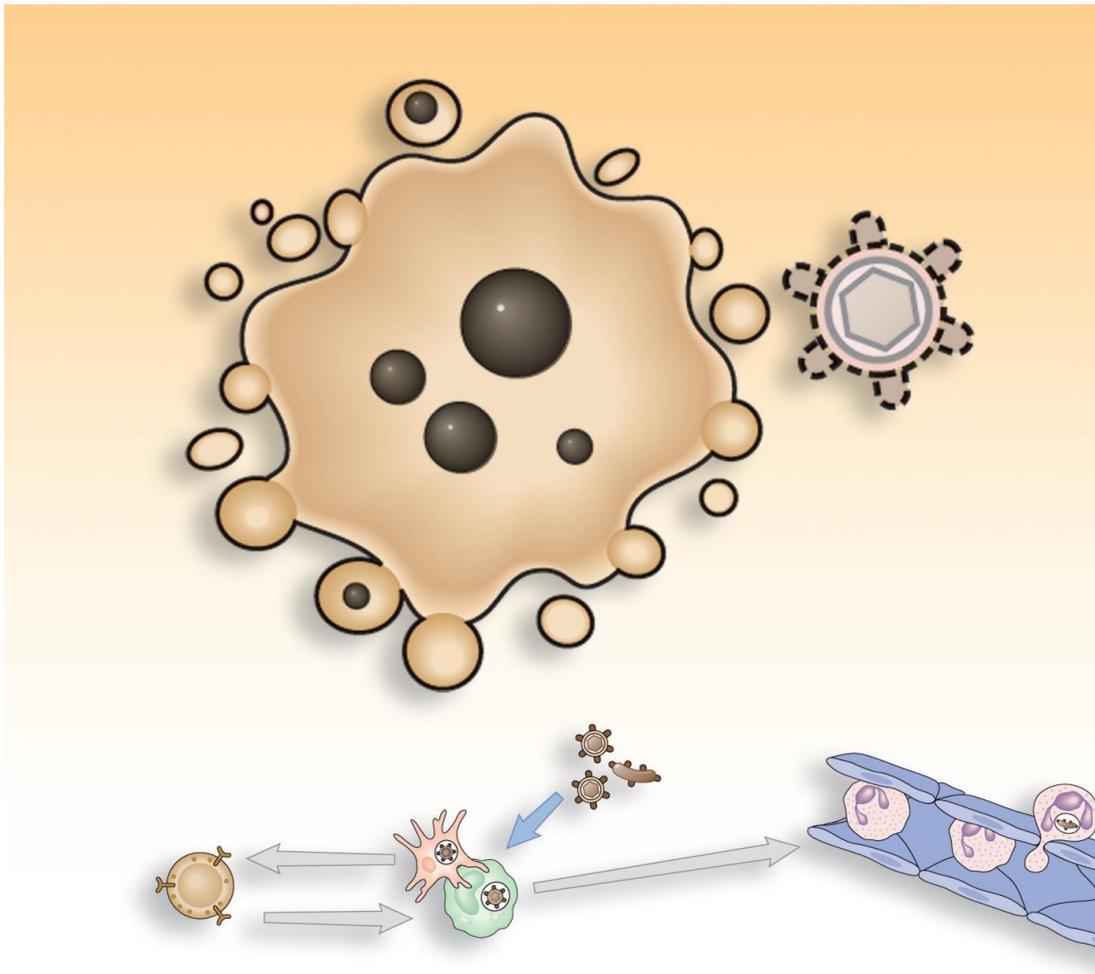


2021/2022

Module : Immunologie générale

Chapitre 3 : La réaction inflammatoire



Plan du chapitre

- I- Introduction
- II- Définition
 - II-1 Facteurs déclenchant de l'inflammation
 - II-2 Reconnaissance des signaux de danger
- III- Déroulement de la réaction inflammatoire
 - III-1 Phase vasculaire
 - III-2 Phase cellulaire
 - III-3 Phase de résolution
- IV- Médiateurs de l'inflammation
- V- Le lien de la réponse innée avec l'immunité adaptative

I- Introduction

Les épithéliums continus de la peau et des tractus digestif, respiratoire et urogénital constituent des barrières physiques et chimiques (pH, enzymes, protéines antimicrobiennes) contre les infections. Quand ces barrières sont compromises, les tissus lésés et/ou les micro-organismes vont activer la **réponse inflammatoire** *via* des **signaux de danger**. Les signaux de danger (microorganismes, produits de dégradation tissulaire, cytokines pro-inflammatoires...) vont activer les **cellules résidentes des tissus**, notamment les mastocytes et les macrophages. Ceux-ci vont sécréter des substances (histamine, TNF α ...) qui vont activer les cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence), **augmenter la perméabilité vasculaire** et provoquer une **vasodilatation**. Ce processus permet de faciliter le recrutement des cellules immunitaires circulantes depuis le sang vers les tissus (**diapédèse**). Cliniquement, cette activation va se traduire par les 4 signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction (œdème).

II- Définition

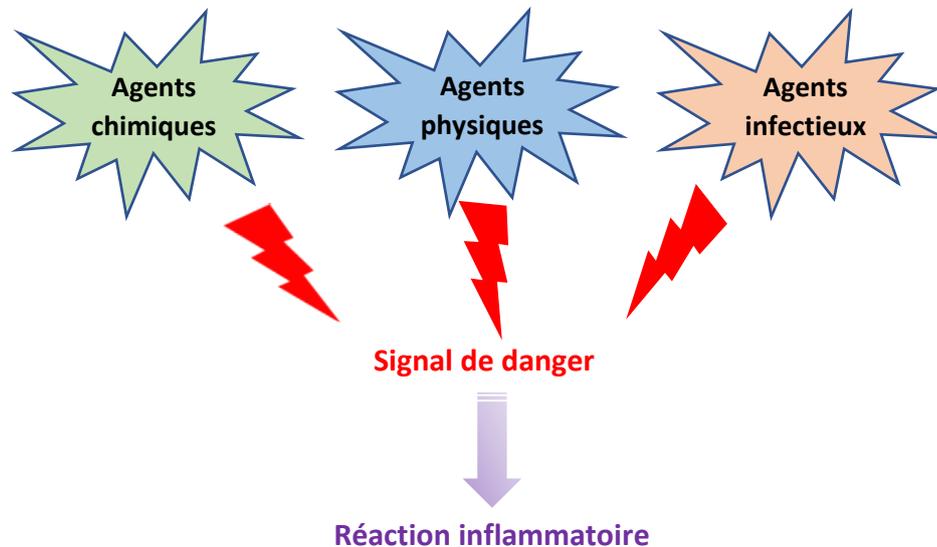
La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre, le plus rapidement possible, la réparation des tissus. Cette réponse, dénommée **inflammation aiguë**, est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui peut ainsi retrouver son intégrité physiologique. L'aspect négatif de la réponse inflammatoire intervient quand cette dernière se pérennise et devient **chronique**. Dans ce cas, la réaction inflammatoire devient défavorable et doit être contrôlée par des traitements médicamenteux. La réaction inflammatoire est un élément primordial de **l'immunité non spécifique**. Il existe deux grands types d'inflammation :

- **Inflammation aiguë** : Réponse immédiate. Elle est de courte durée et de l'ordre de quelques jours à quelques semaines maximum. Elle est caractérisée par un important infiltrat de cellules inflammatoires au niveau du site lésionnel. Sa résolution est dans la majorité des cas spontanée et ne laisse que très peu de séquelles tissulaires.
- **Inflammation chronique** : il s'agit d'une inflammation qui persiste, évolue, et parfois s'aggrave, pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

II-1 Facteurs déclenchant de l'inflammation

Les facteurs qui déclenchent les phénomènes inflammatoires peuvent être très divers :

- ✓ Les contaminations par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites),
- ✓ Les lésions dues aux agents physiques (traumatisme, chaleur, froid, irradiation) et chimiques (toxines, venins),
- ✓ La présence de corps étrangers, exogènes ou endogènes,
- ✓ Les dérèglements immunitaires (allergies, maladies auto-immunes).



On doit souligner que :

- Les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation. Une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection ;
- Un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte, en particulier selon l'état des défenses immunitaires ;
- Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.

II-2 Reconnaissance des signaux de danger

Arrivés au contact de l'agent pathogène, les cellules résidentes des tissus (mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques) reconnaissent leur cible grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs, les **PRRs**, qui se lient à des motifs moléculaires conservés au cours de l'évolution des micro-organismes, les **PAMPs**. Les PRRs peuvent aussi reconnaître des molécules libérées par les cellules endommagées en dehors de toute infection, les **DAMPs**. Il existe plusieurs familles de PRRs : certains sont membranaires (membranes plasmique et endosomale) comme les **TLRs** (*Toll-like Receptors*), d'autres cytoplasmiques comme les **NLRs** (*NOD-Like Receptors*).

Les PRRs reconnaissent des motifs différents selon leur type. Par exemple, TLR4 reconnaît les LipoPolySaccharides (LPS) des bactéries Gram négatives, TLR2 reconnaît les peptidoglycans des bactéries Gram positives et TLR7 reconnaît les ARN viraux. Leur engagement active de multiples mécanismes aboutissant à **l'amplification de la réponse inflammatoire**.

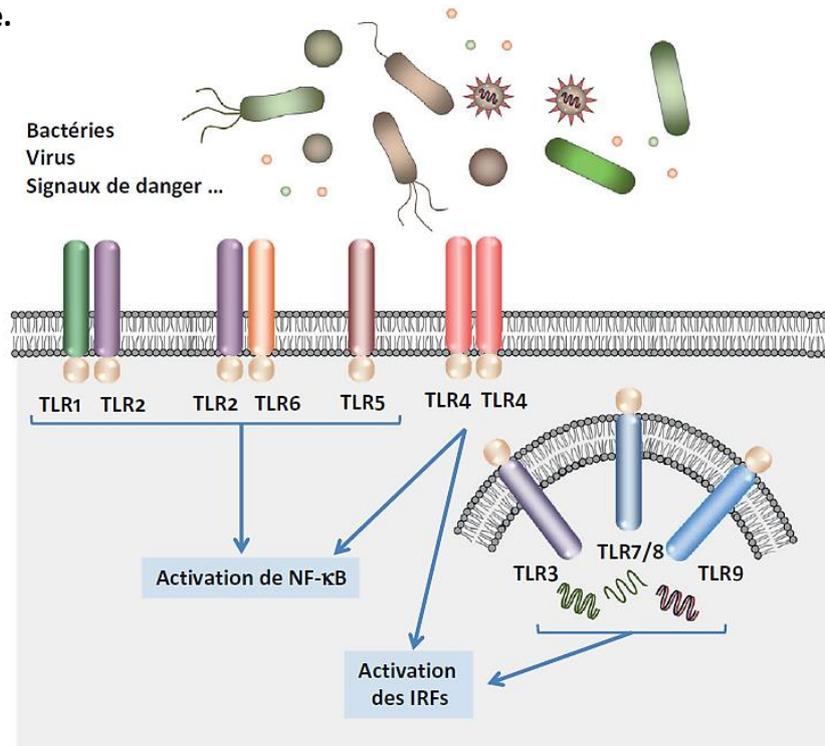


Figure 2 : Principaux Toll-Like receptors (TLR) chez l'homme, membranaires ou intracellulaires.

III- Déroulement de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire aiguë est caractérisée par 4 phénomènes typiques, qui sont le gonflement (œdème), la douleur, la chaleur et l'érythème (rougeur). Cette réaction peut s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression. Elle peut être divisée en trois grandes phases :

- ↳ **Une phase vasculaire** immédiate, de l'ordre de la minute, caractérisée par des modifications de la micro-circulation locale ;
- ↳ **Une phase cellulaire** consécutive à la mobilisation de nombreuses cellules. Cette mobilisation cellulaire va permettre l'élimination des micro-organismes pathogènes et des tissus lésés ;
- ↳ **Une phase de résolution et de cicatrisation** qui, en quelques jours, verra la restauration des tissus.

1. La phase vasculaire

La libération des médiateurs vasoactifs tels que l'histamine ou la sérotonine par les mastocytes et les basophiles présents, induit une **vasodilatation** des vaisseaux sanguins avec une augmentation du flux sanguin local, une **modification de la perméabilité vasculaire** et une **augmentation des fenêtres intercellulaires** qui permettent l'**extravasation** des protéines plasmatiques et des cellules vers les tissus. L'augmentation du débit micro-circulatoire explique partiellement l'apparition de **chaleur** et de **rougeur**. L'exsudation plasmatique va induire un **œdème** par distension des tissus et provoquer une hyperpression sur les terminaisons nerveuses locales. Ainsi s'expliquent les sensations de **douleur** et favorise également le passage de molécules effectrices comme les immunoglobulines et les protéines du complément sur le lieu de l'infection. Enfin, l'**expression des molécules d'adhérence** à la surface des cellules endothéliales permet l'interaction entre l'endothélium et les phagocytes du sang circulant, favorisant leur migration entre les cellules endothéliales vers le foyer Inflammatoire.

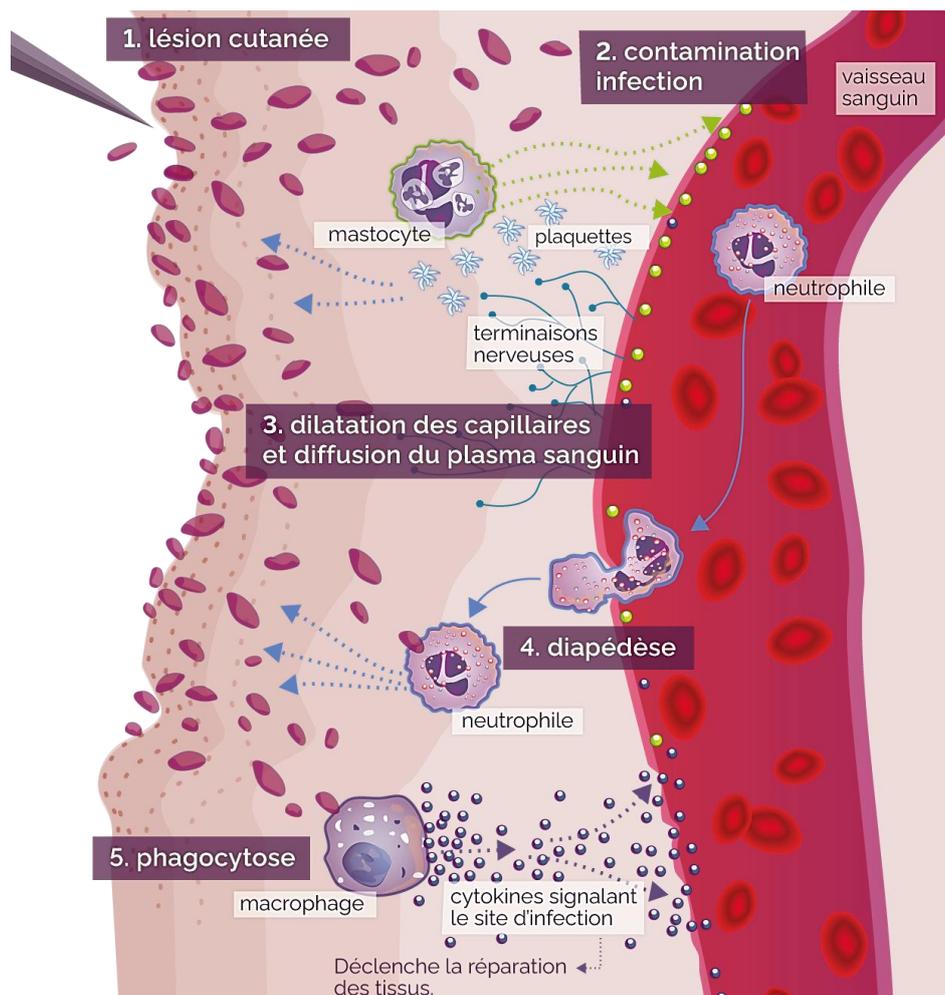


Figure 3 : Les différentes étapes de la réaction inflammatoire aiguë

2. La phase cellulaire

L'étape initiale de la phase cellulaire consiste en une margination des cellules de la circulation sanguine vers le site de l'agression dans les 30 à 60 minutes qui suivent cette agression. Les neutrophiles marginés visibles le long des cellules endothéliales de la zone agressée, vont traverser la paroi (**diapédèse**) grâce à l'effet chimiotactique de molécules appelées chimiokines et vont tenter de nettoyer la zone lésée (Figure 4).

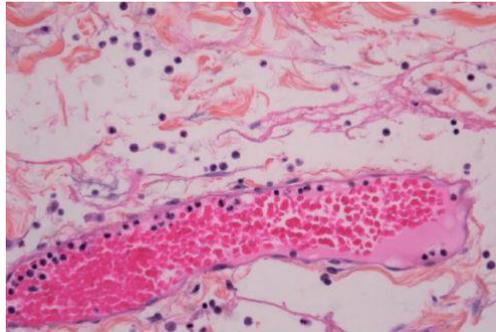


Figure 4 : Diapédèse leucocytaire : passage de leucocytes au travers de la paroi d'un capillaire dilaté

Diapédèse leucocytaire : passage de leucocytes au travers de la paroi d'un capillaire dilaté. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

1. **Margination** des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;
2. **Adhérence** des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium ;
3. **Passage trans-endothélial** des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes (Figure 5)

Les leucocytes subissent une **roulade**, puis sont activés et **adhèrent** à l'endothélium, enfin **traversent** cet endothélium et se dirigent vers le site de la réaction inflammatoire selon un gradient chimio-attractant. Plusieurs molécules jouent un rôle important au cours de ce processus multi-étapes : les **sélectines** pour la roulade, les **chémokines** pour l'activation des leucocytes et des intégrines (passage vers un état de forte affinité), les **intégrines** pour l'adhérence stable à l'endothélium, et le **CD31** (PECAM-1) pour la migration à travers la paroi vasculaire.

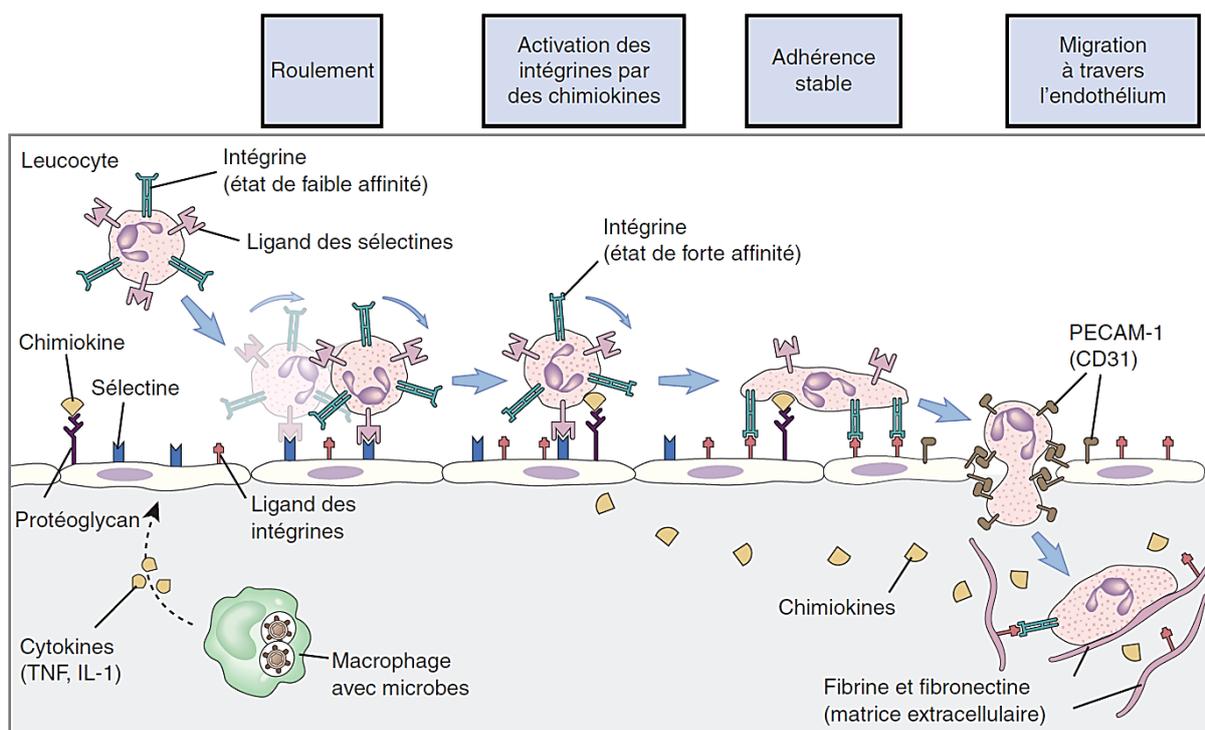


Figure 5 : Séquence des événements au cours de la migration des leucocytes sanguins dans les foyers infectieux.

Au niveau des tissus infectés, les polynucléaires neutrophiles peuvent éliminer de nombreux pathogènes par **phagocytose** et la **libération de différentes enzymes hydrolytiques** (protéase, élastase et de collagénase...etc). Cette phagocytose peut être directe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de structures présentes à la surface de la bactérie, ou indirecte après opsonisation par des anticorps et des protéines du complément. Ensuite, les macrophages vont nettoyer le foyer inflammatoire et éliminer les débris cellulaires et tissulaires.

3. La phase de résolution

En conditions physiologiques, l'élimination de l'agent pathogène est suivie d'une phase de résolution de la réponse inflammatoire. Pendant cette phase, différents mécanismes cellulaires et moléculaires sont mis en jeu permettant de contre-réguler le processus inflammatoire et de restaurer l'homéostasie et l'intégrité fonctionnelle du tissu. La résolution de l'inflammation est un processus finement régulé, elle est médiée par la décroissance de médiateurs pro-inflammatoires et la production précoce de médiateurs anti-inflammatoires. Ces médiateurs anti-inflammatoires participent dans l'arrêt du recrutement des leucocytes, l'inhibition de la production de médiateurs pro-inflammatoires et l'ingestion de cellules apoptotiques par les macrophages.

Durant cette phase de de résolution et de réparation tissulaire, les fibroblastes produisent également les protéines matricielles des tissus intercellulaires comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus (Figure 6).

Contrairement, la persistance des cellules inflammatoires activées ainsi que la production contenue de cytokines, de chimiokines et d'autres médiateurs pro inflammatoires dans le microenvironnement conduisent à **l'inflammation chronique**. Cette dernière est associée avec le développement de plusieurs pathologies inflammatoires.

IV- Les médiateurs de l'inflammation

Les inducteurs de l'inflammation stimulent la production de médiateurs issus du **plasma** ou **sécrétés par les cellules** présentes sur le site inflammatoire (macrophage résidents, mastocytes, basophiles, plaquettes). Ces médiateurs sont classés en fonction de leurs caractéristiques biochimiques :

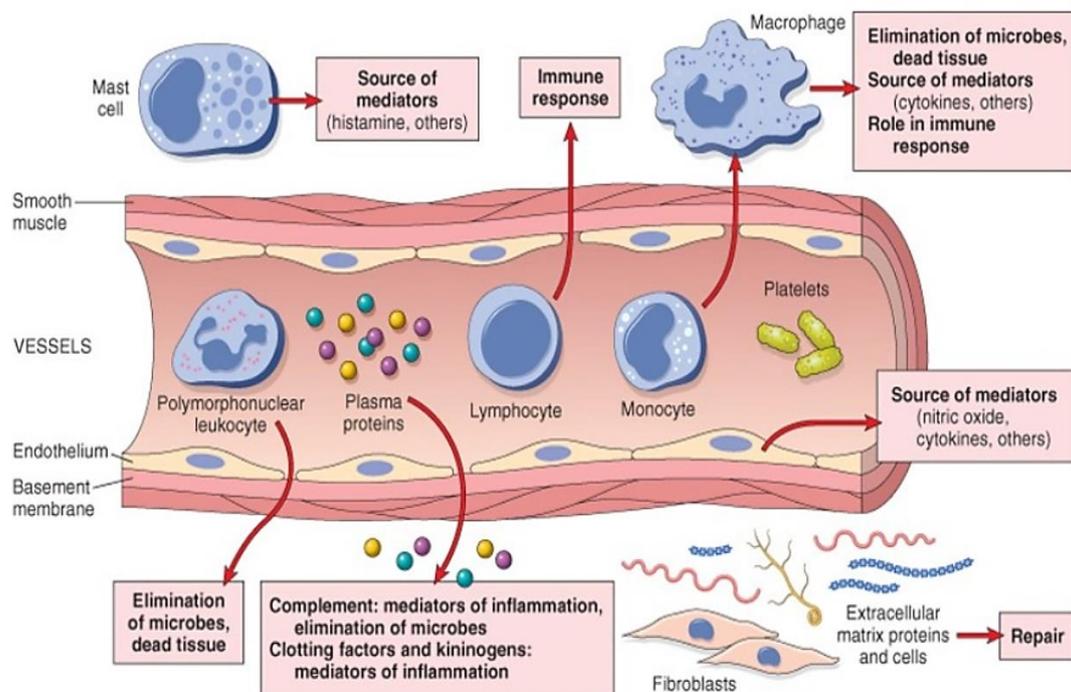


Figure 6 : Les médiateurs de l'inflammation.

✓ **Les amines vasoactives** : histamine et sérotonine

Libérées lors de la dégranulation des mastocytes et des plaquettes leurs effets se concentrent sur le système vasculaire avec une résultante contextuelle pouvant être une augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation ou bien au contraire une vasoconstriction. Ces amines vasoactives sont responsables des manifestations cliniques graves du choc anaphylactique.

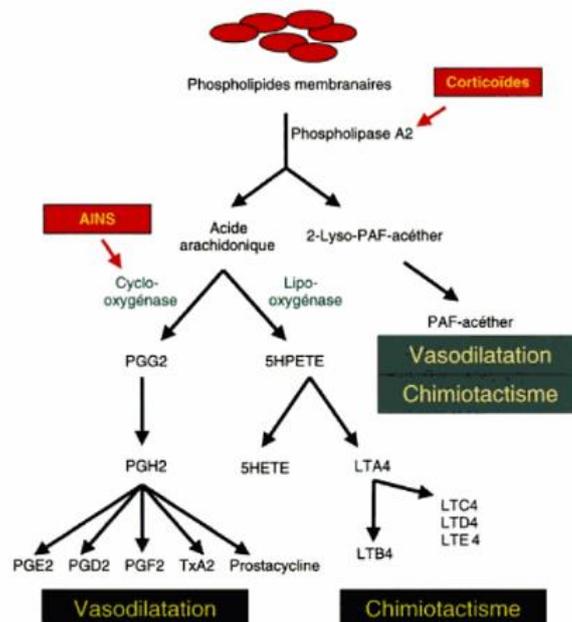
✓ **Les peptides vasoactifs** : substance P, kinines, fibrinopeptides, produits de dégradation de la fibrine. La substance P a la particularité d'être sécrétée par les neurones sensoriels et d'être capable de faire dégranuler les mastocytes. Les autres peptides sont générés par la cascade de la coagulation à travers l'activité protéolytique du XIIa, de la thrombine et de la plasmine avec comme conséquence une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire en addition de l'effet de l'histamine. Le XIIa est aussi à l'origine de la production de bradykinine qui est vasodilatateur et proalgique

✓ **Les anaphylatoxines** : C3a, C4a et C5a

C3a, C4a mais surtout C5a provoque la dégranulation des mastocytes et basophiles libérant les amines vasoactives déjà citées. C5a est aussi un puissant chimioattractant des neutrophiles et des monocytes.

✓ **Les médiateurs lipidiques** : eicosanoïdes et PAF (platelet-activating factors)

Les médiateurs lipidiques sont issus de phospholipides, comme la phosphatidylcholine, présents dans la membrane plasmique. A partir de ces phospholipides la phospholipase A₂ va générer de l'acide arachidonique et de l'acide lysophosphatidique. L'acide arachidonique donnera les **prostaglandines** et les **thromboxanes** par l'action des cyclooxygénases (COX1 et COX2) et par l'action des lipooxygénases les **leucotriènes** et les **lipoxines**. Les prostaglandines PGE₂ et PGI₂ sont responsable d'une vasodilatation, et PGE₂ est aussi un inducteur de fièvre et de sensations douloureuses. Les lipoxines possèdent des fonctions anti-inflammatoires. L'acétylation de l'acide lysophosphatidique donne le **facteur d'activation des plaquettes** (PAF) qui en plus de son action sur les thrombocytes peut provoquer une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'activation de neutrophiles.



V- Le lien de la réponse innée avec l'immunité adaptative

En plus de son action microbicide, la réponse innée a un rôle dans le déclenchement des réponses adaptatives. Ce rôle est rempli principalement par les **cellules dendritiques** (DC). À l'état basal, les DC sont des cellules sentinelles qui patrouillent les tissus en échantillonnant leur environnement en permanence. Lors du déclenchement d'une réponse inflammatoire, les DC qui ont reconnu un pathogène vont s'activer et se transformer en CPA. Elles vont alors exprimer le récepteur de chimiokine CCR7 qui leur permet d'entrer dans les vaisseaux lymphatiques et de migrer jusqu'à la zone T-dépendante des organes lymphoïdes secondaires où elles pourront présenter leurs antigènes aux lymphocytes T (Figure 7).

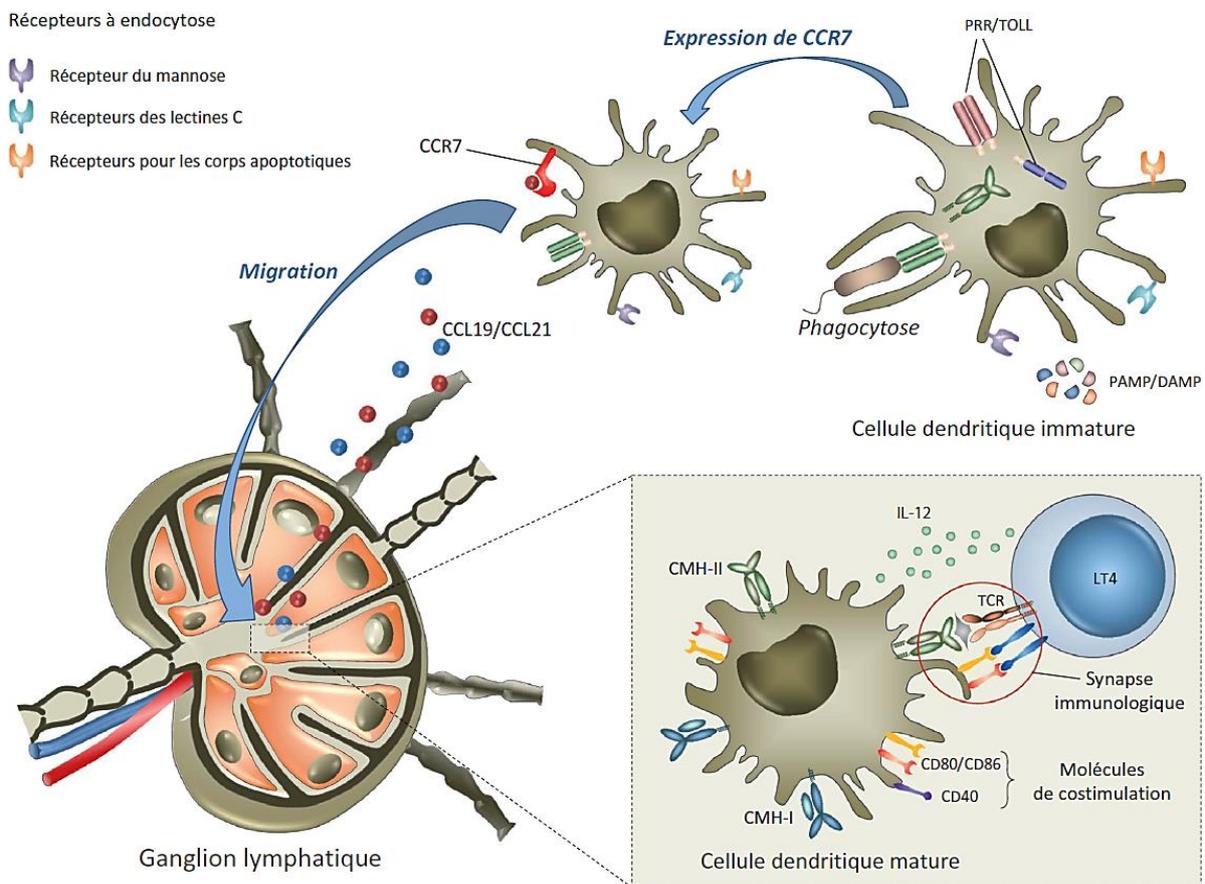


Figure 7 : Maturation et migration des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques immatures (en haut à droite) se différencient en cellules dendritiques matures tout en migrant dans les organes lymphoïdes secondaires suite à la détection d'un signal de danger. Ces cellules dendritiques matures peuvent alors activer les lymphocytes T dans la zone paracorticale (en bas à droite). Le dialogue bidirectionnel cellule dendritique-lymphocyte T s'effectue alors à travers la synapse immunologique.