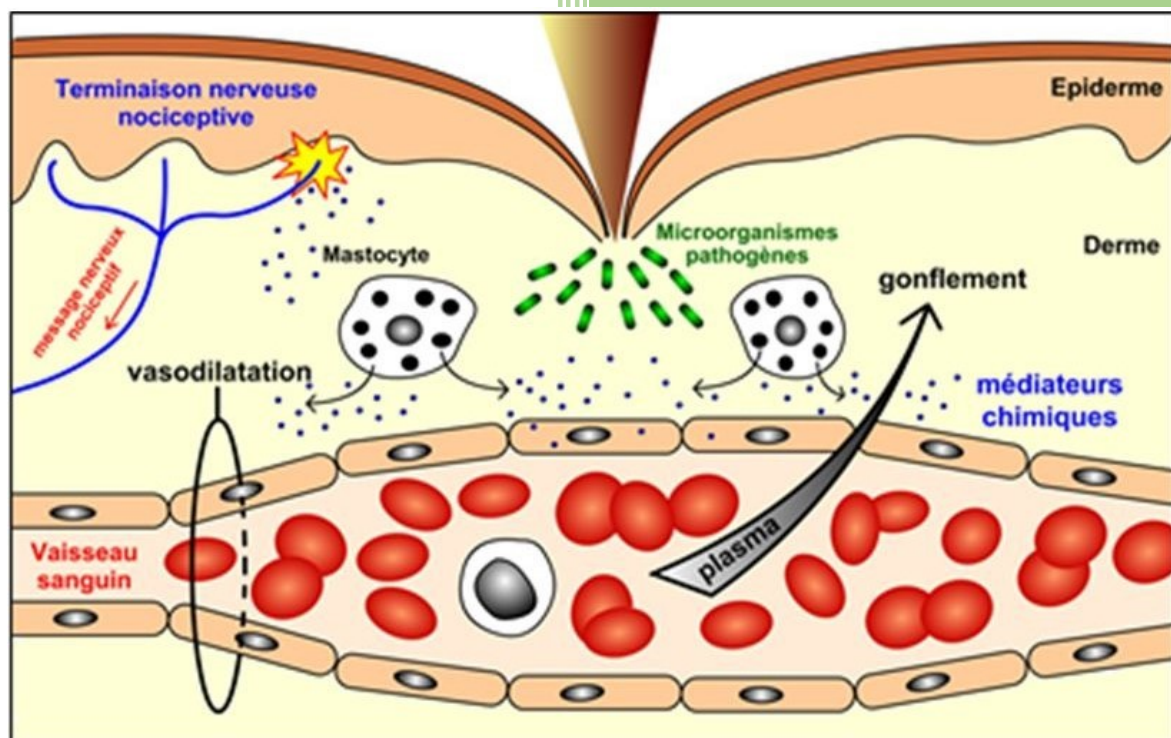


Chapitre 3: La Réaction Inflammatoire



Dr. Amirouche Deghima
Enseignant chercheur

Chapitre 3 : La réaction inflammatoire

1. Inflammation

1.1. Définition

Le terme inflammation vient du Mot latin « inflammare » qui signifie (brûler). C'est est une composante centrale de l'immunité inné (non spécifique), elle est généralement définie comme une réponse à une **homéostasie tissulaire perturbée**, induite par des agents pathogènes envahissants ou des signaux endogènes tels que des cellules endommagées. Cependant, les blessures ou les traumatismes (en l'absence d'infection) et l'exposition à des particules / irritants / polluants étrangers sont également de puissants activateurs de l'inflammation, c'est donc un mécanisme de défense vital pour la santé.

Les signes de base de l'inflammation sont (1) un œdème ou un gonflement causé par un dépôt progressif de liquide à l'extérieur des vaisseaux sanguins ; (2) la douleur, causée par la pression qu'exerce l'œdème sur les tissus environnant et / ou une réponse directe aux réactions de la prostaglandine, de la sérotonine et de la bradykinine ; (3) rougeur, à la suite d'une vasodilatation au site inflammatoire; et (4) une fièvre provoquée par des médiateurs pro-inflammatoires qui contribuent à l'augmentation de la température locale et / ou systémique.

Les 3 buts principale de la réaction inflammatoire sont les suivants :

- Élimination de l'agent causal, par exemple des microbes ou des toxines
- Élimination des tissus morts
- Remplacement des tissus morts par des tissus normaux, ou formation de cicatrice.

1.2. Mécanismes de l'inflammation

La réponse inflammatoire est une activation coordonnée des voies de signalisation qui régulent les niveaux de médiateurs inflammatoires dans les cellules tissulaires résidentes et les cellules inflammatoires recrutées dans le sang. Bien que les processus de la réponse inflammatoire dépendent de la nature précise du stimulus initial et sa localisation dans le corps, ils partagent tous un mécanisme commun, qui peut être résumé comme suit : 1) Les récepteurs cellulaires de reconnaissance des motifs reconnaissent le stimulus nuisible ; 2) Activation des voies inflammatoires ; 3) Libération des médiateurs inflammatoires ; et 4) Recrutement des cellules inflammatoires (**Figure 1**).

a. Déclenchement de l'inflammation (Récepteurs de reconnaissance des motifs : PRR)

(Partie déjà acquise dans les chapitres précédents)

Les stimuli inflammatoires sont d'abord reconnus par les cellules hôtes à travers les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR : Pattern recognition receptors), qui sont exprimés par les cellules du système immunitaire inné et adaptatif.

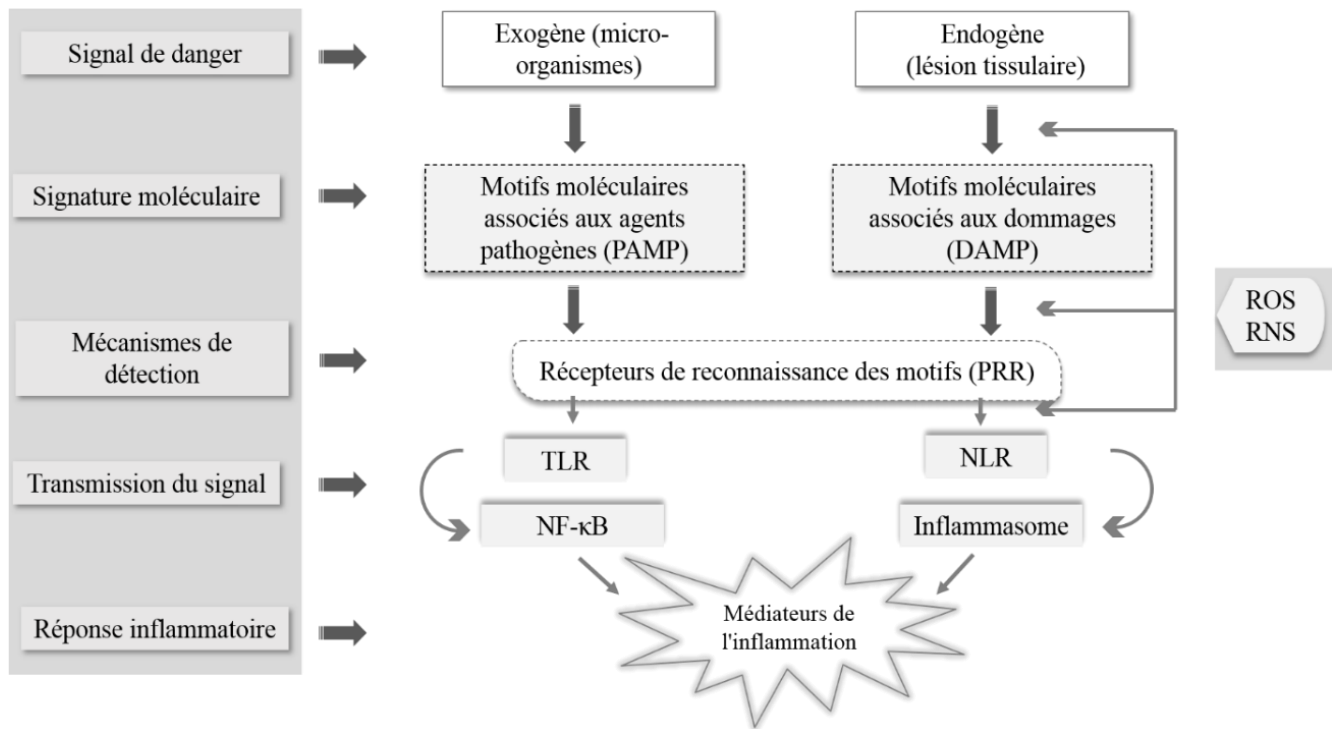


Figure 1 : Mécanisme de déclenchement de la réponse inflammatoire

Ces récepteurs reconnaissent :

- Des signaux exogènes les lipopolysaccharides (LPS) et la flagelline de bactéries Gram-négatives, l'acide lipotéichoïque de bactéries Gram-positives et l'ARN viral, ces structures conservées (motifs) dans les microbes sont appelées motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP : Pathogens associated molecular patterns).
- Des molécules non infectieuses, comme les allergènes et les polluants atmosphériques tels que la silice et l'amiante.
- De multiples signaux endogènes libérés dans des conditions de lésion tissulaire et proviennent soit de cellules mourantes (nécrotiques), soit de la dégradation de la matrice extracellulaire. Des exemples de **DAMP intracellulaires** comprennent les protéines de choc thermique (HSP), la protéine HMGB1 (High mobility group box 1), l'ATP et l'ADN. Les **DAMP extracellulaires** comprennent la fibronectine et l'acide hyaluronique.

À ce jour, un certain nombre de PRR ont été identifiés avec la capacité sélective de détecter les PAMP, les DAMP ou les deux, et ceux-ci comprennent les récepteurs de type Toll (TLR : Toll like receptors), récepteurs de lectine de type C (CLR), récepteurs de type RIG-1 (RLR) et récepteurs de type NOD (NLR).

b. Transduction du signal

Les interactions des récepteurs PRR avec les stimuli appropriés entraînent la transduction des signaux au noyau où l'activation d'un ensemble sélectif de gènes a lieu. Ces cascades de signalisation favorisent la production des cytokines, chimiokines, enzymes, facteurs de croissance et molécules supplémentaires qui sont nécessaires pour la résistance antimicrobienne et la réparation tissulaire.

L'une des voies inflammatoires les plus importantes est celle du facteur de transcription NF- κ B qui joue un rôle important dans la réaction inflammatoire. Le facteur NF- κ B est un dimère formé à partir de 5 protéines dont l'activation est induite par une gamme de stimuli, y compris les cytokines inflammatoires, les motifs bactériens ou viraux, le stress, les ultraviolets et les rayonnements ionisants.

- Dans des conditions physiologiques, les protéines I κ B présentes dans le cytoplasme inhibent le facteur NF- κ B.
- Les PRRs stimulés activent une I κ B kinase (IKK) qui régule l'activation de la voie NF- κ B.
- La phosphorylation de l'I κ B entraîne sa dégradation et la libération subséquente de NF- κ B
- NF- κ B passe au noyau et active la transcription des gènes cibles.
- Cette voie conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de cellules inflammatoires, qui contribuent à la réponse inflammatoire. **La figure 2** résume cette voie de signalisation.

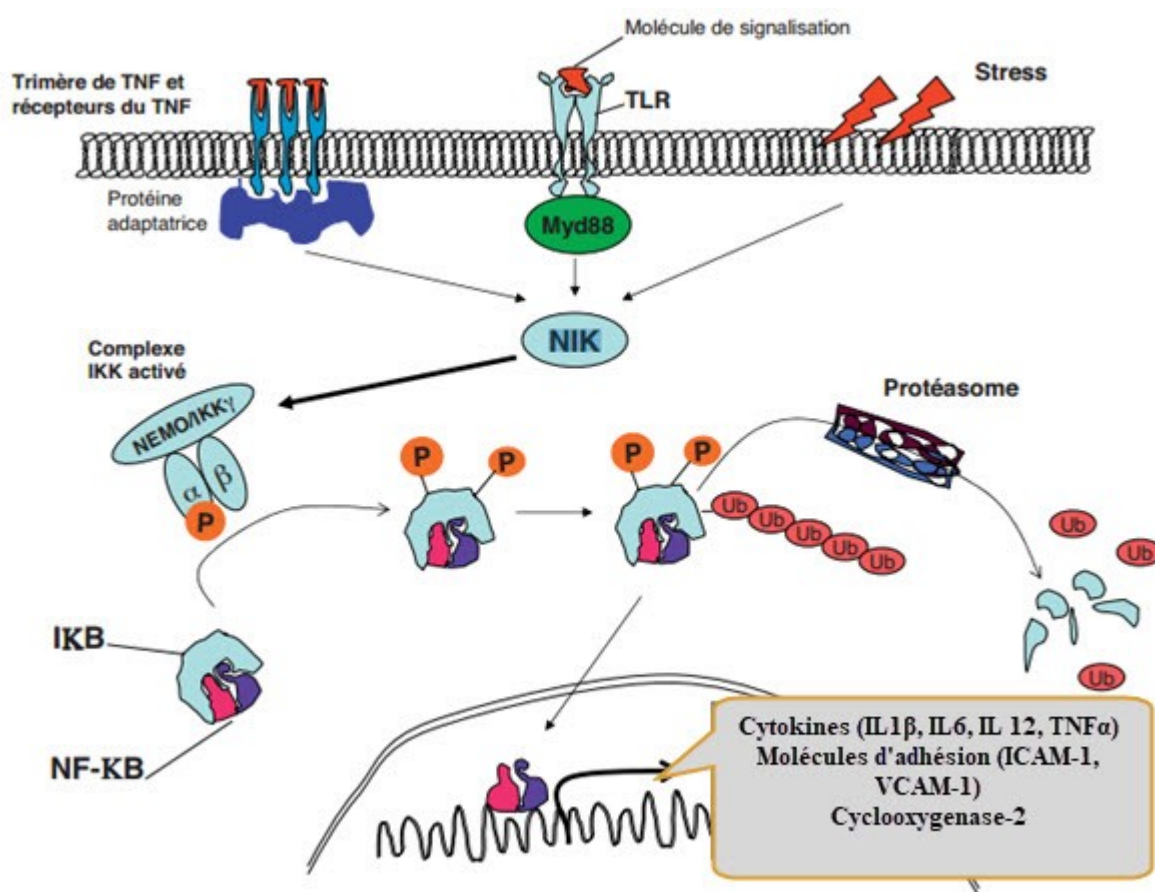


Figure 2 : Voie inflammatoire de signalisation NF- κ B (Adapté à partir de **Liu et al., 2017**). I κ B: Protéines inhibitrices (inhibitors of NF- κ B). TLR: Toll like receptors; IKK: I κ B kinase-kinases; NIK: NF- κ B-inducing kinases. MyD88 : Myeloid differentiating factor 88.

c. Médiateurs de l'inflammation

La transduction du signal au noyau induit la production d'une panoplie de médiateurs pro-inflammatoires. Ils ont généralement de courtes demi-vies et sont rapidement inactivés par divers systèmes. Ces médiateurs sont principalement libérés par des cellules immunitaires, y compris les monocytes, les macrophages et les lymphocytes mais aussi les fibroblastes et les cellules endothéliales et d'autres cellules. Un résumé de leurs actions est donné dans le tableau 1.

- **Métabolites phospholipidiques de la membrane cellulaire**

Les prostaglandines (PG) et les leucotriènes (LT) sont dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique. Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est également un médiateur important. Ce type d'acides gras joue un rôle essentiel dans l'agrégation plaquettaire et favorisent la perméabilité vasculaire. Ce groupe de molécules est ciblé par de nombreux médicaments anti inflammatoires.

- **Cytokines**

Cytokines telles que IL1 β , IL6, IL 8, IL 12 et le TNF α agit pour :

- Induire l'expression des CAMs sur les cellules de l'endothélium, améliorant ainsi l'adhérence des leucocytes
- Attire les neutrophiles vers le site inflammatoire
- Induire la production de prostacycline (PGI₂)
- Induire la synthèse du facteur d'activation plaquettaire PAF
- Médiation du développement de la phase aiguë
- Stimule la prolifération des fibroblastes et augmente la synthèse de collagène.

- **Le système du complément**

(Expliqué durant le chapitre 2)

- **Le système kinine**

La bradykinine est libérée après activation du système kinine par le facteur de coagulation XII. La perméabilité vasculaire est directement influencée par le système kinine qui génère des médiateurs chargés d'augmenter la perméabilité vasculaire. De plus, la bradykinine est responsable de deux des principaux effets inconfortables de l'inflammation, les démangeaisons et la douleur.

- **Le système de coagulation**

Le système de coagulation est activé au niveau des sites de blessure. Les fibrinopeptides produits pendant la coagulation sont chimiotactiques pour les neutrophiles et augmentent perméabilité vasculaire. La thrombine favorise également la prolifération des fibroblastes et l'adhésion des leucocytes.

- **Le système fibrinolytique**

La plasmine a plusieurs fonctions dans le processus inflammatoire, dont :

- Activation du complément via C3
- Clivage de la fibrine pour former des « produits de dégradation de la fibrine », ce qui peut augmenter la perméabilité vasculaire.

- **Protéines de la phase aigue**

Les interleukines ont un effet très puissant sur les cellules hépatiques, elles les stimulent pour produire les protéines de la phase aiguë. Des exemples de ces protéines incluent, la protéine C réactive (CRP), l'haptoglobine, le sérum amyloïde A, le fibrinogène et la glycoprotéine alpha 1-acide. Ces protéines aident à restaurer l'homéostasie et à réduire la croissance microbienne indépendamment des anticorps lors d'un traumatisme, d'un stress ou d'une infection.

- **Médiateurs cellulaires**

La réponse inflammatoire implique un réseau coordonné de nombreux types de cellules. Les macrophages activés, les monocytes et d'autres cellules interviennent dans les réponses locales aux dommages tissulaires et aux infections.

Sur les sites de lésions tissulaires, les cellules épithéliales et endothéliales endommagées libèrent des facteurs qui déclenchent la cascade inflammatoire, ainsi que des chimiokines et des facteurs de croissance, qui attirent les neutrophiles et monocytes.

Les premières cellules attirées vers le site de l'inflammation sont les neutrophiles, suivis des monocytes, des lymphocytes (cellules NK, cellules T et cellules B) et des mastocytes. Les monocytes peuvent se différencier en macrophages et en cellules dendritiques et sont recrutés par chimiotaxie dans les tissus endommagés. Dans d'autres cas, l'inflammation est initiée par les mastocytes résidents, qui ont tendance à attirer les éosinophiles au lieu des neutrophiles.

d. Résolution de l'inflammation

La résolution est la dernière phase de l'inflammation, elle est essentielle pour limiter les dommages collatéraux que subit l'hôte.

- Les agents nuisibles qui ont déclenché la réponse inflammatoire sont éliminés.

- La synthèse des médiateurs pro-inflammatoires est suspendue. Les cellules produisant des prostaglandines et des leucotriènes pro-inflammatoires, passent rapidement aux lipoxines, qui bloquent le recrutement de neutrophiles et favorisent plutôt une infiltration accrue des monocytes importants pour la cicatrisation des plaies.
- Les médiateurs pro-inflammatoire sont catabolisés, arrêtant ainsi le recrutement des leucocytes et la formation de l'œdème.
- Des cytokines anti-inflammatoires telles que, IL-4, IL-10 et IL-12 sont libérés dans cette étape. Ce sont de puissants facteurs anti-inflammatoires qui stoppent la réponse inflammatoire aiguë en stabilisant I κ B α , qui bloque l'activation du facteur NF- κ B.
- Des Inhibiteurs de sérine-protéases sont aussi libérés pour désactiver les protéases libérées par les cellules phagocytaires et limiter leurs effets néfastes sur les tissus adjacents.
- Quel que soit la réponse initiale, soit par neutrophiles, éosinophiles ou réponse adaptative (lymphocytes), les cellules immunitaires sont éliminées du tissu.

1.3. Classification de l'inflammation

L'inflammation peut être classée en deux types en fonction de la durée de la réaction ainsi que divers facteurs immunitaires. Ces deux classes différentes sont l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique (Figure 3).

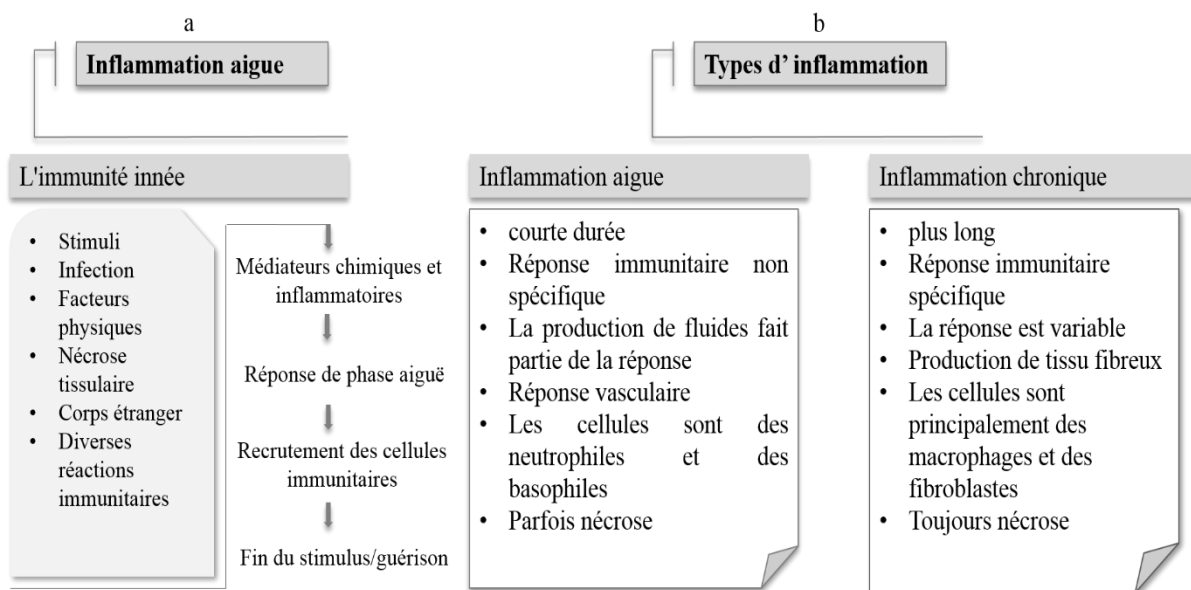


Figure 3 : a. Voies inflammatoires aiguës et leur processus d'activation ; b. Classification de l'inflammation par durée et fonctions immunitaires.

a) Inflammation aigue

L'inflammation aiguë est la réaction immédiate à l'altération tissulaire, c'est une réaction courte, qui dure de quelques minutes à quelques jours, et ses principales caractéristiques sont la fuite des protéines et du liquide plasmatiques (Exsudât) et le mouvement des leucocytes vers une zone extravasculaire (Diapédèse) (**Figure 4**). Ces évènements cellulaires et vasculaires sont induits par des facteurs chimiques produits par des cellules et/ou apportés par le plasma et sont responsables des symptômes cliniques classiques de l'inflammation qui sont : gonflement, rougeur, douleur, chaleur et perte de fonction.

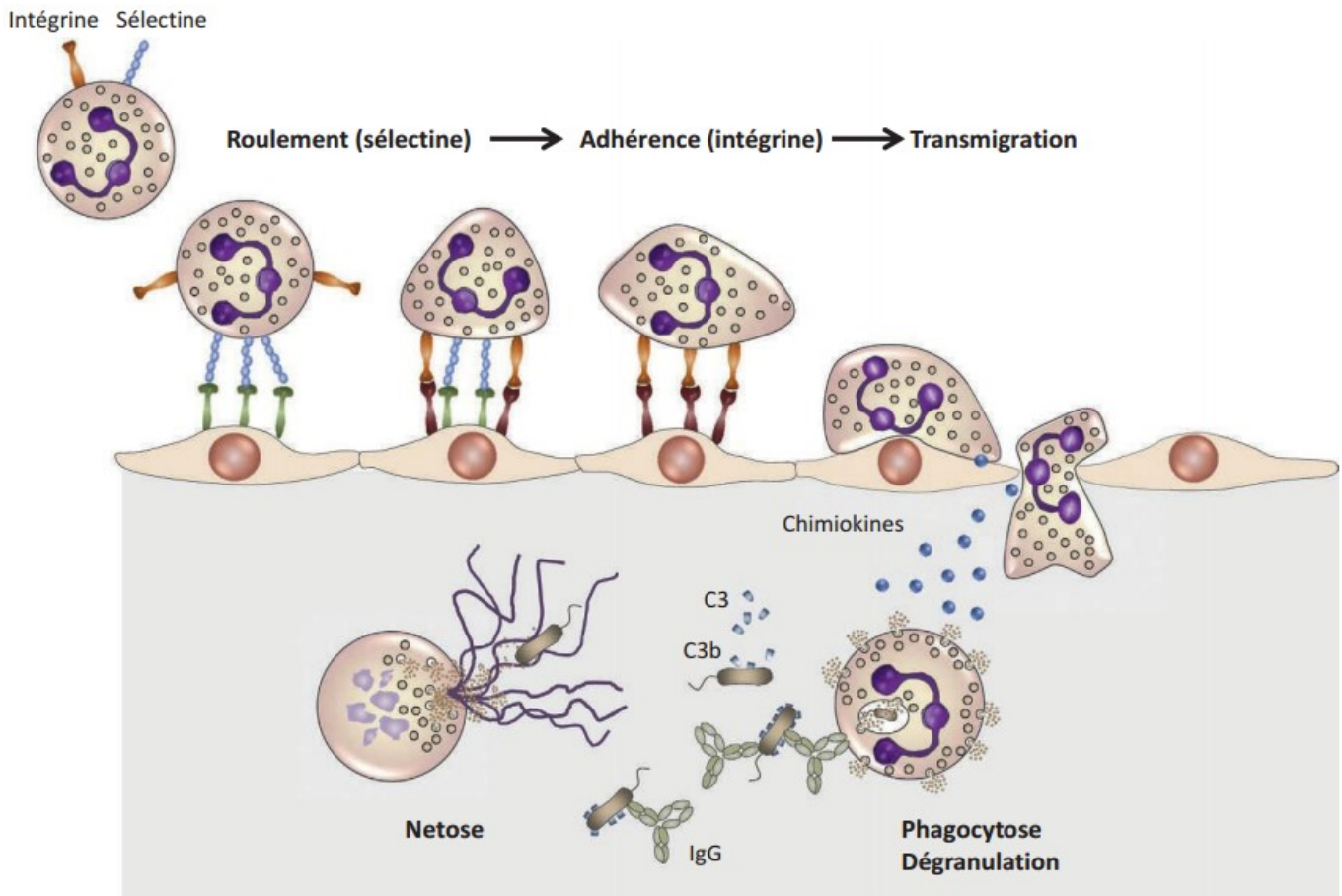


Figure 4 : Principaux mécanismes fonctionnels successifs des polynucléaires neutrophiles conduisant à leur adhérence aux cellules endothéliales, leur transmigration vers la cible puis la destruction de celle-ci par des mécanismes variés et complémentaires incluant l'opsonisation, la phagocytose, la dégranulation de médiateurs pré-formés, l'explosion oxydative et la nérose.

- Evènements Vasculaires

Les premières altérations constatées lors de l'inflammation sont les changements dans le flux vasculaire et altérations du calibre de petits vaisseaux sanguins (vasodilatation). Les Vaisseaux et capillaires nouvellement générés et les artérioles plus larges augmentent le flux sanguin vers la région cible.

Les signaux de danger vont activer les cellules résidentes des tissus, notamment les mastocytes et les macrophages. Ceux-ci vont sécréter des substances (histamine, TNF α ...) qui vont augmenter la

perméabilité vasculaire, provoquer une vasodilatation et activer les cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence). L'histamine agit sur la paroi vasculaire et induit l'ouverture réversible de la jonction serrée de cellules endothéliales.

- Evènements tissulaire

Les cellules endothéliales activées expriment à leurs surfaces les molécules d'adhésion comme l'ICAM-1, E-selectine et P-selectine pour les neutrophiles.

Enfin, après ces changements vasculaires, la migration des leucocytes commence et ils adhèrent à l'endothélium, d'abord, en roulant puis par adhésion. Par la suite, ils traversent la paroi vasculaire (transmigration) dans le tissu interstitiel (**Figure 4**).

Il s'agit d'un processus en plusieurs étapes impliquant :

- Margination : Adhérence des neutrophiles à la paroi vasculaire. Il y a deux phases à la marginalisation. La première est « attachement et roulement » et la seconde est « activation et renforcement ». Les neutrophiles adhèrent aux parois des vaisseaux via des molécules d'adhésion cellulaire (CAM). Les CAM peuvent appartenir à la superfamille des immunoglobulines, à la famille des sélectines ou à la famille des intégrines. Pour interagir avec succès avec la matrice extracellulaire, les neutrophiles doivent exprimer les intégrines b1, un ensemble de molécules d'adhésion qui peuvent se lier au collagène et à la laminine.
- Diapédèse (extravasation) : Les neutrophiles se déplacent entre les cellules endothéliales dans le tissu
- Chimiotaxie : Due à la libération de plusieurs agents chimiotactiques

Une fois que les neutrophiles atteignent un site d'inflammation, ils phagocytent les particules étrangères et libèrent des enzymes (**Figure 5**). Les leucocytes peuvent libérer des protéases, des radicaux libres et des métabolites pendant la chimiotaxie et la phagocytose, qui sont potentiellement nocifs pour l'hôte. Donc les dommages aux tissus de l'hôte sont donc inévitables durant la réaction inflammatoire. Les neutrophiles meurent au cours de ce processus, créant du pus.

- Résultats de l'inflammation aiguë

- Restauration des tissus et résolution
- Guérison par formation de cicatrice collagène
- Formation d'abcès
- Inflammation chronique.

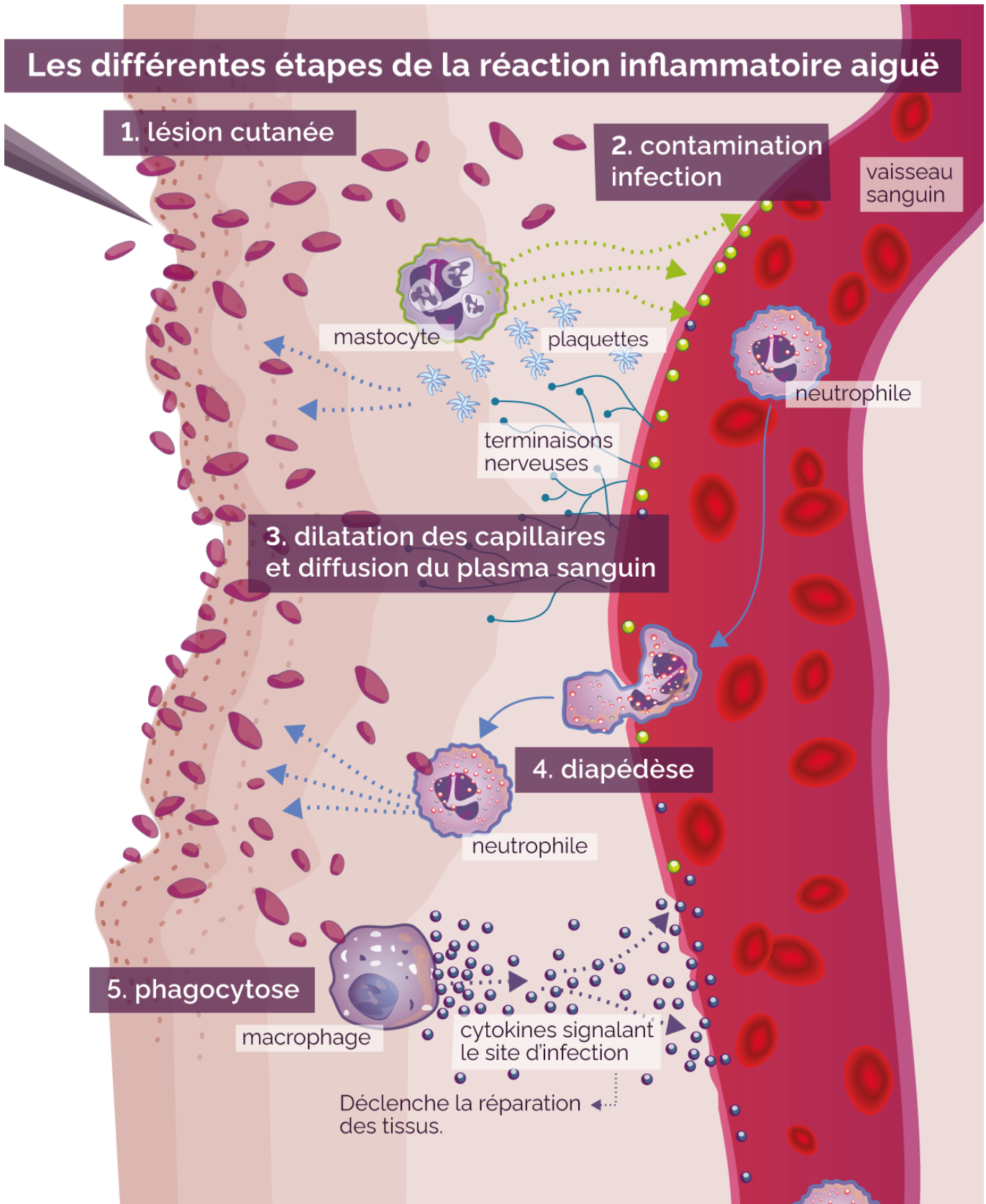


Figure 5 : Les différentes étapes de l'inflammation

b) Inflammation chronique

Une régulation appropriée des mécanismes de l'inflammation est essentielle pour empêcher une amplification incontrôlée de la réponse inflammatoire initiale et un passage de la réparation tissulaire aux dommages collatéraux. Cependant, il existe des situations dans lesquelles une telle restauration ne peut pas

se produire de manière adéquate, entraînant un stress cellulaire persistant perpétuant et amplifiant la réponse inflammatoire. Dans ces conditions, le processus devient inadapté, entraînant des altérations importantes des fonctions tissulaires, avec des troubles systémiques et persistants de l'homéostasie induisant une inflammation chronique qui peut durer des semaines, des mois ou des années.

L'inflammation chronique des tissus se produit :

- Lorsque l'agent causal ne peut être éliminé (persistance antigénique)

Cela peut être dû à des déficiences dans la réponse immunitaire de l'hôte ou à certains micro-organismes, par ex. *Mycobacterium tuberculosis*, qui ont évolué pour échapper à la réponse immunitaire.

- À la suite de réactions auto-immunes persistantes par exemple le lupus érythémateux disséminé (LES) et la polyarthrite rhumatoïde (Le corps est incapable d'éliminer les auto-antigènes).
- A cause d'exposition à des agents physiques ou chimiques, qui ne peuvent pas être métabolisés.
- Suite à une susceptibilité génétique ou à une inflammation aiguë récurrente.

Sur le plan histologique cette inflammation est caractérisée par :

- L'infiltration de cellules mononucléaires, y compris les macrophages, les lymphocytes et les plasmocytes qui remplacent les neutrophiles.
- La destruction des tissus par les médiateurs inflammatoires et la réparation impliquant l'angiogenèse et la prolifération des fibroblastes, les fibres de collagène et la formation du tissu conjonctif, qui se traduisent finalement par la formation de granulome.
- Selon l'intensité de la réaction inflammatoire, les signes classiques d'inflammation aiguë peuvent ne pas apparaître, et les niveaux de CRP, par exemple, sont faibles par rapport à ceux qui accompagnent une inflammation aiguë après une lésion tissulaire ou une infection.

Dans l'inflammation chronique, le nombre de macrophages est augmenté parce qu'ils sont recrutés par des facteurs chimiotactiques (par exemple, facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et C5a) et sont empêchés de partir par le facteur d'inhibition de la migration. Les produits de sécrétion des macrophages sont caractéristiques de l'inflammation chronique :

- Le TNF joue probablement un rôle clé dans le maintien de l'inflammation au niveau local. Lorsqu'il est sécrété à des niveaux élevés, il a des effets systémiques, notamment sur la perte poids (par catabolisme des graisses et inhibition de l'appétit) et fatigue
- Lésions tissulaires via les protéases et les radicaux oxygénés
- Revascularisation via des facteurs angiogéniques

- Migration et prolifération des fibroblastes via la croissance facteurs (par exemple PDGF) et cytokines (IL-2, TNF-a)
- Synthèse de collagène via des facteurs de croissance (par exemple PDGF) et cytokines (IL-1, TNF-a)
- Remodelage via les collagénases
- Stimulation de l'activité des lymphocytes T par sécrétion d'IL-12.

Des lymphocytes et des plasmocytes sont également présents au siège de l'inflammation. En cas d'infections chroniques, les macrophages et les lymphocytes T sont nécessaires pour contrôler l'infection.