

2004-2005

**Filière SVI
Semestre 4 (S4)**

Module de Biologie Humaine M 16.1
Élément d'Immunologie - Hématologie

TD d'Immunologie -1-

LA REACTION INFLAMMATOIRE

Pr. Saaïd AMZAZI

REACTION INFLAMMATOIRE

A. DEFINITION

B. PHASE D'INITIATION

1. Cause traumatique
2. Cause Infectieuse

C. PHASE D'AMPLIFICATION

1. Afflux des cellules
 - 1.1. Les molécules d'adhérence
 - 1.2. Les facteurs chimiotactiques

2. Activation des cellules

3. Les médiateurs préformés

- 3.1 Les amines vasoactives
- 3.2 Les protéases

4. Les médiateurs néoformés

- 4.1 Les chémokines et les cytokines
 - 4.1.1 Effets pro-inflammatoires
 - 4.1.2 Effets anti-inflammatoires
- 4.2. Les médiateurs lipidiques
- 4.3 Les radicaux libres oxygénés et nitrés

D. PHASE DE REPARATION

1. Résolution totale
2. Résolution partielle

La réaction inflammatoire

Réponse locale physiologique d'un tissu à une agression

Lésions cellulaires → inflammation → réparation

Effets bénéfiques: destruction de l'agresseur (bactéries), limitation des dégâts

Effets néfastes: destruction du tissu (nécrose, abcès, fistule), cicatrices

La réaction inflammatoire

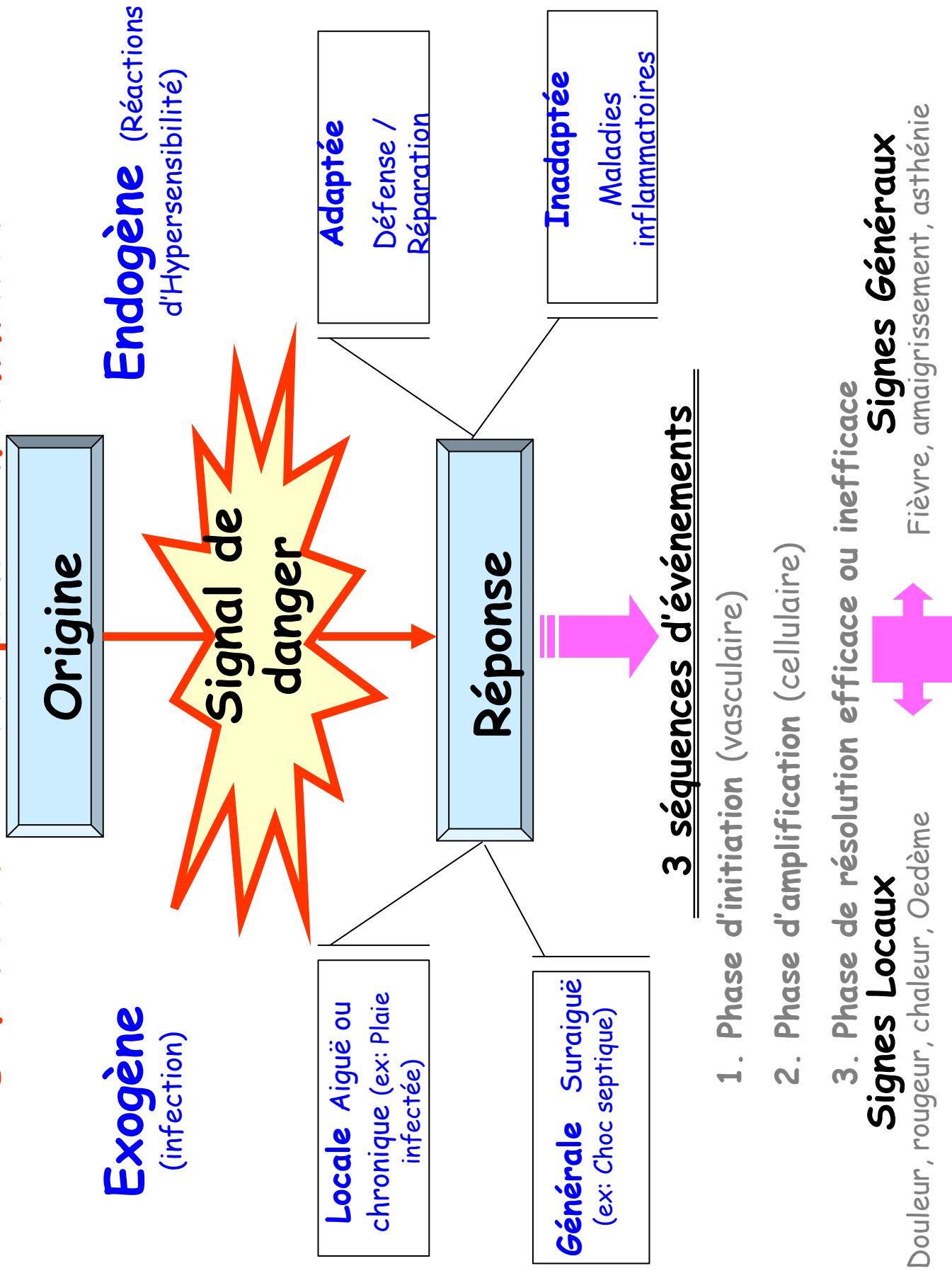
Est un mécanisme non spécifique de défense de l'organisme vis à vis d'une agression ou d'un agent agresseur : physique, chimique, bactérien, viral, immunologique, etc...

Se traduit par des événements moléculaires et cellulaires simultanés, explosifs qui aboutissent à l'activation des macrophages au niveau de la zone agressée

Inflammations: causes

- infections (bactéries, virus etc.)
- réactions d'hypersensibilité (parasites, tuberculose)
- agents physiques (traumatismes, irradiation, chaleur, froidure)
- produits chimiques toxiques ou corrosives
- ischémie: nécrose (infarctus)

Définition de la réponse inflammatoire



Durée

jours

semaines

mois



Aigüe

Subaigüe

Chronique

Manifestations d'une inflammation aigue



- rougeur (rubor)
- chaleur (calor)
- douleur (dolor)
- tuméfaction (tumor)
- perte de fonction

La réaction inflammatoire

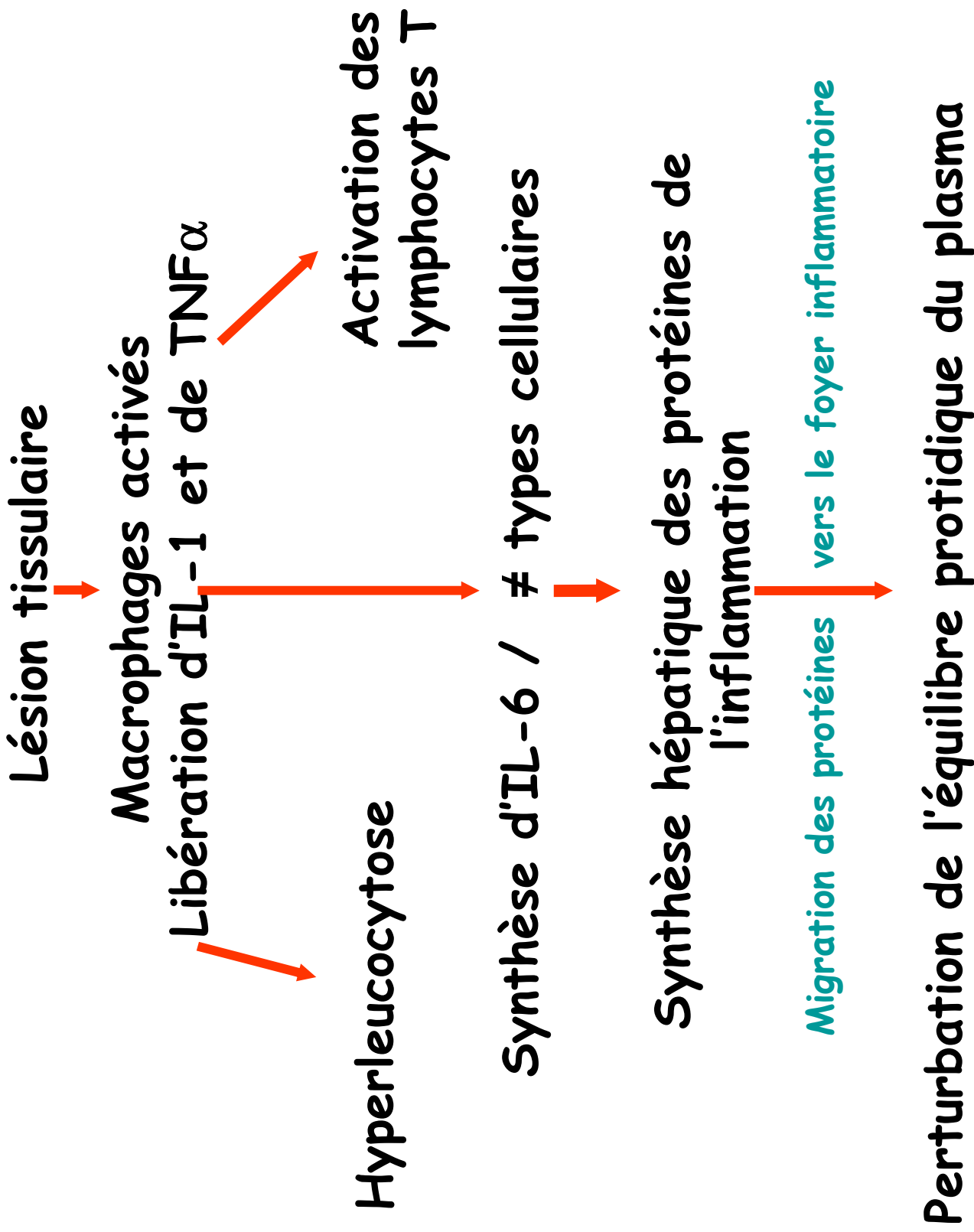
Début dans le tissu interstitiel et est suivie d'une amplification avec mise en œuvre des cellules effectrices et médiatrices de l'inflammation

Les macrophages activés dans la zone agressée induisent la libération de cytokines (IL-1, IL-6 et TNF α) par les macrophages, fibroblastes etc...

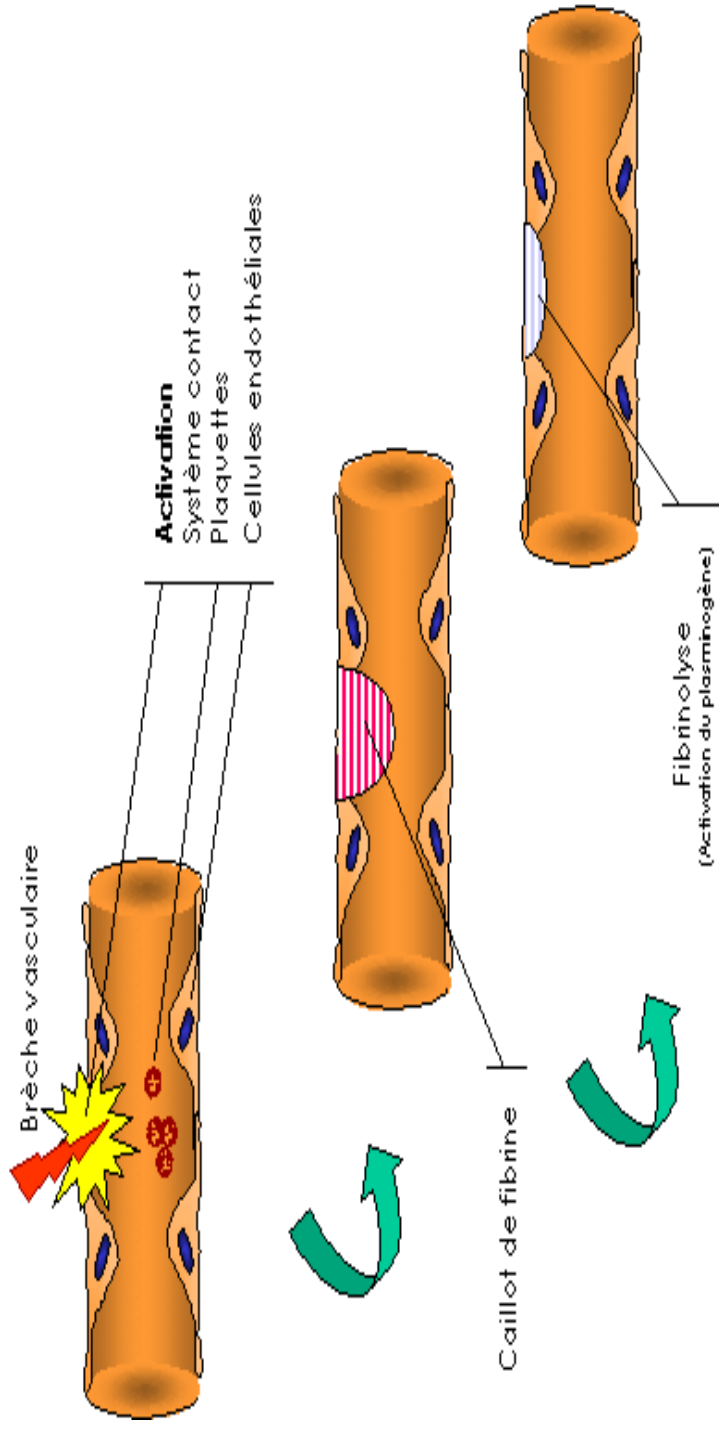
La réaction inflammatoire

Les cytokines et en particulier l'IL-6 induisent la synthèse hépatique massive de certaines protéines qui vont se diriger vers le foyer inflammatoire et s'y concentrer pour assurer leur fonction biologique (antiprotéase, régénération tissulaire etc...)

Une des conséquences est la perturbation de l'équilibre protidique plasmatique



Réponse inflammatoire - Initiation (exemple : plaie cutanée : phase vasculaire)



Libération de facteurs vaso-actifs et chimiotactiques

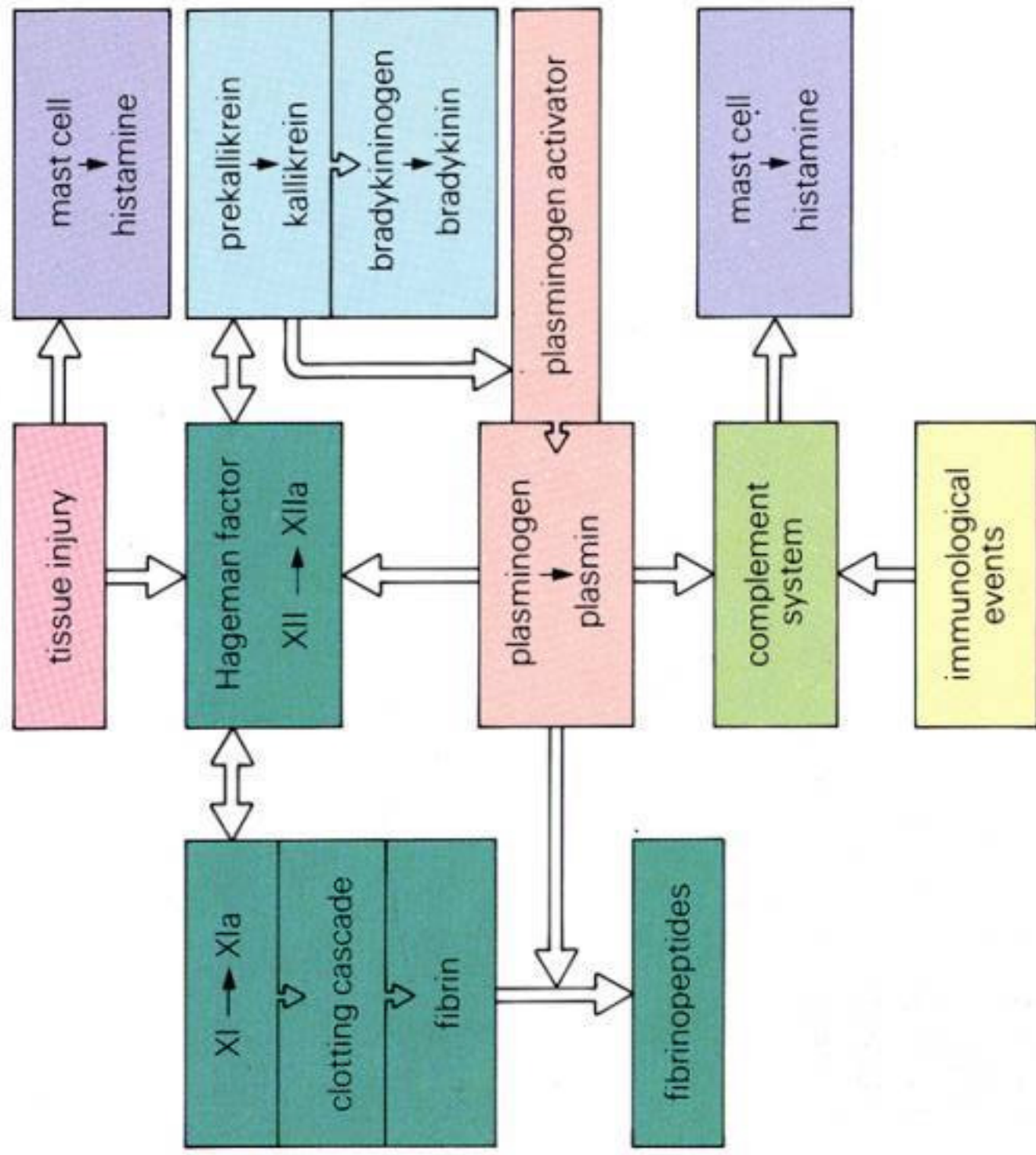
Expression des molécules d'adhérence



Recrutement et activation des cellules inflammatoires

(mobilisées ou résidentes)

Polynucléaires neutrophiles (sang)
monocytes (sang) / macrophages (tissus)
mastocytes



Réponse inflammatoire - amplification

Phase cellulaire

(1) Recrutement et pré-activation des cellules inflammatoires

Rolling

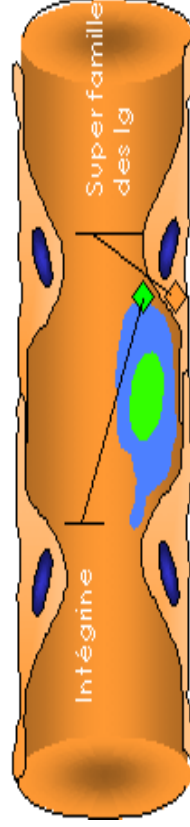


Facteurs chimiotactiques
Ils recrutent et pré-activent

Action $\pm$ ciblée

- Leucotriènes
- Prostaglandines
- Anaphylatoxines (C3a, C5a)
- Cytokines

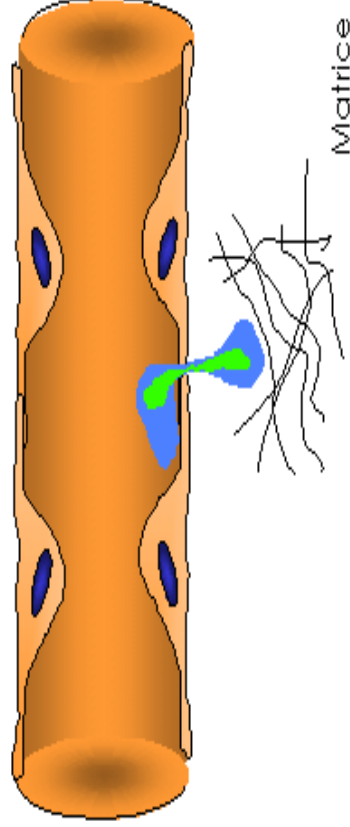
Flattening



Action + ciblée

- IL-8 $\rightarrow$ neutrophiles
- MCP-1 $\rightarrow$ monocytes
- éotaxine $\rightarrow$ éosinophiles

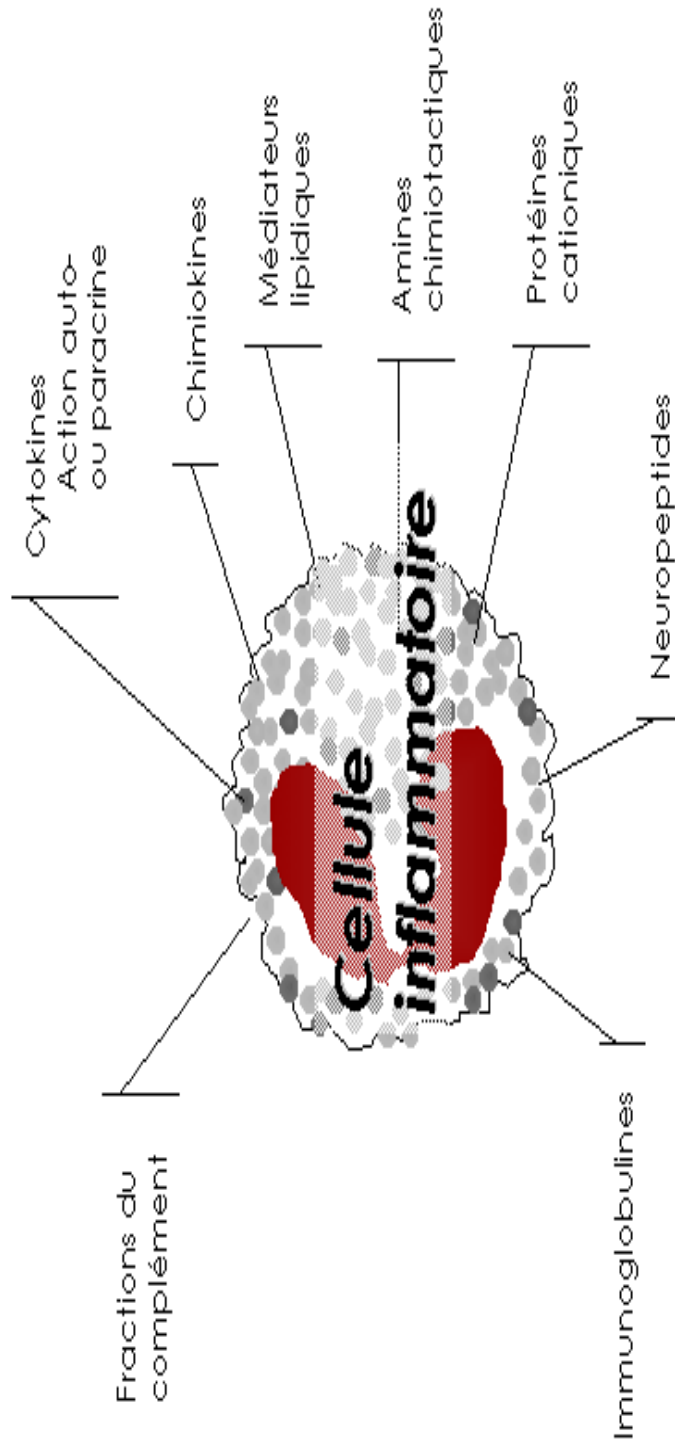
Migration transendothéliale



Réponse inflammatoire - Amplification

Phase cellulaire

(2) Activation des cellules inflammatoires



Conséquences

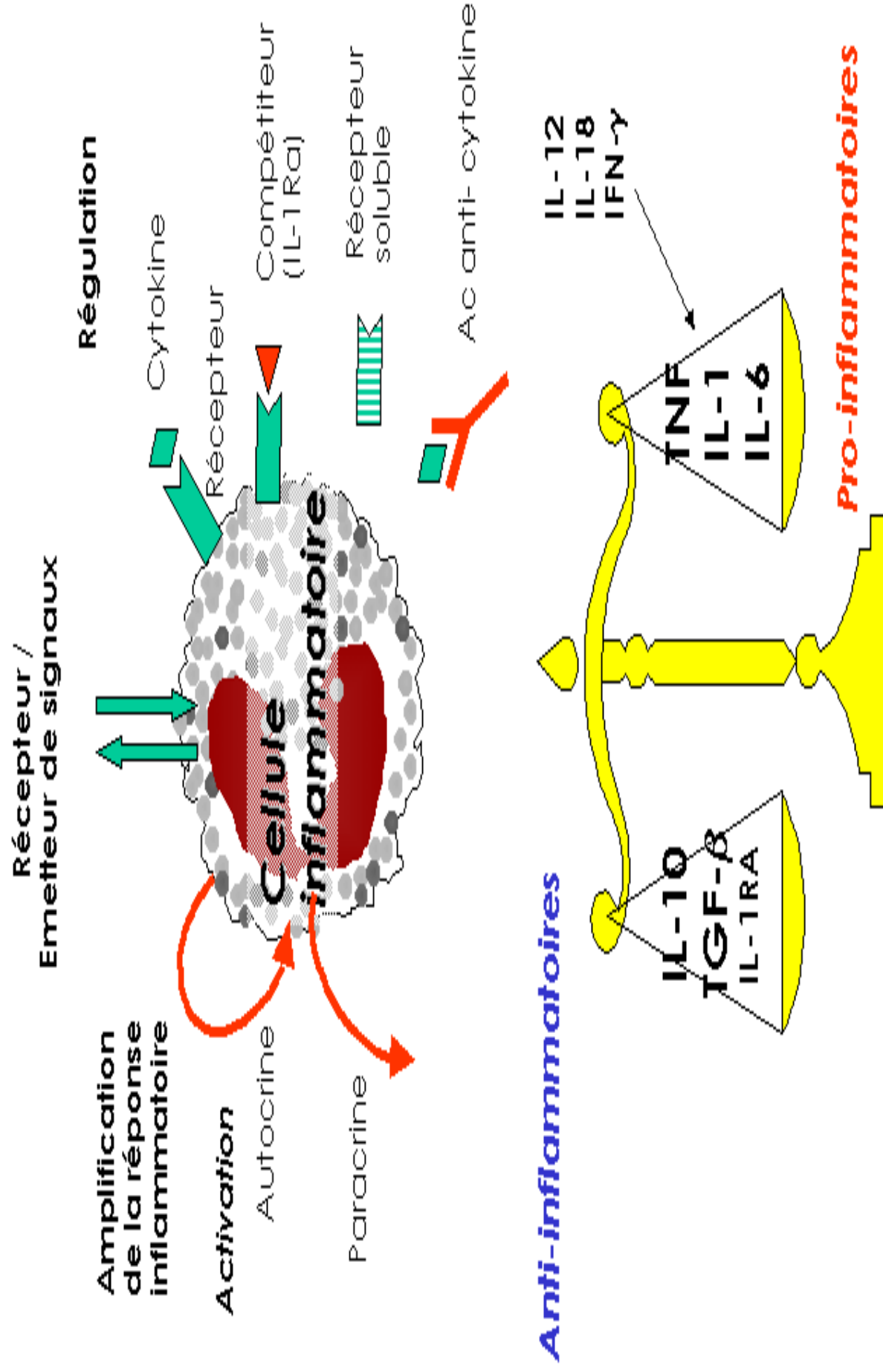


- Survie
- Apoptose
- Nécrose (formation du pus)

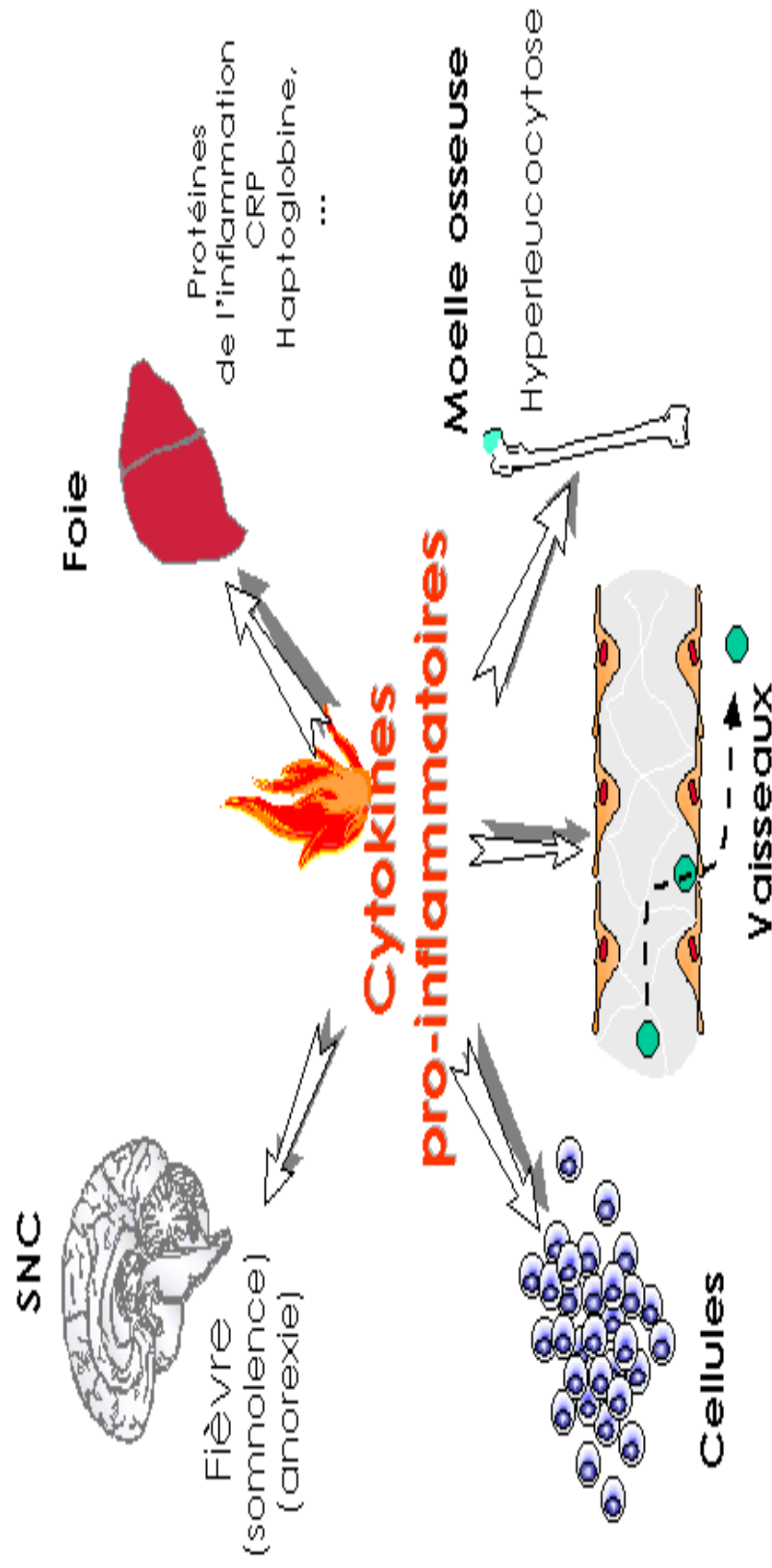


- Phagocytose
- Exocytose

Cytokines et réponse inflammatoire (1)



Cytokines et réponse inflammatoire (2)



- Chimiotactisme
- Libération de :
 - chimiokines, cytokines
 - protéases
 - protéines cationiques
 - médiateurs lipidiques
 - radicaux libres

Réponse inflammatoire - réparation

(exemple : plaie cutanée)

Épithélialisation

Kératinocytes

Migration, prolifération, polarisation
Reconstruction d'un épithélium pluristratifié
Reconstruction de la membrane basale

⊕ **TGFβ 1, TNFα, HB-EGF, KGF**

Tissu de granulation - angiogenèse

Reconstruction d'un tissu sous épithélial

Néovaisseaux

⊕ **VEGF, NO, FGF-2, MCP-1, MIP-1α**

⊖ **IL-4, IL-12, TIMPs**

Reconstruction du tissu matriciel

Fibroblastes

Production de collagène (I, II, V) et de fibronectine

⊕ **TGFβ, TNFα, EGF, FGF, IL-1, IL-6**

Remodelage

Couplage équilibré entre synthèse et dégradation des protéines matricielles
Equilibre MMP/TIMPS

⊕ **TGFβ** (si excès : cicatrice chéloïde)

⊖ **Inhibiteurs du TGFβ, IFNγ, IL-10**

Résumé de la réponse inflammatoire aigue

1. Phénomènes vasculaires

- Augmentation du flux sanguin vers la région lésée
- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Œdème et exsudat

2. Phénomènes cellulaires

- Adhésion à la paroi vasculaire de neutrophiles (en premier lieu)
- Transmigration de l'endothélium
- Migration vers la lésion sous la direction de chimiokines
- Phagocytose
- Destruction de l'agent responsable de la lésion (microorganisme),
lésions tissulaires, apoptose des neutrophiles

Inflammation aigue:

Réaction vasculaire

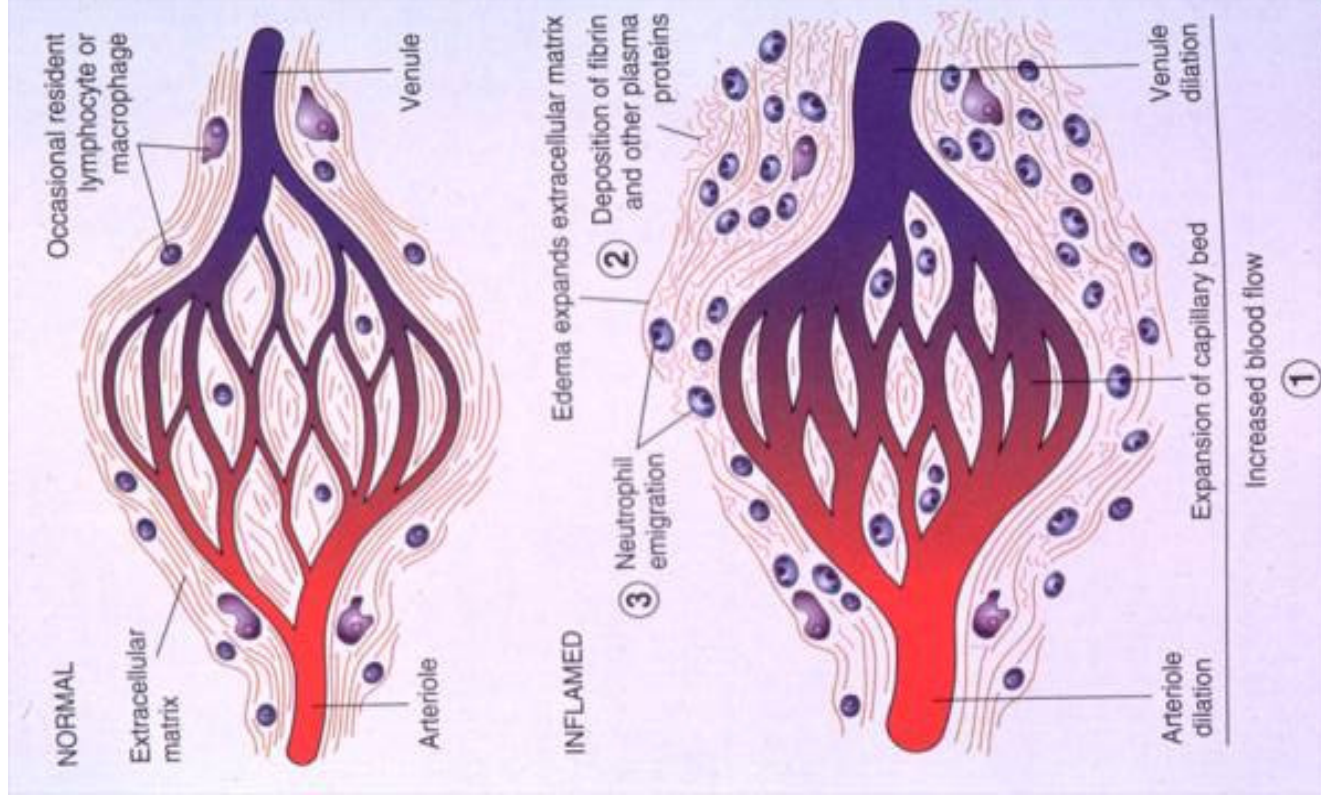
Réaction cellulaire

Médiateurs

Illustration

Réaction vasculaire

- constriction artériolaire brève
- dilatation des capillaires
- dilatation artériolaire
- endommagement de l'endothélium:
perte d'étanchéité et fuite des
liquides (œdème)



La réaction inflammatoire:
Événement microcirculatoire
avec un rôle important pour
les cellules inflammatoires

Démarrage de la réaction d'inflammation aiguë

- trois processus
 - changement du calibre des vaisseaux et du flux sanguin
 - augmentation de la perméabilité vasculaire et accumulation des liquides dans la tissu
 - émigration des cellules et formation d'un exsudat cellulaire

Oedème

- inflammatoire
 - exsudat
 - liquide
 - protéines (fibrine)
 - cellules (leucocytes)
- non-inflammatoire
 - transudat
 - liquide

L'exsudat

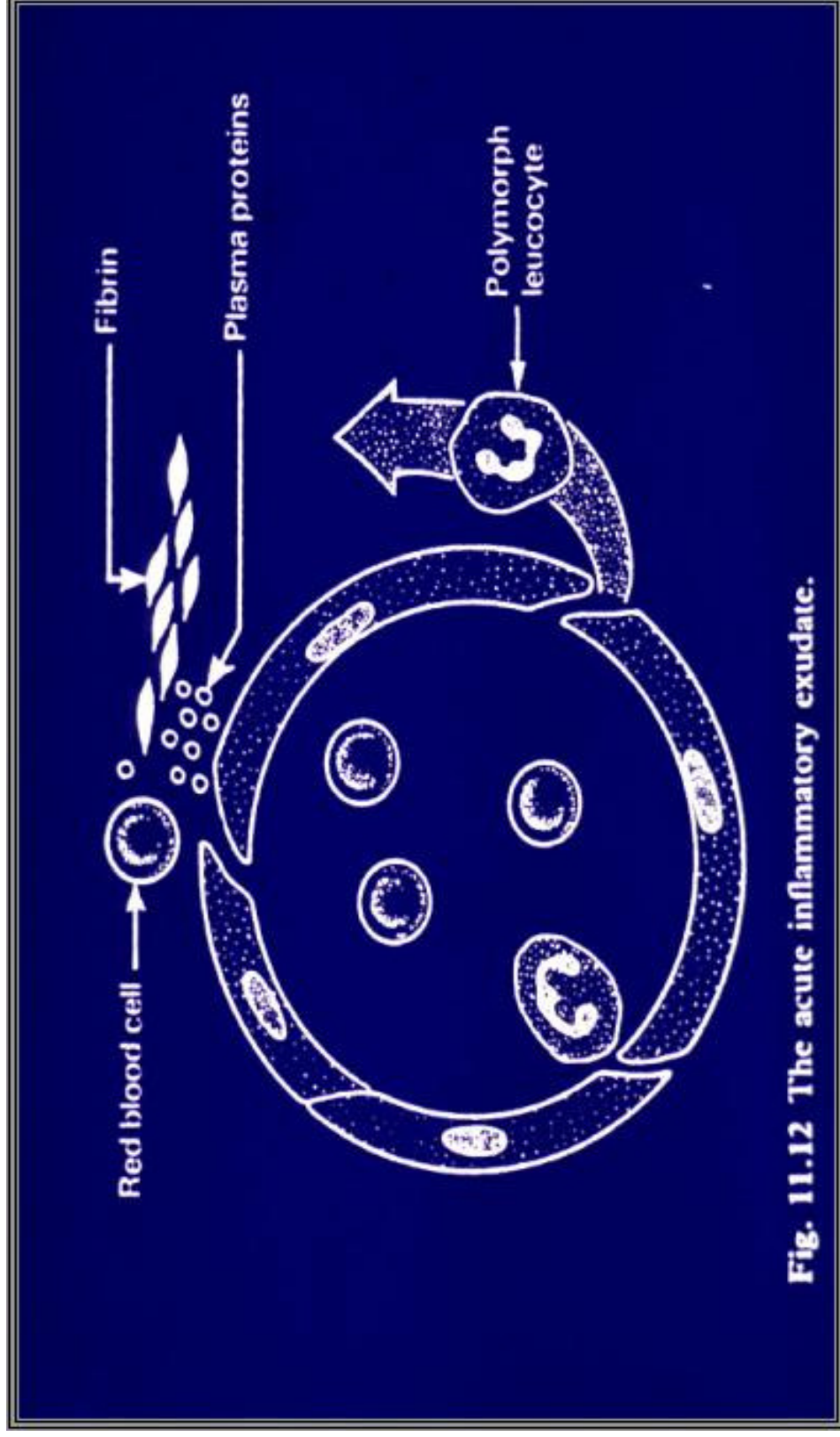
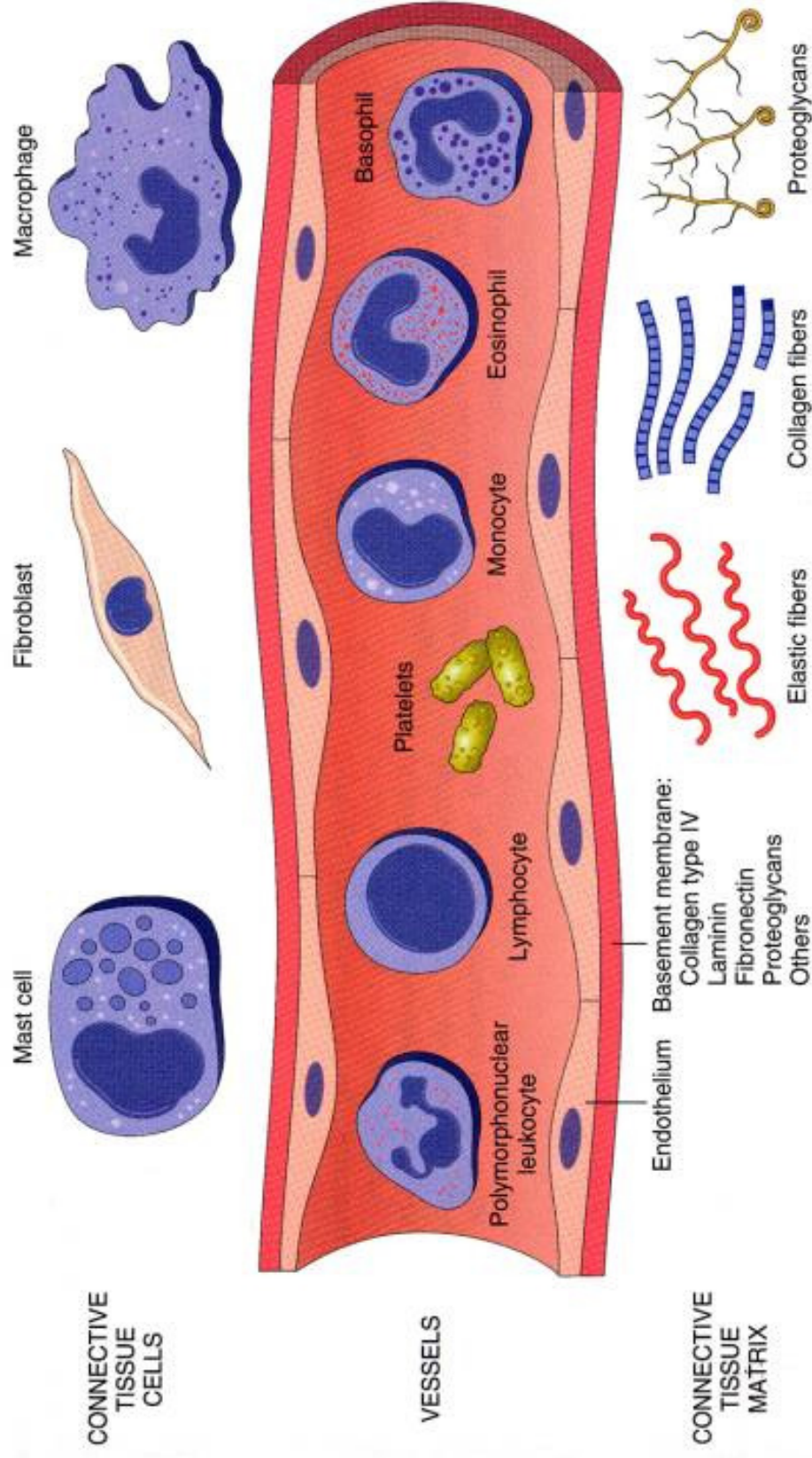


Fig. 11.12 The acute inflammatory exudate.

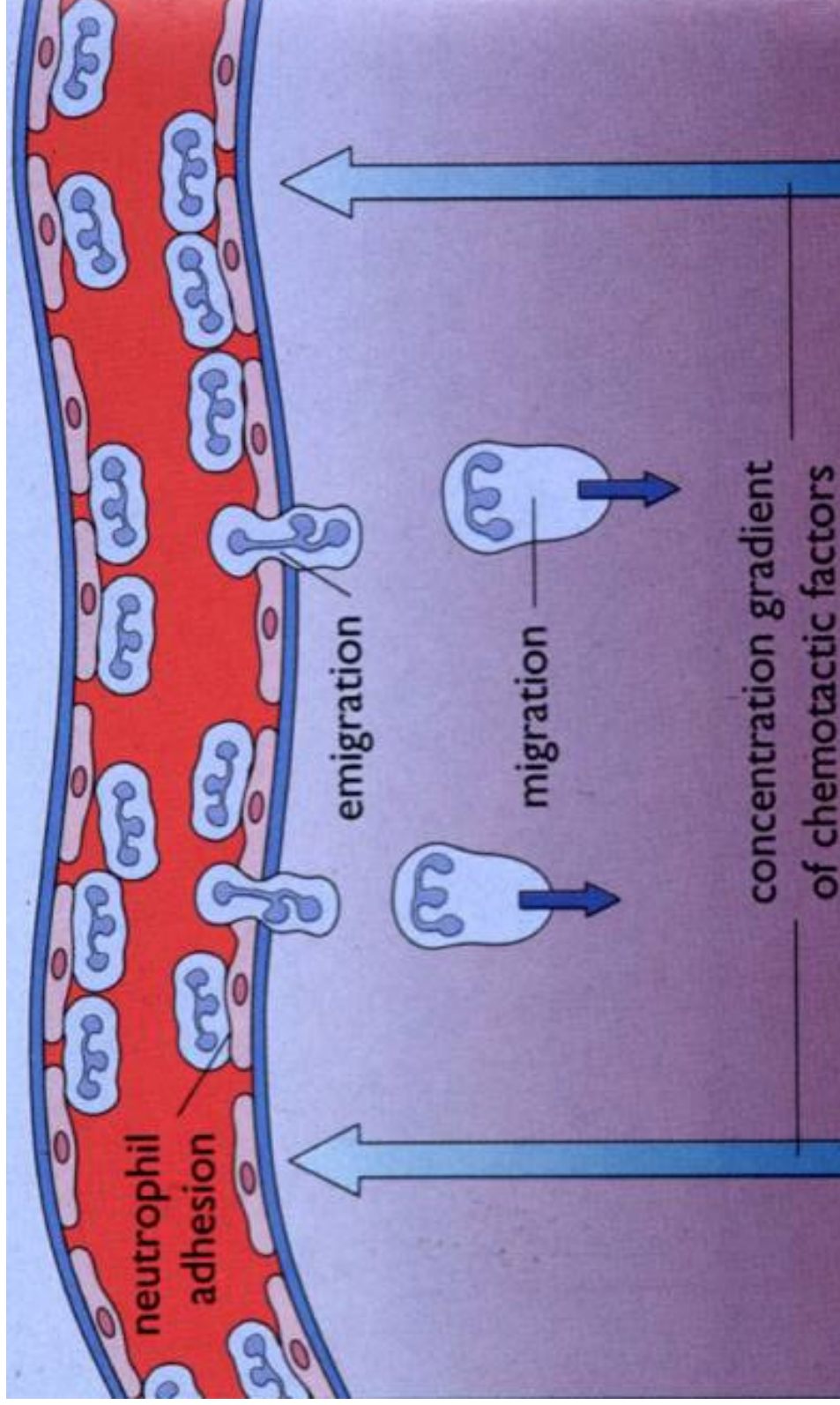
Composante cellulaire

- principalement neutrophiles
- margination
- roulement
- adhésion leucocytes-cellules endothéliales
- migration (diapédèse)

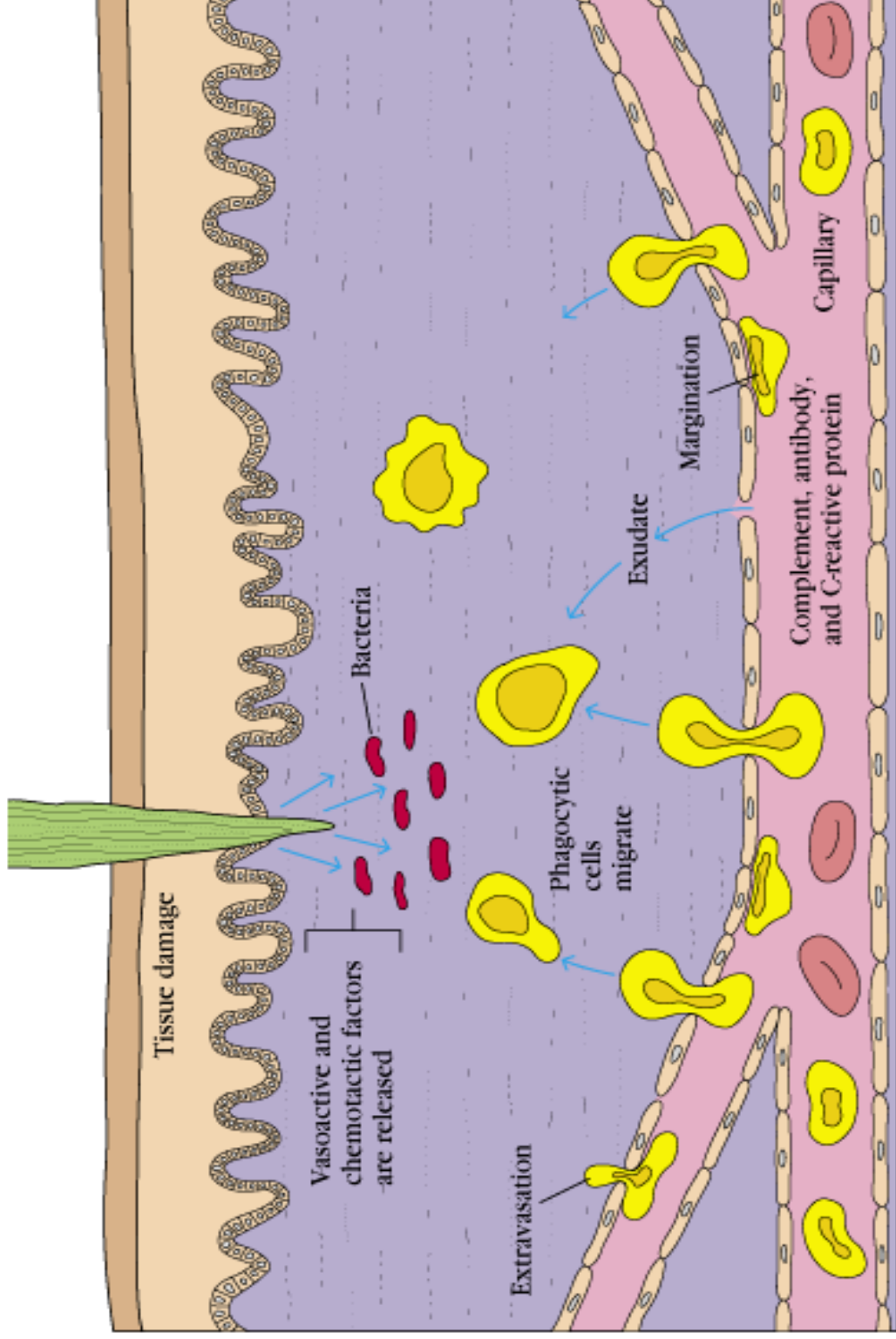
Les principaux acteurs



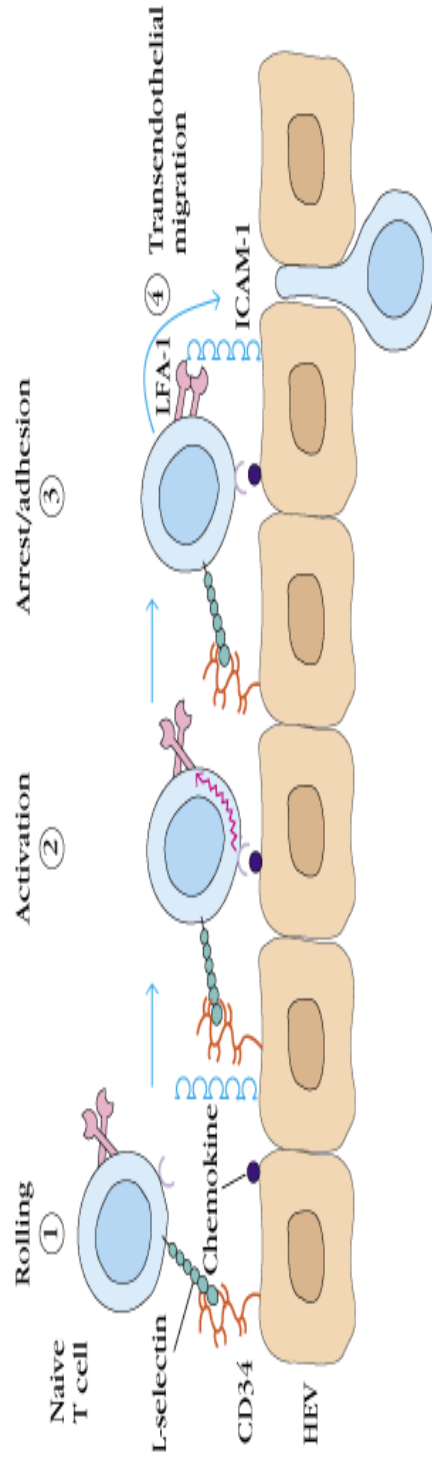
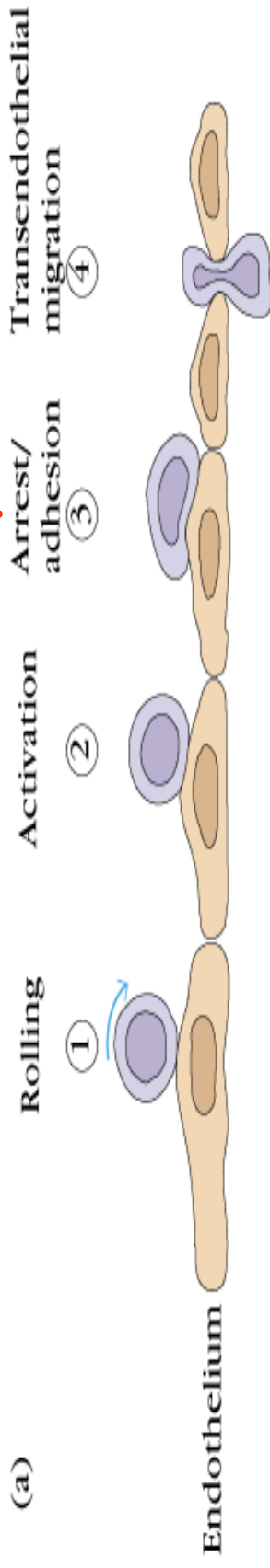
Emigration des leucocytes



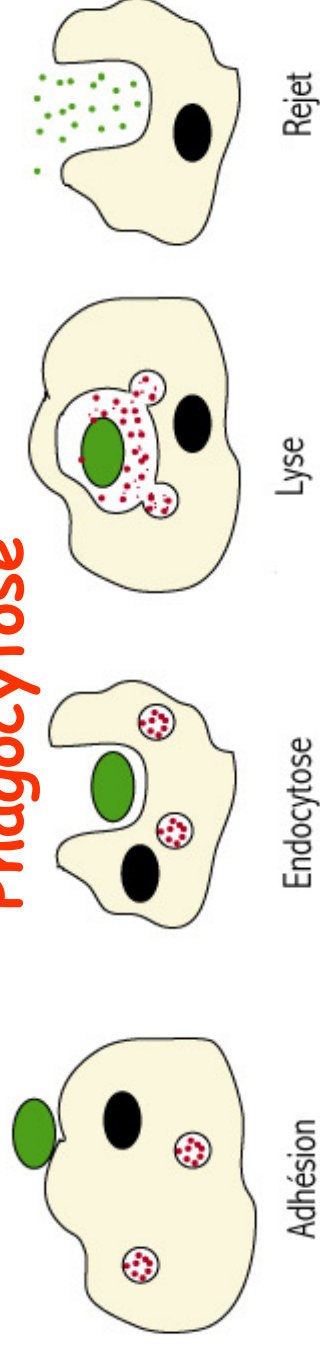
Chimiotactisme et diapédèse



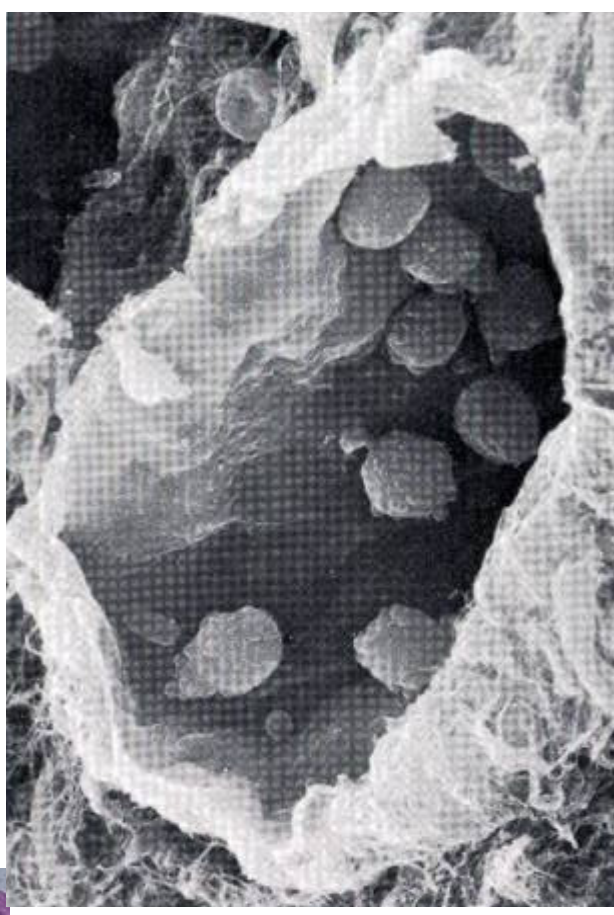
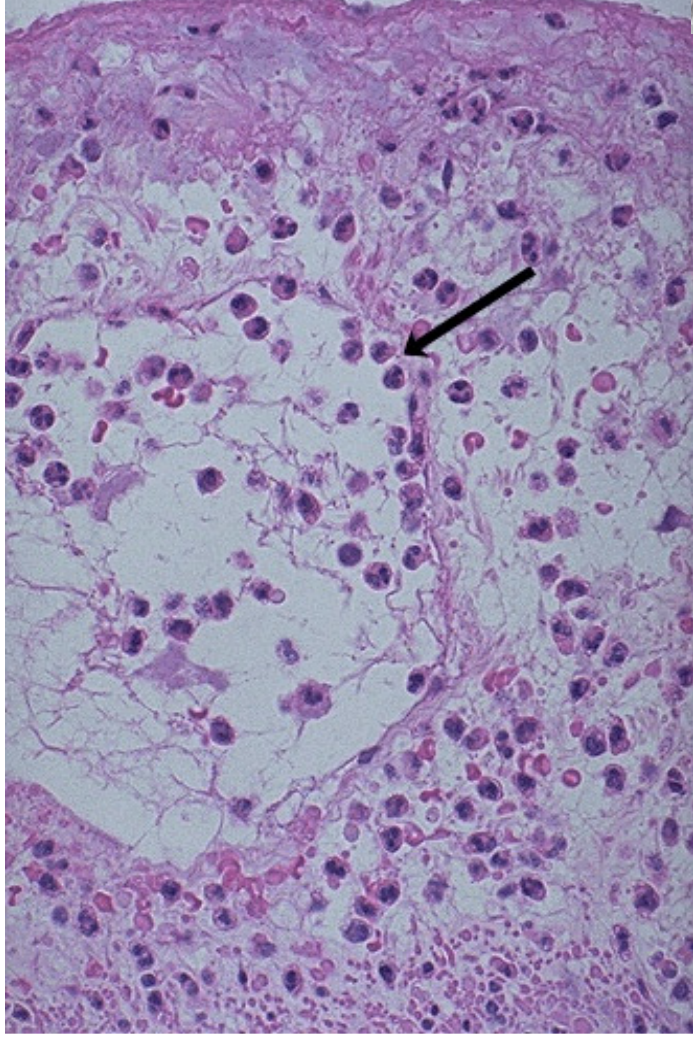
Chimiotactisme et diapédèse



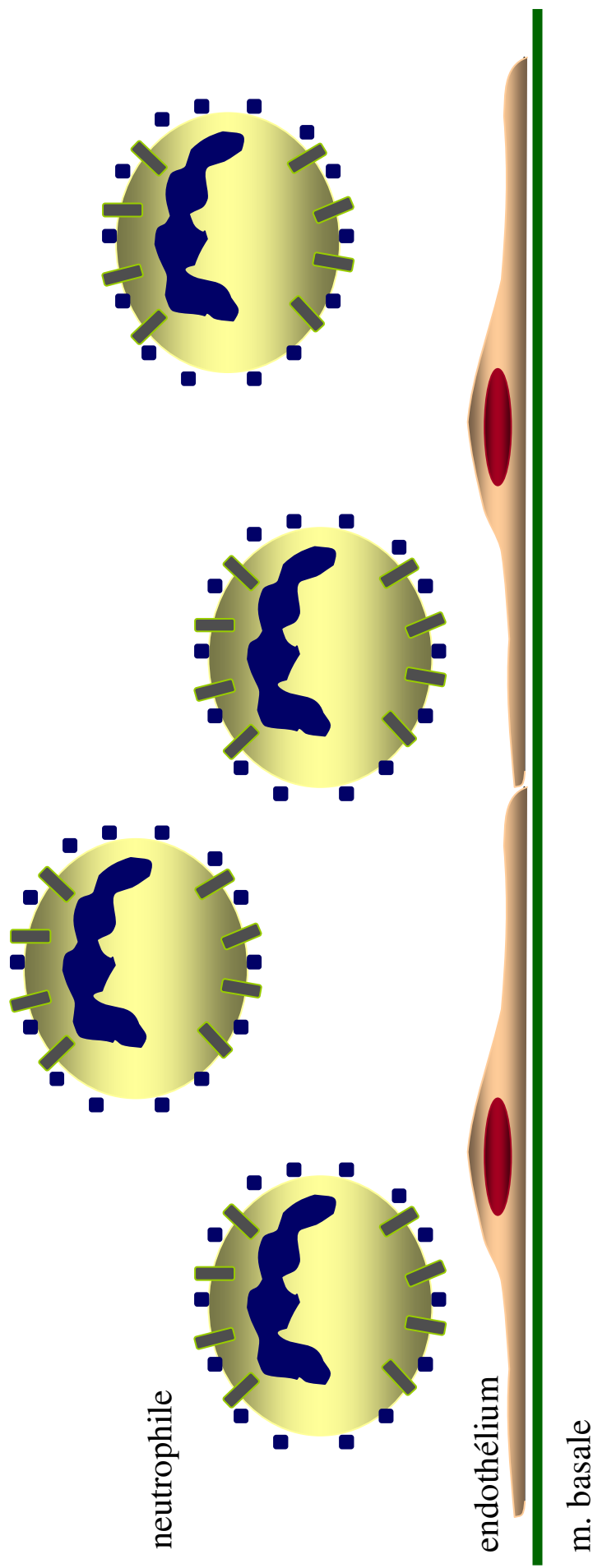
Phagocytose



Margination leucocytaire



Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires

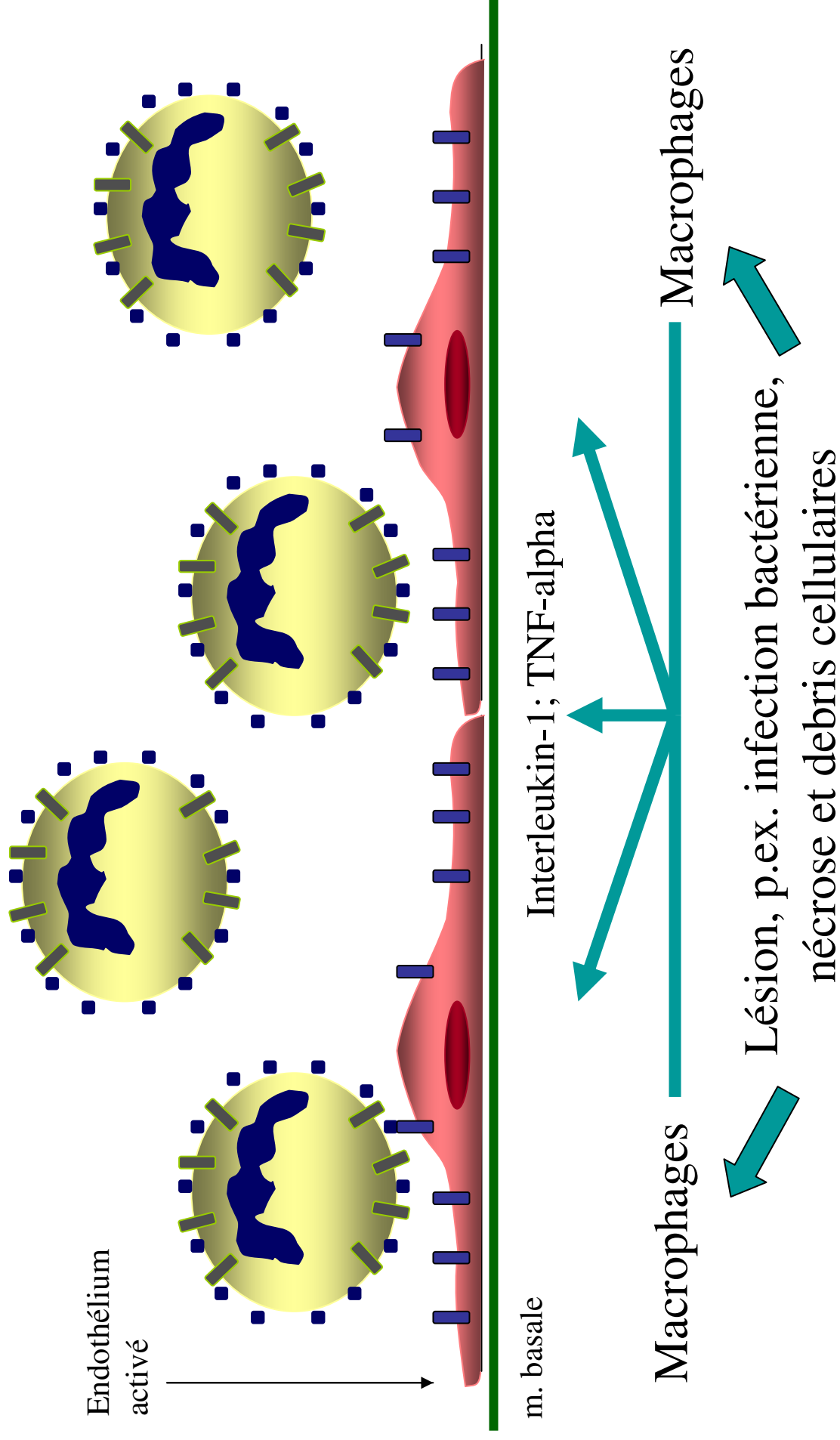


■ Slex

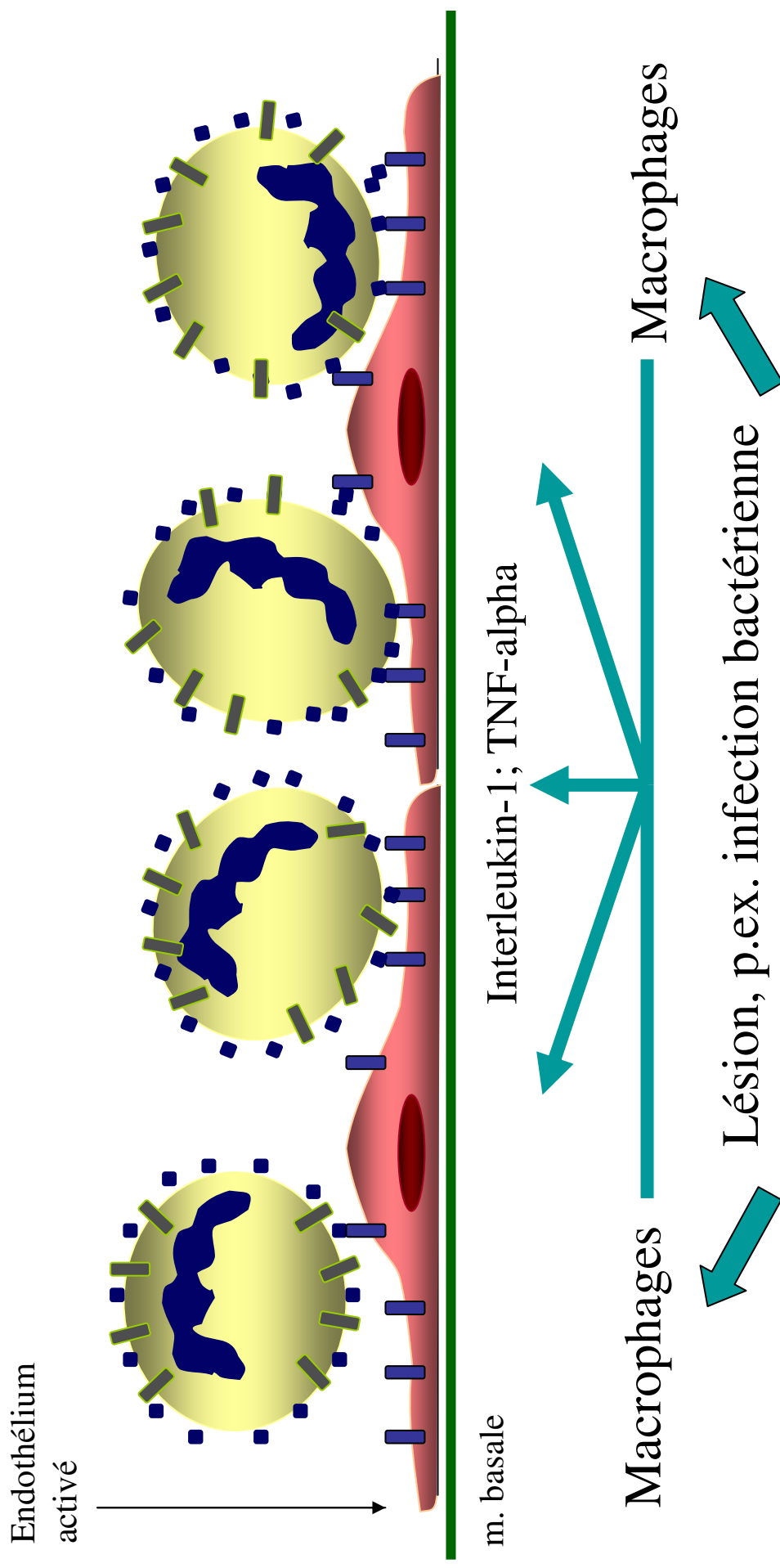
■ LFA-1 en conformation
de basse affinité

Etat de repos

Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires

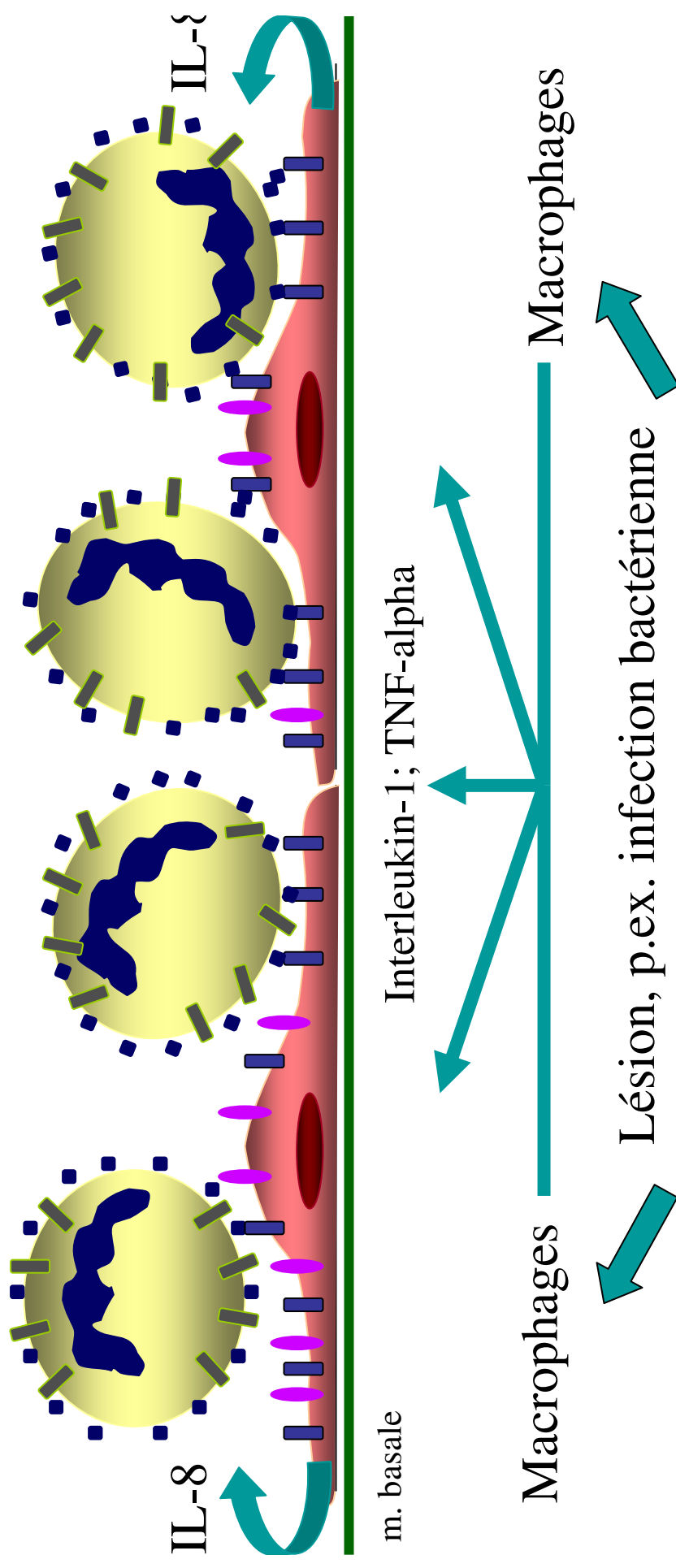


Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires

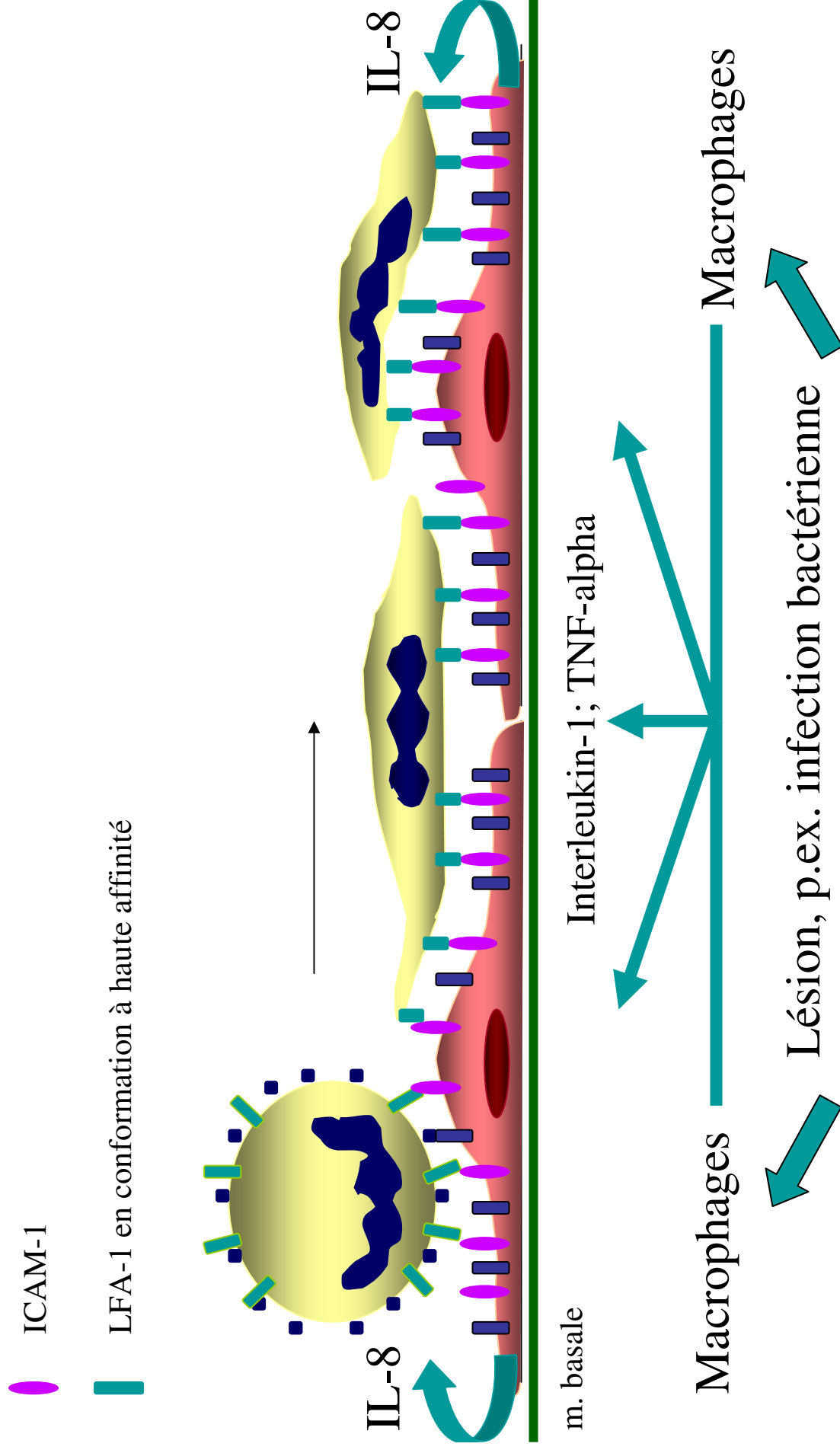


Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires

● ICAM-1



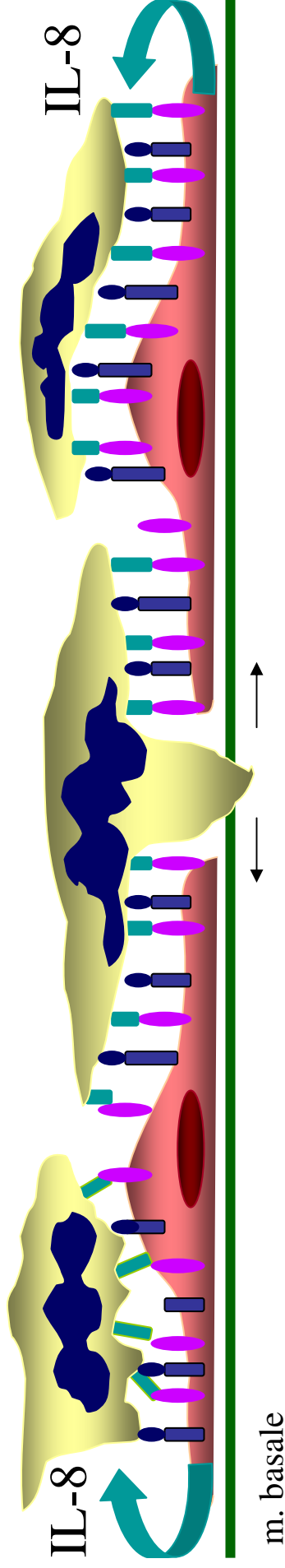
Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires: immobilisation



Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires: rétraction endothéliale et début de diapédèse

● ICAM-1

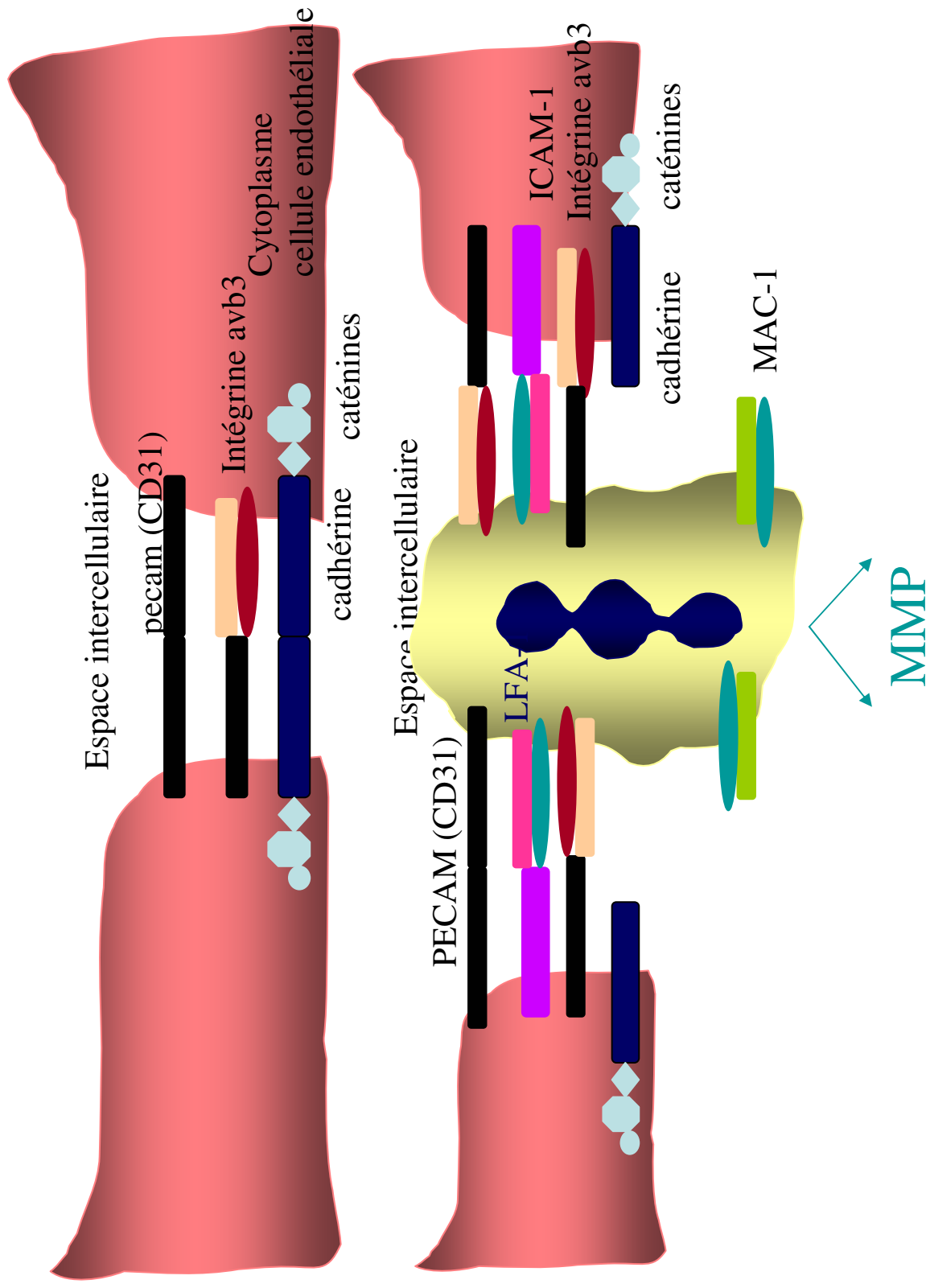
■ LFA-1 en conformation à haute affinité



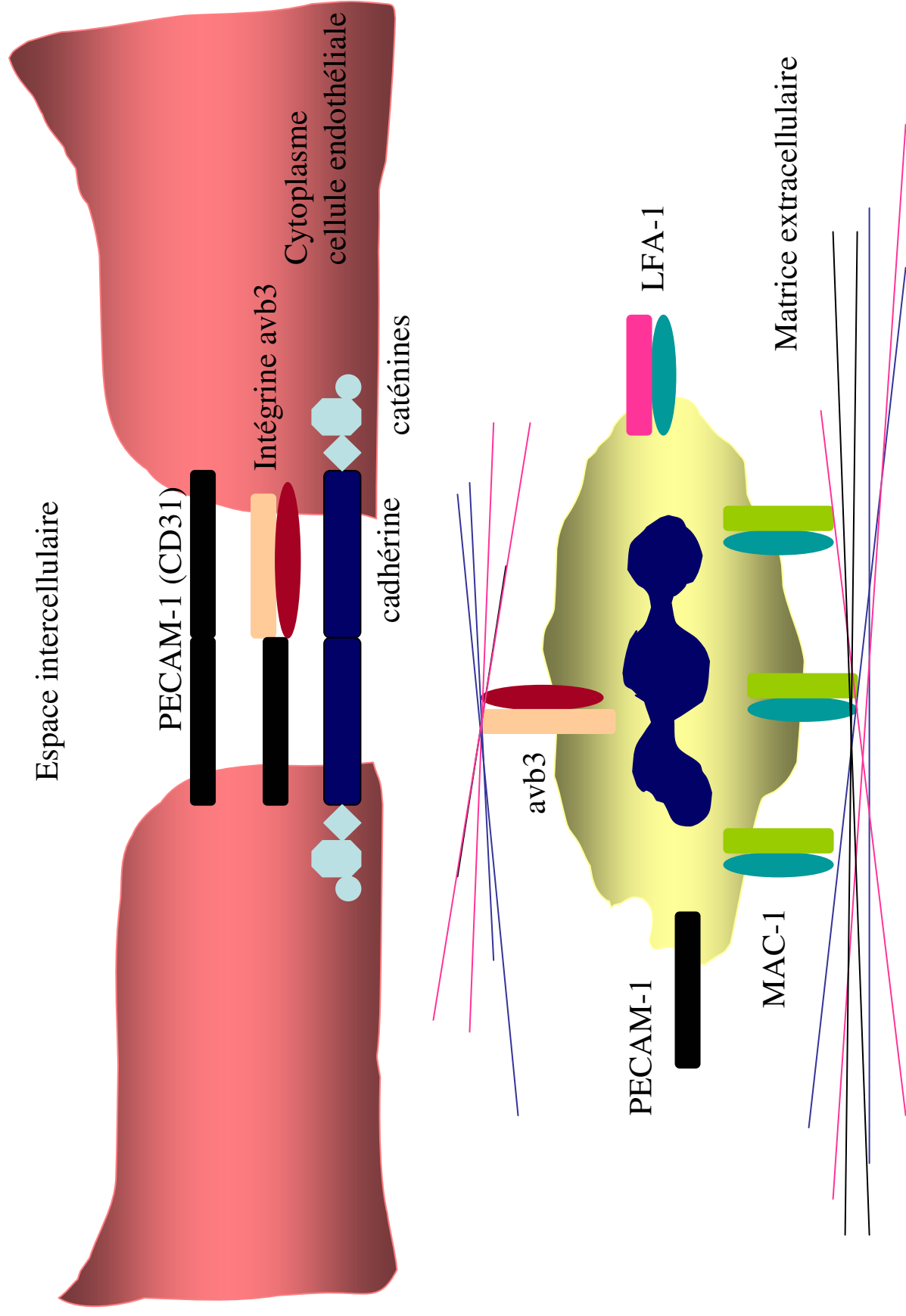
Facteurs chimiotactiques

Macrophages et cellules stromales activées

Migration transendotheliale des neutrophiles:



Migration transendothéliale des neutrophiles



Activation des polynucléaires

- les fragments Fc des immunoglobulines
- C5a, C3b
- leukotriène B4
- $\text{TNF}\alpha$
- peptides chimiotaxiques dérivés des bactéries

Conséquences de l'activation des neutrophiles

Production des métabolites de l'acide arachidonique suite à l'activation de la phospholipase A

Dégranulation et sécrétion des enzymes lysosomiales et activation de la production des radicaux libres d'oxygène

Modulation de l'expression et la fonction des molécules d'adhésion

Chimiotaxie

- médiateurs exogènes
 - » peptides chimiotaxiques dérivées des bactéries
 - » lipides des membranes endommagés (LPS)
- médiateurs endogènes
 - » complément (C5a)
 - » chémokines (IL-8)
 - » dérivés de l'acide arachidonique (LTB4)

Activité bactéricide des leucocytes

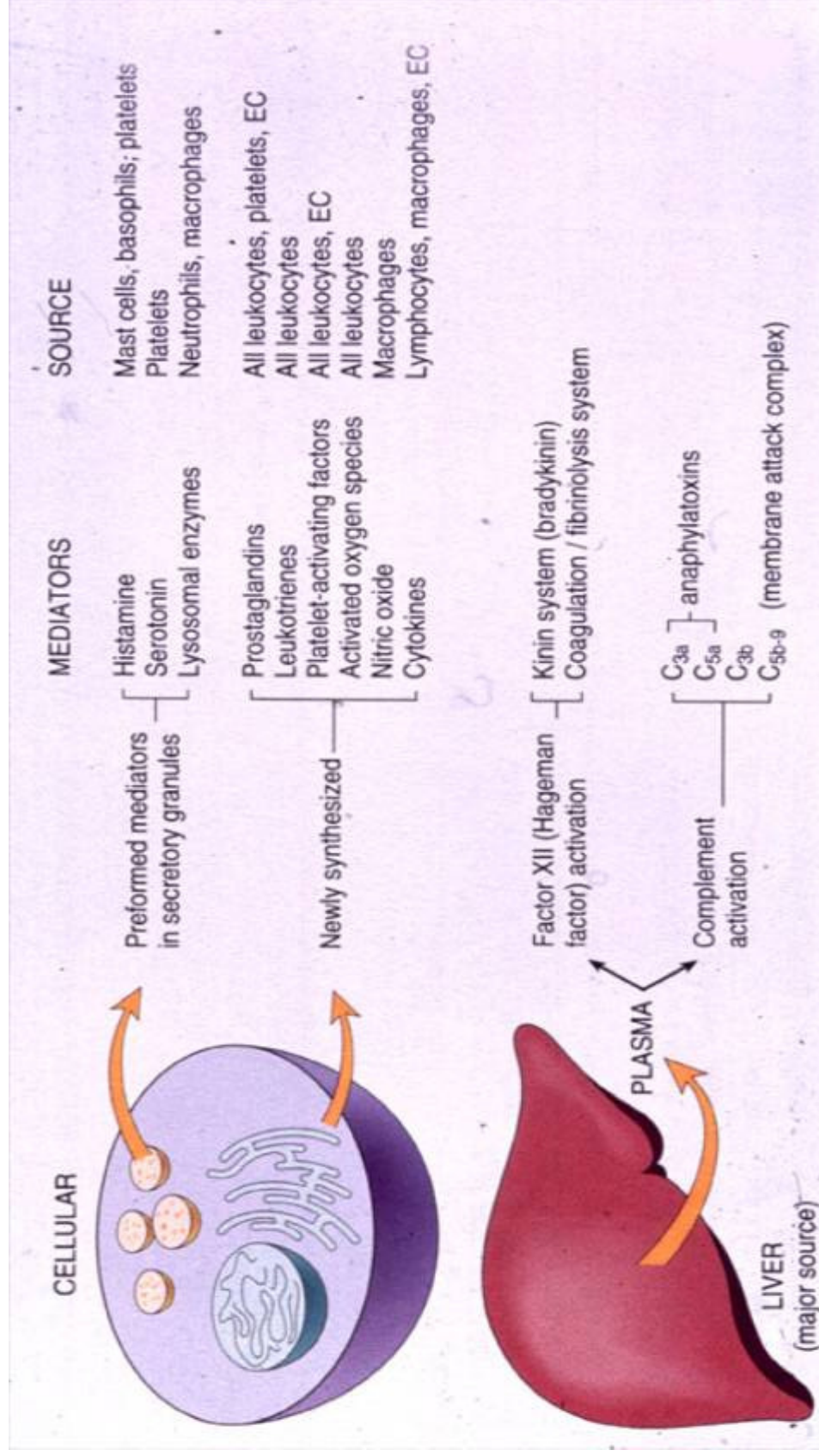
- radicaux libres d'oxygène
- hydrolases lysosomales
- protéines bactéricides
- défensines
- lactoferrine
- lysozyme
- protéines bactéricides des éosinophiles

Endommagement du tissu par la réaction d'inflammation

- radicaux libres
 - passent par les membranes cellulaires intactes
 - initient la peroxydation des lipides
 - réagissent avec l'ADN
 - oxydent les groupes sulfhydriques des protéines
 - dégradent les composants de la matrice extracellulaire
- libération extracellulaire des protéases lysosomales

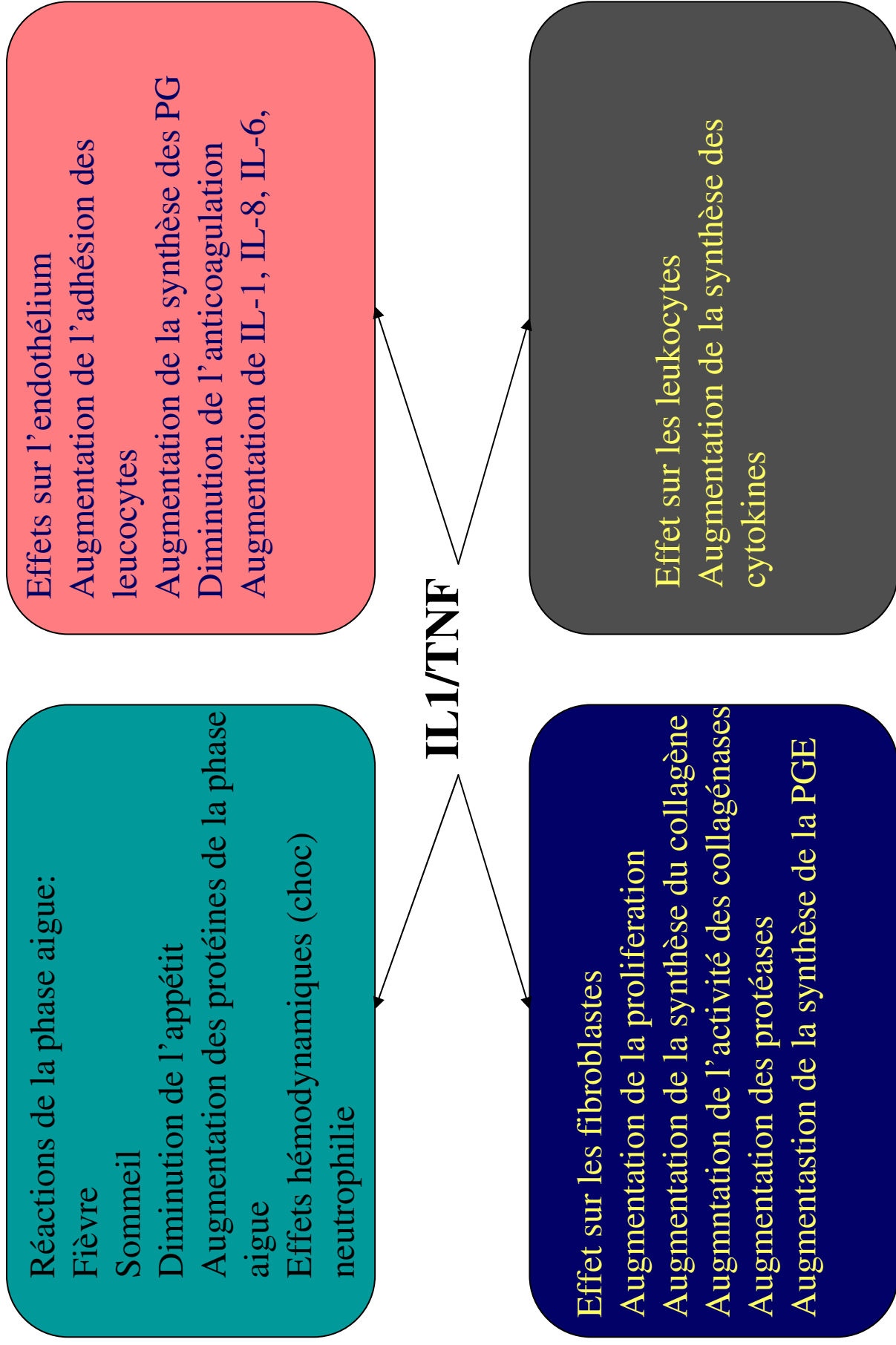
Médiateurs

- amines vasoactives (histamine)
- protéases plasmatiques
 - complément
 - système de coagulation (facteur Hageman, plasmine)
 - système kinine (bradykinine)
- métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, leukotriènes)
- PAF (activateur des plaquettes)
- cytokines (monokines, lymphokines, CSF, IL)



Les cytokines

- Cytokines qui règlent la fonction lymphocytaire: IL-2, IL-4, IL-10, TGF-beta
- Cytokines impliquées dans l'immunité naturelle: TNF- α , IL-1, IL-6, interférons de type 1 (INF- α , INF- β)
- Cytokines qui activent les cellules inflammatoires: IFN- γ , TNF- α , TNF-b, IL-5, IL-10, IL-12
- Cytokines qui stimulent l'hématopoïèse: IL-3, IL-7, GM-CSF, G-CSF, stem cell factor.



Les chémokines

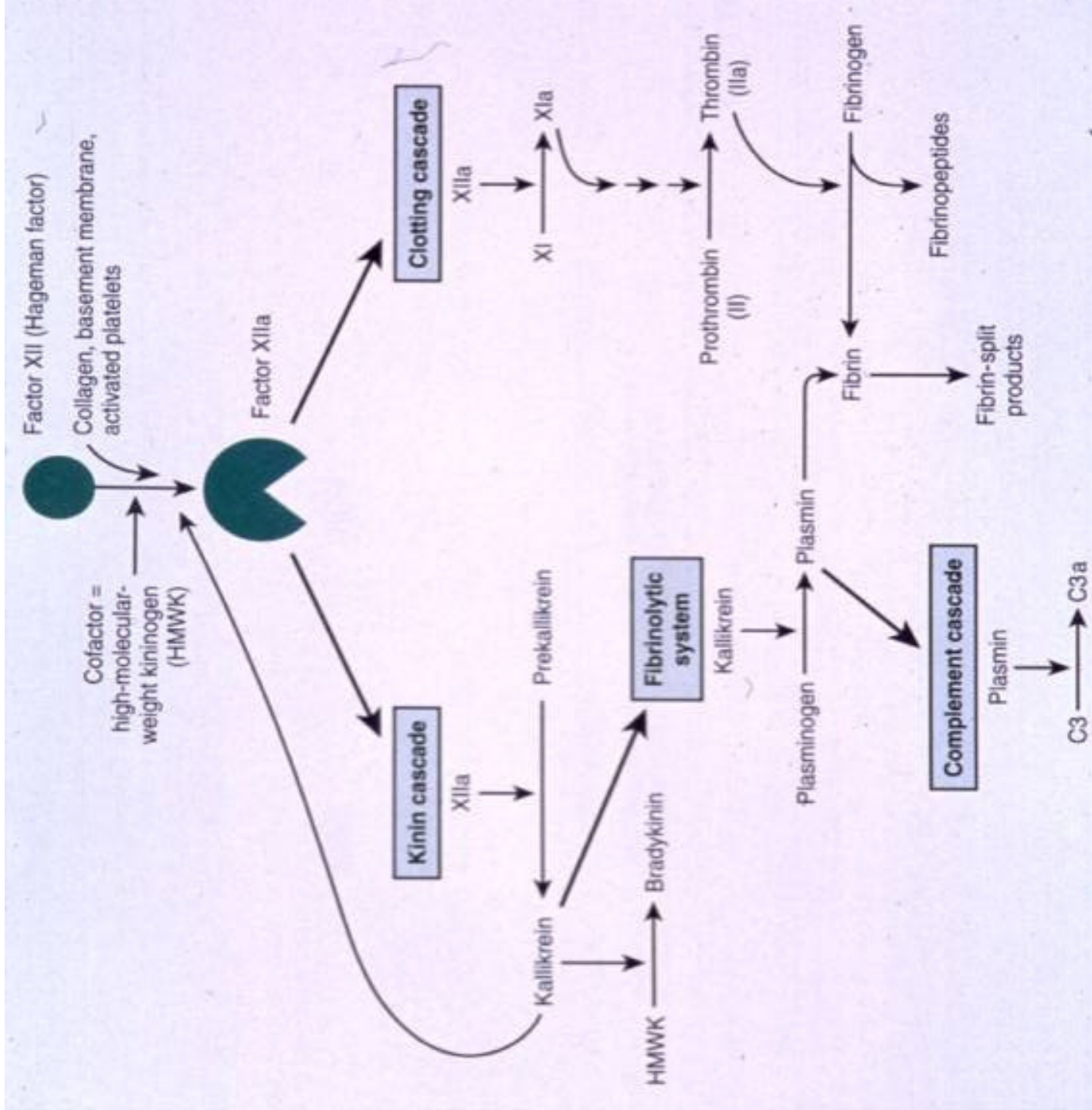
Famille de protéines de 8-10 kD qui activent et attirent différents types de leukocytes

Amines vasoactives

- origine cellulaire (mastocytes et plaquettes)
- histamine (mastocytes)
- serotoninine (plaquettes), libéré après stimulation par PAF

Le système kinine

- peptides vasoactives (kininogènes) libérés par l'activité des protéases (kallikréines)
- bradykinine est la plus importante, impliquée dans
 - la dilatation vasculaire
 - la douleur
- kallikréine active également le facteur Hageman

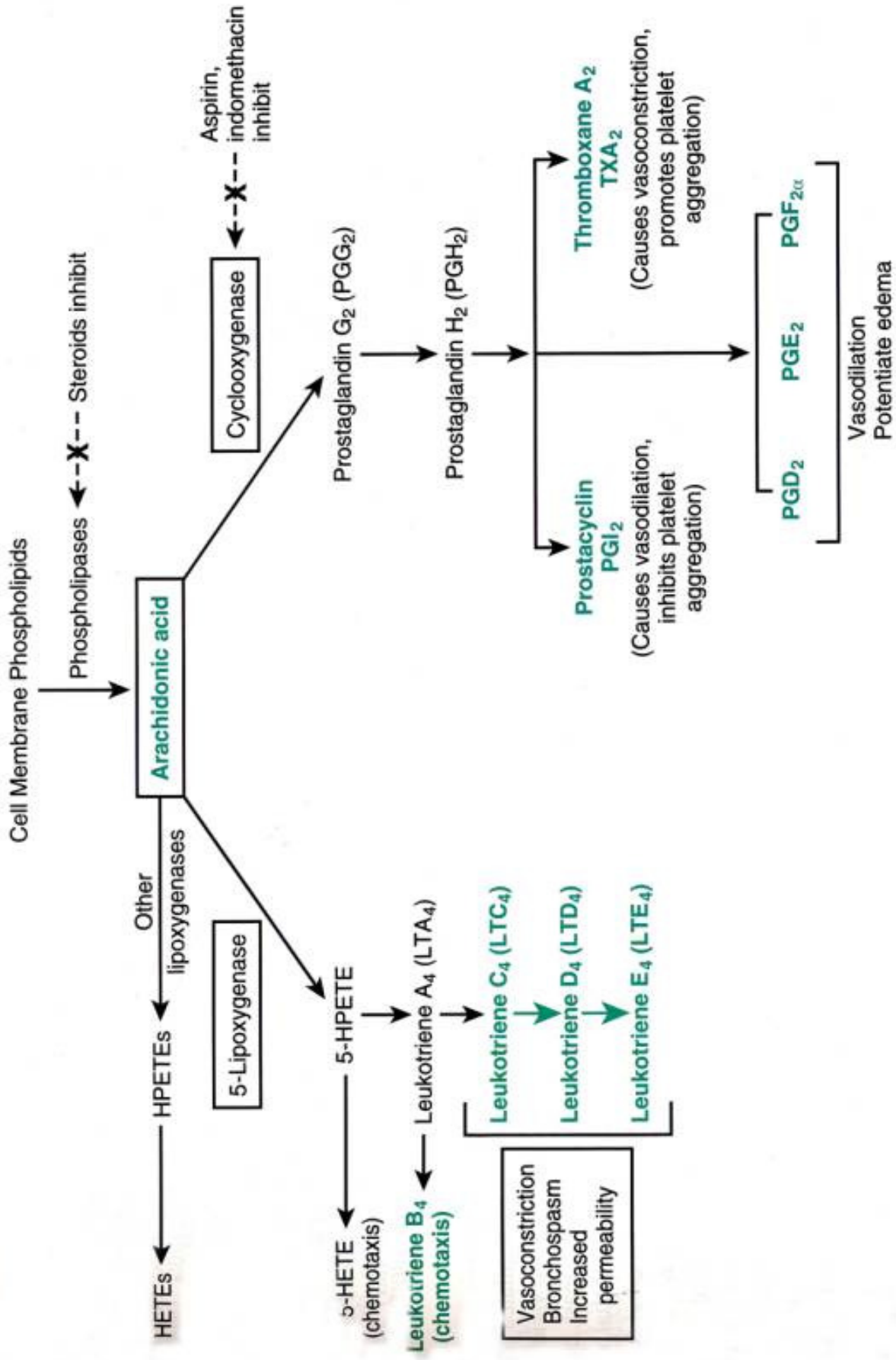


Coagulation et fibrinolyse

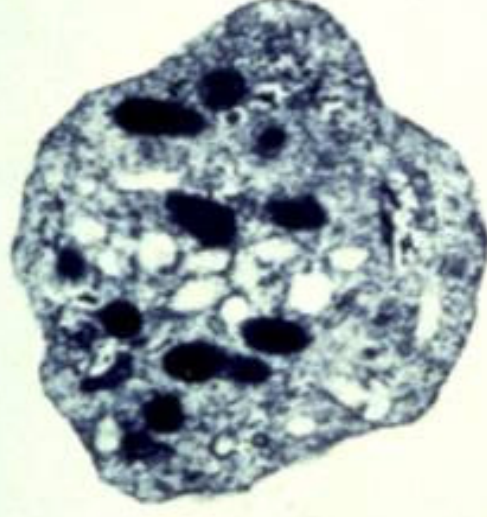
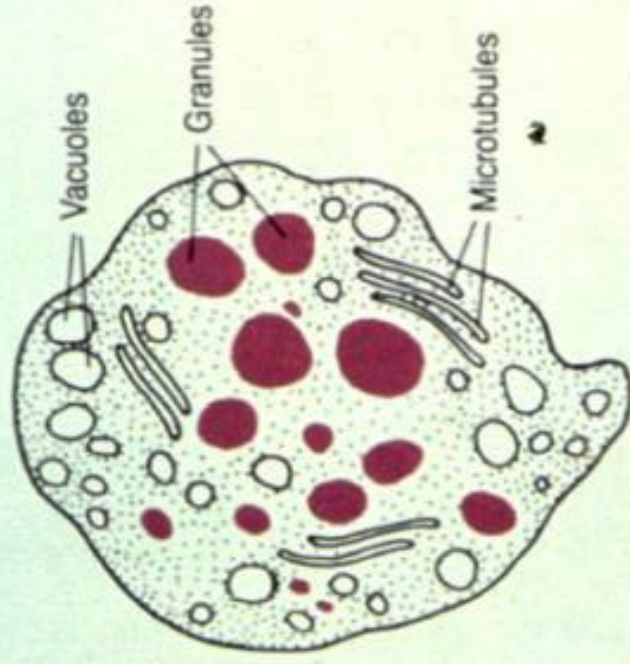
- les deux sont activés par le facteur Hageman (XII) activé
- sont normalement en équilibre
- molécules importantes:
 - fibrinogène
 - fibrine
 - trombine
 - plasminogène
 - plasmine

Métabolites de l'acide arachidonique

- proviennent des phospholipides membranaires par l'activité des phospholipases
 - inhibé par les corticostéroïdes
- voie 5-lipoxygénase ➡ leukotriènes
- voie cyclo-oxygénase ➡ thromboxane A2 et les prostaglandines
 - inhibé par les inhibiteurs COX1 (aspirine, indométhacine) et COX2



Les plaquettes



CHARACTERISTICS AND FUNCTIONS

- Thrombosis; promotes clot formation
- Regulates permeability
- Regulates proliferative response of mesenchymal cells

PRIMARY INFLAMMATORY MEDIATORS

- Dense granules
 - Serotonin
 - Ca^{2+}
 - ADP
- α -granules
 - Cationic proteins
 - Fibrinogen and coagulation proteins
 - Platelet-derived growth factor (PDGF)
- Lysosomes
 - Acid hydrolases
- Thromboxane A_2

PAF

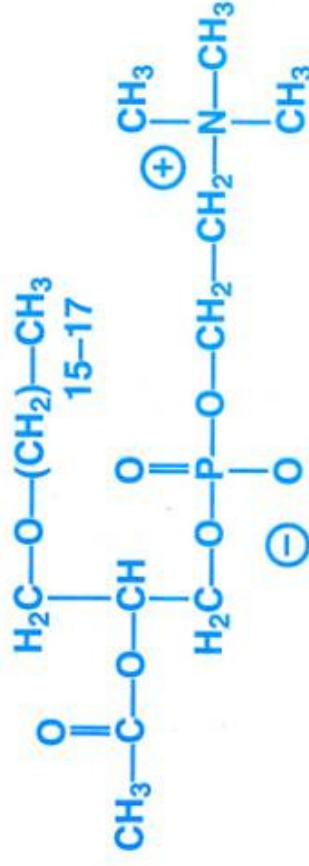
- effets majeures:
 - vasodilatation
 - perméabilité vasculaire augmentée

SOURCES

Mast cells/basophils
Neutrophils
Monocytes/macrophages
Endothelium
Platelets
Others

MAJOR INFLAMMATORY ACTIONS

Increased vascular permeability
Leukocyte aggregation
Leukocyte adhesion
Leukocyte priming/chemotaxis
Platelet activation
Stimulation of other mediators (LT, O₂⁻)



PLATELET-ACTIVATING FACTOR

Variantes d'une inflammation aiguë

- classique
- sans neutrophiles (infections virales)
- allergique (éosinophiles)
- séreuse (brûlures)
- catarrale (surfaces muqueuses)
- fibrineuse
- nécrosante (bactéries virulentes)
- membraneuse (diphthérie, clostridium difficile)
- suppurative (bactéries pyogéniques)
- phlegmoneuse

Complications aiguës

- oedème
 - larynx
 - cerveau
- libération dans la circulation sanguine des médiateurs
 - choc septique
- extension locale
 - phlegmon
 - pneumonie lobaire
- nécrose des tissus
 - gangrène
 - abcès

Séquelles d'une inflammation aiguë

- abcès
- fistule
- empyème
- phlegmon
- inflammation chronique

Manifestations systémiques

- fièvre
 - pyrogènes endogènes:
 - IL-1 (induit IL-6)
 - TNF α
- leucocytose
 - neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes
- leucopénie (rare)
- protéines de phase aigue (C-reactive protein, SAA, complément)
 - augmentation de la VS

Manifestations systémiques

- choc (septique)
 - bactériémie (plutôt les Gram -)
 - libération des endotoxines (LPS) dans la circulation; ceci stimule la libération systémique de TNF α , IL-1, IL-6
 - NO induit une vasodilatation généralisée
- défaillance multi organe

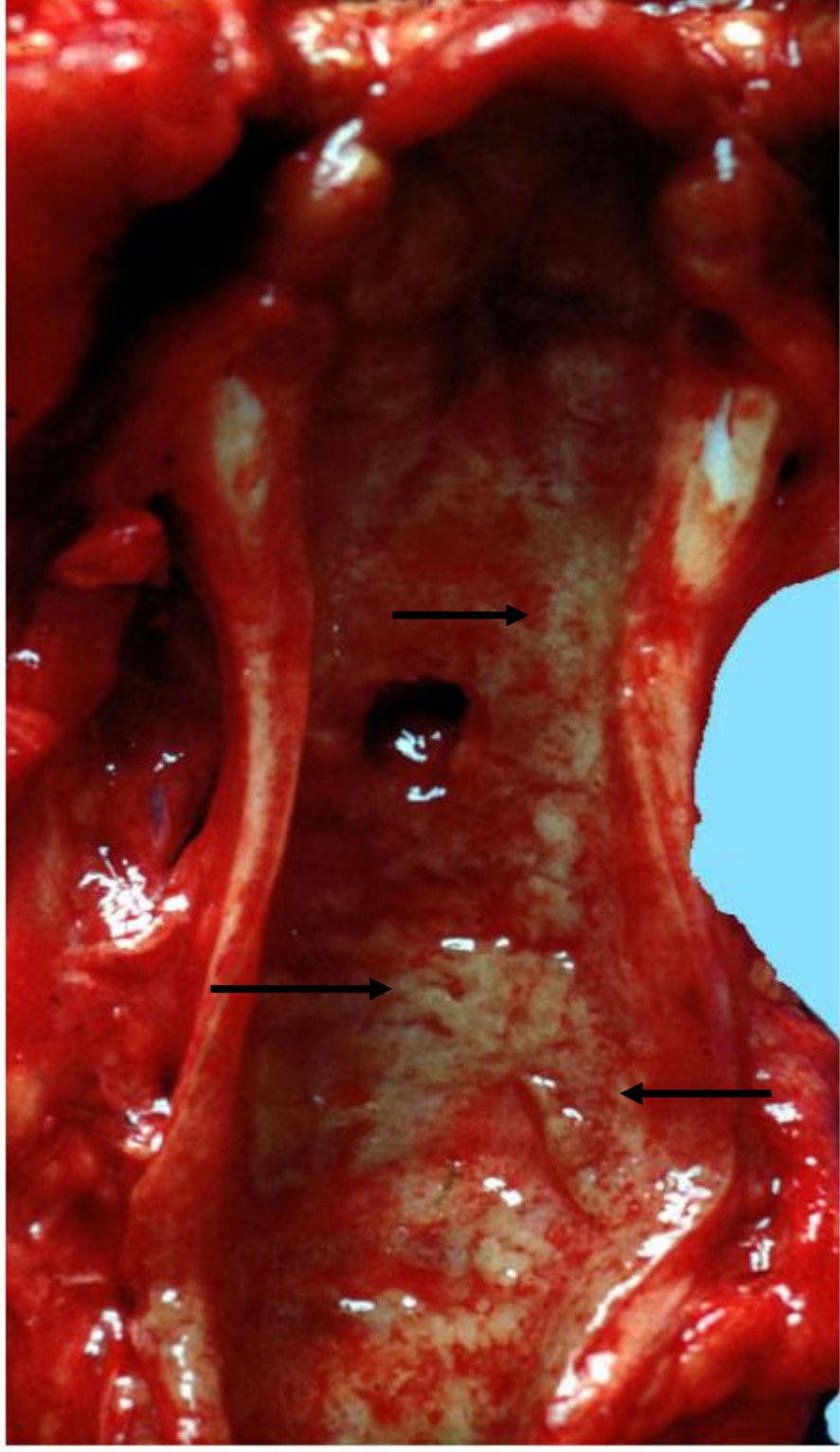
Inflammation séreuse: brûlures



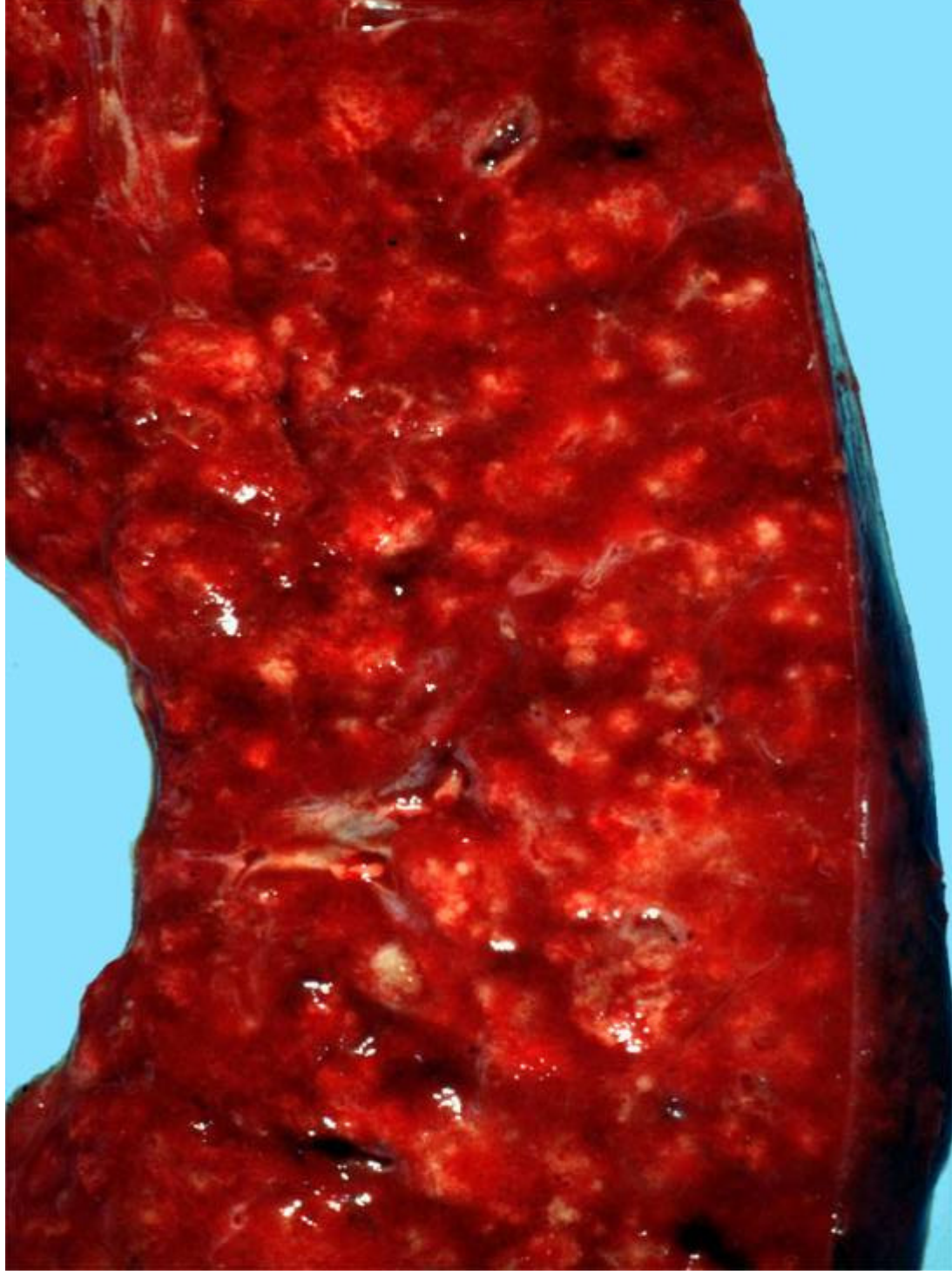
Enterite pseudomembraneuse



Inflammation catarrhale: trachéobronchite



Bronchopneumonie



Pleurite fibrineuse



Péricardite fibrineuse

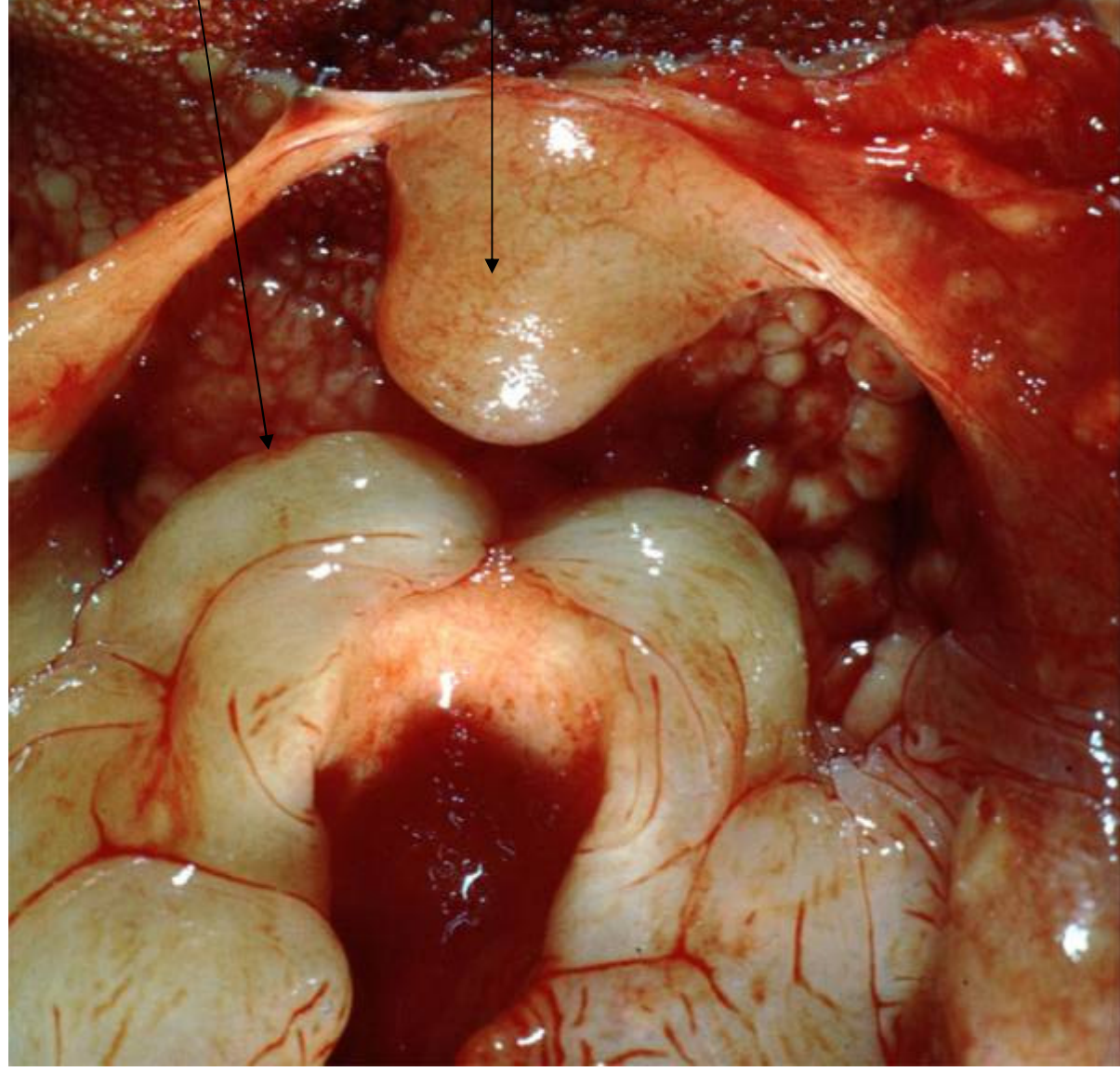


Bronchopneumonie phlegmoneuse



Abcès pulmonaire





Œdème du larynx:
risque d' étouffement

Gangrène humide



Gangrène du
pied sur ischémie
chez un patient
diabétique

