

A dramatic photograph of a volcano erupting at night. Bright orange and yellow lava flows down the slopes, and a brilliant light emanates from the central crater, with sparks and ash being ejected into the dark sky.

Processus inflammatoire

La grande SAGA

Objectifs

- Objectif général
 - Acquérir les concepts de bases du déroulement de la réaction inflammatoire
- Objectifs spécifiques
 - Citer les principales manifestations cliniques observées dans inflammatoire
 - Connaitre les cellules de l'inflammation et leurs rôles dans le processus inflammatoire
 - Définir un médiateur chimique
 - Expliquer l'origine des médiateurs chimiques , leurs modes d'action et leur rôle dans la réaction inflammatoire
 - Citer les principales phases de la réaction inflammatoire:
 - Vasculo-exsudative, Cellulaire et de réparation

Généralités : définitions

- L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression.

Ce processus comprend :

- Des phénomènes généraux :

- exprimés biologiquement par le syndrome
- inflammatoire et cliniquement de façon variable
- le plus souvent par de la fièvre et une altération
- de l'état général

- Des phénomènes locaux :

l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé

Généralités: définitions

- Les tissus **dépourvus de vaisseaux** (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète.
- **Les tissus épithéliaux** : pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire, sont altérés par l'agression et sont réparés au cours de l'inflammation.
- **L'inflammation est un processus habituellement bénéfique**, parfois elle peut être néfaste du fait de:
 - L'agressivité de l'agent pathogène ou de sa persistance
 - Du siège de l'inflammation
 - Anomalies des régulations du processus inflammatoire
 - Anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation

Etiologies

Multiples, déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

- **Les infection:** contamination par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons) ;
- **Les agents physiques:** traumatisme, chaleur, froid, radiations ;
- **Les agents chimiques:** caustiques, toxines, venins ;
- **Corps étrangers:** exogènes ou endogènes
- **Défaut de vascularisation:** réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie ;
- **Les agression dysimmunitaire:** (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité).

Etiologies

- L'agent pathogène peut être endogène ou exogène
- Une réaction inflammatoire n'est pas synonyme d'infection
- Un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte et selon l'état des défenses immunitaires
- Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire

Notion d'inflammation aiguë et chronique

- **Inflammation aiguë**: « **protectrice - non spécifique** »

Représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines):

- Installation brutale
- Phénomènes vasculo-exsudatifs intenses.
- Guérison spontanée ou après un traitement
- Séquelles si la destruction tissulaire est importante.

- **Inflammation chronique**

Correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

Notion d'inflammation aiguë et chronique

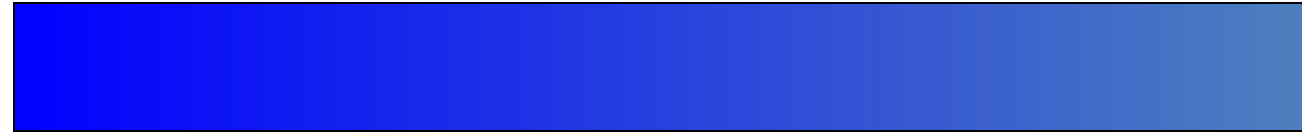
- Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées chroniques:
 - Agent pathogène initial persiste dans les tissus
 - Récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées
- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme chronique:
 - La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue
 - Les maladies auto-immunes

Notion d'inflammation aiguë et chronique

Jours

Semaines

Mois



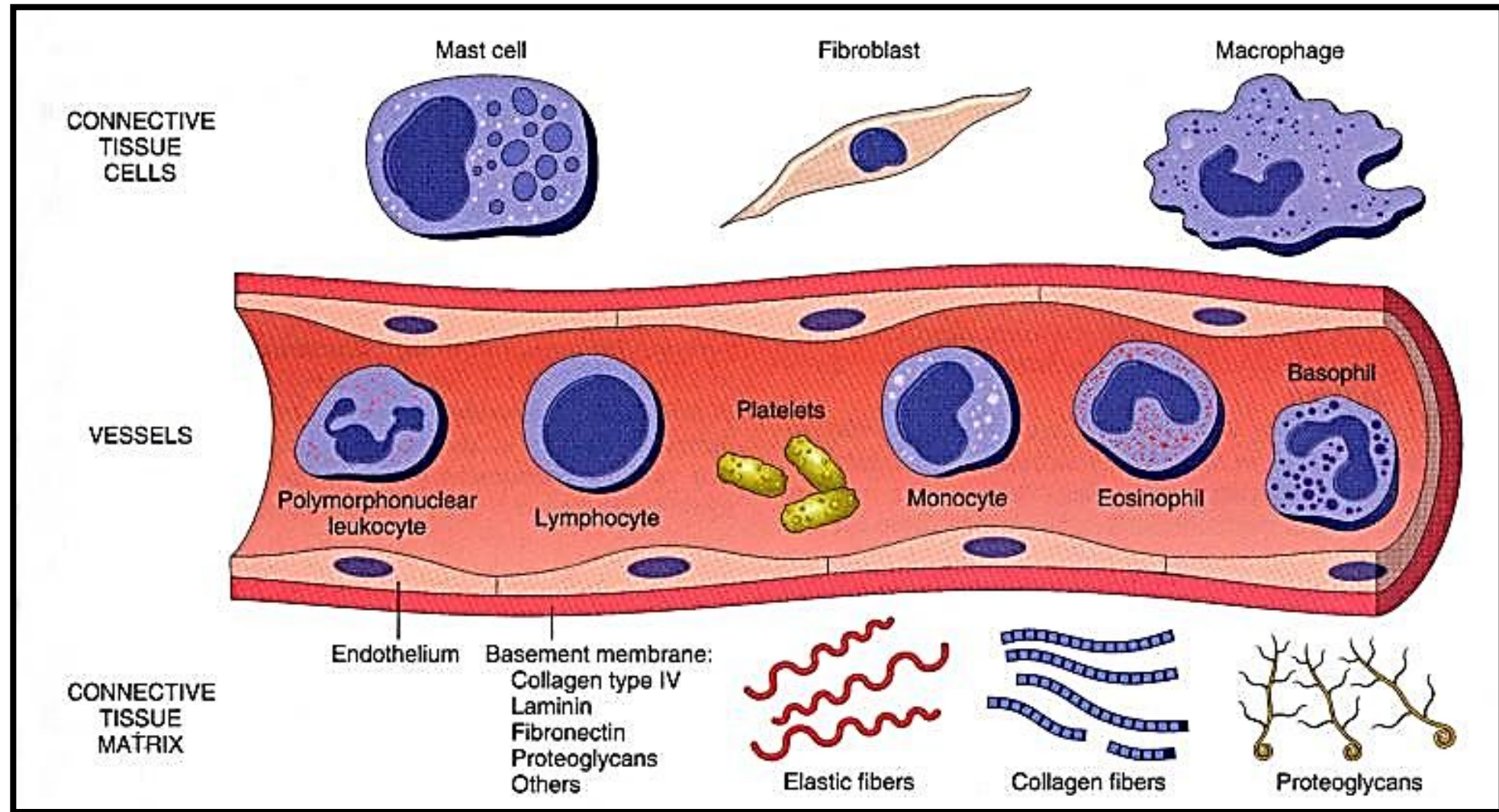
Aigüe

Chronique

Rôle de l'examen anatomopathologique

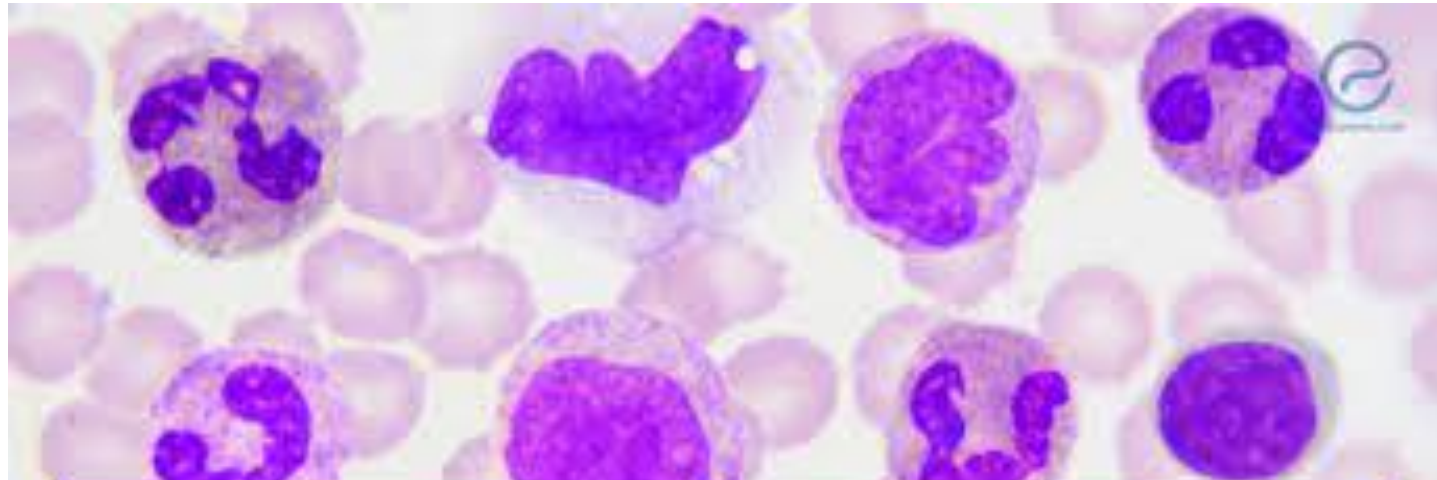
- De nombreuses réactions inflammatoires sont **morphologiquement non spécifiques** l'étude histologique :
 - Apprécie le caractère aigu ou chronique
 - Apporte des éléments de pronostic:
 - Sévérité de la destruction tissulaire
 - Risque de séquelles
 - L'existence d'une régénération du tissu ou d'une cicatrice.
- **Inflammations granulomateuses dites spécifiques**
 - Inflammations pour lesquelles l'agent pathogène est identifié par l'examen microscopique des tissus (virus, bactéries, parasites, champignons, corps étrangers).

Les acteurs de la réaction inflammatoire



Les cellules de l'inflammation

- Les cellules phagocytaires ou phagocytes (polynucléaires neutrophiles- et monocytes-macrophages)
- Les lymphocytes
- Les mastocytes et les polynucléaires basophiles
- Les fibroblastes.
- Les cellules endothéliales

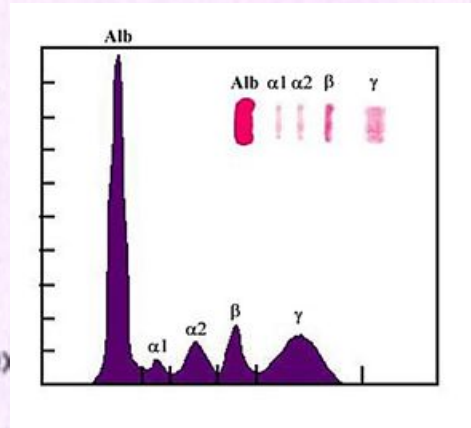


Les médiateurs chimiques

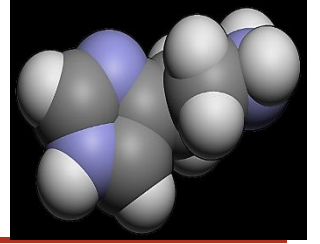
- Lors de l'introduction d'un pathogène dans l'organisme, des cellules de l'immunité innée résidentes des tissus (macrophages, cellules dendritiques et mastocytes) produisent des **médiateurs chimiques** qui déclenchent et stimulent la réaction inflammatoire.
- Ce sont ces médiateurs qui sont responsables des manifestations caractéristiques de l'inflammation : **augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation, fièvre et douleur.**

Les médiateurs chimiques

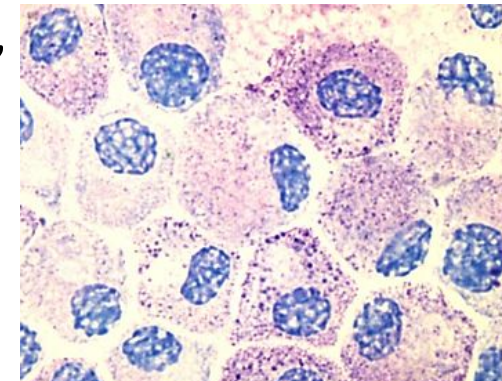
- **Les médiateurs d'origine plasmatisque** : présents dans le plasma sous la forme de précurseurs qui doivent être activés pour acquérir leurs propriétés.
- **Les médiateurs d'origine cellulaire** sont soit préformés et séquestrés dans des granules intra-cellulaires soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus.
- **Caractéristiques :**
 - Durée de vie courte.
 - Exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires sur des cellules cibles.
 - Provoquent des réactions en cascade
 - L'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire.



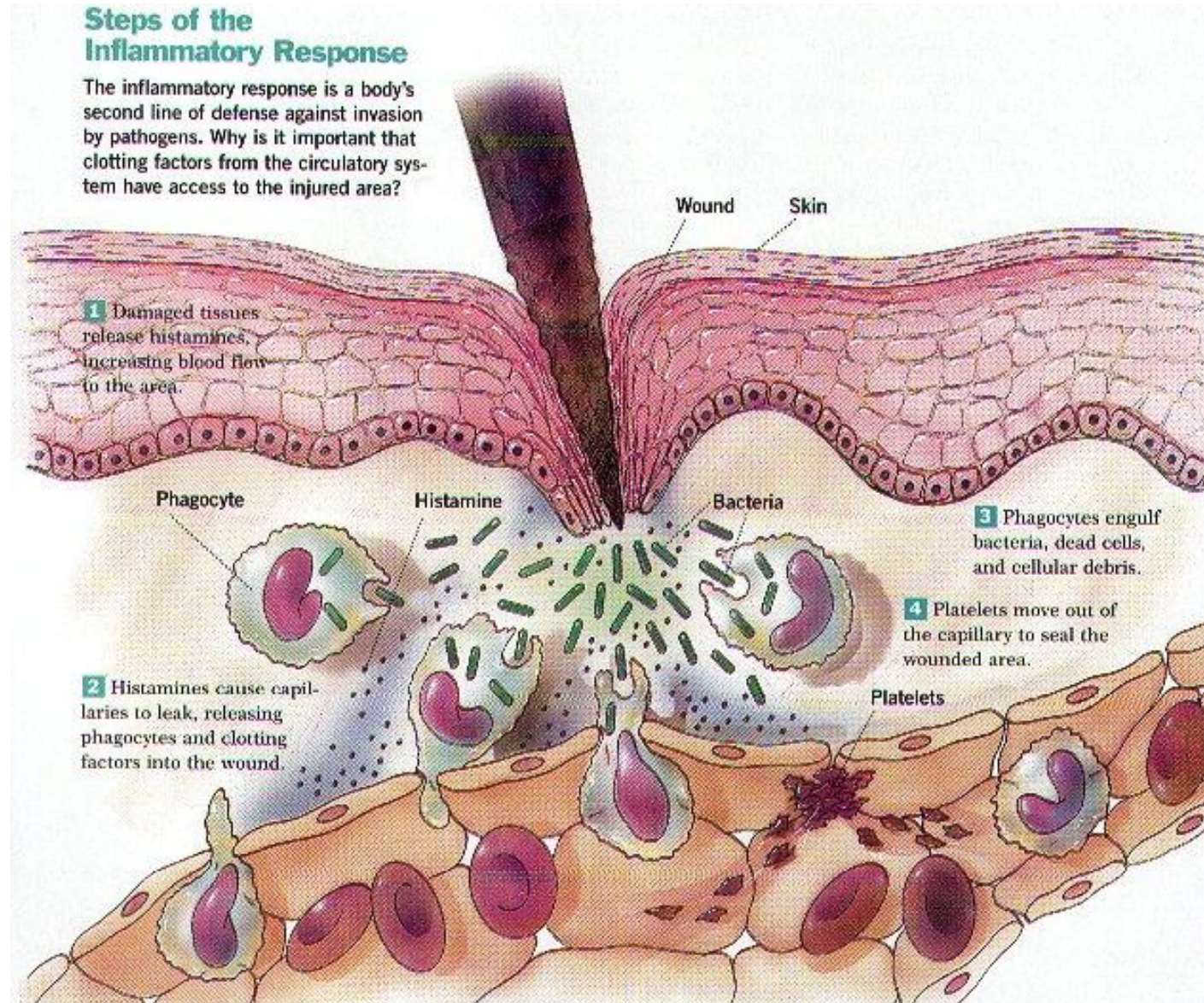
Amines vaso-actives



- Formés avant l'inflammation, stockés sous la forme de granules cytoplasmiques
- Les premiers médiateurs libérés lors du déclenchement de l'inflammation dans la phase initiale vasculo-exsudative :
 - **La sérotonine** : sécrétée par les plaquettes lors de leur agrégation
 - **L'histamine** : largement présente dans les tissus (mastocytes, polynucléaires basophiles et plaquettes).
- **Action : rapide et fugace**
 - Augmentation précoce de la perméabilité vasculaire
 - Contraction des fibres musculaires lisses (bronchoconstriction)
 - Attraction des polynucléaires éosinophiles.



Amines vaso-actives

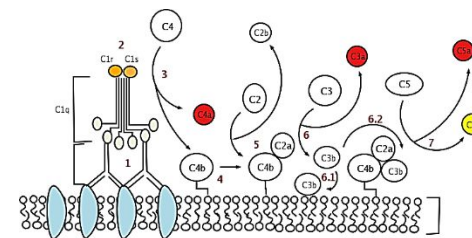


Les protéases plasmatiques

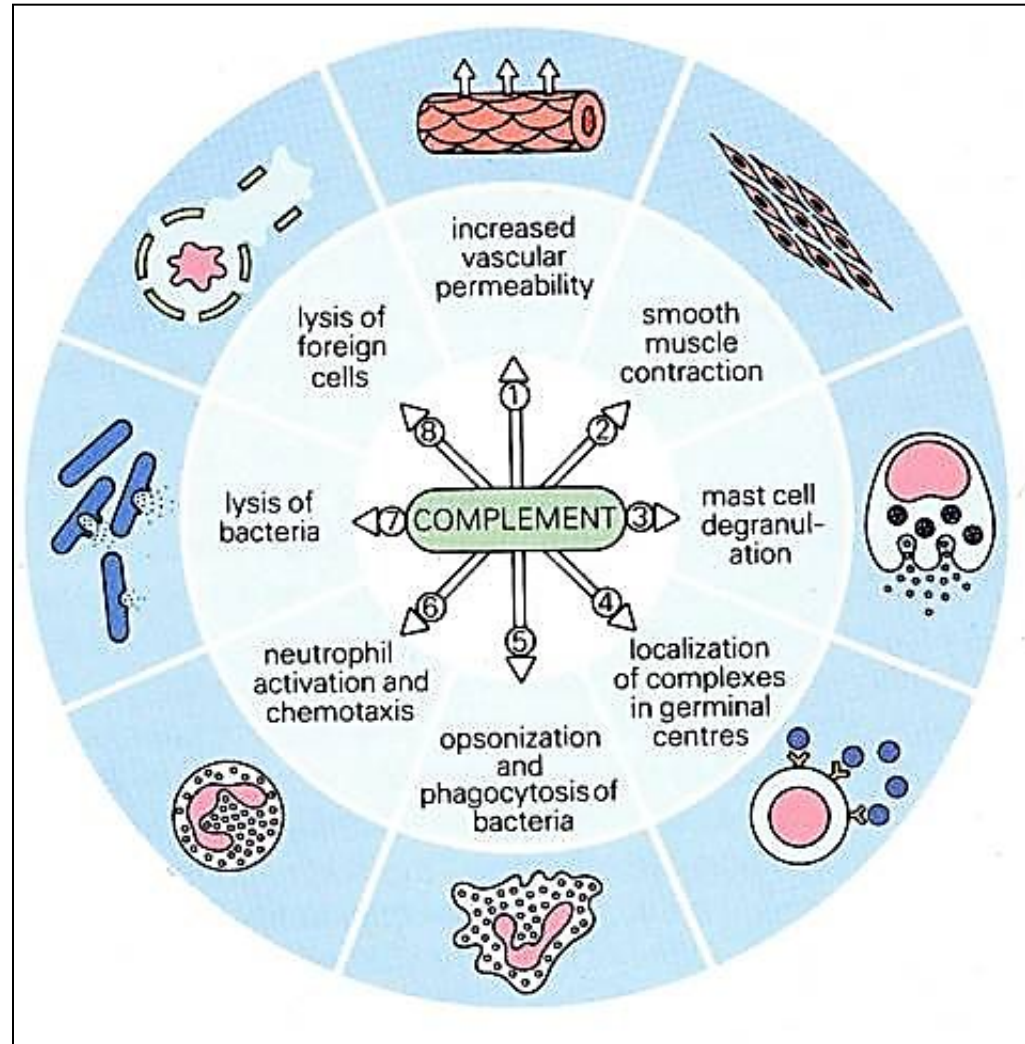
- Trois systèmes plasmatiques interdépendants interviennent dans l'inflammation :
- Le système du complément, les kinines, le système de la coagulation.
- 1) Système du complément

Ensemble de 9 protéines plasmatiques (C1 à C9) s'activant selon une réaction en cascade

- C3 et C5 : perméabilité vasculaire-chimiotactisme-opsonisation.
- C3a et C5a : libération d'histamine des mastocytes.
- C5a:chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes
- C5a: adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium
- C3b et C3bi: phagocytose (opsonisation).



Le système du complément



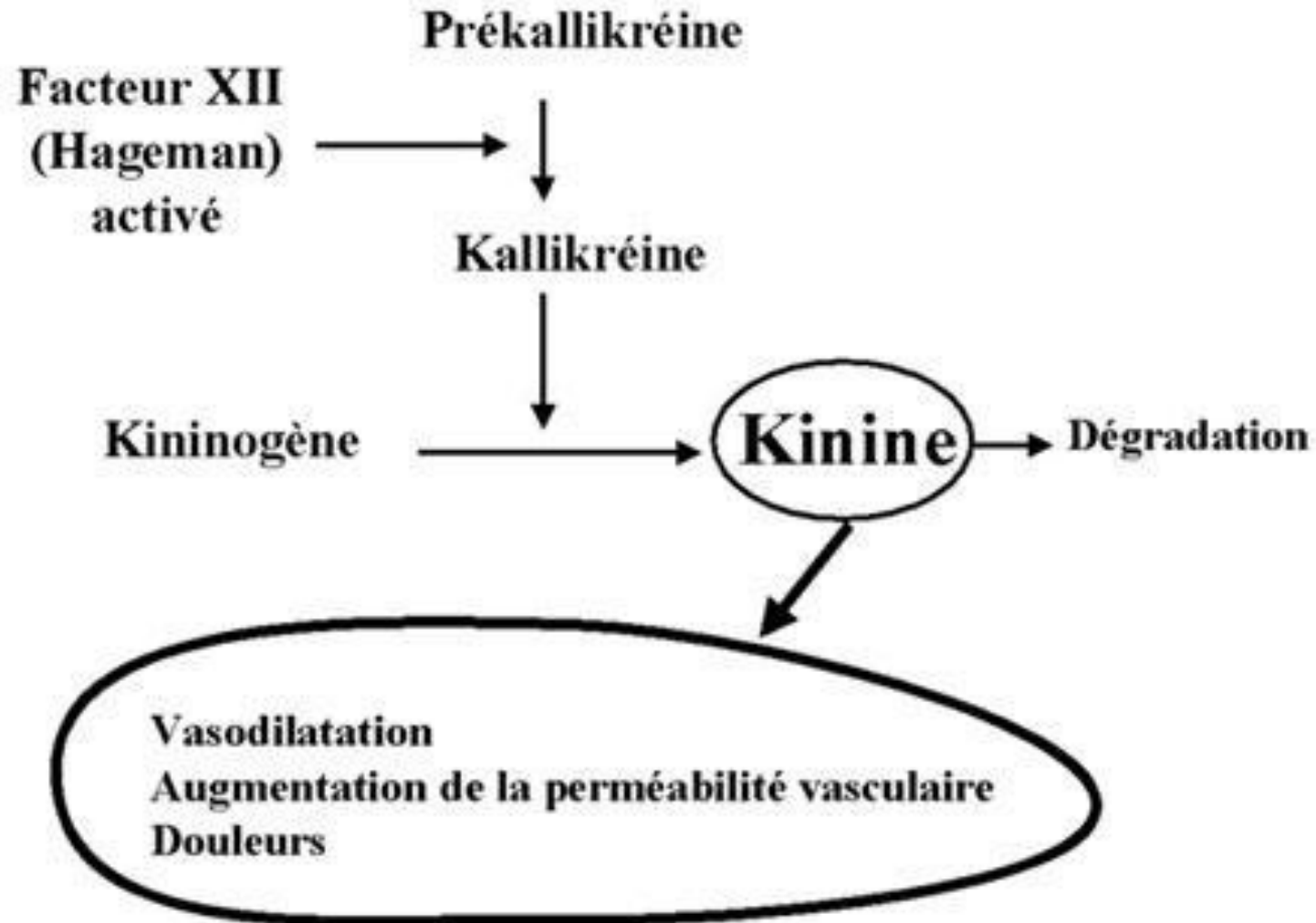
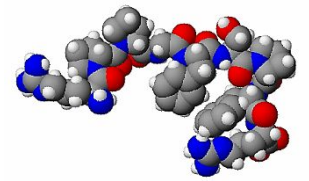
Multiple sites d'action mais la lyse cellulaire est l'action principale

Protéases plasmatiques

2) Le système des kinines :

- Polypeptides à action vaso-active formés à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action d'enzymes (les kallicréines). La plus importante est la bradykinine
- **Action** : puissante mais brève limitée à la phase initiale vasculo-exsudative
 - Vasodilatation
 - Hyperperméabilité capillaire
 - L'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales
 - Douleur
 - Contraction des muscles lisses.

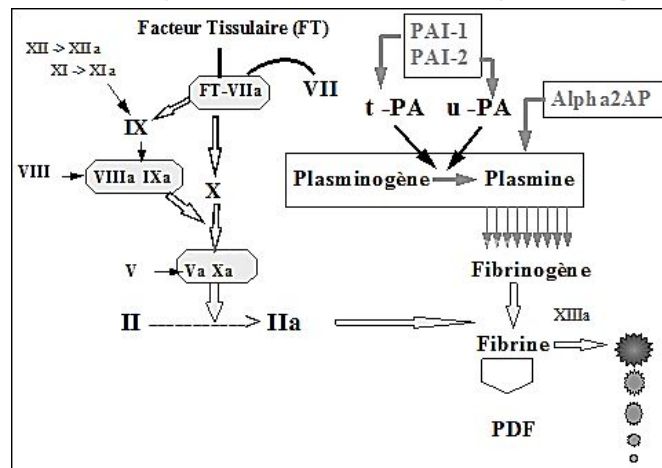
Système des kinines



Facteurs de fibrinolyse/fibrinoformation/fibrinolyse

La fibrinoformation/fibrinolyse contribue à amplifier l'inflammation.

- **Facteur XII (Hageman)** : active les kinines, le système du complément,
- **Produits de dégradation de la fibrine (PDF)** : vasodilatateurs et chimiotactiques sur les polynucléaires.
- **Thrombine** : active plaquettes et cellules endothéliales ; chimiotactique pour polynucléaires et monocytes-macrophages

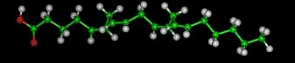


Médiateurs lipidiques

Dérivés des phospholipides des membranes cellulaires, ils comprennent :

- Les dérivés de l'acide arachidonique
- Le facteur d'activation plaquettaire(PAF):

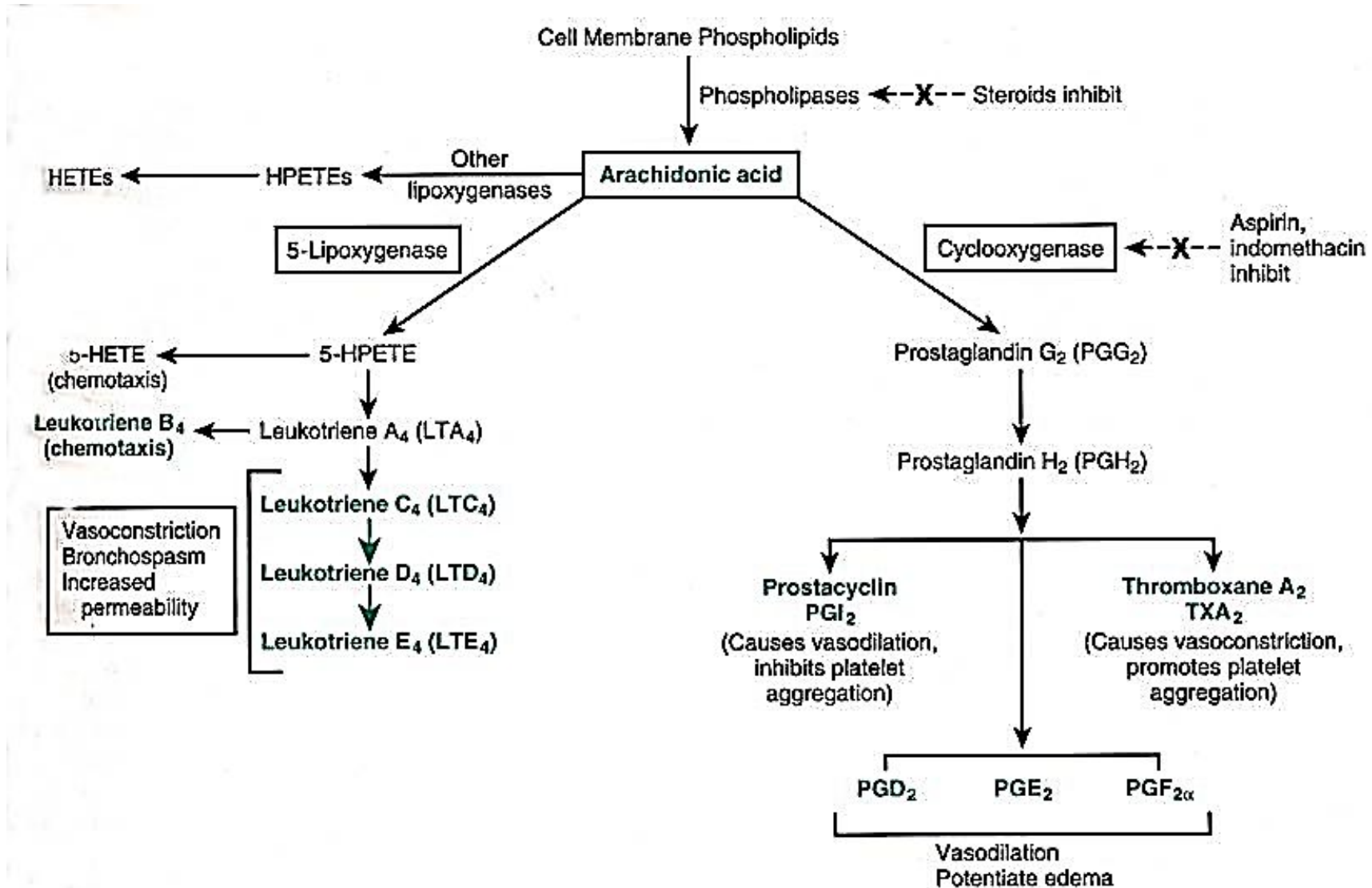
Dérivés de l'acide arachidonique



Il existe deux principales voies métaboliques de l'acide arachidonique :

- a) **Voie de la cyclo-oxygénase** qui conduit aux principaux médiateurs suivants
 - Thromboxane A2 : puissant agrégant plaquettaire, et vasoconstricteur.
 - Prostacycline : anti-agrégant plaquettaire
 - Prostaglandines PGD2, PGE2, PGF2 : effets très variables
- b) **Voie de la lipo-oxygénase** : forme les leucotriènes, groupe de médiateurs à actions chimiotactique, vasoconstrictrice, broncho-constrictrice puissantes.

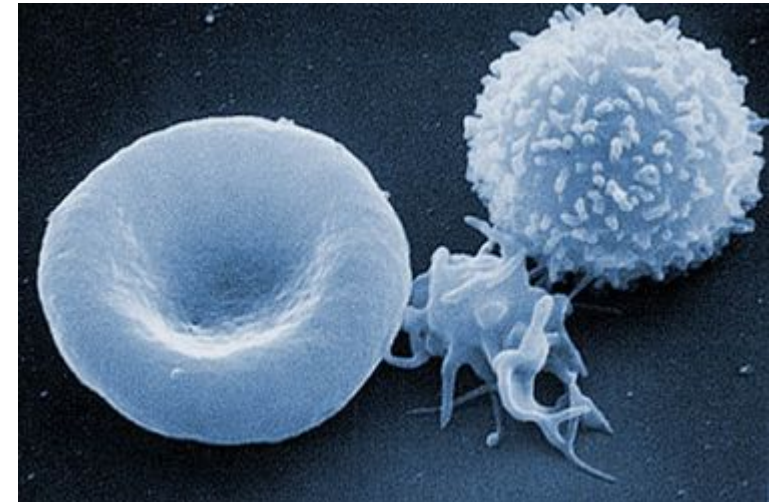
Médiateurs lipidiques



Facteur d'activation plaquettaire(PAF)

Médiateur synthétisé à partir des phospholipides membranaires par activation de la phospholipase A2.

- Ses effets sont nombreux :
 - Augmentation de la perméabilité vasculaire
 - Agrégation des plaquettes
 - Stimulation de l'attraction des leucocytes



Enzymes et métabolites des polynucléaires et macrophages

1) **Enzymes lysosomiaux** : sont déversés dans les vacuoles de phagocytose et interviennent dans la digestion des produits de phagocytose ou sont déversés dans le milieu extérieur

2) **Radicaux libres dérivés de l'oxygène** : formés lors de la phagocytose, ils ont une action nécrosante locale,

- Inactivent des anti-protéases
- Chimio-attractant des polynucléaires

- Leurs effets potentiellement dangereux sont contrebalancés par des anti-oxydants présents dans le sérum, les liquides extra-cellulaires et les cellules

Les cytokines

- Facteurs solubles peptidiques synthétisés et libérés par diverses cellules leucocytaires (lymphocytes et monocytes-macrophages activés) et non leucocytaires.
 - Sont des médiateurs de la communication intercellulaire.
 - Agissent à faible concentration

Les cytokines

a) Cytokines synthétisées principalement par les lymphocytes activés :

- Interféron gamma :
- Facteurs chimiotactiques
- Facteurs activant les macrophages et inhibant leur migration
- Lymphotoxines (dont le TNF-alpha responsables de lyse cellulaire)
- Interleukine 2 et 4 (IL2, IL4).

b) Cytokines synthétisées principalement par les macrophages activés :

- Interleukine (IL1) et TNF (tumor necrosis factor)
- Interleukine 6 (IL6)
- Interleukine 8 (IL8)

c) **Chimiokines** : famille de petites protéines partageant des séquences similaires d'acides aminés. Sécrétées par diverses cellules (macrophages activés, endothélium).

Les cytokines

Reactions de la phase aigue:

- Fièvre
- Sommeil
- Diminution de l'appétit
- Augmentation des protéines de la phase aigue
- Effets hémodynamiques (choc)
- neutrophilie

Effets sur l'endothélium

- Augmentation de l'adhésion des leukocytes
- Augmentation de la synthèse des PG
- Activité procoagulante
- Diminution de l'anticoagulation
- Augmentation de IL-1, IL-8, IL-6, PDGF

IL1/TNF

Effet sur les fibroblastes

- Augmentation de la prolifération
- Augmentation de la synthèse du collagène
- Augmentation de l'activité des collagénases
- Augmentation des protéases
- Augmentation de la synthèse de la PGE

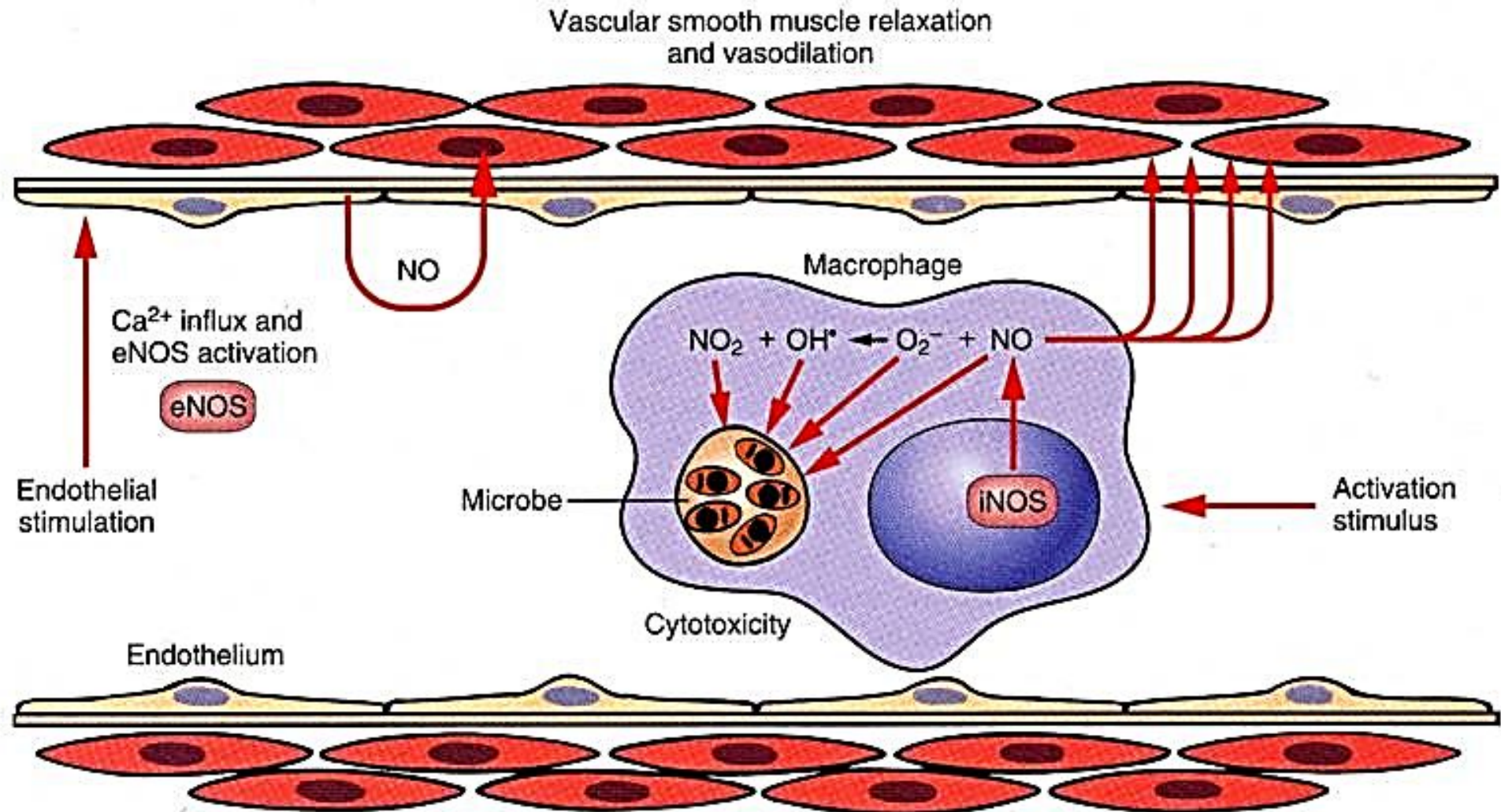
Effet sur les leukocytes

- Augmentation de la synthèse des cytokines
- Priming

Monoxyde d'azote(NO)

- Gaz soluble produit par les macrophages, les cellules endothéliales, et certains neurones cérébraux. Il a des effets variés au cours de l'inflammation :
 - Puissant vasodilatateur
 - Diminue l'agrégation plaquettaire,
 - Régule le recrutement leucocytaire
 - participe à une action antimicrobienne

Monoxyde d'azote



Médiateurs chimiques

Médiateurs chimiques	Effets
Vasodilatation	Histamine, prostaglandines, NO
Hyperperméabilité	Histamine, C3a, C5a, bradykinine, leucotriène, PAF, NO
Adhésion des polynucléaires	IL1, TNF α , PAF, LCB4, C5a
Chimiotaxie des neutrophiles	C5a, LTB4, IL8
Fièvre	IL1, TNF, prostaglandines
Nécrose tissulaire	Enzymes lysozomiales, radicaux libres

Phases vasculo-exudative

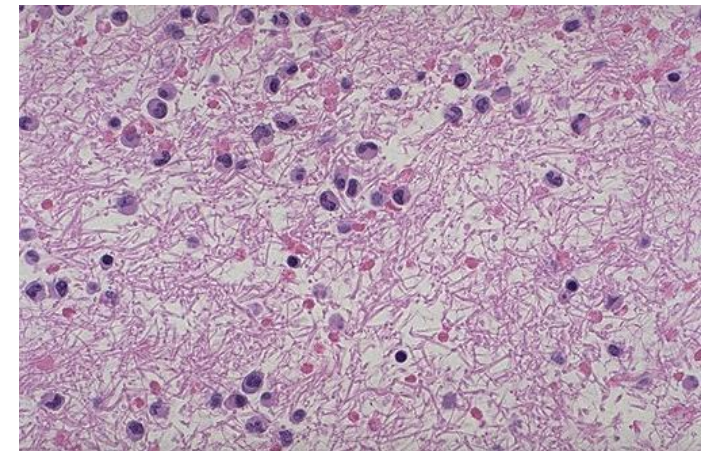
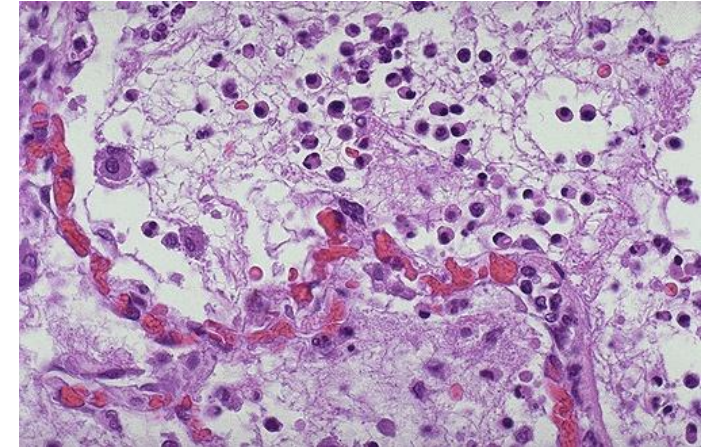
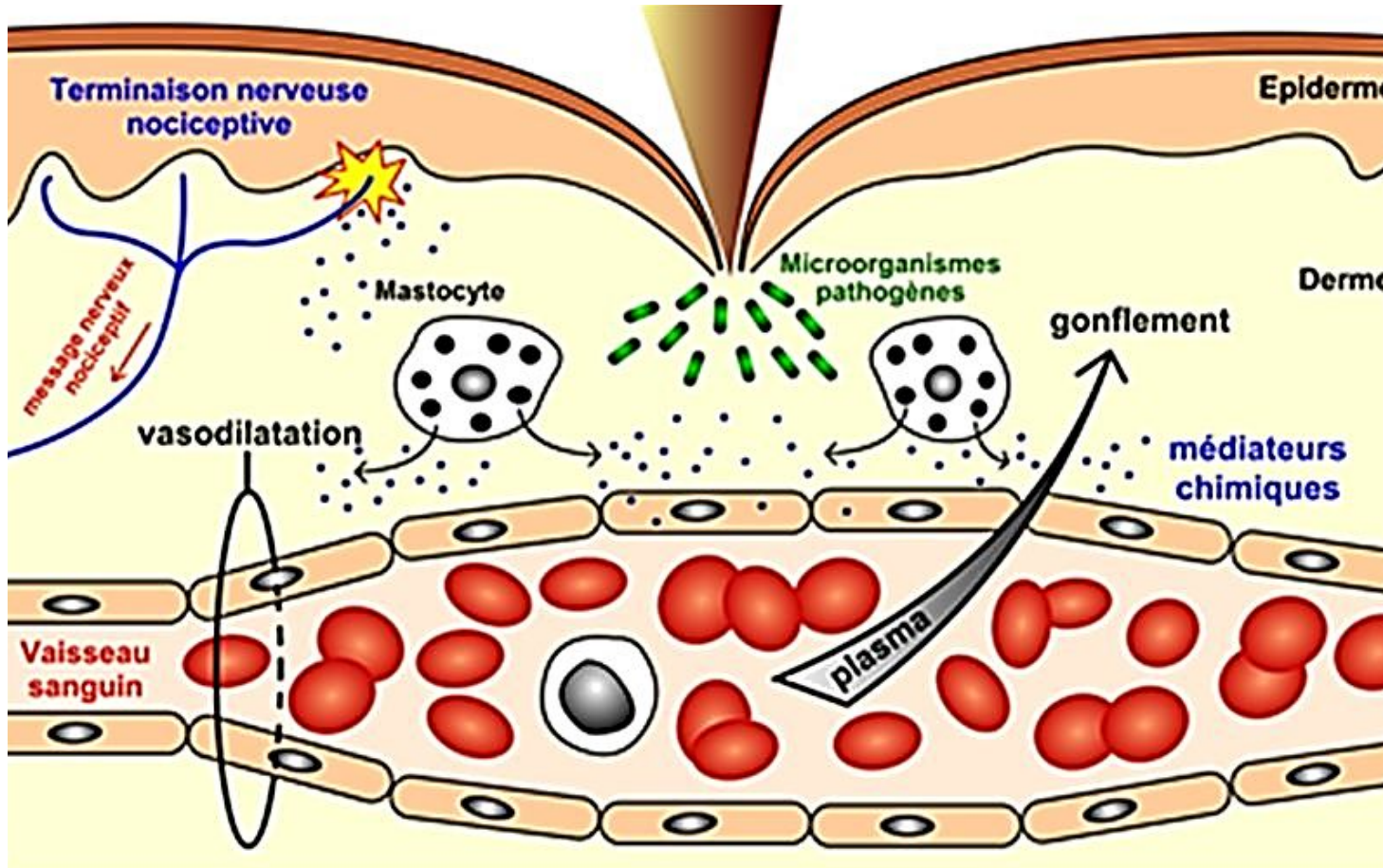
- Quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë :
rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur
- **Comporte trois phénomènes :**
 - Une congestion active
 - Un œdème inflammatoire
 - Une diapédèse leucocytaire
- **Congestion active**
 - Vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte .
 - Augmentation de l'apport sanguin et ralentissement du courant circulatoire.

La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques.

Œdème inflammatoire

- Augmentation de la pression hydrostatique (vasodilatation) - augmentation de la perméabilité de la paroi des petits.
- Rôle et conséquences de l'œdème :
 - Apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense
 - Dilution des toxines accumulées dans la lésion
 - Limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine
 - Ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration (diapédèse leucocytaire)

Œdème inflammatoire



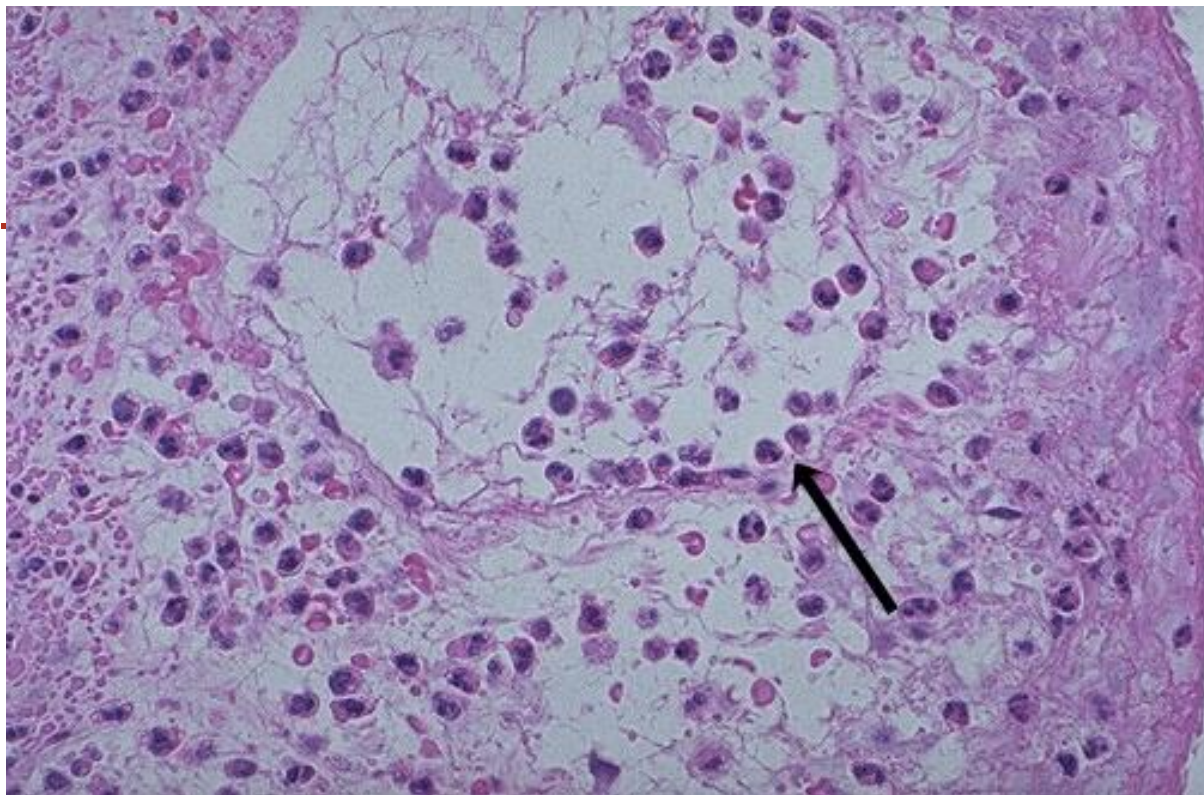
Fuite de liquide protéiné
(exsudat, non transsudat)

Diapédèse leucocytaire

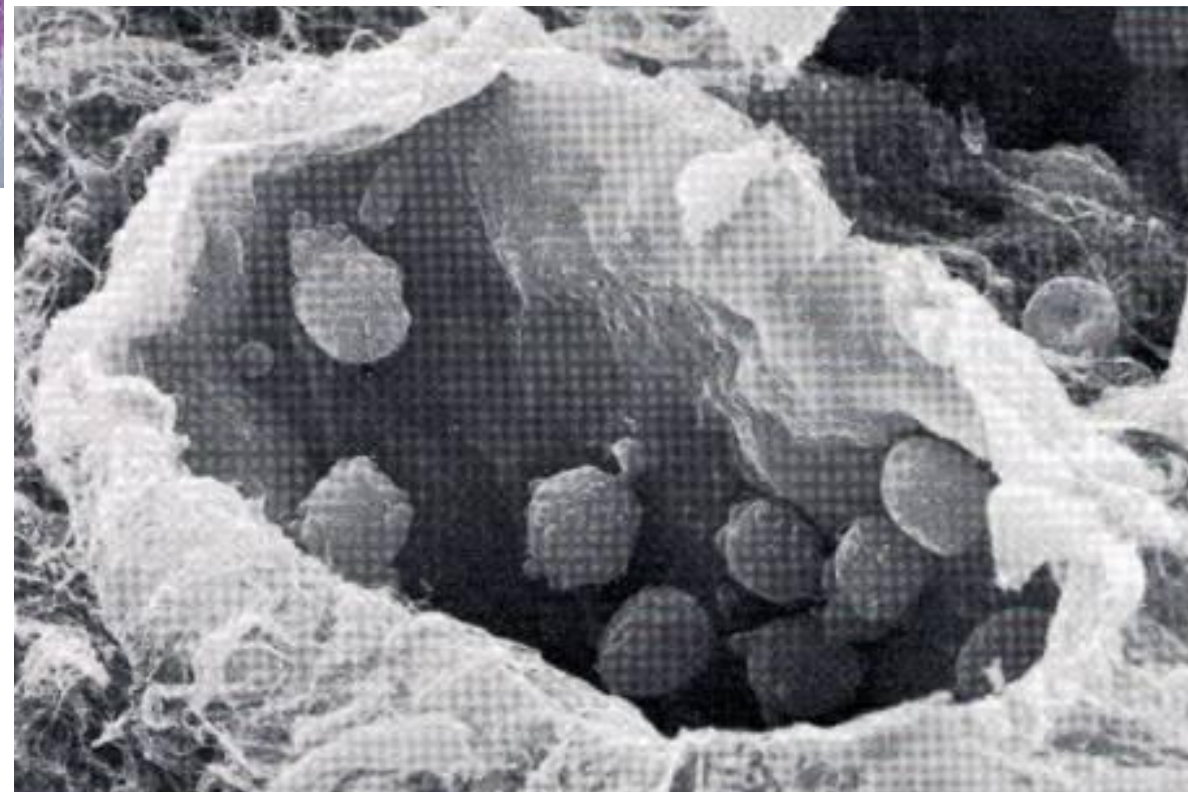
- Migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel
- Les polynucléaires (6 à 24 premières heures), (24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes.

Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes

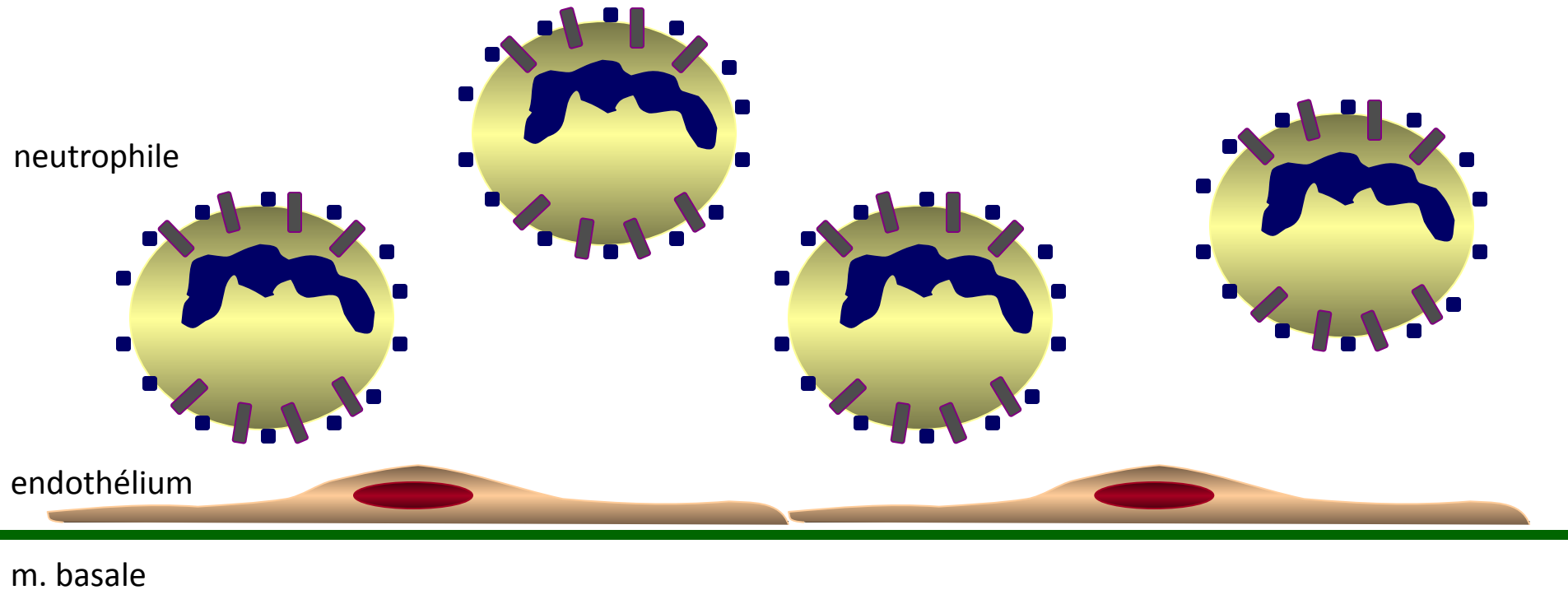
1. **Margination des leucocytes** : favorisée par le ralentissement du courant circulatoire
2. **Adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales** : par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium
3. **Passage trans-endothélial des leucocytes.**



Diapédèse leucocytaire



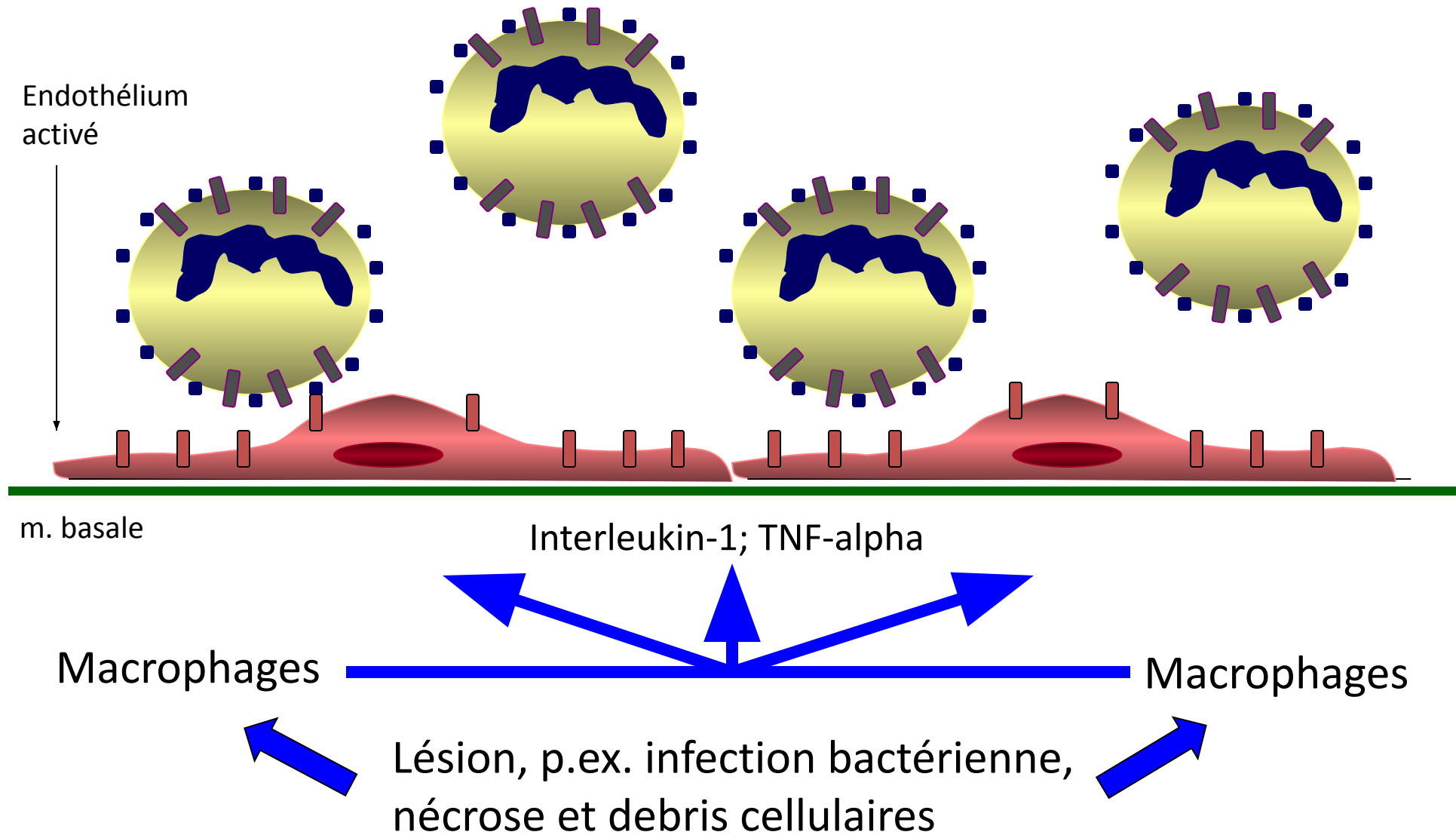
Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires



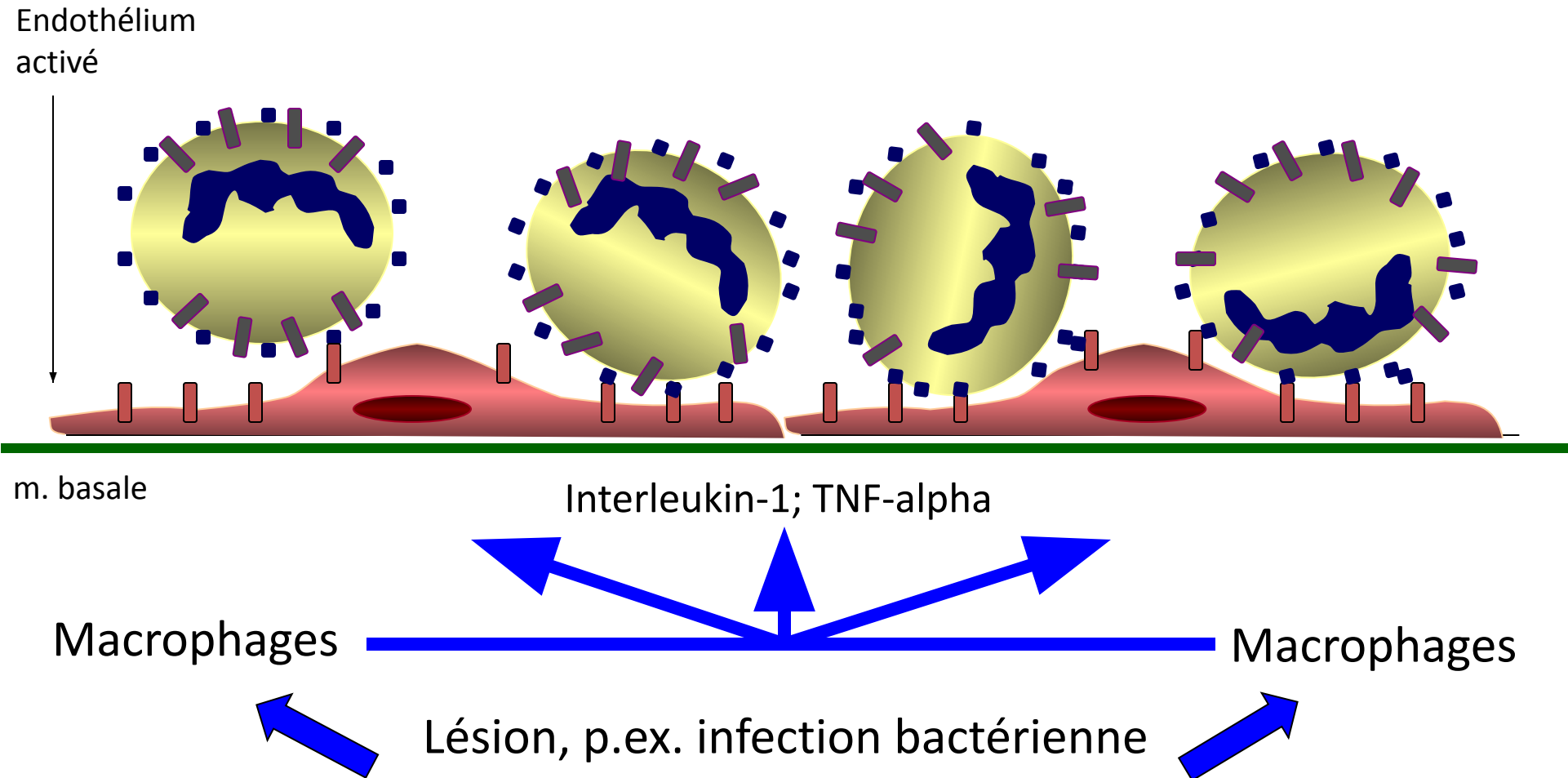
- Slex
- LFA-1 en conformation de basse affinité

Etat de repos

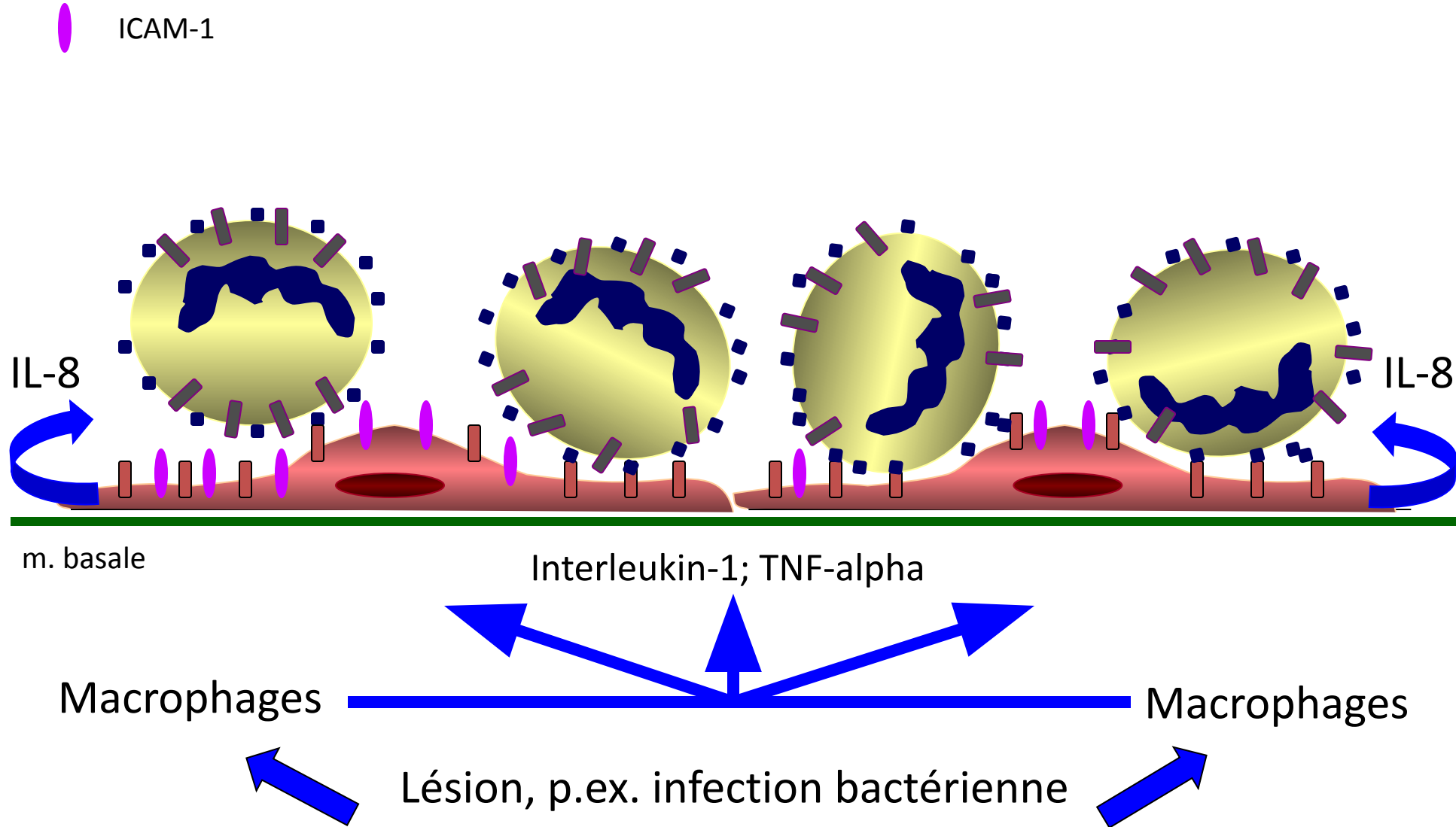
Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires



Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires: **margination**



Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires: **roulement**



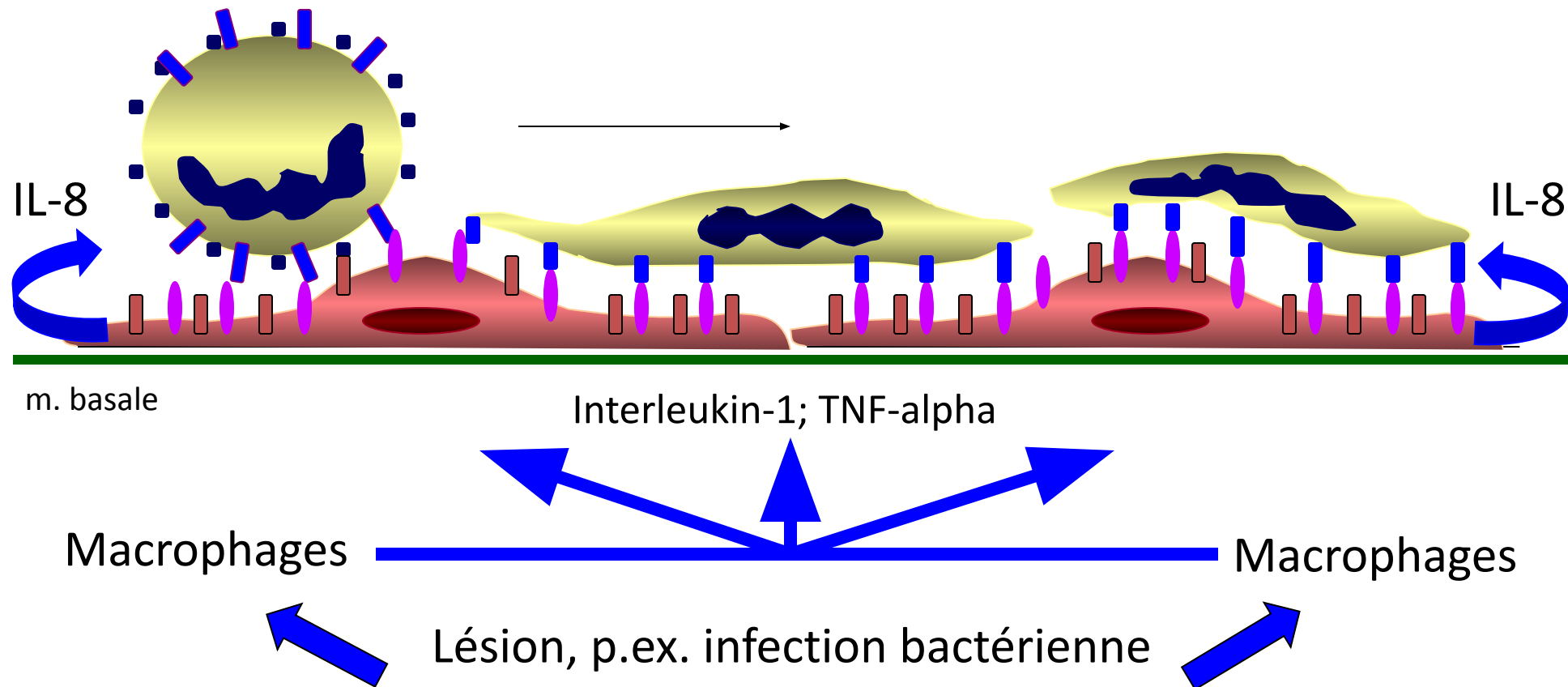
Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires: **immobilisation**



ICAM-1



LFA-1 en conformation à haute affinité



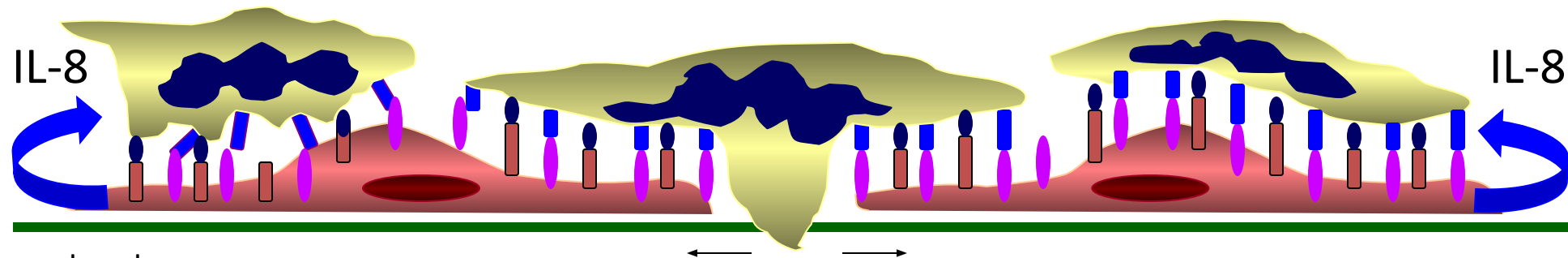
Processus de recrutement des leucocytes aux sites des lésions tissulaires: rétraction endothéliale et début de diapédèse: **passage trans-endothélial**



ICAM-1



LFA-1 en conformation à haute affinité



m. basale

Facteurs chimiotactiques

Macrophages et cellules stromales activées

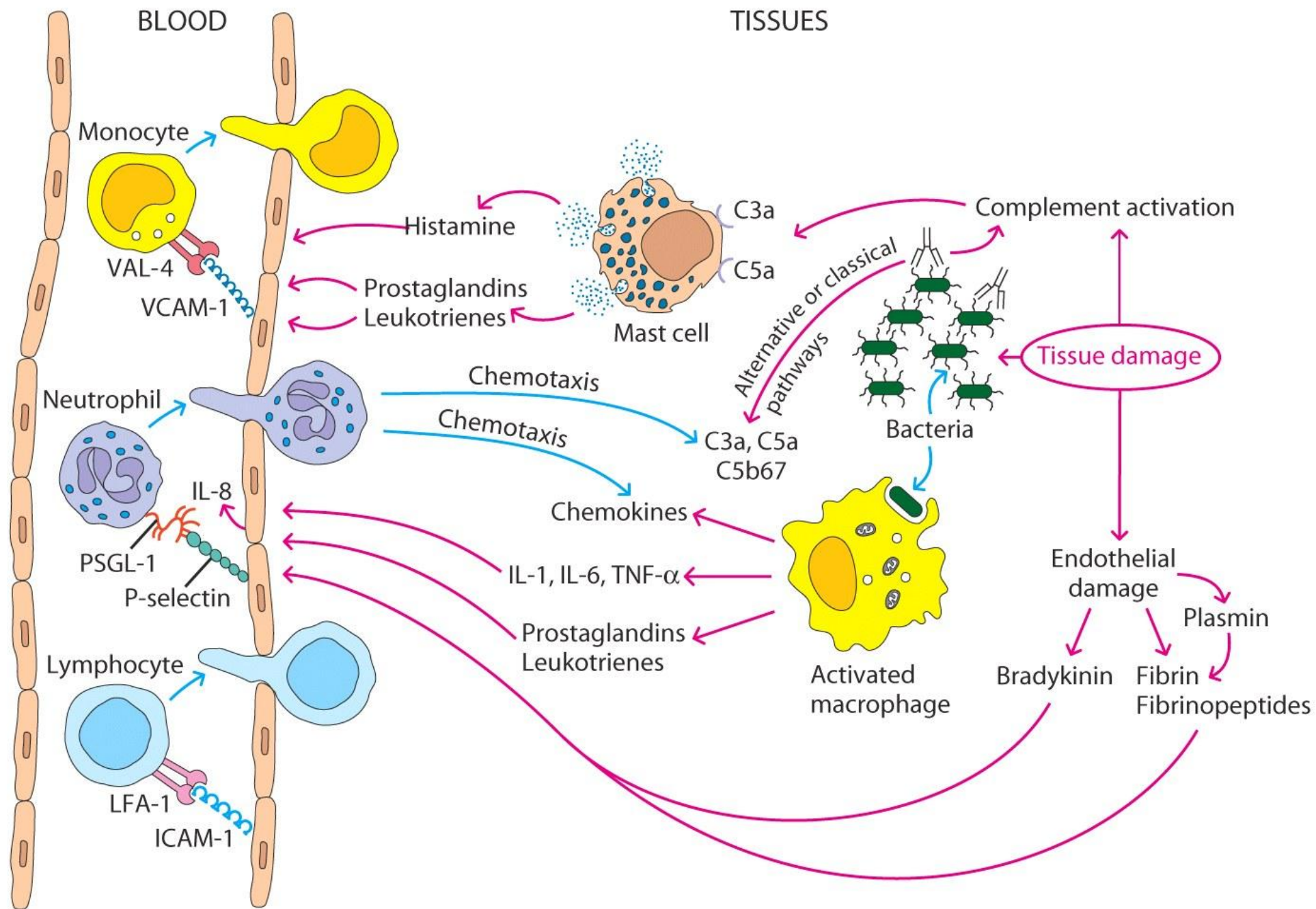
Réaction cellulaire

Le foyer inflammatoire s'enrichit en cellules provenant du sang ou du tissu conjonctif local.

- **Du sang** : polynucléaires, monocytes et lymphocytes.
 - Après diapédèse, ces leucocytes quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme.
 - Les agents chimiotactiques, produits par les tissus altérés, par les bactéries et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire, se fixent sur des récepteurs membranaires des leucocytes, ce qui conduit à l'activation de leur cytosquelette et à leur mobilisation.
- **Du tissu conjonctif local** : fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents .

Granulome inflammatoire

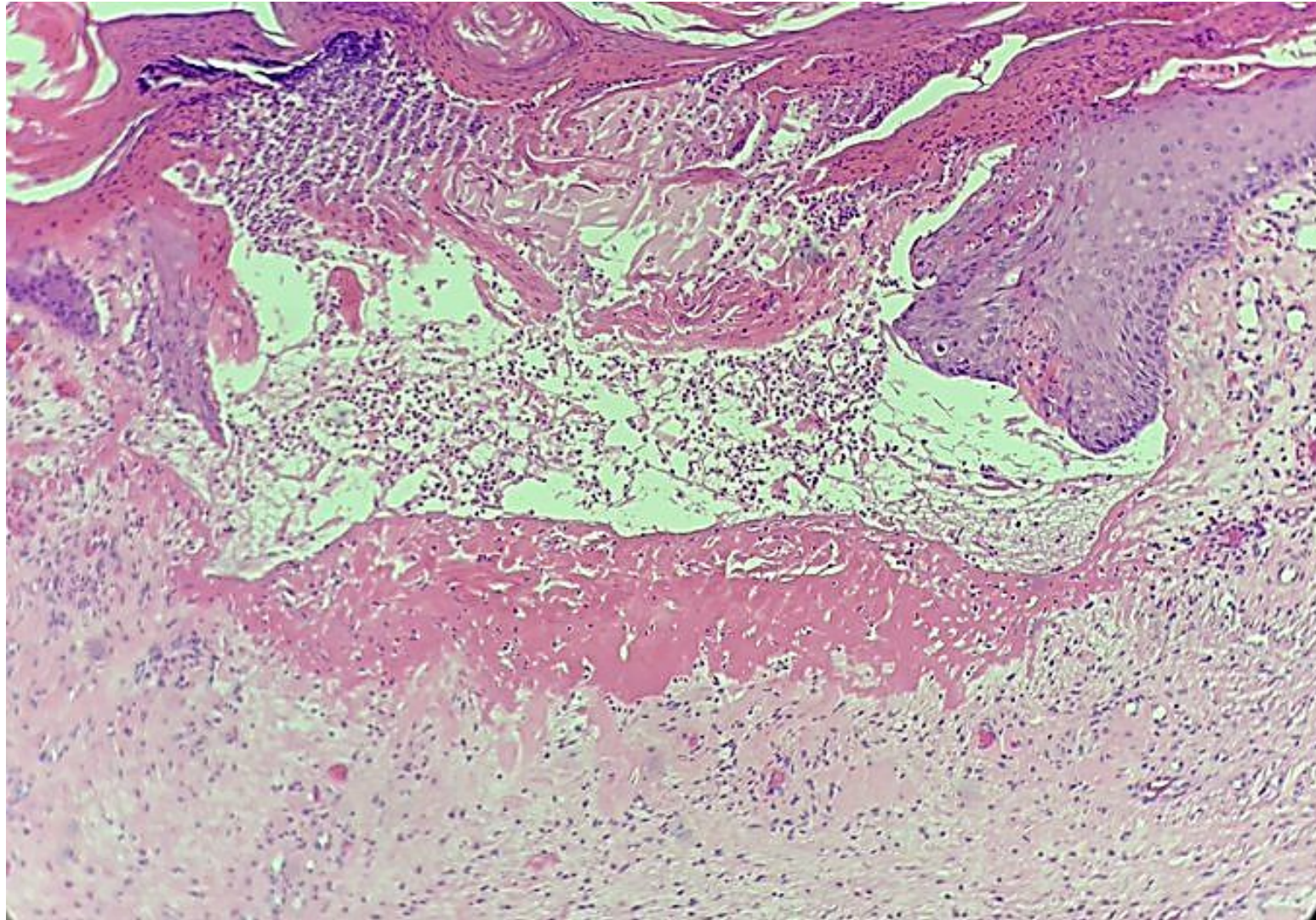
- Les cellules (fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et macrophages) vont se multiplier et/ou se transformer ou se différencier:
- Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3–4 jours).
- Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose et de sécrétion
- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines
- Activation des lymphocytes T
- Modification des fibroblastes en myo-fibroblastes



Granulome inflammatoire

- La composition du tissu de granulation varie en fonction du temps :
 - Les polynucléaires sont le stigmatisme morphologique de l'inflammation aiguë puis le granulome inflammatoire contient plus de cellules inflammatoires mononucléées. Il s'agit alors de macrophages et de cellules de la réponse immune (lymphocytes et plasmocytes).
 - Sous l'influence de facteurs de croissance, le tissu de granulation s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales formant des néo-vaisseaux. Il est alors également appelé **bourgeon charnu**.
- La composition du tissu de granulation varie aussi en fonction de la cause de l'inflammation : un type cellulaire peut prédominer sur un autre.

Tissu de granulation inflammatoire



Rôle du granulome inflammatoire

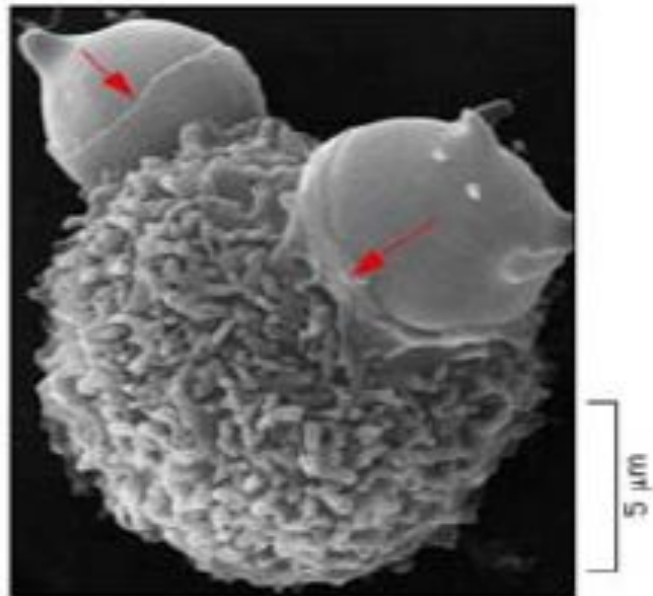
1. Assurer la déterersion par les phagocytes.
2. Développer une réaction immunitaire lymphocytaire B et/ou T.
3. Sécréter de multiples médiateurs intervenant dans le recrutement cellulaire, la phagocytose, les défenses immunitaires.
4. Les leucocytes activés peuvent libérer des métabolites toxiques et des protéases dans l'espace extra-cellulaire.

La détersion

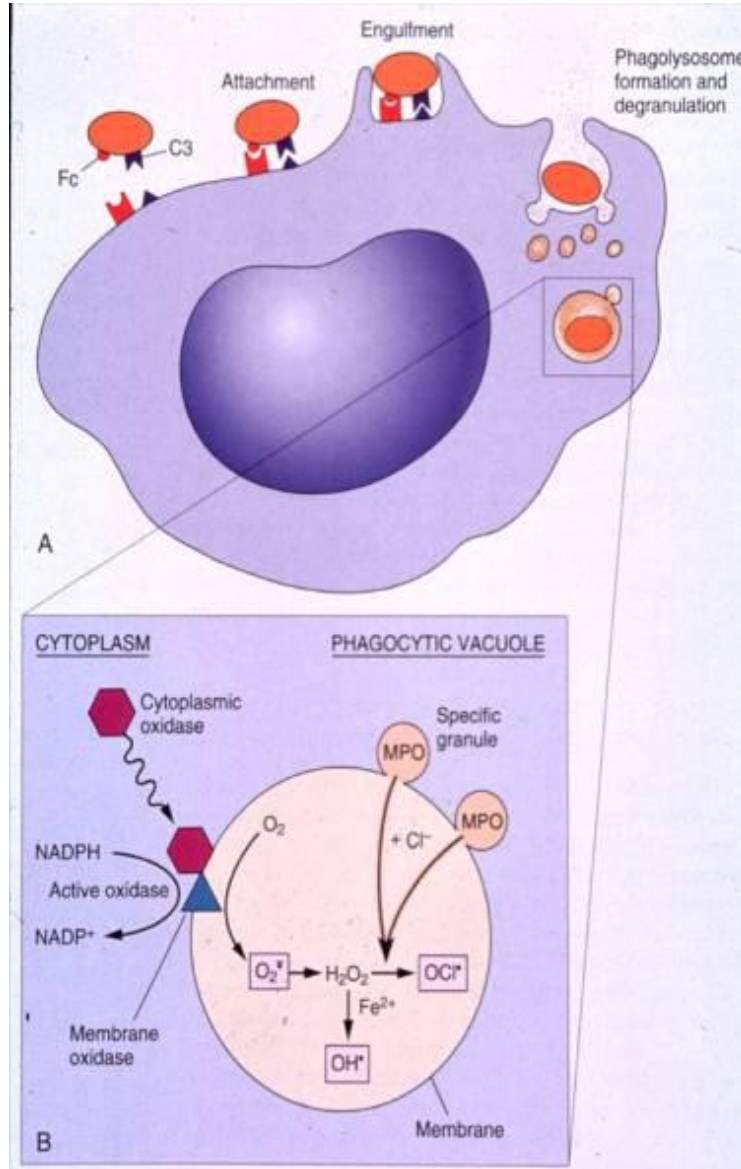
- Succède à la phase vasculo-exsudative, contemporaine de la phase cellulaire.
- Nettoyage du foyer lésionnel.
- Prépare obligatoirement la phase de réparation-cicatrisation.
- Si incomplète, évolution vers la chronicité.
- **2 mécanismes:**
 - **Détersion interne : phagocytose**
 - Elimination des tissus nécrosés par phagocytose, le liquide d'oedème est drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages.
 - **Détersion externe**
 - **Spontanée** : la détersion par liquéfaction du matériel nécrosé et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit naturel.
 - **Chirurgicale** : la détersion par parage chirurgical.

La phagocytose

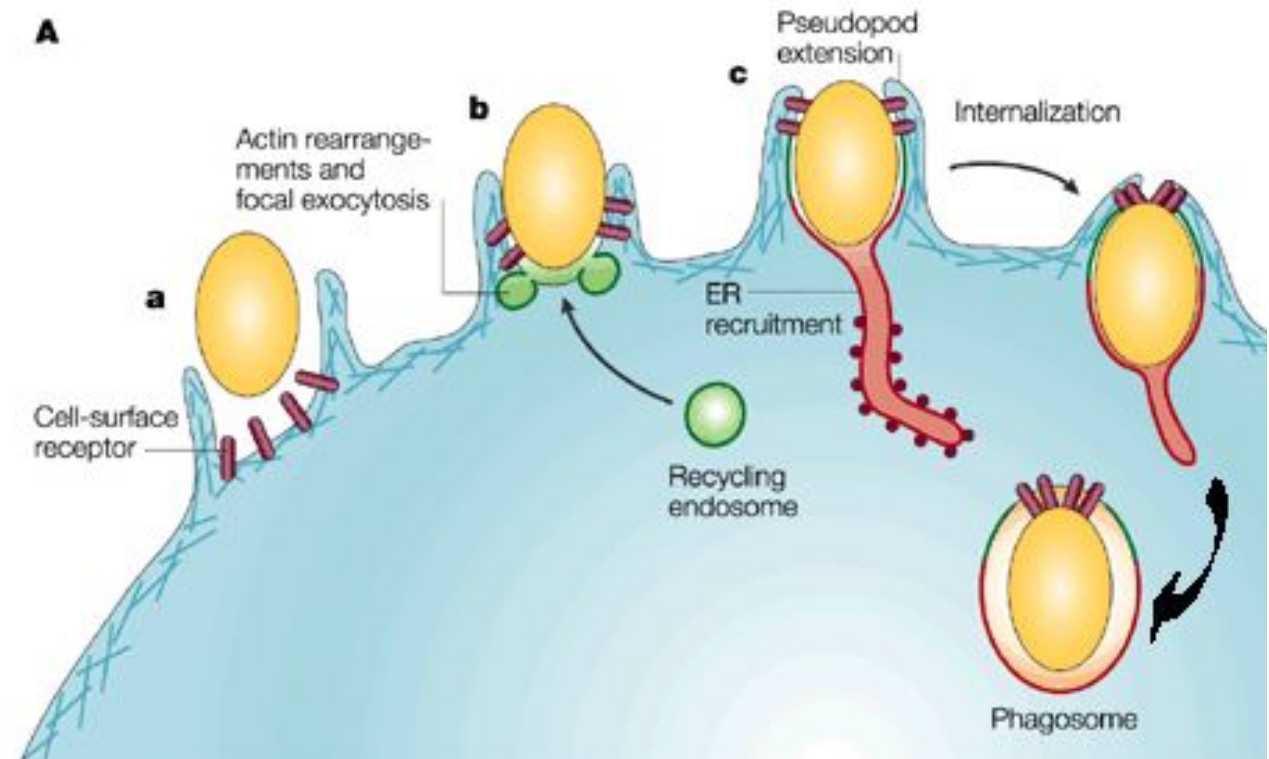
- Englobement dans le cytoplasme du phagocyte (macrophage-polynucléaire neutrophiles) d'une particule étrangère vivante ou inerte, suivi d'une digestion par les enzymes lysosomiaux.
- La digestion est complète ou incomplète avec des résidus rejetés hors de la cellule ou qui s'accumulent dans le phagocyte.



La phagocytose



- Reconnaissance et attachement de la particule à ingérer
- Ingestion
- Digestion
- Rejet de déchets



Réparation cicatrisation

- La réparation tissulaire suit une détersion complète
 - **Cicatrice** si le tissu lésé ne peut régénérer (ex : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire importante et/ou prolongée.
 - **Restitution intégrale du tissu** : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution est observée lors d'agressions limitées, brèves, peu destructrices.

Conclusion

- L'inflammation est un phénomène dynamique mis en œuvre par l'organisme chaque fois que l'intégrité de ces constituants est menacée.

