

LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

I-PHASE D'INITIATION

- A) Plaie cutanée**
- B) Cause infectieuse**

II-PHASE D'AMPLIFICATION

A) Recrutement cellulaire

- . 1) Étapes
- . 2) Molécules d'adhésion
- . 3) Facteurs chimiotactiques

B) Activation de la cellule inflammatoire

- . 1) Cytokines
- . 2) Médiateurs lipidiques
- . 3) Radicaux libres oxygénés et nitrés

III-PHASE DE REPARATION

A) Réparation/résolution totale

B) Résolution Partielle

IV EXEMPLE DE SYNDROME INFLAMMATOIRE

V LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION

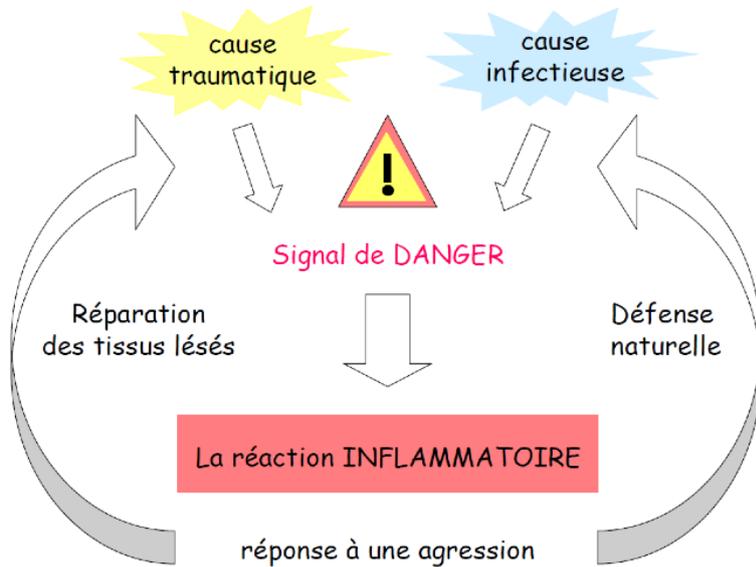
A) Vitesse de sédimentation des hématies (VS)

B) CRP

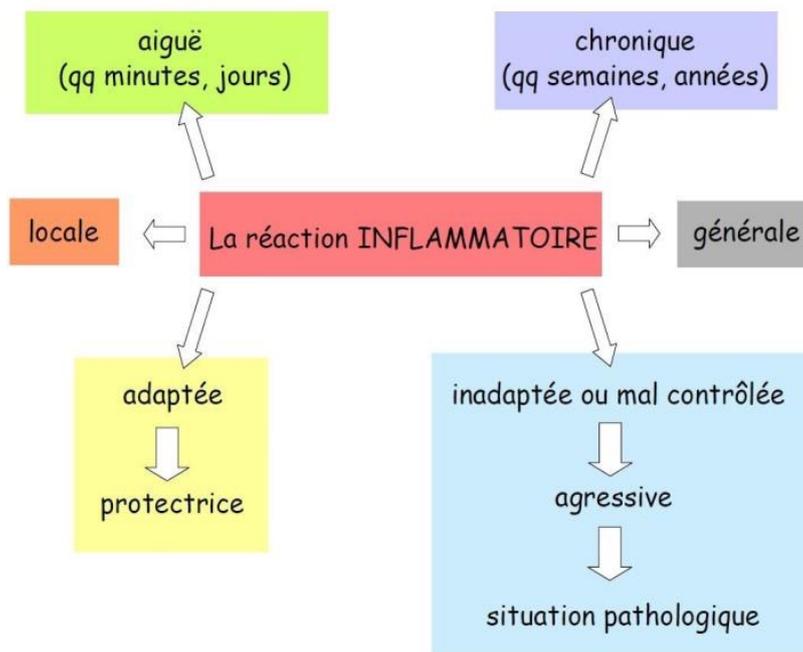
C) Recommandation

VI VOIE DE CIBLAGE DE DIFFÉRENTES MOLECULES

La réponse inflammatoire est une composante majeure de la réponse immune. Celle-ci est impliquée dans l'immunité naturelle en réponse à un signal de danger. Elle favorise l'induction de la réponse immunitaire spécifique. (Ex: rôle des adjuvants dans les vaccins = ils créent une réaction inflammatoire pour favoriser l'immunité spécifique). On est à l'interface entre immunité innée et spécifique.



Une réaction inflammatoire est le plus souvent une réponse adaptée, strictement contrôlée par un grand nombre de systèmes régulateurs performants. De ce fait, elle sera protectrice en participant à notre défense naturelle afin de réparer les tissus lésés. Par contre si cette réponse inflammatoire est inadaptée ou mal contrôlée elle va devenir agressive. C'est un point important car les syndromes inflammatoires sont fréquemment rencontrés en pratique clinique courante, 25-30% des patients hospitalisés le sont pour une réaction inflammatoire non contrôlée. Et donc le rôle de médecin va être d'évaluer l'importance de cette réaction inflammatoire, en faire le diagnostic étiologique car la réaction inflammatoire va pouvoir être associée à une grande variété de situations pathologiques (infection, maladie du système, cancers, maladie thromboembolique...)



La réaction inflammatoire peut-être de différents types et de différentes formes :

-Aiguë ou subaiguë (qq minutes à qq jours) (Ex :Syndrome inflammatoire aiguë systémique comme le choc septique, le syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pancréatique aiguë, syndrome d'écrasement mais aussi les brûlures)

-Chronique (qq semaines à qq années). Ces syndromes inflammatoires chroniques constituent la 3^{ème} cause de mortalité après les affections cardiovasculaires et les cancers. Et une des 1^{ère} cause de morbidité dans les pays développés, notamment dans les cas de pathologies ciblant les articulations, le tissus nerveux, les muqueuses digestives ou respiratoires .

- Locale ou générale. Si elle est locale, elle va entraîner une vasodilatation locale avec exsudation plasmatique et afflux local de C inflammatoires. (ex :cutané à la suite d'une plaie, au niveau de la muqueuse bronchique dans le cas d'un asthme allergique). Si elle est générale avec des signes généraux comme la fièvre, la production des protéines hépatiques de la phase aigüe de l'inflammation comme par ex **le choc septique ou syndrome systémique.**

-Protectrice ou délétère (si non contrôlée ou mal exécutée)

On peut mettre en évidence 3 séquences d'évènements complexes qui vont composer cette réaction inflammatoire :

1^{ère} phase -> phase d'initiation ou vasculaire en réponse à un signal de danger d'origine exogène ou endogène. Elle met en jeu des facteurs primaires.

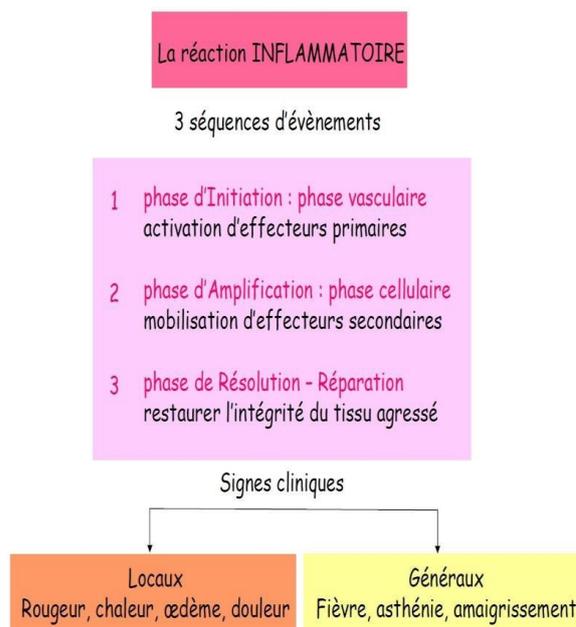
2^{ème} phase -> phase d'amplification ou cellulaire avec la mobilisation d'effecteurs secondaires et notamment Cr.

3^{ème} phase -> résolution et réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Ces 3 phases mettent en jeu différents systèmes d'adaptation comme le SI, neuroendocrinien et de nombreux médiateurs de l'inflammation. En fonction du développement de chacune de ces phases, soit en fonction des acteurs et des effecteurs impliqués, le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire va être différent.

4 signes cliniques caractérisent la réaction locale : **Rougeur, chaleur, œdème, douleur.**

Et 3 signes plus généraux : **Fièvre, asthénie, amaigrissement.**



I-PHASE D'INITIATION

Mise en jeu d'effecteurs primaires variés: des C mais aussi des médiateurs de l'inflammation dépendants du facteur déclenchant (exogène: plaie, brûlure ou endogène: une réaction d'hypersensibilité, un syndrome d'ischémie reperfusion, une infection/une bactérie). Ici on va prendre à titre d'exemple exogène une plaie, et endogène une infection par une bactérie Gram-.

A) Plaie cutané

Réponse par la mise en place d'une réaction locale avec mise en jeu du système de l'hémostase puis le recrutement de cellules inflammatoires.

1/Section des vaisseaux

2/Activation des plaquettes avec adhésion, agrégation, dégranulation

3/Libération de médiateurs qui vont être essentiellement des facteurs vasoactifs dont le plus important d'entre eux **l'histamine**.

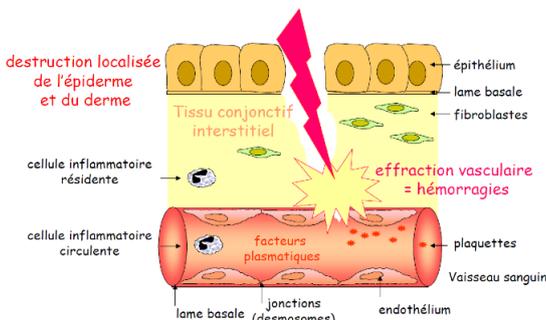
4/Histamine permet une activation des Cellules endothéliales qui vont se mettre à exprimer des molécules de surface et notamment des molécules d'adhérence et libération de médiateurs.

5/Activation des éléments du système de contact avec ici, libération de **bradikinine**, médiateur vasoactif et nociceptif. (participe à la transmission de la douleur)

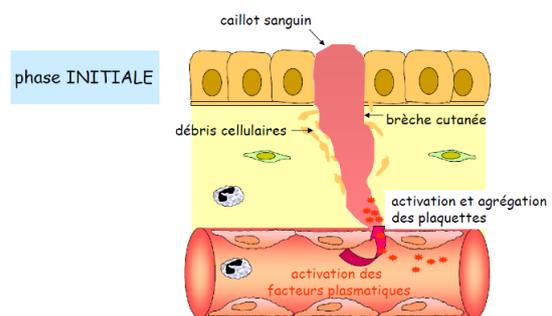
6/Activation de la coagulation avec la formation du caillot de **fibrine**.

7/Activation de la fibrinolyse qui va permettre de dissoudre le caillot avec la production de **plasmine** qui va activer le complément et entraîner la libération des **anaphylatoxines** (C3a et C5a) qui sont vasoactifs et chimiotactiques.

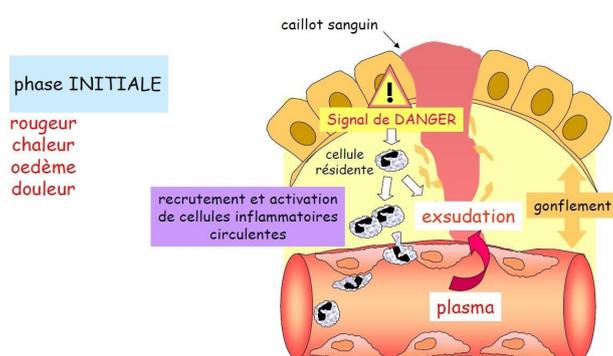
Exemple : plaie cutanée avec brèche vasculaire



Exemple : plaie cutanée avec brèche vasculaire



Exemple : plaie cutanée avec brèche vasculaire



Ces agents vasoactifs (histamine, plasmine, bradikine, facteurs du complément..) vont permettre par la suite l'activation et le recrutement des Cellules inflammatoires circulantes et vont donc pouvoir passer par diapédèse et être recrutée au niveau du site de l'inflammation.

Csq : -Vasodilatation locale

- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Favorise oedème du fait de cette exsudation plasmatique

Tout ces éléments favorisent le recrutement de Cellules inflammatoires circulantes (PNN), la réaction peut être qualifiée **d'aiguë** mais reste **locale**.

Recrutement PNN dans les 24-48 H, puis afflux de monocytes. Toutes ces C phagocytaires vont pouvoir éliminer les microorganismes, les débris cellulaires et les composants dégradés de la matrice.

Ensuite la cicatrisation va dépendre des fibroblastes.

● **Enzymes des systèmes plasmatiques**

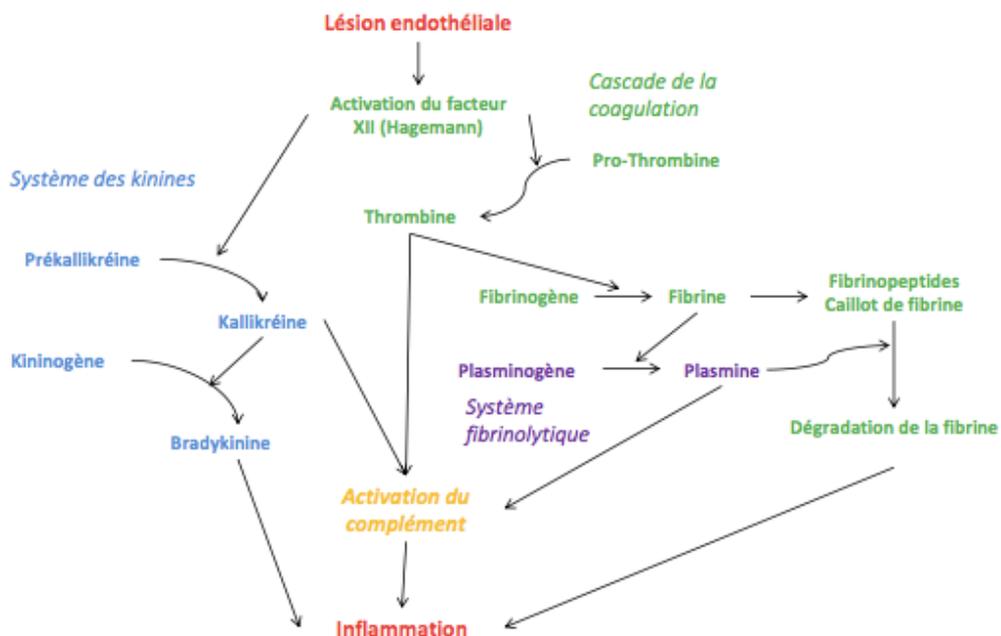
-Fibrine/Fibrinopeptides : La thrombine produite lors de la lésion du tissu permet de former des caillots de **fibrine** et **fibrinopeptides**. Ces derniers participent à l'augmentation de la perméabilité endothéliale et au chimiotactisme des neutrophiles.

-Plasmine (4 étoiles) -> Chimiotactisme : Lors de l'élimination du caillot de fibrine par la **plasmine**, il y a libération des produits de dégradation qui attirent les neutrophiles. De plus, la plasmine contribue à l'activation du complément.

-Facteur XII/Kinines : Le système est activé par les facteurs de Hagemann (facteur **XII**) de la coagulation, ce qui permet l'activation de la **prékalikréine**. La formation de **kallikréine** est ensuite responsable du clivage de **kininogène** en **bradykinine**. Ce dernier entraîne une augmentation de la perméabilité endothéliale, une vasodilatation et une sensation douloureuse. La kallikréine peut quant à elle agir sur la cascade du complément en clivant de C5 en C5a et C5b.

-Complément : Le système du complément est donc impliqué dans la médiation de l'inflammation. Le **C3a et C5a** participe à l'adhésion des monocytes et des neutrophiles.

Toutes ces molécules de la coagulation du système de contact vont permettre globalement d'augmenter l'arrivée des polynucléaires lors d'une réaction aiguë locale.

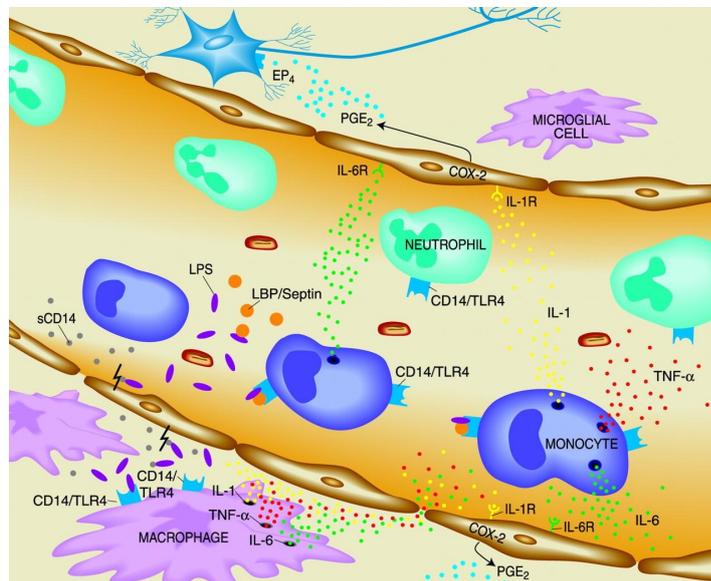


B) Cause infectieuse

La bactérie Gram- va entraîner une activation des C de l'immunité naturelle, notamment des monocytes et macrophages et cette activation va être dépendante d'une interaction entre les liposaccharides **LPS** libérés par la bactérie Gram- et le **LBP** (LPS binding protein).

Ce complexe d'association LPS/LBP va permettre la liaison aux molécules de TLR4 (Toll Like Receptor 4) du monocyte (impliqué dans l'immunité innée). Cette liaison permet d'activer le monocyte ce qui va aboutir à la production de **protéines néoformés** : **TNF-alpha, IL-1 et IL-6** = cytokines majeures de la réaction inflammatoire = cytokine pro-inflammatoire.

Dans ces circonstances la réaction inflammatoire peut être générale et sévère à partir du moment où il y a une forte activation de production cytokinique qui se traduira par de la fièvre et éventuellement un choc septique.



II) PHASE D'AMPLIFICATION

Se caractérise par :

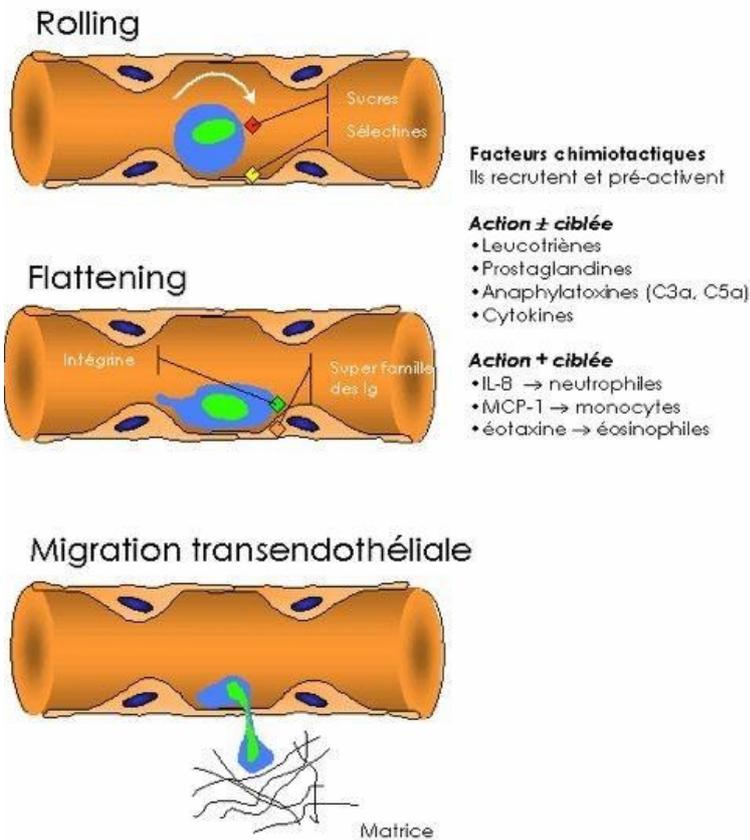
- Recrutement des effecteurs secondaire essentiellement cellulaires, souvent consécutif à une prolifération accrue des C dans la MO
- Passage à travers l'endothélium
- Gradient de Concentration des chémokines
- Dégranulation
- Surtout destruction des pathogènes mais aussi du tissu par ces C recrutées localement.**

A) Recrutement cellulaire

Réponse inflammatoire - amplification

Phase cellulaire

(1) Recrutement et pré-activation des cellules inflammatoires



Immédiatement après l'étape d'initiation, développement de la réponse inflammatoire avec une migration et une domiciliation (mobilisation-margination-diapédèse) qui va se faire pour les différents types Cellulaires que constituent les effecteurs secondaire. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée des facteurs chimiotactiques et des molécules d'adhérences. Ces dernières vont se retrouver exprimées à la surface des Cellules sanguines circulantes et endothéliales.

- **Molécules d'adhérence** -> Grande variété dont :
 - Selectines
 - Mucines
 - Intégrines
 - Super famille des immunoglobulines.

1) Étapes

1/Rolling

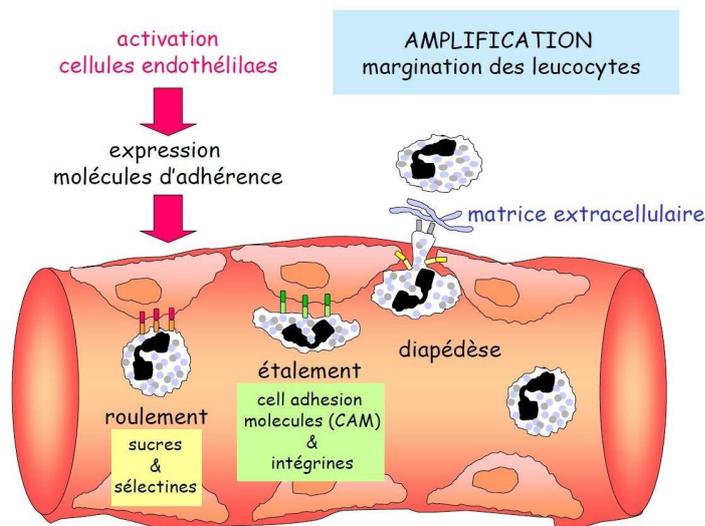
Dans ce recrutement cellulaire, au niveau vasculaire, on note une **phase de décélération** avec roulement des leucocytes à la surface de l'endothélium (contre les C endothéliales donc) = **Rolling**. Et cette phase est liée à une **interaction réversible de faible affinité** entre les **polysaccharides** (sucres présent à la surface des leucocytes) et les **selectines** (exprimées à la surface des C endothéliales). Les leucocytes vont être activés par ce premier contact, par les facteurs chimiotactiques et par l'environnement vasculaire inflammé.

2/Flattening

Une fois les leucocytes activés, ils vont pouvoir adhérer plus fortement à l'endothélium, c'est ce qu'on appelle le **phénomène d'étalement** ou **flattening** qui va se faire par l'intermédiaire de contact entre **les intégrines** présente sur **les leucocytes** et les molécules de la **super famille des Ig** qui vont être exprimés par **les cellules endothéliales**.

3/Migration trans endothéliale

L'étalement va entrainer des liaisons beaucoup plus fortes qui vont permettre la **migration trans-endothéliale** =diapédèse de ces leucocytes. Cette dernière étape dépend également d'interactions entre **les intégrines** et ces membres de la **super famille des Ig**. Des molécules de la MEC vont être activés pour favoriser le passage de ces cellules.



2) Molécules d'adhésion

1/Selectines

3 principales : E et P exprimés par l'endothélium

L exprimés par les leucocytes

Également appelé CD62 E ou L selon la Cellule qui l'exprime

L'interaction est faible et a pour rôle d'initier l'adhésion des leucocytes aux C endothéliales.

2/ Les mucin-Like

Elles sont riches en sérine et thréonine et sont reconnues par les **selectines**. Ce seront des liaisons assez faibles car on se trouve au niveau des mécanismes de rolling de départ.

Interactions Sélectine – Mucine-like

Endothelium	Reconnaissance	Expression	Rôles
Selectine E	CLA ou ESL-1	LT Effecteurs	Migration vers la peau et site inflammatoire
Selectine E et P	PGSL 1	Neutrophiles	Migration vers le site inflammatoire
CD 34, GlyCAM-1, MadCAM-1	Selectine L	Leucocytes	Migration vers ganglions et site inflammatoire

3/Intégrines

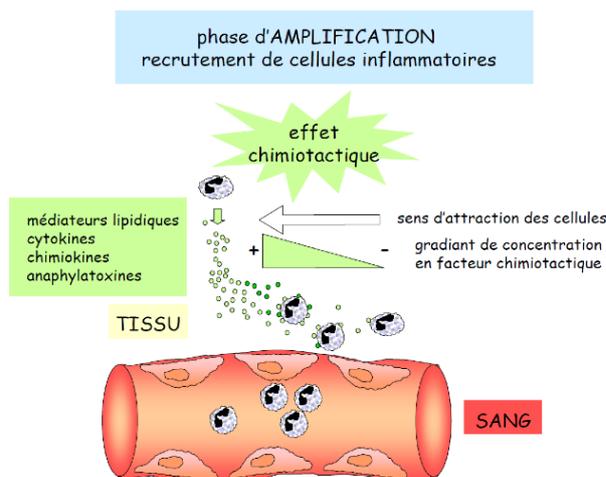
Ce sont des **dimères de chaînes alpha/Beta** capables de reconnaître des composants de la MEC (collagène, laminine, fibronectine). Leur expression dépend de la première interaction par les selectines (il faut d’abord une activation des leucocytes pour pouvoir exprimer plus fortement les intégrines) . Donc besoin d’une activation pour reconnaître leur ligand.

4/Superfamille des Ig

Avec ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4... Ce sont ici des liaisons fortes qui vont permettre le flattening puis la migration.

Interactions Intégrines – CAM

Endothélium	Reconnaiss.	Expression	Rôles
ICAM 1, 2, 3	LFA-1 ($\alpha L\beta 2$)	Certains leucocytes	Migration vers ganglions et infl.
MadCAM-1, VCAM-1	LPAM-1 ($\alpha 4\beta 7$)	LT eff., Monocytes	Migration vers intestins et infl.
VCAM-1	Mac-1	Monocytes	Migration vers inflammation
Fibronectine	VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$)	Neutro, Mono, LT	Migration vers inflammation
Laminine	VLA-6 ($\alpha 6\beta 1$)	LT	Migration vers thymus



3) Facteurs chimiotactiques

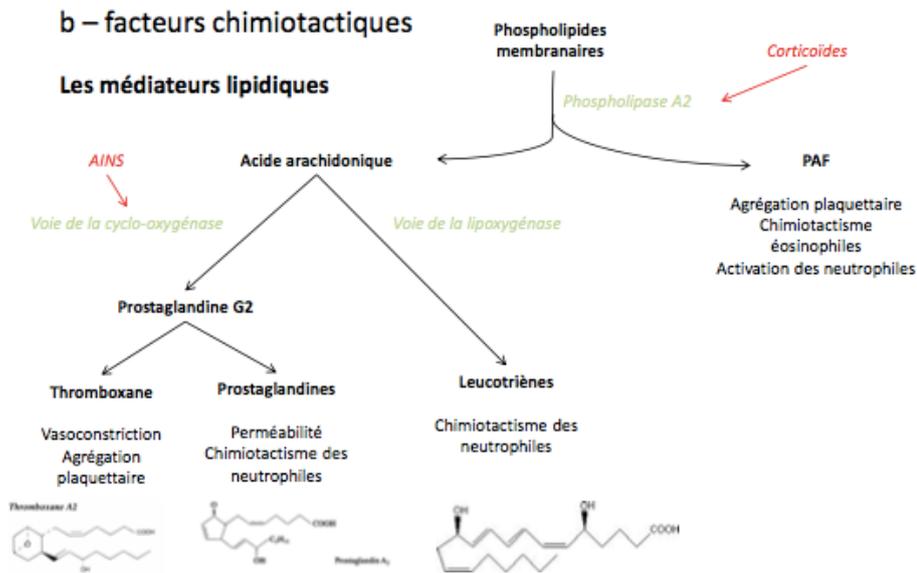
Les récepteurs exprimés sur les leucocytes vont être sensibles aux facteurs chimiotactiques. Ces récepteurs sont sensibles aux facteurs chimiotactiques pour pouvoir capter des médiateurs lipidiques mais aussi les anaphylatoxines et pour pouvoir répondre aux chimiokines ou chémokines. Parmi ces facteurs on va retrouver :

1/ Les médiateurs lipidiques :

Tel que **PAF acéaire, leucotriènes ou prostaglandines**. Ils vont pouvoir avoir un effet attractif ou chimiotactique sur les leucocytes. Les anaphylatoxines (C5a et C3a) peuvent aussi permettre le recrutement de façon importante.

- Clivage des phospholipides membranaires par la **phospholipase A2** qui initie la **cascade de l'acide arachidonique** d'un côté et la **voie de PAF** de l'autre.

- **PAF** permet l'agrégation plaquettaire, le chimiotactisme, l'activation des éosinophiles (impliqués dans les réactions allergiques) et également l'activation des neutrophiles (PNN)



- En ce qui concerne la cascade à partir de **l'acide arachidonique**, on a 2 voies :

1) **Voie de la lipoxigénase** qui aboutit à la production de leucotriènes. Ces derniers permettent le chimiotactisme des neutrophiles.

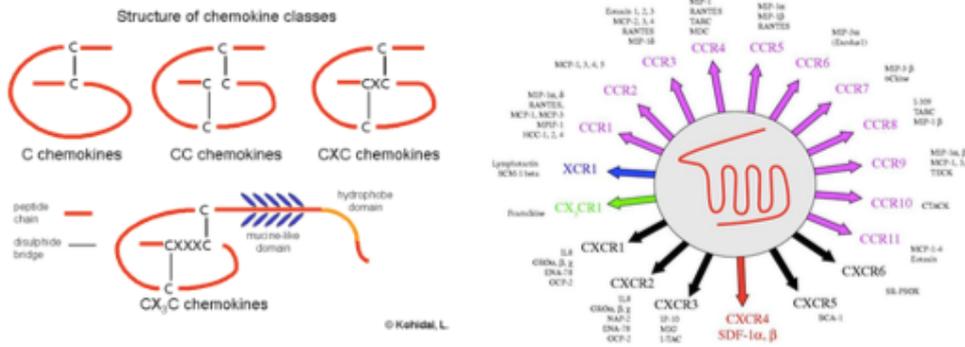
2) **Voie de la cyclo-oxygénase** qui permet la production de prostaglandine A2, et à partir de cette PgA2 il y a 2 issues :

Production de thromboxane permettant une agrégation plaquettaire et une vasoconstriction

Production des Prostaglandines à proprement parler permettant la perméabilité vasculaire et également le chimiotactisme des neutrophiles.

On peut citer l'action de différents anti-inflammatoires comme les **corticoïdes**, qui vont se retrouver avec des actions pléiotropiques, parmi celles-ci une action en amont sur la cascade des médiateurs lipidiques en agissant sur la **phospholipase A2** et les **antis-inflammatoires non stéroïdiens**, qui auront, eux une action un peu plus en aval en agissant sur la **voie de la cyclo-oxygénase**.

2/Les chémokines (SCHÉMA)



Ce sont des petits polypeptides , fait de 90 à 130 AA qui ont la particularité de porter des cystéines. Il y a 2 groupes de chémokines :

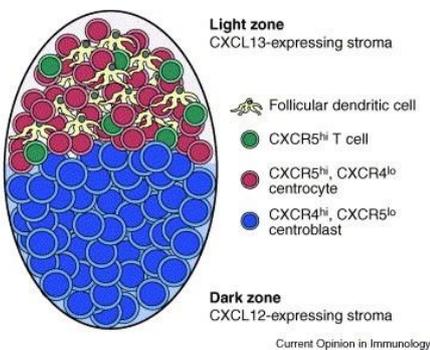
- Un groupe où les 2 cystéines sont contigues = C-C chémokine
- Un groupe où les 2 cystéines sont séparées par un AA autre quelconque =C-X-C chémokine

Ces chémokines vont interagir avec des récepteurs, +/- spécifiques aux 2 familles. Ces récepteurs sont des protéines à 7 passages TM, couplés à une protéine G. Chaque récepteur va pouvoir reconnaître plusieurs chémokines et c'est la variation de ces récepteurs qui permet la réponse d'adhésion d'une Cellule plutôt qu'une autre. C'est donc directement impliqué dans la migration directionnelle, le « homing ».

En fait les Cellules expriment différents récepteurs selon le stade de différenciation et c'est ce qui permet ce phénomène.

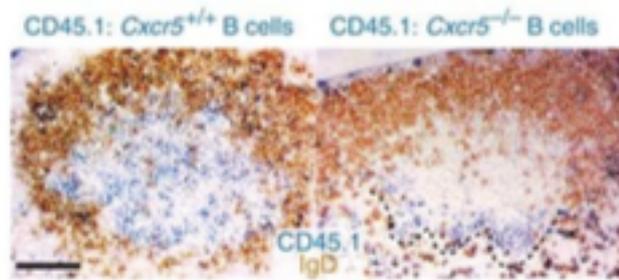
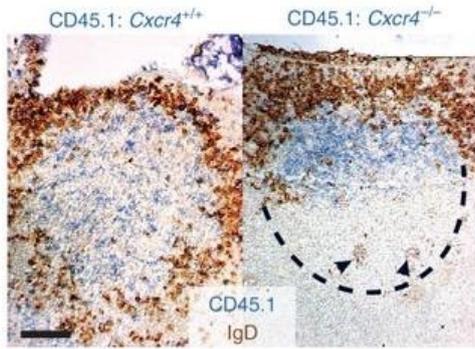
Exemple :

- SDF-1 (CXCL12) : exprimé sur les C de la moelle osseuse et notamment sur les LB dans un centre germinatif et le récepteur qui lui correspond c'est CXCR4 présent sur les pré-B = stimulation de la prolifération.
- CXCR5 exprimé sur les LB matures qui reconnaît CXCL13 exprimés dans les follicules de la rate et des ganglions.

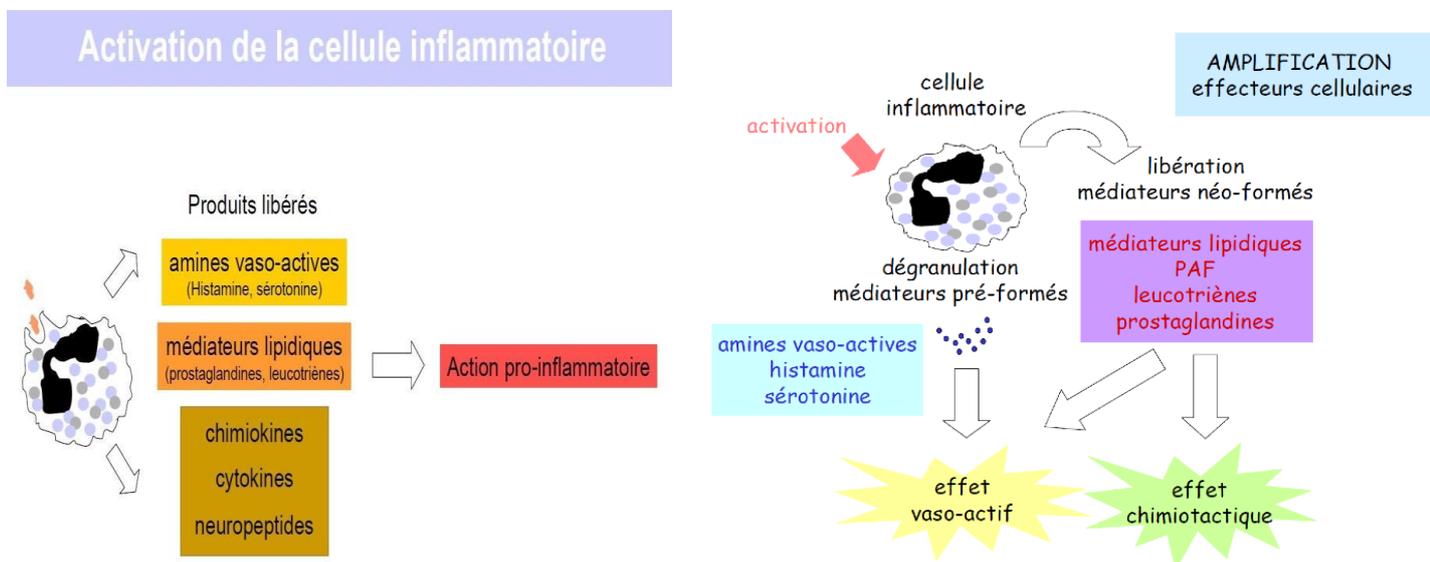


La répartition des cellules qui expriment un certains types de récepteurs dépend d'un gradient de chémokines(=gradient de distribution). C'est-à-dire que pour passer d'une zone à l'autre dans les follicules, la C devra exprimée – des récepteurs précédent et + des récepteurs de la nouvelle zone (Light zone et Dark zone). C'est vrai au niveau du centre germinatif mais aussi au niveau des foyers inflammatoires.

Retenir : **IL-8** qui agit spécifiquement sur le recrutement spécifique des **PNN**. Le **MCP-1** qui va pouvoir agir spécifiquement sur les **monocytes** et enfin **IL-5** et **eotaxine** qui va permettre le recrutement spécifique de **PNE**.



B) Activation de la cellule inflammatoire



Les Cellules recrutées sont des **neutrophiles**, des **éosinophiles**, **monocytes**, **lymphocytes**, mais aussi recrutement de Cellules qui peuvent être résidentes comme les **mastocytes**. Toutes ces intégrations de signaux captés par les C inflammatoires vont aboutir à l'induction d'un programme fonctionnel, soit une survie, soit une apoptose, soit permettre la phagocytose des microorganismes ou débris cellulaires, soit pour favoriser une exocytose (dégranulation par ex).

Dans un 2^{ème} temps, on a une libération des médiateurs néoformés, comme les médiateurs lipidiques, PAF, les leucotriènes, les Prostaglandines mais également d'autres molécules comme les cytokines.

Donc la dégranulation va permettre de libérer des **médiateurs pré formés** comme :

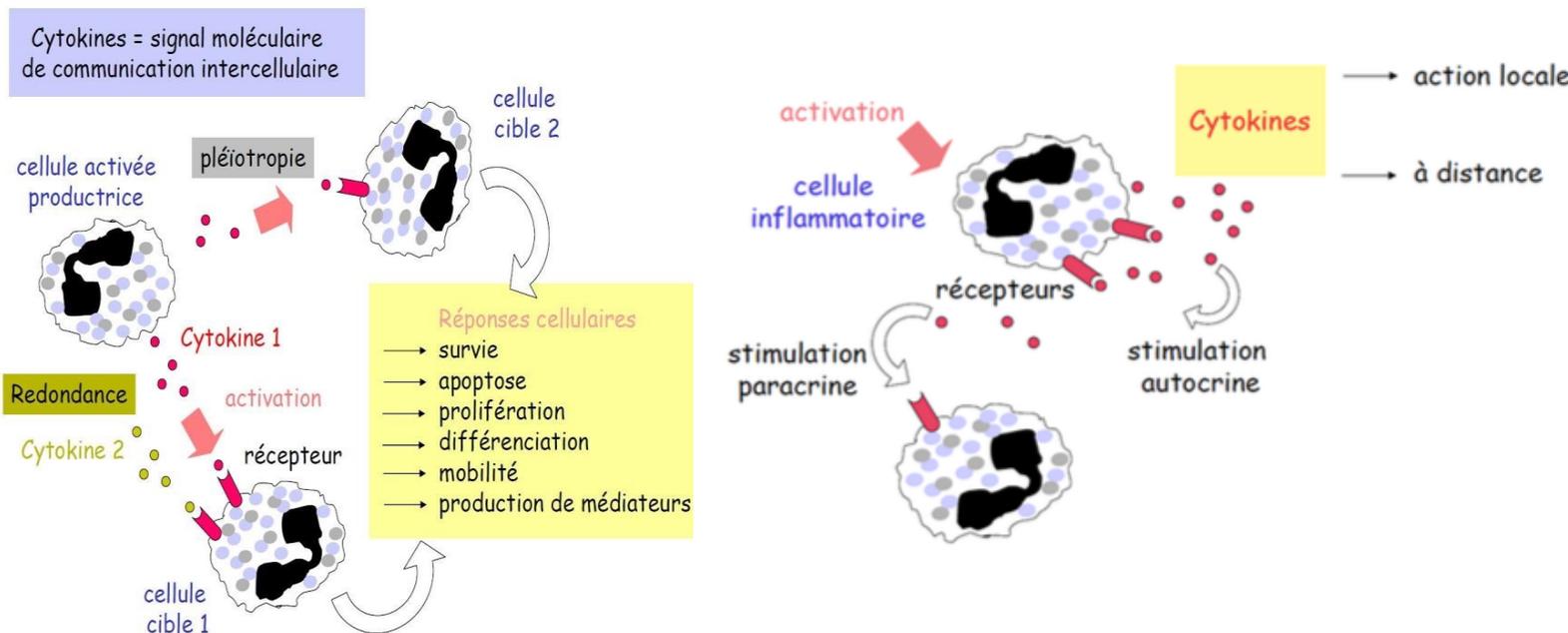
- **Amines vaso actives** issues de la dégranulation des polynucléaires, surtout impliqués dans la phase d'initiation de la réaction inflammatoire par leur effets vasomoteurs. **L'Histamine** en est une, c'est la première protéine produite au cours d'une réaction inflammatoire.

- **Protéases** dont les **sérines protéases** comme la **plasmine** ou **granzyme B** mais les plus importantes ici ce sont les **métalloprotéases** = MMP qui participent à la protéolyse matricielle, favorisent la migration cellulaire au sein de la MEC, celles-ci exercent des effets délétères sur les tissus cibles donc elles devront être sous contrôle, effectué par des anti-protéases dont alpha-1 anti-trypsine, alpha-2 anti-plasmine et des anti- MMP dont les TIMP. Toutes ces altérations vont être contrôlées par une balance protéase/anti protéase. Une absence de régulation entraîne des graves processus lésionnels. Par exemple un déficit en alpha-1 anti trypsine est impliqué dans l'emphysème pulmonaire.

- **Protéines cationiques** : ECP=protéine cationique de l'éosinophile et EPO=peroxydase spécifique de éosinophile. Ce sont toutes les 2 des protéines cytotoxiques et activatrices qui vont être capables de stimuler les C voisines et d'induire la libération d'autres médiateurs comme les lipidiques ou cytokines. Ce sont des molécules qui amplifie la réponse inflammatoire. ****

Les **médiateurs néoformés** : 3 types de molécules -> cytokines, les médiateurs lipidiques et les radicaux libres.

- **Cytokines** : médiateurs néoformés qui vont pouvoir activer les Cellules de façon autocrine, paracrine et même endocrine comme IL-6 qui permet de renforcer la réaction inflammatoire et notamment avec des actions à distance au niveau des protéines de la phase aiguë de l'inflammation produite par le foie. (syndrome évoqué plus haut).



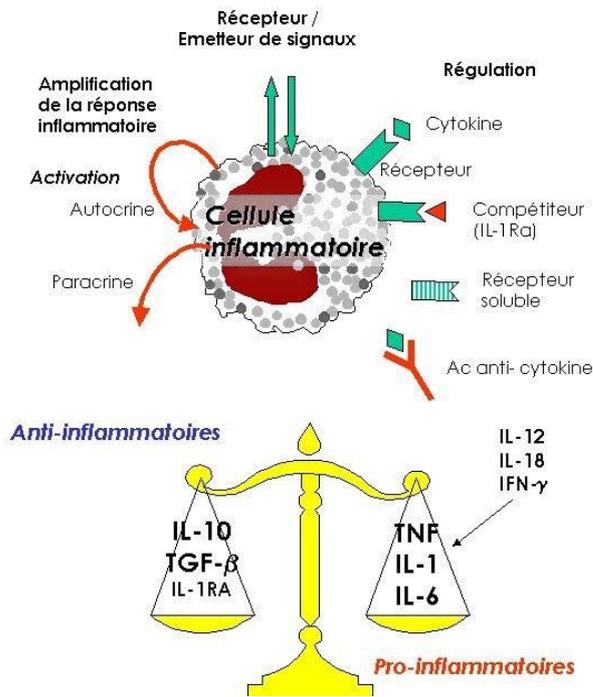
Ces cytokines ont différente propriété :

Pléiotropique : peuvent agir de façon multiple sur un autre type Cellulaire.

Redondance : Même rôle pour amplifier ou inhiber la réaction inflammatoire, une première cytokine pourra avoir le même effet qu'une deuxième produite par une autre cellule.

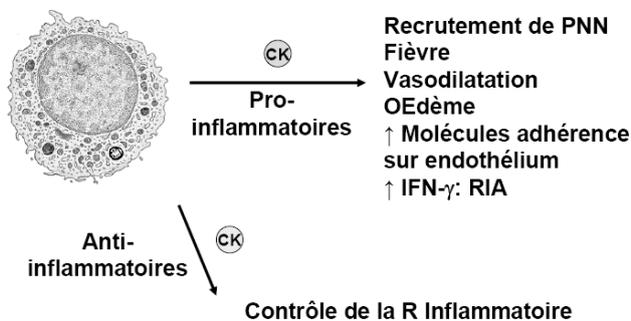
La réponse cellulaire à ces cytokines: survie ou apoptose, prolifération, différenciation, mobilité et également la production de médiateurs.

Cytokines et réponse inflammatoire (1)



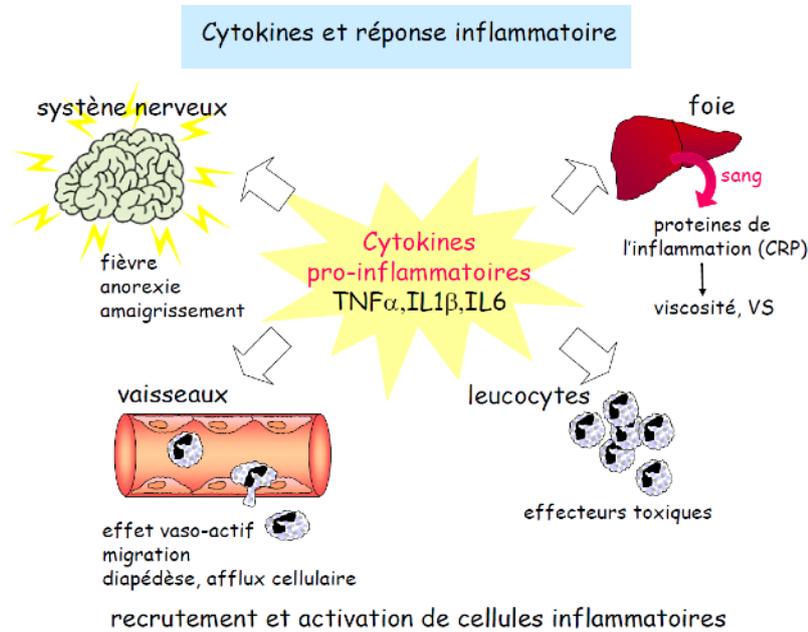
- Sur le système nerveux d'où la fièvre, anorexie, amaigrissement
- Sur le foie et favoriser la production des protéines de l'inflammation dont **CRP** que l'on pourra doser pour suivre un processus inflammatoire, et pour expliquer la viscosité. On demandera aussi la vitesse de sédimentation.
- Sur la moelle osseuse et favoriser la production de leucocytes, on aura donc une leucocytose
- Sur endothelium, action directe avec l'effet vaso actif, la migration des Cellules proinflammatoires

Interface RI innée/ RI adaptative



2 types de cytokines:

- > Anti-inflammatoires: IL-10, TGF-B, IL-1RA
- >Pro-inflammatoires: TNF, IL-6, IL-1



TNF

Le TNF est un acteur majeur de la réponse pro inflammatoire, c'est au départ un facteur de nécrose tumoral impliqué dans la cytotoxicité. Il est aussi responsable de la cachexie, de l'expression de molécules d'adhésion sur les Cellules endothéliales.

Ils ont également une action sur les os en favorisant l'action des ostéoclastes et donc la résorption osseuse.

Un effet pyrogène, une amplification de la coagulation / ! \ et enfin l'activation de l'inflammation notamment par l'activation des médiateurs lipidiques.

TNF agit dans des pathologies, notamment les maladies auto immune comme la polyarthrite rhumatoïde. La neutralisation de ce TNF dans ces pathologies a permis une révolution dans le ttt de ces maladies, car quand on stop son action, on stop également la lésion osseuse.

IL1β

L'interleukine 1 bêta dispose de 2 récepteurs : un actif et un leurre (sans effet). Il existe un antagoniste de cette IL-1 qui est l' IL-1Ra (son récepteur antagoniste).

RQ :TNF-alpha et IL1B agissent en synergie pour favoriser la libération de la troisième cytokines pro inflammatoire qu'est IL-6.

IL-6

Sa transcription est activée par IL1β

Inhibé par les corticoïdes

Fort impact hépatique

Est à l'origine de la production au niveau du foie des protéines de la réaction inflammatoire(CRP).

Effets paracrines des cytokines pro inflammatoires:

- agrégation et priming des neutrophiles
- activation endothélium (expression molécules d'adhésion, synthèse syntonies et chémokines)

Effets endocrines: des cytokines pro-inflammatoires:

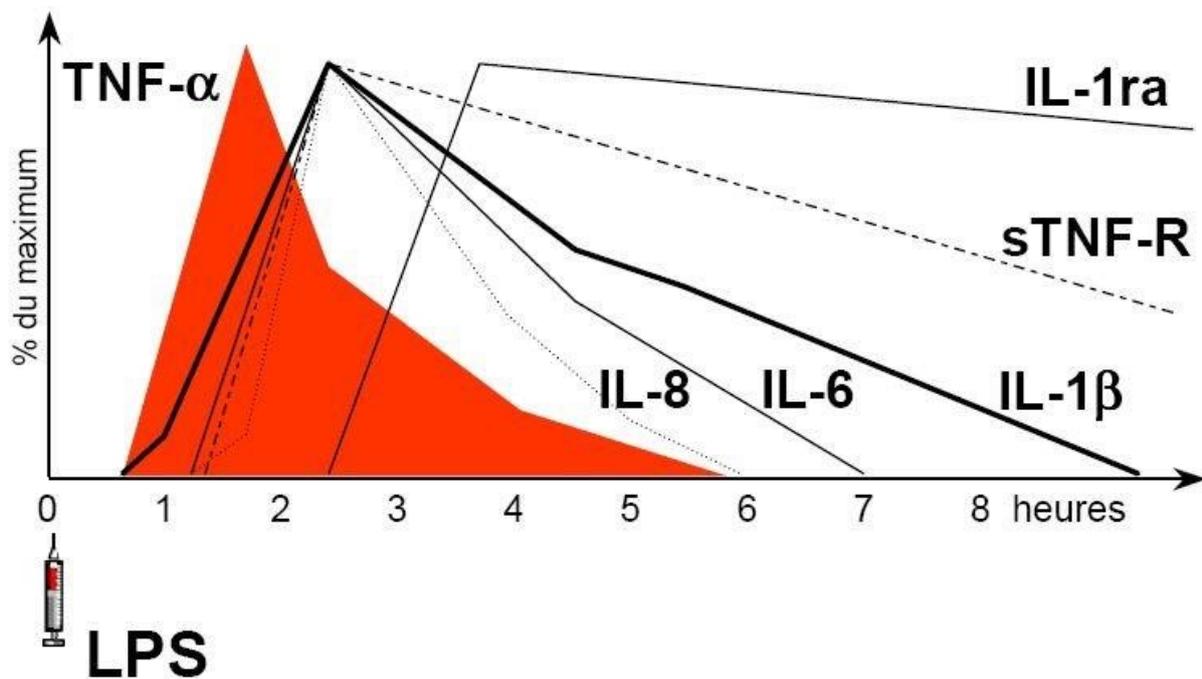
- fièvre, anorexie, somnolence
- synthèse des PRI (foie)
- Leucocytose (MO)
- Évolution vers le choc septique

Globalement lors d'une réaction inflammatoire, le TNF est produit en premier.

A quantité faible pour le TNF, il y aura seulement une activation leucocytaire locale ainsi que des Cellules endothéliales, la réaction restera locale.

A quantité modéré de TNF et IL1 les signes seront plus généraux comme apparition de la fièvre, activation de la production des protéines de la phase aigüe au niveau du foie. A forte quantité de TNF et IL1, il y aura production IL6 et les effets seront beaucoup plus important et ça peut aller jusqu'au choc septique.

Et à environ 3h après le départ, il y a un pic de IL1RA afin de contrôler et de contre balancer la réaction pro inflammatoire.



Cytokine des réponses inflammatoires de type chronique:

=IL17 produite par les LTH17 matures sous l'influence de IL6, IL21, IL1B et IL23 qui permettent la différenciation d'un LT naif TH0 en LT mature TH17.

IL17 va avoir une activation forte et positive sur les macrophages et les Cellules épithéliales et donc favoriser la chronicité d'une réaction inflammatoire en l'amplifiant et en permettant la synthèse massive de TNF alpha de ILB et IL6 ainsi que la production de chémokines. = **Boucle d'amplification par IL17 que l'on retrouve dans tous les processus d'inflammation chronique.**

Pour que la réaction inflammatoire soit contrôlé il faut que de l'autre côté il y ait des cytokines anti-inflammatoires dont la principale : **IL10**

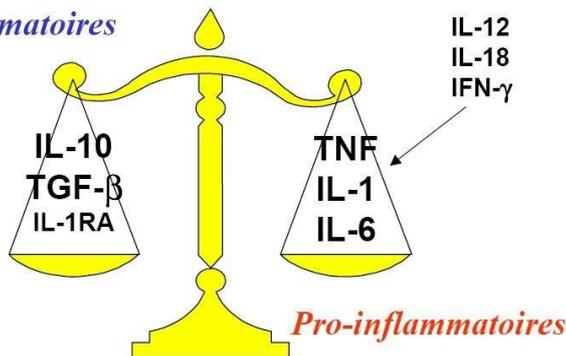
IL10 va pouvoir en lien avec le TGF-B inhiber la production de TNF et également réguler la production IL1 en activant la production du récepteur antagoniste IL1RA = compétition direct entre les IL1 -> Plus la quantité d'IL1Ra sera importante moins IL1 sera active sur son récepteur. Ces cytokines ont une durée de vie relativement faible.

IL10 peut également réguler directement la production de IL6.

Donc IL10 en lien avec TGF-B = cytokines anti inflammatoires qui vont réguler la réponse inflammatoire.

TGF-B pourra en plus avoir une action directe sur l'inhibition de la présentation antigénique (bloc les capacités de présentation antigénique).

TGF-B en lien avec IL10 va favoriser la différenciation des LT en LT régulateur, ce qui va permettre de contrôler la réponse immunitaire et donc la réaction inflammatoire.

Anti-inflammatoires

IL10 peut diminuer HLA de classe 2 et donc diminue la présentation antigénique. Mais aussi elle inhibe la TH1 et donc interféron gamma qui a une action pro inflammatoire assez forte et favoriser la TH2 (LB).

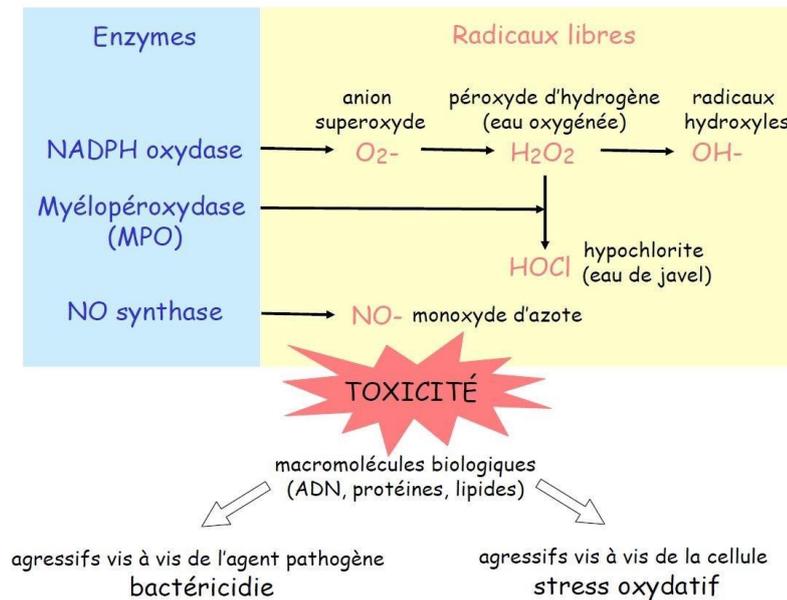
- **Médiateurs lipidiques** : ont des actions délétère sur la MEC notamment par les leucotriène, on les retrouvera aussi au niveau de l'amplification.

- **Radicaux libres oxygénés et nitrés** : Il y a 3 systèmes enzymatiques qui dépendent de l'oxygène qui vont participer à la défense contre les micro organisme

1) **Système NADPH oxydase** : permet la production d'ions super oxydes ou de dérivés halogénés comme H2O2

2) **Système de la myéloperoxydase** : permet la production de dérivés hypochloreux

3) **Système de la NO synthase** : permet la production de monoxyde d'azote très toxique au niveau de ces cellules et donc effet extrêmement bactéricide et agressif vis-à-vis de l'agent pathogène mais aussi vis-à-vis des cellules. Tout cela participant au stress oxydatif.



III) PHASE DE RÉPARATION

Cette réponse inflammatoire se doit d'être limitée dans le temps et pour cela elle dépend de la mise en jeu de système de contrôle de la phase d'amplification c'est essentiellement le rôle des cytokines anti-inflammatoire, des anti-protéases, des anti radicaux libres. L'action complémentaire des cellules, comme les macrophages mais aussi les fibroblastes et de nouveaux médiateurs comme les facteurs de croissance vont participer au remodelage du tissu et à sa néo vascularisation. Remodelage et néo vascularisation sont dirigés par des facteurs de croissance. Les chémokines jouent un rôle important dans la néogenèse.

phase de RÉPARATION (exple: cicatrisation d'une plaie)		facteurs de croissance et cytokines pro-fibrogéniques
Reconstruction du tissu matriciel fibroblastes	Différenciation en myo-fibroblastes production de collagène (I, II, V) et de fibronectine	FGF PDGF TGFβ
Remodelage	équilibre entre synthèse et dégradation de protéines matricielles MMP/TIMPs	TGFβ
Ré-épithélialisation kératinocytes	migration, prolifération reconstruction de l'épithélium reconstruction de la membrane basale	KGF TGFβ
Tissu de granulation - angiogénèse	reconstruction d'un tissu sous épithélial et néo-vascularisation	VEGF FGF

Et la 2 issues:

A) Résolution/Réparation totale

Dans ce cas la réponse inflammatoire permet la restitution à l'identique du tissu inflammatoire et par conséquent on assiste à l'élimination du facteur déclenchant mais également une phagocytose des débris Cr. On a une parfaite efficacité du système de contrôle et de réparation.

B) Résolution partielle

Dans ce cas l'élimination du facteur déclenchant est non totale. Par exemple une persistance de l'antigène, du processus immunopathologique ou alors on a une défaillance du système de contrôle, du coup un déséquilibre entre cytokines pro et anti-inflammatoire ou encore une inefficacité du système de réparation qui ne permet pas de restaurer l'intégrité tissulaire.

Csq : La réaction inflammatoire peut évoluer sur un mode chronique

IV) EXEMPLE DE SYNDROME INFLAMMATOIRE

Signes cliniques de la réaction inflammatoire:

Douleur, Rougeur-Oedème-Chaleur, Fièvre, Anorexie, Asthénie, Troubles du sommeil, amaigrissement, athérosclérose

- Allergie, hypersensibilité = 30% des consultations
- Pathologies infectieuses : parasitoses (bilharzioses...), infections virales chroniques (HIV, hépatite...)
- Maladies auto immunes (chroniques): lupus érythémateux, diabète, polyarthrite rhumatoïde...
- Colites inflammatoires: maladie de crohn, colite ulcéreuse
- Maladies neurodégénératives : Alzheimer, parkinson, chorée de Huntington, sclérose en plaques...
- Néoplasie (cancer et métastase sont une porte d'entrée inflammatoire)

V) LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION

- Examens utiles et validés: Hémogramme, vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines sériques, « profil protéique »
- Examens à valider: dosage des cytokines et chémokines, de formes solubles de molécules d'adhésion, des médiateurs lipidiques

A) Vitesse de sédimentation des hématies = VS

Examen simple, peu coûteux = examen de première intention indispensable.

En effet les protéines de l'inflammation sont responsables de la modification de la viscosité plasmatique et qui conduit en fait à l'empilement des hématies qui vont donc sédimentés plus vite à une vitesse sup. que des hématies isolés.

Seulement des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent aussi expliquer une augmentation de la vitesse de sédimentation. A l'inverse une VS normale peut aussi rassurer à tort.

B) CRP

Il va donc falloir l'associer à d'autres marqueurs comme l'électrophorèse des protéines sériques ou également le CRP (=protéine C réactive) plutôt impliqué dans le suivi d'une réaction inflammatoire. La valeur normal peu élevé d'une CRP peut orienter.

C'est un examen rapide, sensible, non influencé par les corpuscules sanguins. Il y a une bonne corrélation entre un taux de CRP élevé et l'évolution des infections bactériennes mais peu d'élévation de la CRP dans le cas des infections virales.

C) Recommandation

En pratique dans le cadre d'un bilan clinique et biologique sans signes d'appel d'un syndrome infectieux ou inflammatoire spécifique, la VS est bien adaptée à elle seule de dépister un syndrome inflammatoire ou infectieux dans la grande majorité des cas et de détecter un désordre immunitaire avec anomalie des Ig.

Une VS normale élimine une gammopathie mono- ou poly_ clonale mais non une néoplasie.

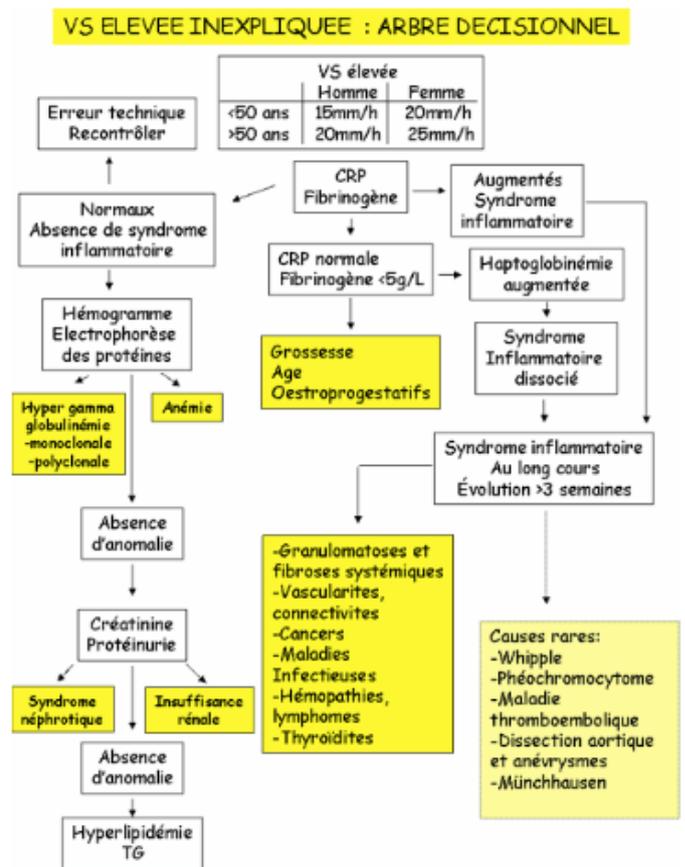
La CRP est le marqueur de la phase aiguë de l'infection bactérienne ou de la poussée inflammatoire des maladies rhumatismales. Sa valeur normale ou peu élevée permet de confirmer l'origine virale d'une infection en cas de VS élevé.

Sa cinétique en cas d'infection bactérienne (>200 mg/l) est un bon indicateur de l'efficacité de l'antibiothérapie.

L'association VS-CRP permet de surveiller, à cout acceptable, des syndromes inflammatoires chroniques et de dépister précocement des poussées aiguës ou des surinfections bactériennes.

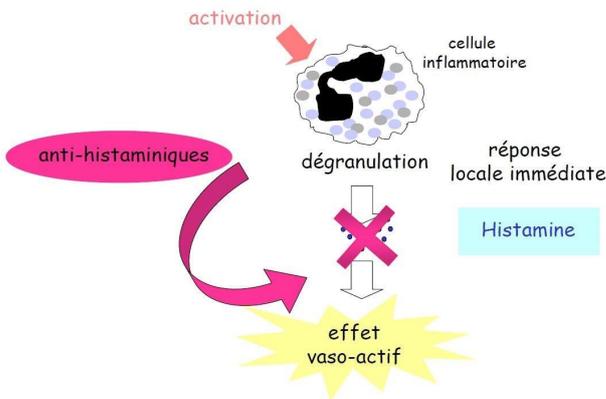
D) Hémogramme

Cet examen peut permettre de mettre en évidence une anémie inflammatoire, une hyperleucocytose ou encre une hyperplaquettose.



VI) VOIES DE CIBLAGE DES DIFFÉRENTES MOLÉCULES

LES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES



-Tout d'abord les anti-histaminiques -> Histamine étant la première molécule libérée de façon préformée par les mastocytes situés localement, afin d'avoir une inhibition de l'effet vasoactif et chimiotactique.

-Glucocorticoïdes -> effets inhibiteurs assez important sur la majorité des médiateurs de la réponse inflammatoires. Ils ont un effet inhibiteur direct sur la synthèse de cytokines (dont IL6) mais aussi effet inhibiteur sur les médiateurs lipidiques. Action sur la synthèse de certains radicaux libres, notamment le NO. Effet inhibiteur sur la protéase, le chimiotactisme par diminution de l'efficacité des molécules d'adhérence et sur la perméabilité vasculaire (diminution).

Action donc multiples des corticoïdes.

-Possible de neutraliser des cytokines, c'est de plus en plus courant, grâce aux nouvelles thérapies ciblées, notamment les immuno-thérapies.

-Possibilité d'utiliser des **anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Action anti inflammatoire, antalgiques, antipyrétique notamment par action sur la voie de la cyclo-oxygenase et donc permettre la diminution de la production de Prostaglandine qui participent au phénomène de douleur et d'amplification de la réaction inflammatoire.

-Effets ciblés sur les chémokines et molécules d'adhérence. Par exemple neutraliser Eotaxine (impliqués dans le recrutement des PNE), du coup on bloque les éosinophiles qui sont très impliqués dans les réactions inflammatoires.

-Enfin **on peut cibler l'interaction LTCD4 et CPA** (C présentatrice d'AG). Par exemple les statines peuvent avoir une action en inhibant l'induction de molécules HLA de classe 2 (indispensable à la présentation antigénique), et donc Ag ne pourra pas être exprimés par la CPA.

CONCLUSION:

Une réaction inflammatoire doit être adaptée, si elle est, elle va constituer une réponse protectrice majeure du système immunitaire. En revanche, si elle est mal adaptée ou non contrôlée elle va devenir agressive et créer une situation pathologique majeure à l'origine d'une grande partie des consultations en milieu hospitalier.