| HEMOGRAMME   | Valeurs                   | Valeurs de références |
| Hématies   | 5 500 000/mm <sup>3</sup> | 4 500 000 à 6 300 000 |
| Hémoglobine  | 15,3g/100ml               | 13,0 à 17,0           |
| V.G.M.= volume globulaire moyen                              | 84 µm <sup>3</sup>        | 83 à 95               |
| T.C.M.H.= teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine        | 27,8 pg                   | 27,0 à 32,0           |
| C.C.M.H.= concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine | 33,3%                     | 32,0 à 36,0           |

|                             | Valeurs              | Valeurs de références |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------|
| LEUCOCYTES                  | 7800/mm <sup>3</sup> | 4 000 à 10 000        |
| Polynucléaires neutrophiles | 4524/mm <sup>3</sup> | 1800 à 7500           |
| Polynucléaires éosinophiles | 156/mm <sup>3</sup>  | inf à 800             |
| Polynucléaires basophiles   | 0/mm <sup>3</sup>    | inf.à 200             |
| Lymphocytes                 | 2730/mm <sup>3</sup> | 1000 à 4000           |
| Monocytes                   | 390/mm <sup>3</sup>  | 20 à 1000             |

|            | Valeurs                 | Valeurs de références |
|------------|-------------------------|-----------------------|
| PLAQUETTES | 256 000/mm <sup>3</sup> | 150 000 à 450 000     |

| VITESSE DE SEDIMENTATION | Valeurs |
|--------------------------|---------|
| 1ère heure               | 5 mm    |
| 2ème heure               | 12 mm   |

SERODIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE.

Date de prélèvement: 16/11/1999

| Individu X pendant l'infection                               |                           |                       |
|--|---------------------------|-----------------------|
| HEMOGRAMME   | Valeurs                   | Valeurs de références |
| Hématies   | 4 800 000/mm <sup>3</sup> | 4 500 000 à 6 300 000 |
| Hémoglobine  | 13,0g/100ml               | 13,0 à 17,0           |
| V.G.M.= volume globulaire moyen                              | 83 µm <sup>3</sup>        | 83 à 95               |
| T.C.M.H.= teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine        | 27,1 pg                   | 27,0 à 32,0           |
| C.C.M.H.= concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine | 32,5 %                    | 32,0 à 36,0           |

|                             | Valeurs               | Valeurs de références |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| LEUCOCYTES                  | 15600/mm <sup>3</sup> | 4 000 à 10 000        |
| Polynucléaires neutrophiles | 13728/mm <sup>3</sup> | 1800 à 7500           |
| Polynucléaires éosinophiles | 312/mm <sup>3</sup>   | inf à 800             |
| Polynucléaires basophiles   | 0/mm <sup>3</sup>     | inf.à 200             |
| Lymphocytes                 | 1092/mm <sup>3</sup>  | 1000 à 4000           |
| Monocytes                   | 468/mm <sup>3</sup>   | 20 à 1000             |

|            | Valeurs                 | Valeurs de références |
|------------|-------------------------|-----------------------|
| PLAQUETTES | 154 000/mm <sup>3</sup> | 150 000 à 450 000     |

| VITESSE DE SEDIMENTATION | Valeurs |
|--------------------------|---------|
| 1ère heure               | 7mm     |
| 2ème heure               | 15 mm   |

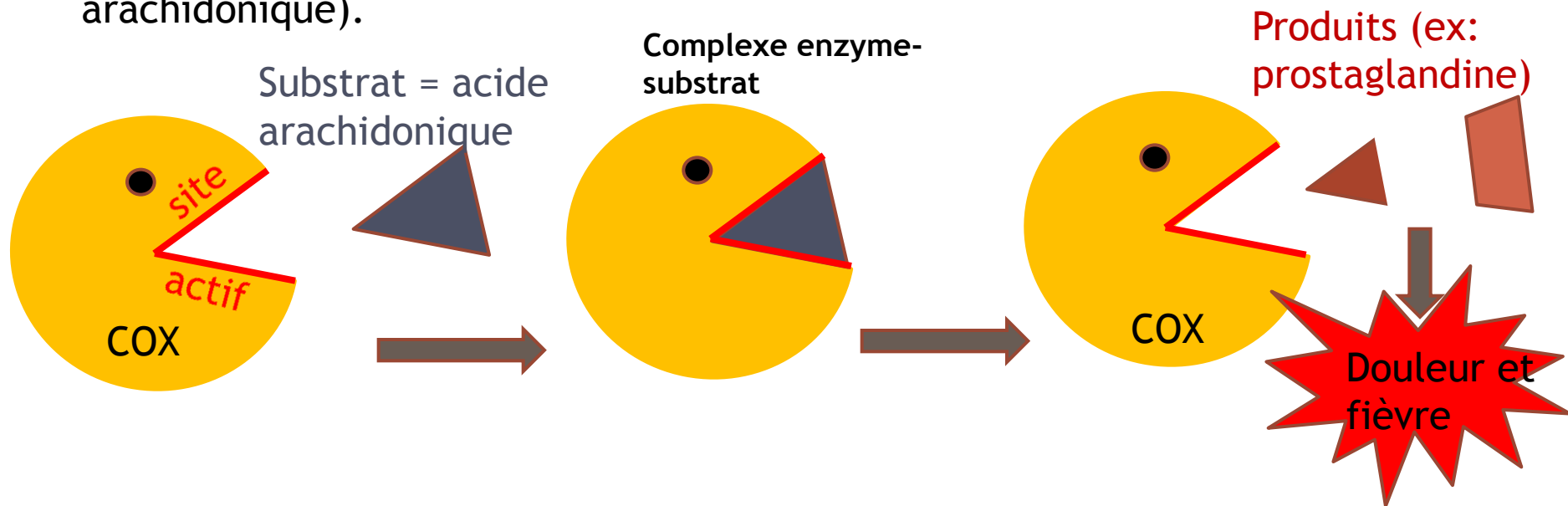
SERODIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE.

Date de prélèvements 24/10/1999

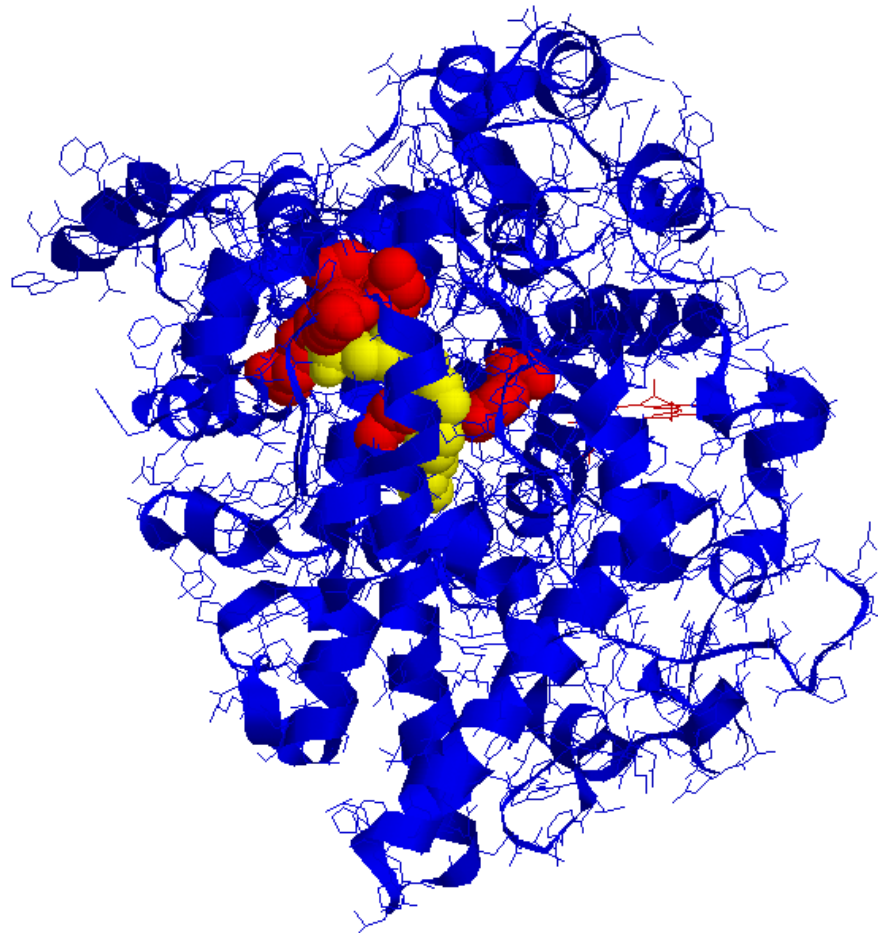
# Activité 2: le rôle anti-inflammatoire de l'acide acétylsalicylique

Pour catalyser la réaction métabolique, l'enzyme (COX) doit rentrer en contact avec la molécule de substrat (acide arachidonique) qui lui est spécifique pour former un complexe enzyme-substrat. Cette liaison avec la molécule de substrat conduit à la libération des produits de la réaction (prostaglandines).

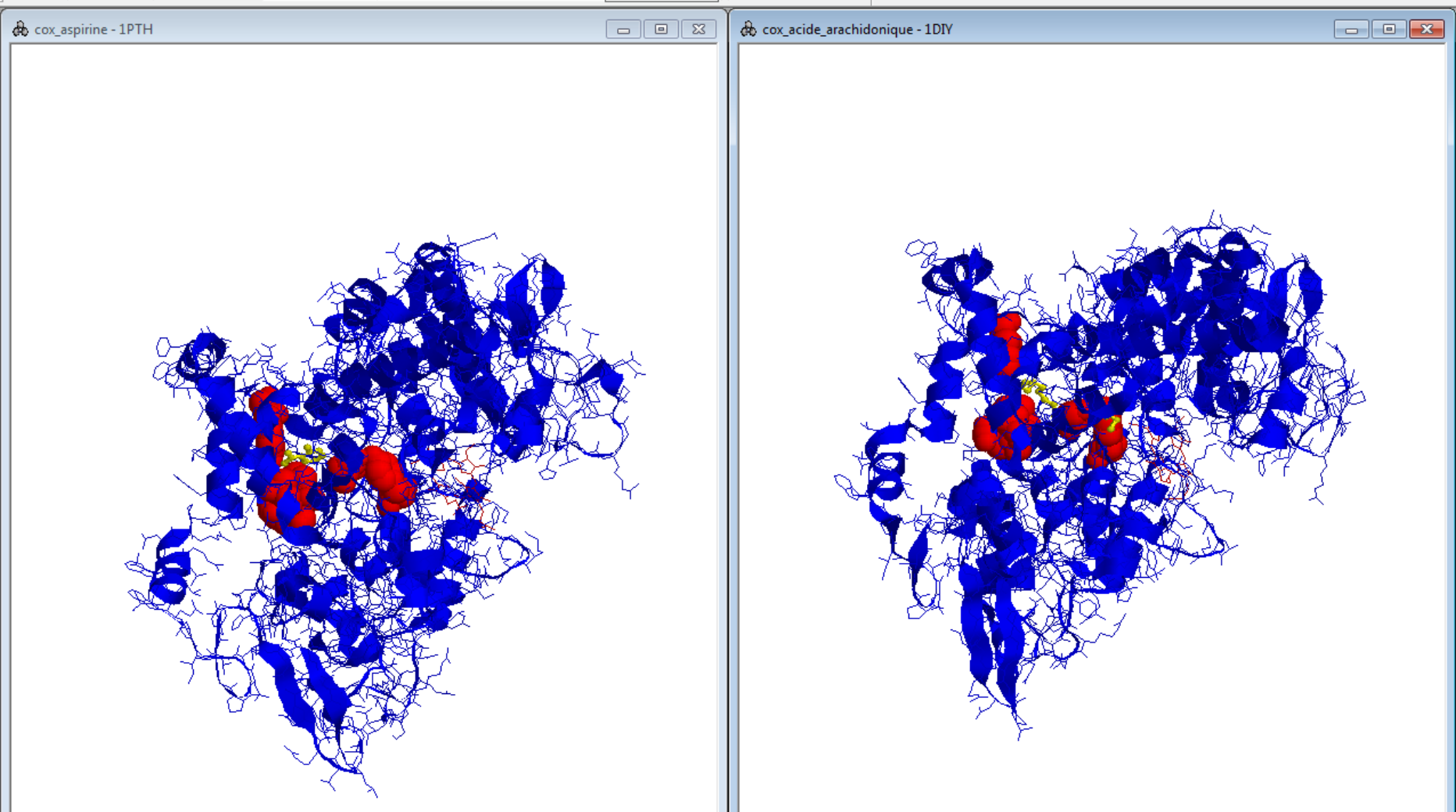
Ce contact s'établit au niveau du site actif : zone particulière de l'enzyme, complémentaire de forme de la molécule de substrat (acide arachidonique).



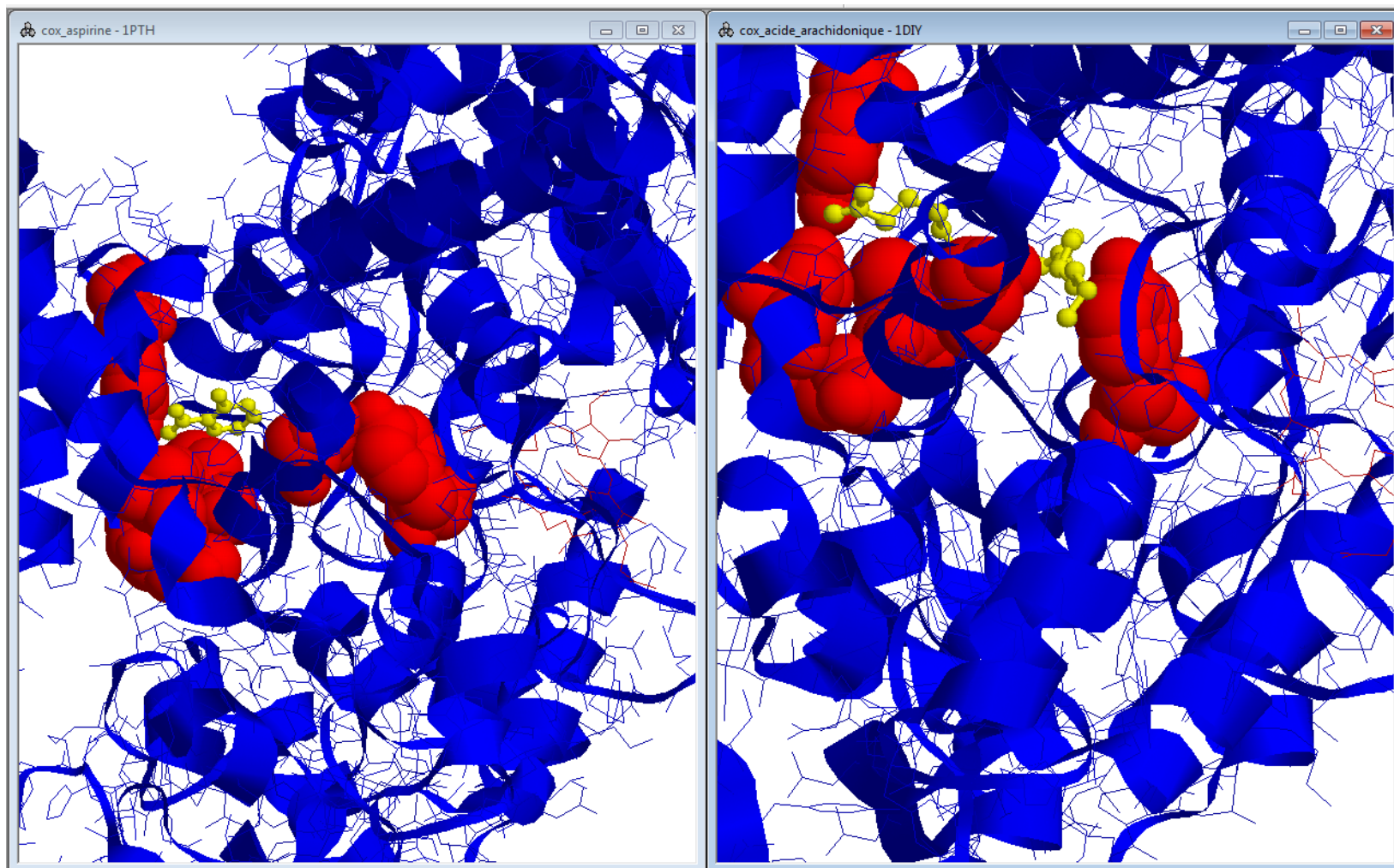
Observation de la structure tertiaire de COX et de la liaison spécifique du **substrat acide arachidonique** au **site actif** de l'enzyme



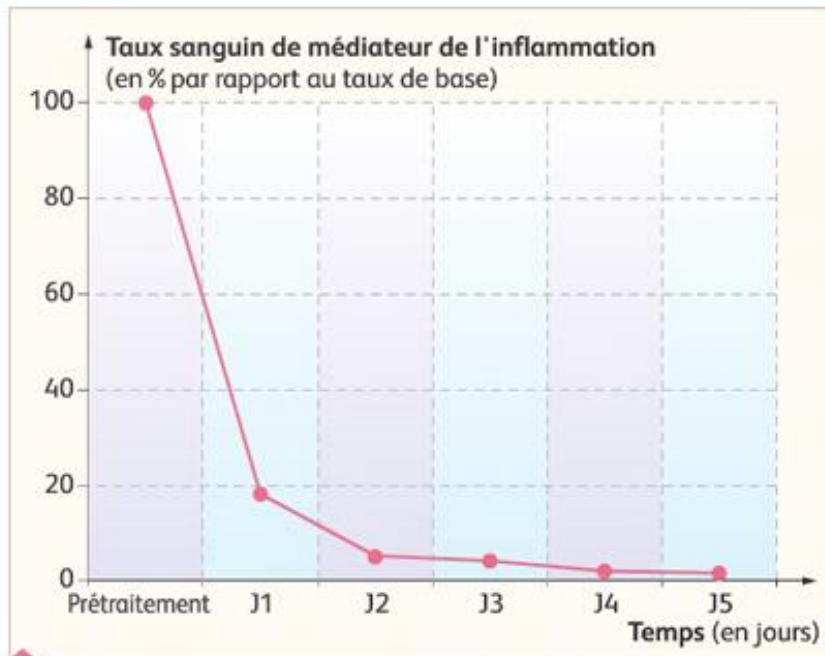
Mode de fonctionnement d'un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'**aspirine** ou **acide acétylsalicylique** = entre en compétition avec l'**acide arachidonique** pour la fixation au **site actif** de l'enzyme **COX**



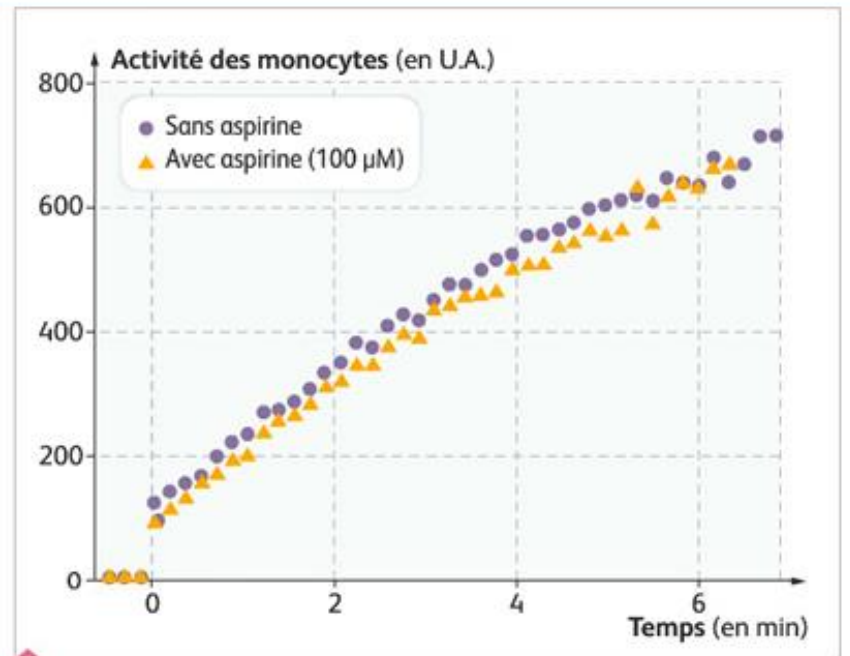
Mode de fonctionnement d'un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'**aspirine** ou **acide acétylsalicylique** = entre en compétition avec l'**acide arachidonique** pour la fixation au **site actif** de l'enzyme COX



# Effet de l'aspirine







**a** Effet de l'administration d'aspirine sur la concentration sanguine d'un médiateur de l'inflammation.



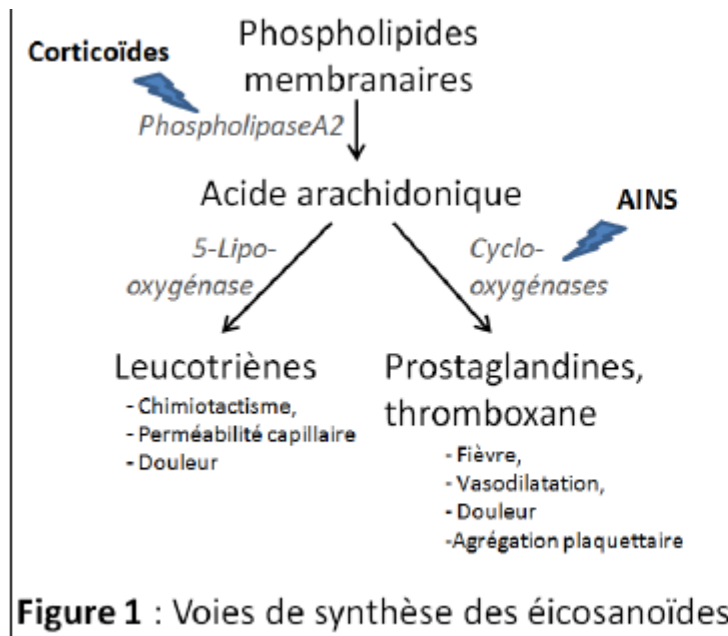
**b** Effet de l'aspirine sur l'activité de monocytes en présence de bactéries.

# les conditions de synthèse de la cyclo-oxygénase (COX ) dans les monocytes ou granulocytes

- Des chercheurs travaillant sur la réaction inflammatoire se sont intéressés à l'enzyme cyclooxygénase (=COX). EXPERIENCE :On fait incuber un nombre défini de monocytes et de granulocytes en présence d'une concentration de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de LPS (molécule de la paroi de nombreuses bactéries) pendant différents temps :0, 1, 2,5 et 4,5 heures. On traite ensuite la culture de manière à récupérer le cytoplasme des cellules, et on effectue une électrophorèse destinée à séparer les molécules de COX des autres protéines cytoplasmiques. La coloration des protéines COX donne les résultats suivants :
- *Séparation des enzymes COX du cytoplasme de granulocytes et de monocytes après action du LPS à 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pendant différentes durées*

|  | Temps en heures   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
|  | 0   | 1   | 2,5   | 4,5   |
| COX isolée : sa quantité est proportionnelle à la dimension et à l'intensité des taches colorées . |  |  |  |  |

# Le mode d'action des anti-inflammatoires



- les lipo-oxygénases qui induisent la formation des leucotriènes.
- les cyclo-oxygénases (Cox 1 et 2) qui génèrent la formation des prostaglandines et des thromboxanes. Une de ces cyclo-oxygénases, la Cox2, est dite inducible et n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire.