

TD1. La réponse inflammatoire

I. Mise en place d'une réponse inflammatoire contre un pathogène

Trois séquences d'événements complexes et intriqués composent la réponse inflammatoire :

1. Une phase d'initiation (phase vasculaire) qui fait suite à un signal de danger d'origine soit extérieure (=exogène) ou intérieure (=endogène) et qui met en jeu une première série d'acteurs. Cette première phase varie en fonction du type d'agression (endogène, exogène) qu'a subi l'organisme ;
2. Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'autres acteurs ;
3. Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Dans ce paragraphe, nous prendrons **l'exemple d'une plaie** avec coupure (brèche vasculaire). Ceci va entraîner une réaction locale qui vise dans un premier temps à stopper l'hémorragie puis à recruter les cellules inflammatoires au niveau du tissu lésé, pour finir par réparer le tissu.

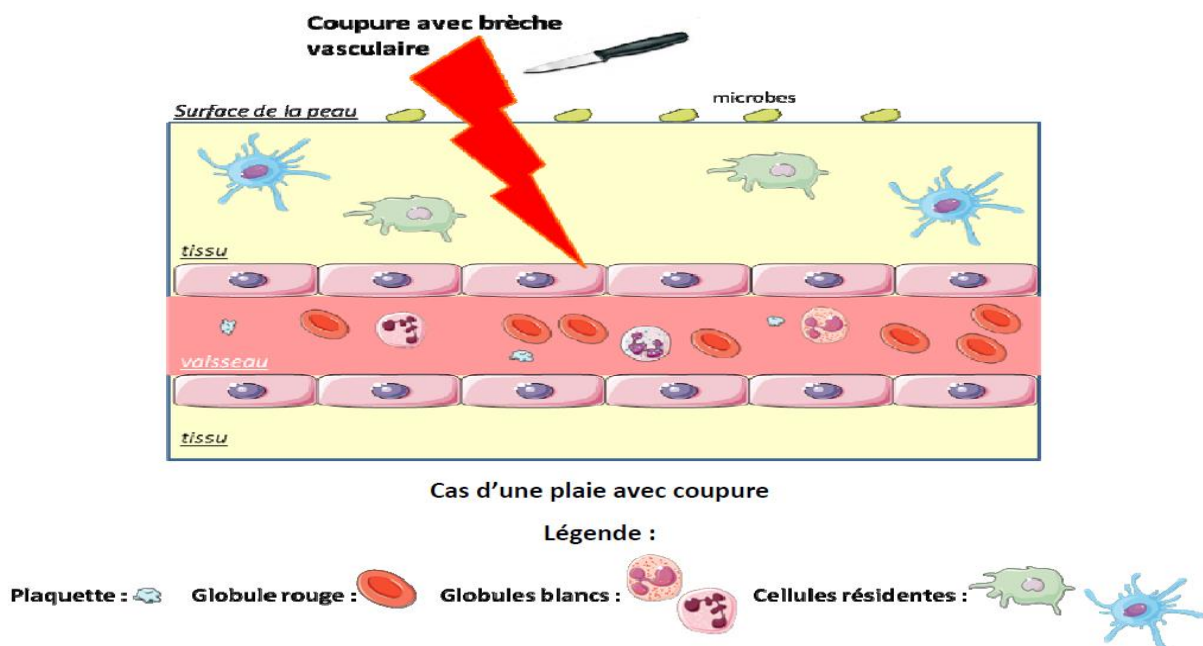


Figure1. Cas d'une plaie avec coupure.

I.1. La phase d'initiation : phase vasculaire et activation des cellules résidentes

Activation des plaquettes et des premiers médiateurs solubles

Les plaquettes sont activées très rapidement : elles interviennent, avec l'aide de facteurs pro-coagulants présents dans le plasma, pour colmater la brèche et limiter l'accès des pathogènes à l'organisme. Les plaquettes activées libèrent aussi des protéines aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices (=rétrécissement du diamètre des vaisseaux) puissantes. L'activité de vasoconstriction est extrêmement brève et sert à limiter les « fuites » de sang.

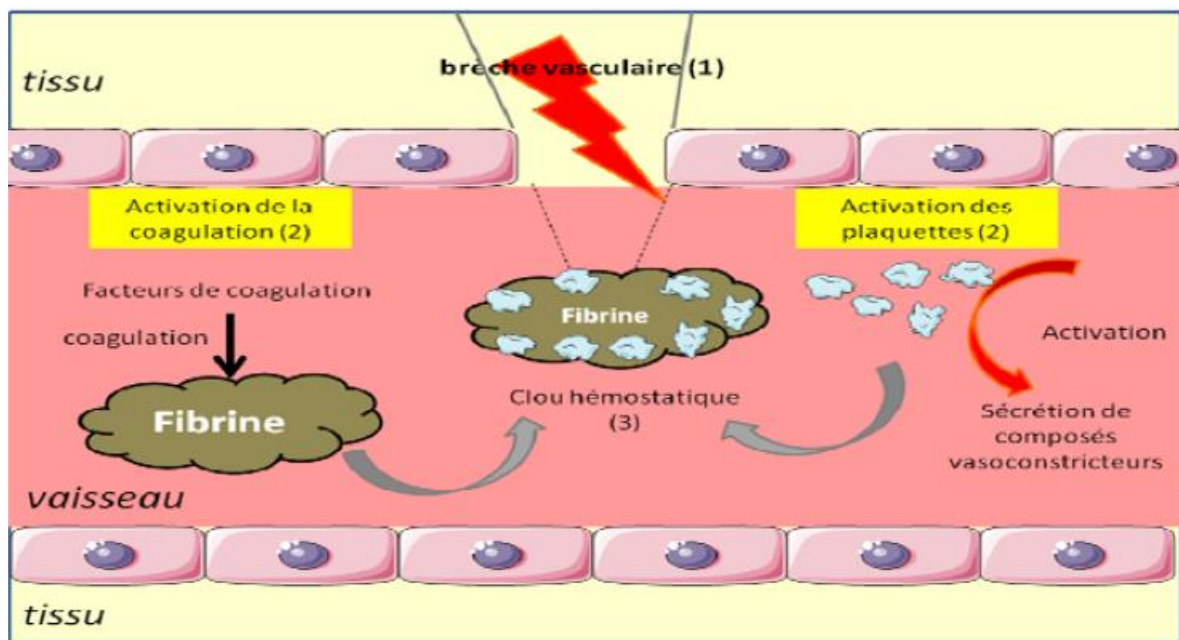


Figure 2. Activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire

Très rapidement, un grand nombre de médiateurs solubles présents dans le sang sont activés (système du complément, système des kinines, ...). Leur but est de «donner l'alerte» rapidement et de recruter les cellules de l'immunité innée sur le lieu de l'inflammation.

Le système du complément joue un rôle important dans :

- la vasodilatation ;
- l'augmentation de la perméabilité vasculaire ;
- l'attraction des cellules circulantes vers le site lésé (=chimiotactisme).

Le système des kinines est responsable entre autres :

- de la perméabilité des vaisseaux ce qui va permettre aux cellules de l'immunité d'arriver au niveau du tissu ;
- mais aussi de la sensation de douleur grâce à leur interaction avec les neurones sensoriels qui sont des cellules jouant le rôle de « capteur de douleur ».

Activation des cellules résidentes au niveau du tissu lésé pour recruter des patrouilles circulantes

Il existe un peu partout dans les tissus, des cellules du système immunitaire inné appelées « cellules résidentes ». Il s'agit des macrophages et des cellules dendritiques. Ces cellules proviennent de la moelle osseuse et ont colonisé ensuite les différents tissus de l'organisme. Au niveau du tissu, elles sont les premières à être activées suite à la reconnaissance du microbe et à donner l'alerte. Suite à leur activation, les cellules résidentes sécrètent des messagers solubles (chimiokines, cytokines proinflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6) qui vont avoir plusieurs effets, notamment en local :

- attirer des cellules du système immunitaire inné circulant dans le sang, en particulier les neutrophiles ;
- favoriser l'adhésion de ces cellules aux vaisseaux ;
- perméabiliser les vaisseaux, ce qui permet le passage des cellules circulantes (neutrophiles, monocytes) du sang vers le tissu lésé.

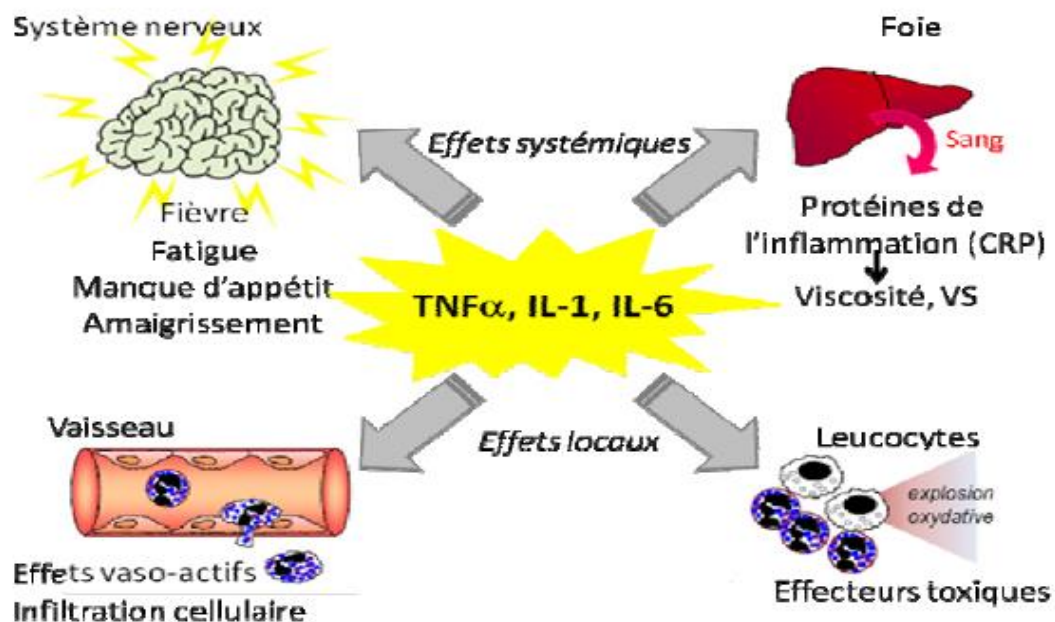


Figure 3. Effets locaux et systémiques des cytokines produites par les macrophages (CRP : Protéine C-réactive)

Un autre type cellulaire joue un rôle important dans la phase d'initiation : les mastocytes. Ils sont souvent situés près des vaisseaux sanguins, et certains de leurs médiateurs, l'histamine notamment, agissent sur les cellules des parois vasculaires. Il en résulte une vasodilatation et la formation d'un oedème local.

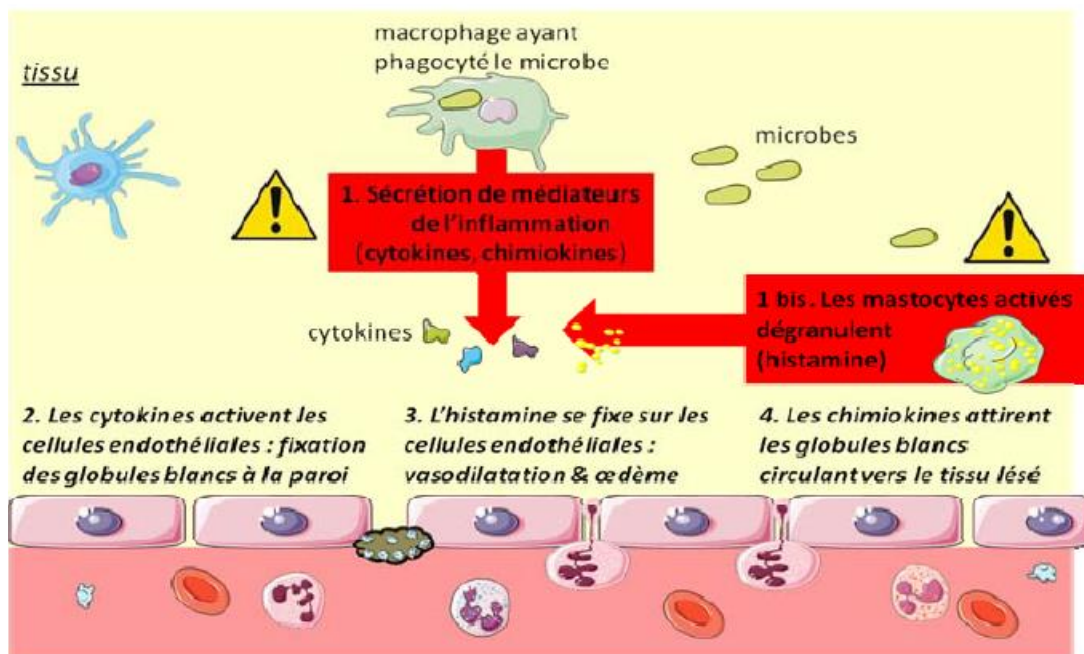
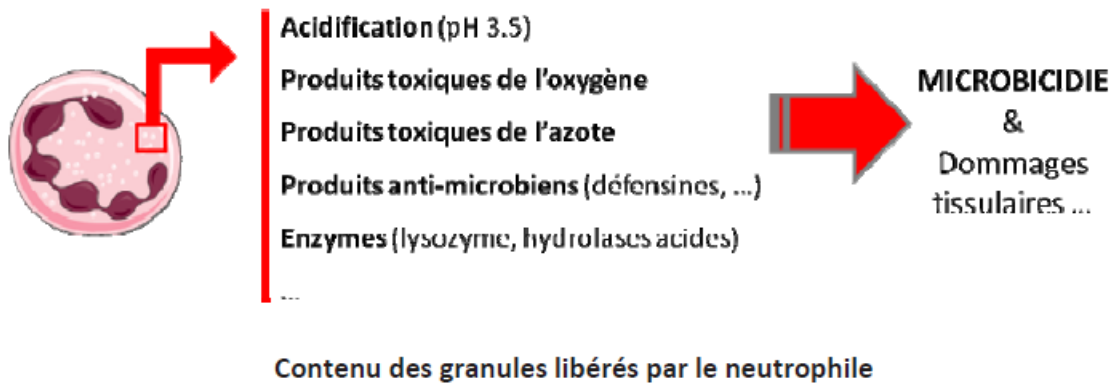


Figure 4. Vasodilatation et chimiotactisme induit par les messagers sécrétés par le mastocyte et le macrophage activé

I. 2. La phase d'amplification : Arrivée des patrouilles circulantes et activation des cellules au niveau du tissu lésé

Les neutrophiles sont les premières cellules circulantes à arriver au niveau du tissu lésé. Si les neutrophiles ne suffisent pas pour détruire les microbes, des monocytes/macrophages circulants, attirés par les chimiokines, vont venir en renfort sur le site lésé pour phagocyter les microbes et les débris cellulaires. Dès leur arrivée sur le site lésé, les cellules du système inné sont activées soit par contact direct avec le pathogène, soit par la présence des cytokines sécrétées par les cellules résidentes. La reconnaissance des motifs microbiens par les neutrophiles et les macrophages conduit à la phagocytose et à la destruction d'une partie des microbes. Les neutrophiles, après ingestion du microbe, produisent et déversent, au niveau du

tissu lésé, des composés hautement réactifs (un peu comme de l'eau oxygénée !), contenus dans leurs granules : il s'agit de formes réactives de l'oxygène, de monoxyde d'azote et de peptides anti-microbiens.



I.3. La phase de réparation tissulaire

La réaction inflammatoire doit être limitée dans le temps. Cette dernière phase de réparation dépend du degré de lésion au niveau du tissu et peut prendre 10 à 15 jours.

Dans le meilleur des cas, les microbes ont été éliminés par les neutrophiles, et éventuellement les macrophages. Les produits de dégradation et les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages qui vont sécréter des cytokines induisant la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à l'état normal nécessite une réparation des tissus lésés qui peut se faire :

- par les cellules endothéliales elles-mêmes (production de collagène, laminine,...) en cas de faibles dégâts ;
- par d'autres cellules, si l'atteinte est plus grave et des tissus détruits : les macrophages vont participer à la réparation des vaisseaux (angiogénèse) et les fibroblastes vont produire les protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine) pour permettre la reconstruction du tissu. Cette réparation tissulaire met l'angiogénèse au repos.