

Master I Biologie animale (2019/2020)

Matière : immunologie

III Réaction Inflammatoire

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression (telles que : brûlures, blessures, infection, injection de certains produits allergiques, exposition au rayonnement) 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 aigue**, qui 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.

3.1-Facteurs déclenchant de l'inflammation

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

-éléments physiques, comme la chaleur (brûlure), le froid (gelure), les rayonnements ionisants, qui vont entraîner des lésions tissulaires et libération de produits de dégradation comme le collagène.

Eléments solides exogènes ou endogènes, comme les pathogènes microbiens, des produits chimiques (acide, base, toxique), des produits biologiques (toxines, produits de dégradation tissulaires), des composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines).

Quelle que soit la nature du stimulus, les manifestations de la réponse inflammatoire seront les mêmes. C'est l'intensité des manifestations et leur durée qui changent et conditionnent les effets bénéfiques ou délétères de la réaction inflammatoire.

3.2 Réponse inflammatoire aigue :

La réponse inflammatoire **aigue** implique à la fois des réponses **localisées** et des réponses **systémiques**.

3.2.1 Réponse inflammatoire aigue locale :

Les symptômes cliniques spécifiques d'une réponse inflammatoire aigüe locale sont :

La chaleur (*calor*), la rougeur (*rubor*), œdème (*tumor*), douleur (*dolor*) et la perte de fonction. Dans les minutes qui suivent la lésion tissulaire, il y a une augmentation du diamètre des vaisseaux (vasodilatation), ce qui conduit à une

augmentation du volume du sang dans la zone et à une réduction du flux sanguin induisant une **augmentation de la température** du tissu et provoque sa **rougeur**.

La perméabilité vasculaire augmente aussi, ce qui conduit à la fuite du liquide des vaisseaux sanguins, particulièrement au niveau des veinules postcapillaires. Il en résulte une accumulation de liquide provoquant un **œdème** dans le tissu et son rôle consiste en :

1. apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément)
2. dilution des toxines accumulées dans la lésion
3. limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine (à partir du fibrinogène plasmatique), ce qui évite la diffusion de micro-organismes infectieux
4. ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise, le diapédèse des leucocytes.

et qui localise l'infection, ce gonflement exerce une pression sur les nerfs sensitifs induisant une **douleur** et dans une certaine mesure, une extravasation des leucocytes, ce qui contribue au gonflement et à la rougeur de la zone.

L'inflammation aiguë peut être divisée en trois(03) phases :

- **Une phase vasculaire** immédiate, de l'ordre de la minute, caractérisée par des modifications de la microcirculation 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 (réparation)** qui, en quelques jours, verra la restauration des tissus.

3.2.1.1 La phase vasculaire

Au cours d'une infection causée par des pathogènes(Bactéries) extracellulaires, les macrophages des tissus infectés sont les premières cellules à répondre. En complément à leurs fonctions phagocytaires, les macrophages stimulés (activés) produisent un ensemble de cytokines et d'autres molécules qui recrutent les cellules effectrices, surtout les neutrophiles, dans la zone infectée (**Figure3.1**) . Tous ces facteurs contribuent au développement local d'un état d'inflammation.

La phase vasculaire consiste à une vasoconstriction extrêmement brève, de quelques secondes de type reflex sous l'action du système nerveux sympathique

En plus des chimiokines , toute une série de médiateurs sont libérés par les cellules du système immunitaire inné et acquis. Ces médiateurs servent à déclencher ou amplifier des aspects spécifiques de la réponse inflammatoire. Ils libérés par les mastocytes, les plaquettes, les neutrophiles, les macrophages, les éosinophiles, les basophiles et les

lymphocytes. En plus de ces sources, le plasma contient quatre(04) systèmes enzymatiques :

-le système de la coagulation sanguine.

- le système des kinines.

-le système de fibrinolytique (plasmine) et

-le système du complément.

A l'exception du système du complément, ces systèmes possèdent un intermédiaire commun le facteur de Hageman(facteur XII) comme il est montré dans la **figure 3.2**. Lorsque survient une lésion tissulaire, ces quatre(04) systèmes sont activés pour former un réseau de systèmes interactifs qui génèrent de nombreux médiateurs de l'inflammation.

La coagulation :

La mise en jeu du système de la coagulation aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène plasmatique ; l'activation du système de la fibrinolyse conduit à la formation de plasmine (à partir de son précurseur plasmatique : le plasminogène) et la plasmine détruit la fibrine par protéolyse. L'inflammation active la fibrinoformation et par voie de conséquence la fibrinolyse. La fibrinoformation / fibrinolyse contribue à amplifier l'inflammation.

Système des kinines :

Les kininogènes , précurseurs inactifs des kinines donnent naissance, sous l'effet des kallitrènes (**figure3.2**), à de nombreux petits peptides vaso-actifs qui augmente la chaleur locale et la douleur. Ceux –ci sont rapidement détruits sous l'effet des kininases. La bradikinine, produit emblématique de cette famille est nanopeptide qui augmente considérablement la perméabilité vasculaire.

Le bradikinine est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels et elle agit avec la plasmine en activant la voie alterne du complément ce qui amplifie la réaction inflammatoire.

Système fibrinolytique (plasmine) :

L'élimination de caillot de fibrine du tissu lésé est réalisée par le système fibrinolytique. Le produit final de cette voie est la plasmine formée par conversion enzymatique du plasminogène.

La plasmine elle-même :

* a été identifiée par sa capacité de dissoudre la fibrine en produits de dégradation chimiotactique pour les neutrophiles.

* peut favoriser l'angiogénèse (la formation de nouveaux vaisseaux sanguins) en déclenchant la libération des cytokines qui induisent la prolifération et la migration des cellules épithéliales.

* la plasmine contribue aussi à la réponse inflammatoire en activant la voie classique du complément.

Système du complément :

Parmi les protéines attirées dans les tissus lésés, les protéines du complément jouent un rôle majeur. En effet, l'activation de ce système par la voie classique (complexe Ag-Ac) ou par la voie alterne (endotoxines bactériennes) favorise la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire

(Anaphylatoxines C3a/C5a), augmente le chimiotactisme des polynucléaires et de monocytes (C2b, C4a, C3b, C5b-7), l'opsonisation et la libération d'histamine par les plaquettes et les mastocytes. L'histamine augmente la contraction des fibres musculaires lisses et la perméabilité vasculaire par contraction des cellules épithéliales.

L'altération des parois vasculaires va entraîner l'apparition de nouveaux récepteurs des cellules endothéliales comme **ELAM-1** (*leucocyte adhesion molecule-1*), **VCAM-1** (*vascular cell adhesion molecule-1*), **ICAM-1** (*intercellulaire adhesion molecule*), ce qui va accentuer les phénomènes d'**extravasation** et de margination cellulaire des cellules vers les tissus lésés. Ce phénomène est amplifié sous l'effet de la sécrétion de chimiokines par les cellules de parois vasculaires altérées.

3.2.1.2 Phase cellulaire :

La phase cellulaire qui, suite à la phase vasculaire, caractérisée par un afflux extravasculaire interstitiel de leucocytes (neutrophiles, macrophages et lymphocytes.). 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. Lorsqu'une réponse inflammatoire se développe, plusieurs cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires agissent sur l'endothélium des vaisseaux sanguins locaux, induisant une augmentation d'expression des molécules d'adhésion cellulaire (**CAM de cellular adhesion molecules**). On dit que l'épithélium est enflammé ou activé. Puisque les neutrophiles sont généralement les premiers à se fixer sur l'endothélium enflammé et extravaser dans les tissus, nous allons étudier leur entrée, en gardant à l'esprit que d'autres leucocytes (monocytes/macrophages et lymphocytes) utilisent des mécanismes similaires. L'extravasation des neutrophiles comprend quatre (04) étapes (**Figure 3.3 a**)

1- le roulement

2- l'activation grâce à des stimuli chimio attractants,

3- l'arrêt et adhésion,

4- migration transendothéliale.

Dans la première étape, les neutrophiles s'attachent de façon lâche à l'endothélium par une interaction de faible affinité entre glycoprotéine-mucines sur les neutrophiles, sélectine sur les cellules épithéliales (**Figure 3.3 b**). En l'absence de signaux supplémentaires, les faibles interactions attachant les neutrophiles aux cellules épithéliales sont rapidement rompues par des forces de cisaillement dues au sang qui

passer avec une grande vitesse sur les cellules. La surface du neutrophile étant successivement fixée puis libre, le neutrophile culbute le long de la surface de l'endothélium. Lorsque le neutrophile roule le long de l'endothélium, il peut rencontrer des chimokines ou d'autres chimioattractants qui viennent du site inflammatoire. L'interaction ultérieure entre les intégrines et les molécules ICAM stabilisent l'adhésion du neutrophile sur la cellule endothéliale, permettant aux neutrophiles d'adhérer aux cellules endothéliales.

3.2.1.3 Fin de la réponse inflammatoire et réparation :

Une fois l'agression supprimée ou contrôlée, des inhibiteurs vont atténuer l'inflammation et les mécanismes de réparation vont être activés :

les inhibiteurs des cytokines proinflammatoires (IL-1, TNF α , IL-6, et IL-12) comprennent des récepteurs solubles :

- a- Des récepteurs solubles (IL-1R, TNF α R, IL-6R, et IL-12R).
- b- Des cytokines anti-inflammatoires : IL-4 ; IL-10 et TGF β : facteur de croissance tumorale.
- c- Facteurs de l'hémostase (ex C-réactive protéine).
- d- Facteur de coagulation
- e- Glucocorticoïde.

Dès que la phase inflammatoire est neutralisée par les molécules anti-inflammatoires, la réparation des lésions tissulaires commence, impliquant plusieurs cellules telles que : les macrophages et les fibroblastes qui produisent du collagène nécessaire à la réparation des tissus.

3.3 Réponse systémique (générale) de la phase aigue :

Les signes généraux de l'inflammation systémiques sont :

l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement et une hyper ou une hypothermie.

- Fièvre : Des médiateurs lipidiques comme la PGE₂ et surtout les cytokines proinflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF alpha agissent sur l'hypothalamus et les systèmes de contrôle de la thermorégulation.
- Anorexie : Elle est liée à l'élévation des taux de leptine au cours des réactions inflammatoires.
- Asthénie-Troubles du sommeil : Ils sont liés à l'action des cytokines proinflammatoires sur l'hypothalamus.
- Amaigrissement : Il est aussi lié à l'action des cytokines pro-inflammatoires sur les muscles (TNF alpha aussi appelé cachectine).

La réponse inflammatoire aigue locale est accompagnée d'une réponse systémique connue sous le nom de réponse de la phase aigue (**figure 3.4**). Cette réponse est marquée par la fièvre, une augmentation de la synthèse d'hormones tels que l'*adrenocorticotropie hormone*(ACTH) et l'hydrocortisone et de la production des cellules blanches (leucocytose) ainsi de production d'un grand nombre de protéine de la phase aigue par le foie. L'élévation de

la température corporelle inhibe la croissance de nombreux pathogènes et semble augmenter la réponse immunitaire aux pathogènes.

Le taux sérique de La protéine C-réactive(CRP) est multiplié par un facteur de 1000 fois au cours de la réponse de la phase aigue. CRP se lie à une large gamme de microorganismes, et active le complément en donnant naissance à l'opsonine C3b qui facilite la phagocytose des pathogènes par les phagocytes.

De nombreux effets systémiques de la phase aigue sont dus à l'action combinée de l'IL-1, TNF- α , et l'IL-6 (**figure 3.4**).Chacune de ces cytokines agit sur l'hypothalamus pour induire une réponse fébrile.

Dans les 12-24 du début de la phase aigue, des taux d'IL-1, TNF- α et d'IL-6(ainsi que le facteur d'inhibition des leucémie :LIF et Oncostatine M :OSM) induisent une production des protéines de la phase aigue par les hépatocytes. Le TNF- α agit aussi sur les cellules épithéliales vasculaires et les macrophages pour induire des facteurs de stimulation des colonies(le M-CSF, le G-CSF et GM-CSF). Ces CSF stimulent l'hématopoïèse aboutissant à l'augmentation transitoire des globules rouges du sang nécessaires pour combattre l'infection.

4.4 Réaction inflammatoire chronique :

L'inflammation chronique correspond à un échec de l'inflammation aiguë. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques.

Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris. Il peut s'agir de la persistance de la substance pathogène. Mais il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène.

L'inflammation chronique diffère de l'inflammation aiguë :

- les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.
- si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.
- les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présent, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique .

- rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène.
- la phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial.

C'est cette réaction inflammatoire qui accompagne de nombreuses grandes pathologies chroniques. La chronicité de l'inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l'origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l'autoimmunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde.....