

Introduction/définition :

L'inflammation est une réaction de défense naturelle déclenchée lorsque le corps est menacé par des agents pathogènes, des cellules endommagées ou des irritants.

Cette réponse est essentielle pour l'être humain afin de combattre les différentes infections, pour favoriser la cicatrisation et le rétablissement de la fonction normale du tissu endommagé.

Caractéristiques de la réaction inflammatoire

- ✓ Quel que soit le facteur inducteur, la réponse inflammatoire sera la même mais avec des intensités et des durées variables
 - ✓ se manifeste immédiatement après l'invasion de l'agent pathogène
 - ✓ dure jusqu'à 48 h environ → inflammation aiguë
 - ✓ elle peut persister des années → l'inflammation chronique
 - ✓ 4 signes : une rougeur, un gonflement avec chaleur et douleur:
1. **La chaleur et la rougeur** : sont le résultat de la dilatation des vaisseaux sanguins et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire
 2. **La douleur** : le résultat de la compression des fibres nerveuses liées à l'afflux sanguin
 3. **L'œdème** : suite à la libération du plasma des vaisseaux sanguins
 - ✓ met en jeu:
 1. Un grand nombre de cellules
 2. De nombreux médiateurs biochimiques

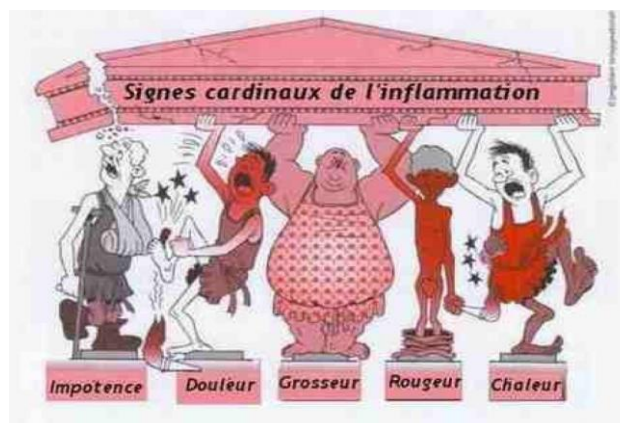


Figure 1 : signes cardinaux de l'inflammation

*

Cellules impliquées dans l'inflammation

Tableau 1 : cellules impliquées dans la réaction inflammatoires

Cellules sanguines circulantes	Cellules résidentes tissulaires
Neutrophiles	Macrophages
Monocytes	Mastocytes
Eosinophiles	Cellules endothéliales
Basophiles	Fibroblastes
Plaquettes	
Lymphocytes	
Plasmocytes	

Tableau 2 : Principaux médiateurs de la réponse immunitaire

Médiateurs de l'inflammation	Membres	Source	Caractéristiques	Effets
Protéines sériques	La protéine c réactive « CRP »	- sécrétée par le foie au moment de la phase aigüe de l'inflammation.	- reconnaître et se lier au motif, c polysaccharide cell wall retrouvé sur la surface de certaines bactéries et champignons.	- active le système du complément ⇒ entraîne l'élimination du pathogène par sa lyse ou par la phagocytose
Amines vasoactives	Histamine	- produites lors de la dégranulation des mastocytes.	- se lie à des récepteurs retrouvés au niveau des capillaires et des veines.	- entraînant une vasodilatation et une augmentation de leur perméabilité

Médiateurs lipidiques	Leucotriènes Prostanoides		- produits par deux voies (voie COX1 et COX2 et la voie lipo-oxygénase) à partir de l'acide arachidonique	- propriétés chimiotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles - stimulent également la sécrétion de certaines cytokines : IL-2 et IFN γ
	Platelet Activating Factor (PAF)			- L'augmentation de la perméabilité vasculaire. - La stimulation de l'agrégation plaquettaire. - L'activation des leucocytes.
Dérivés d'oxygène et d'azote	NO	les éosinophiles, les neutrophiles et les macrophages	- une courte durée de demi-vie < à 50 sec	- contribuent à l'apoptose, et à la protéolyse de la MEC . - impliqués dans la cascade de l'activation du NF κ B par l'IL-1 β en tant que second messenger. - jouent deux rôles dans le processus inflammatoire : un rôle pro-inflammatoire et un rôle anti-inflammatoire.

Enzymes	Neutrophiles		-enzyme hémique présente dans les granules des neutrophiles	-activité peroxydase
----------------	--------------	--	---	----------------------

Cytokines	- produites par de très nombreux types cellulaires.	- molécules solubles. - nature glycoprotéique. - faible PM. - Leur action se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.	- permettent le dialogue entre les cellules. - régulent la prolifération, l'activation la différenciation, la survie et la mort cellulaire.
-IL-1, IL-6			
-TNF α			
-IFN α			

L'inflammation aigue

Étapes

- la reconnaissance des signaux de danger
- le recrutement des cellules sur le site d'infection → formation du foyer inflammatoire
- l'élimination du pathogène
- la résolution de l'inflammation, retour à l'homéostasie et cicatrisation du tissu lésé

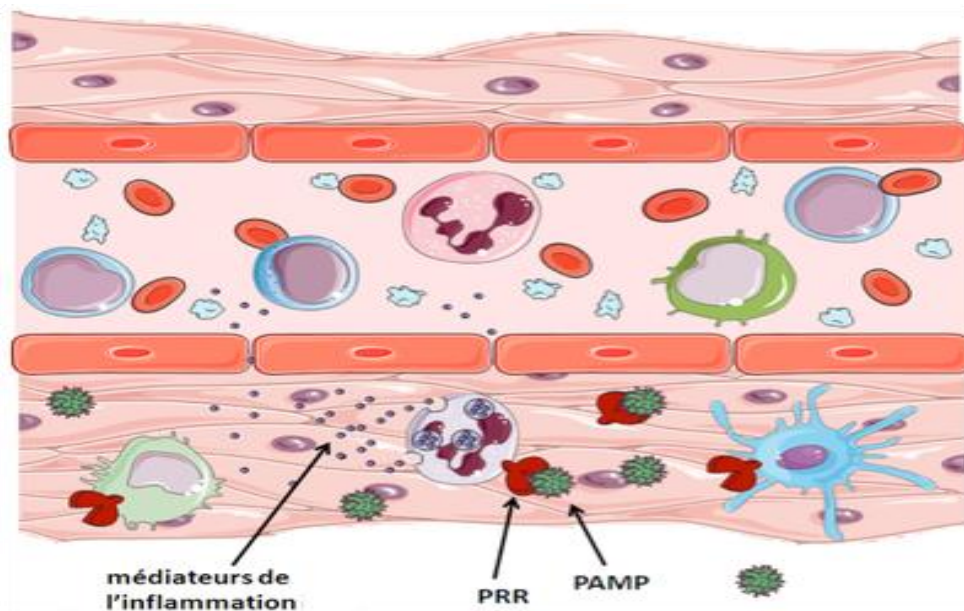


Figure2 : reconnaissance des signaux de danger

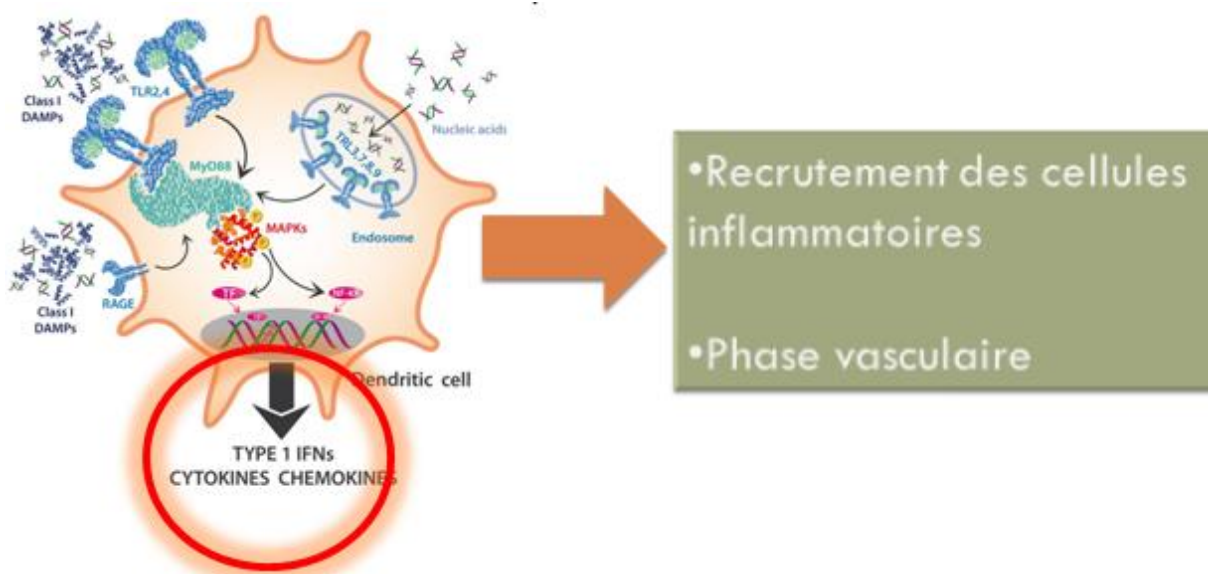


Figure 3 : Interaction PRR-PAMPs/DAMPs

Tableau 3 : Médiateurs produits initiateurs de la phase vasculaire de l'inflammation

Fonction	Médiateurs	Origine
Augmentation de la perméabilité capillaire	Histamines Bradykinines Leucotriènes C4, D4, E4 Facteurs d'activation plaquettaire substance P	Mastocytes Plasmaticque Mastocytes et macrophages Leucocytes et endothélium Terminaison nerveuse
Vasodilatation	Histamine NO, prostaglandine Bradykinines CGRP	Mastocytes Mastocytes et macrophages Plasmaticques Terminaisons nerveuses
Diapédèse	LPS IL-1 β , TNF- α Thrombine	Bactéries Macrophages et Mastocytes Plasmaticque
Douleur	Bradykinines Prostaglandines, NO	Plasmaticques Mastocytes et macrophages

Evènements vasculaire de la réaction inflammatoire

À partir de la détection et la reconnaissance du signal du danger, des modifications vasculaires importantes sont observées au niveau des tissus :

- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Flux du plasma des capillaires vers le tissu
- Fournir le fibrinogène qui sera transformé en fibrine. Cette dernière est utilisée dans la construction du réseau extracellulaire et délimite le foyer inflammatoire
- Ouverture des jonctions serrées entre les cellules endothéliales et augmentation de la pression sanguine

→vasodilatation→augmentation du volume sanguin

→pression sur les parois de l'endothélium

→diminution de la vitesse du sang

Ces évènements favorisent la sortie de l'eau et des molécules vers les tissus →FORMATION DE L'OEDEME

Formation du foyer inflammatoire

Succession d'évènements qui aboutissent au recrutement des cellules inflammatoires:

Quand le débit sanguin est ralenti et sous l'effet des molécules inflammatoires sur l'endothélium ; les leucocytes sortent vers les tissus avec l'intervention et l'aide des molécules d'adhérence

Etapes :

- Adhérence faible
- Roulement (rolling) leucocytes-cellules endothéliales (CAM-LFA-1)
- Adhérence ferme (pendant 30 sec)
- Diapédèse –extravasation des cellules
- Relachement des jonctions serrées permettant la sortie des leucocytes entre deux cellules endothéliales → implication des molécules d’adhérence (L-sélectine sur le leucocytes-CD34 sur la cellule endothéliale)

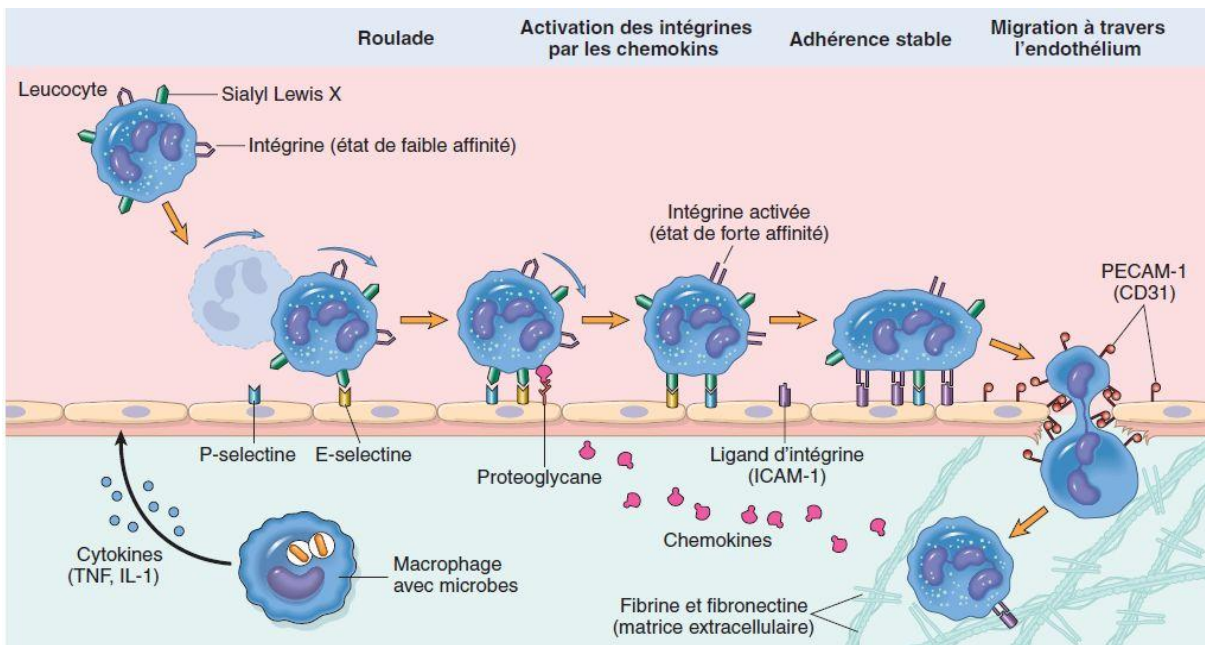


Figure 4 : Implication des molécules d’adhérence

Résolution de l’inflammation

- ❑ La RI est complexe et implique une multitude de médiateurs biochimiques dont certains sont pro-inflammatoires et d’autres sont anti-inflammatoires.
- ❑ Le retour à l’homéostasie signifie l’élimination du pathogène et les produits de la dégradation tissulaire.
- ❑ Cela peut être atteint grâce à :
 - la libération des cytokines anti-inflammatoires (IL-4 et IL-10) par les macrophages et les lymphocytes T régulateurs et des facteurs de croissance (la réparation du tissu dégradé)
 - la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène et des protéoglycanes

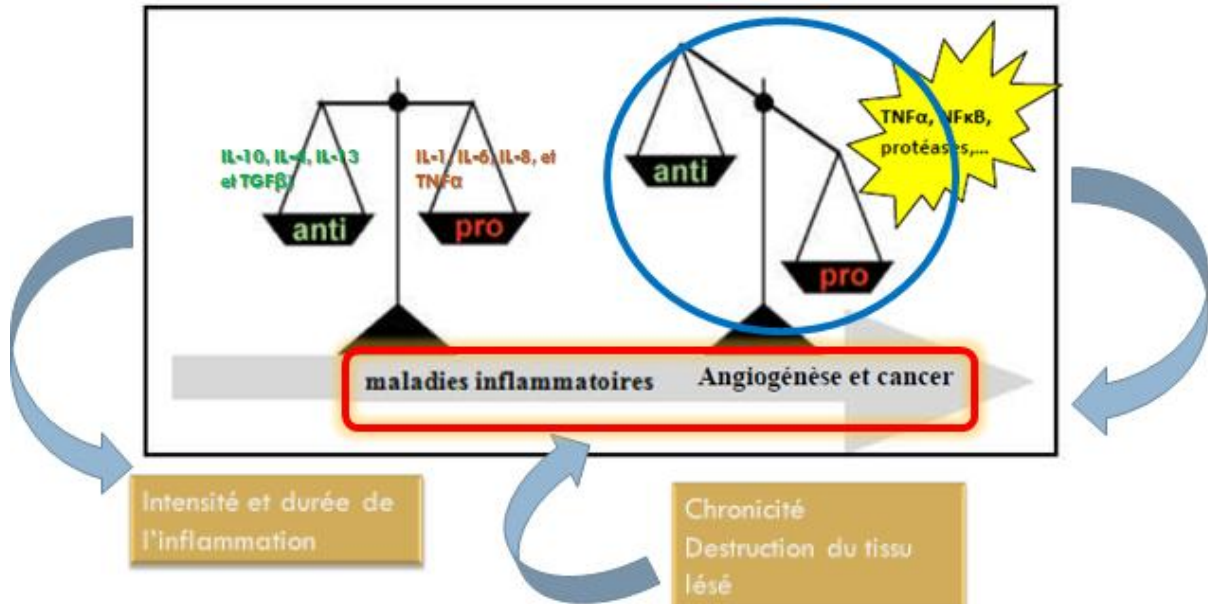


Figure 5 : Régulation de l'inflammation

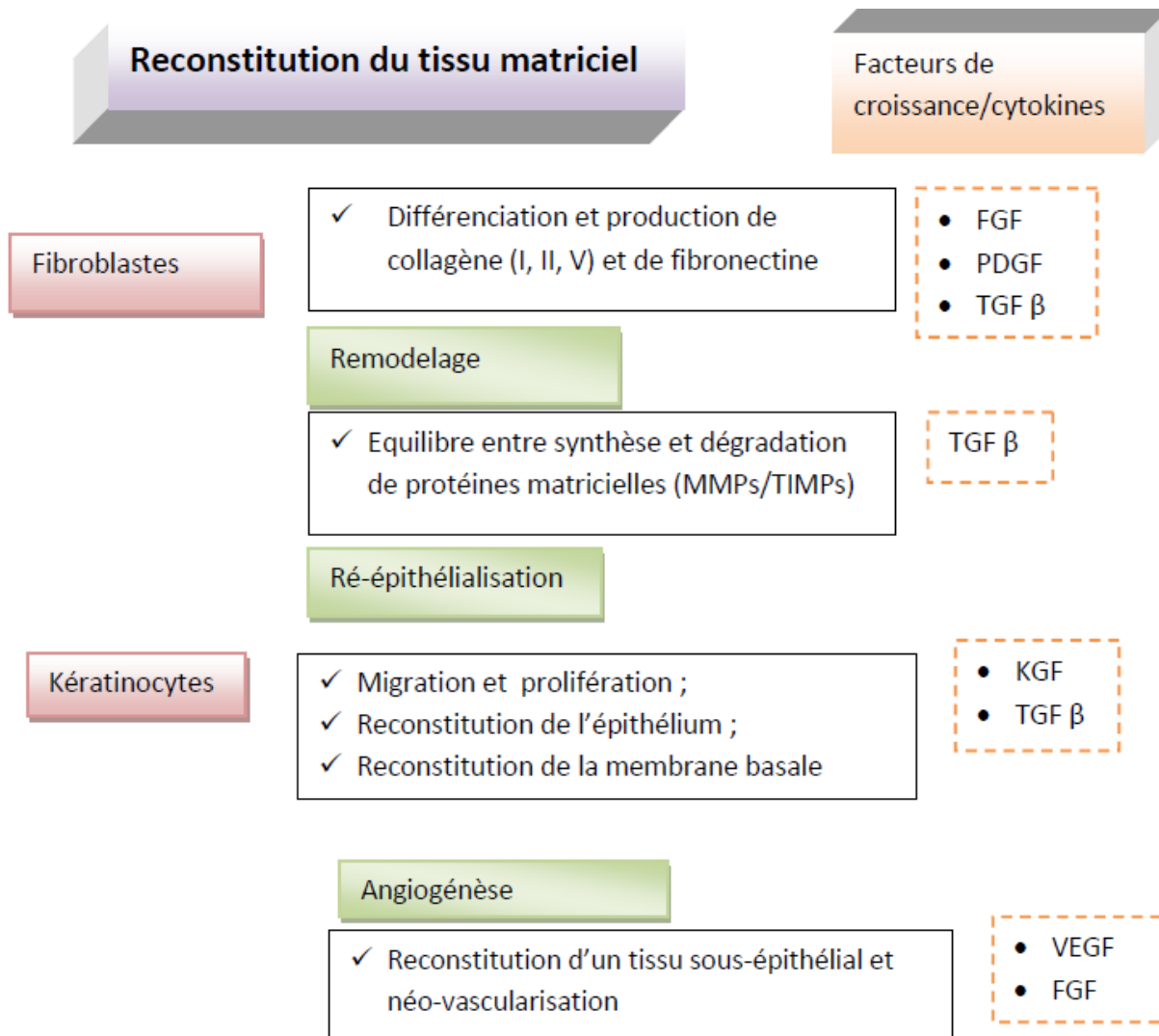


Figure 6 : résolution de l'inflammation

Thérapies anti-inflammatoires et mode d'action des molécules thérapeutiques

- ❑ l'inhibition de la surproduction de ces médiateurs est une cible cruciale dans le traitement antiinflammatoire
- ❑ Les cibles des différentes thérapies anti-inflammatoires comprennent la cyclo-oxygénase COX1 et 2, les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α et les interleukines (IL-1 β et IL-6).
- ❑ Le TNF- α et les interleukines sont connus pour leur rôle central dans la pathogenèse de nombreuses maladies inflammatoires, en particulier l'asthme et l'arthrite rhumatoïde.
- ❑ Les deux principaux groupes de médicaments utilisés dans le traitement de l'inflammation sont les corticostéroïdes et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Mécanisme d'action

Inhibition de la voie de la cyclooxygénase dans le catabolisme de l'acide arachidonique.

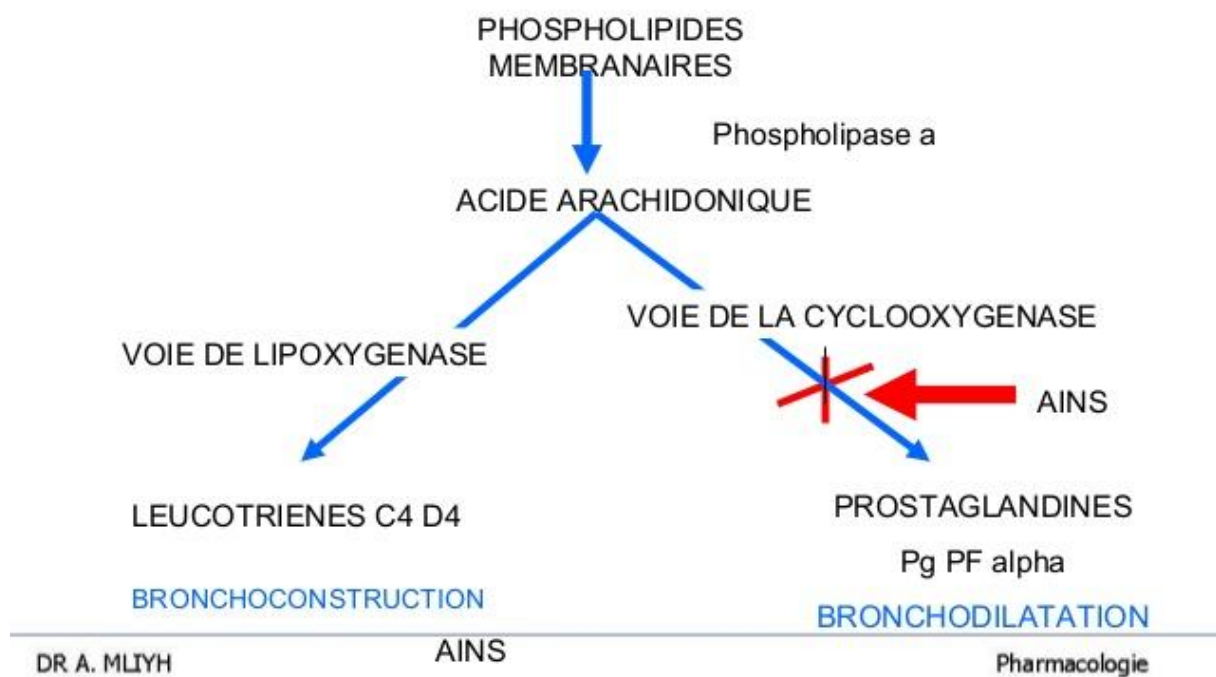


Figure 7 : mécanismes d'action des AINS