

M1 Immunologie et Immunopathologie

La réponse Inflammatoire Interactions leucocytes endothélium

Frédéric Bérard

Service Immunologie Clinique et Allergologie

CH Lyon Sud

Lyon le 15 octobre 2009

L'inflammation

- **Processus physiologique de défense de l'organisme après une agression tissulaire**
- **Visé à :**
 - **éliminer ou isoler l'agresseur (micro-organisme)**
 - **réparer le tissu**
- **Inflammation aigüe : bénéfique**
- **Inflammation chronique : délétère**

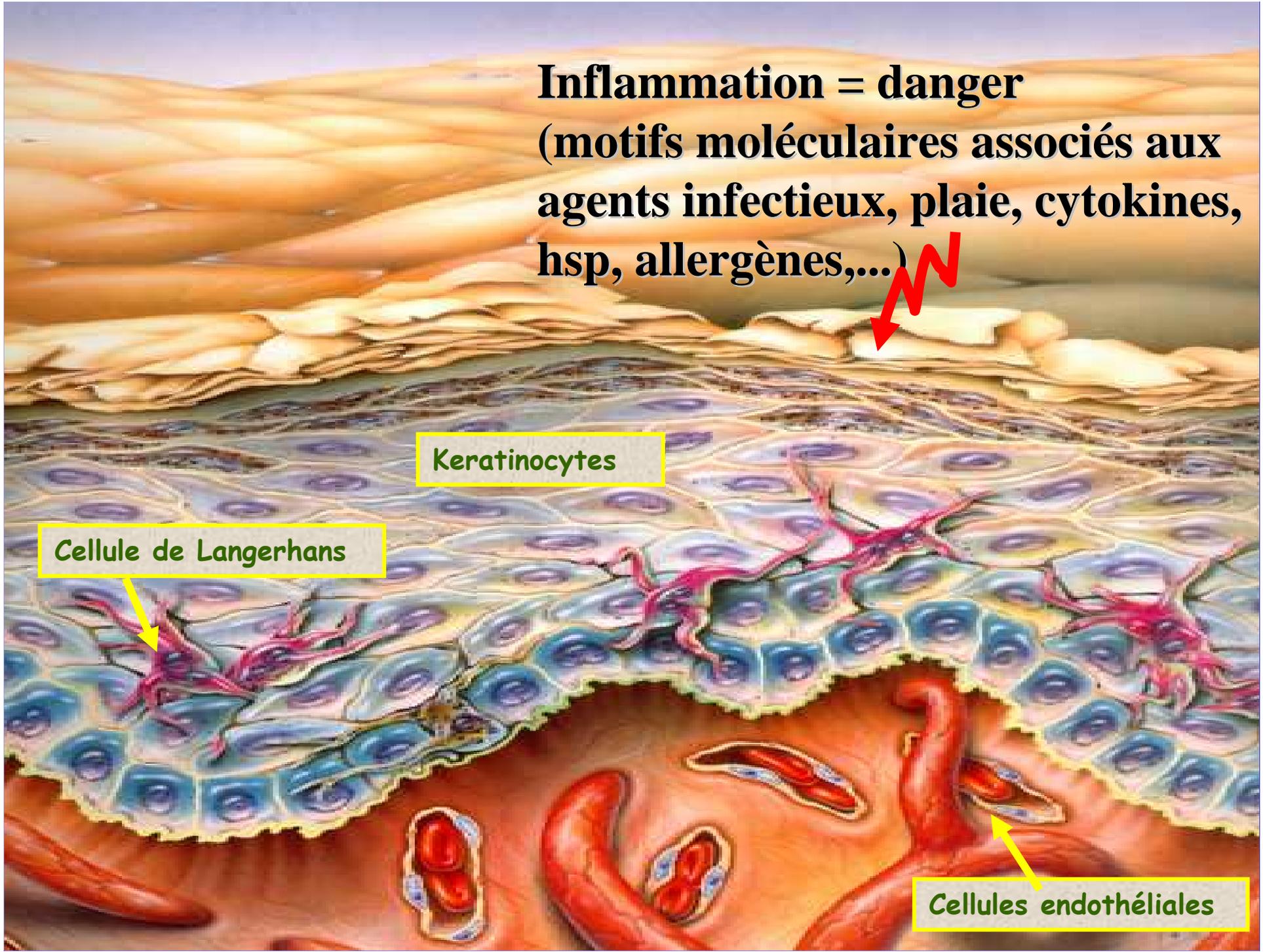
Inflammation = danger
(motifs moléculaires associés aux agents infectieux, plaie, cytokines, hsp, allergènes,...)



Keratinocytes

Cellule de Langerhans

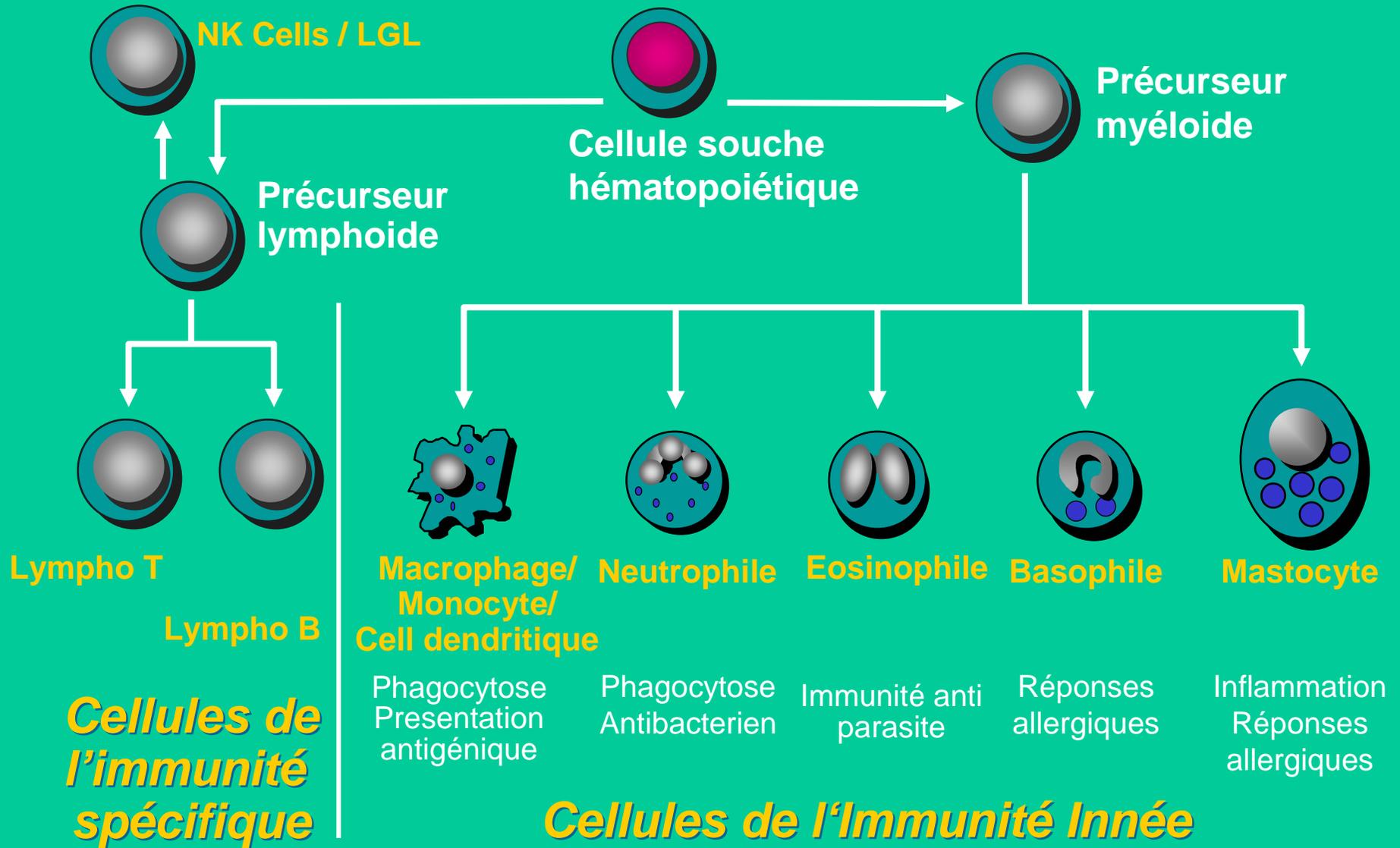
Cellules endothéliales



l'inflammation aigüe met en jeu

- **L'Immunité innée :**
 - **phase précoce**
 - **nécessaire au déclenchement de la réponse adaptative**
- **Immunité adaptative : phase tardive**

Cellules du système immunitaire



Inflammation aigüe : séméiologie

- **Rougeur**
 - **Chaleur**
 - **Tumeur (oedeme)**
 - **Douleur**
-) vasodilatation
-) extravasation de sérum
puis de leucocytes
-

médiateurs (kinines, PGE2,
neuromédiateurs...)

Plan : Inflammation aigüe

- **1- Phase vasculaire**
 - phase de vasodilatation (inflammation initiale)
 - phase de recrutement de facteurs humoraux (cp, Ac)
- **2- Phase cellulaire**
 - Immunité innée : PNN puis macrophages
 - I. non adaptative précoce : I. innée
 - I. adaptative : Lymphocytes T
- **3- Phase de résolution / cicatrisation**

Phase vasculaire : activation SI inné

1 - Phase vasculaire : l'effraction entraîne

- vasoconstriction artériolaire reflexe qui déclenche l'activation des plaquettes et la coagulation (réparer le tissu, isoler le germe)
- production de kinines (bradykinine +++)
- production à partir des Ph.Lipides mbranaires :
 - plq et c. endoth : dérivés de l'acide arachidonique
 - PNN, Mono-macro, c. endoth : PAF-acéther
- les mastocytes libèrent histamine, cytokines inflammatoires, dérivés de l'acide arachidonique

Conséquences : vasodilatation, douleur, chimiotactisme des leucocytes

Phospholipides membranaires

CORTICOÏDES

Phospholipase A2

Acide arachidonique

PAF acéter

AINS

**(-) Cyclo-oxygénase
(Cox 1 et Cox 2)**

Lipo-oxygénase

Prostaglandines

Leucotriènes

(et thromboxane)

(LTB4, LT cystéinés)

VASODILATATION

CHIMIOTACTISME

INFLAMMATION

la vasodilatation provoque :

- extravasation de sérum dans le tissu : apport de complément +++ et d'Ac**
- activation du complément : libération d'histamine et de cytokines inflammatoires, activation des cellules endothéliales et des leucocytes conduisant à la phase cellulaire**

Phase cellulaire : recrutement de leucocytes

3 phases dans ce recrutement :

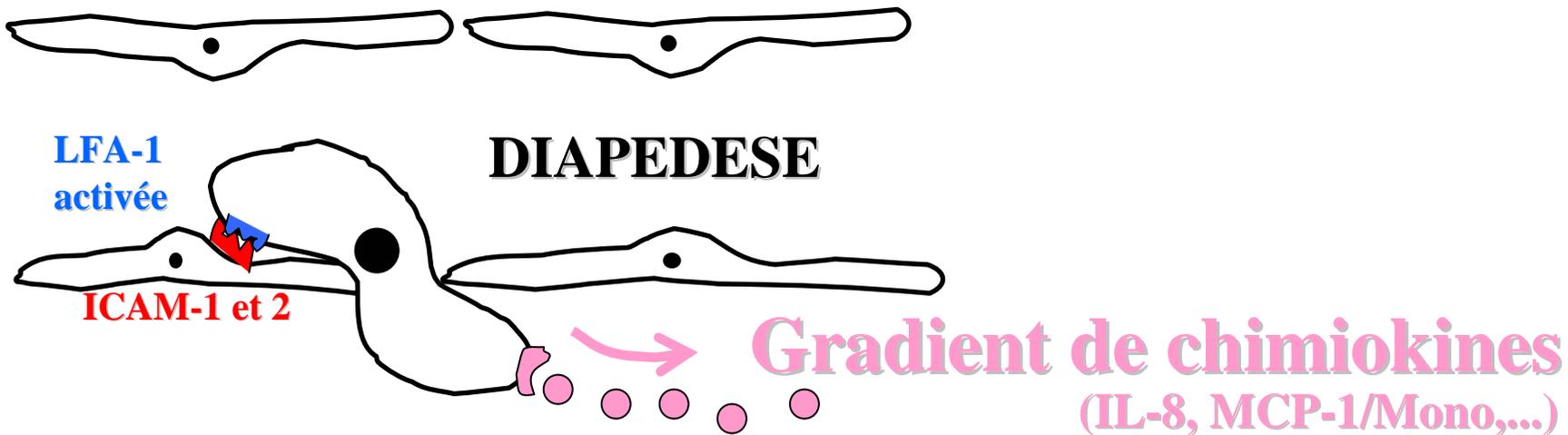
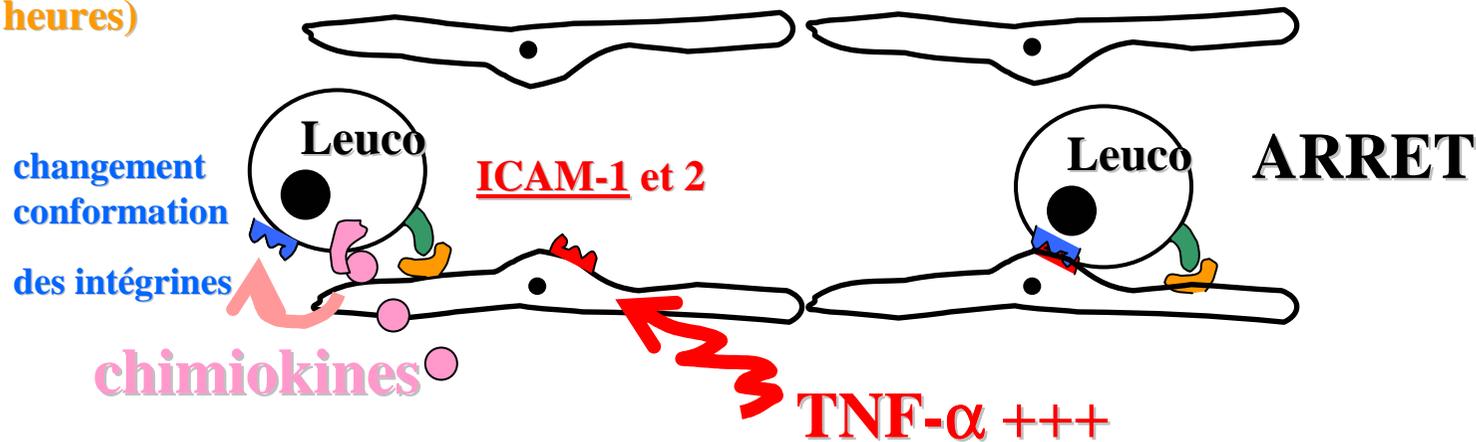
- Immunité innée : 0-4H : PNN puis macrophages (aussi présents dans le tissu : inflammation initiale)**
- I. non adaptative précoce : 4H-4J**
- I. adaptative : > 4J**

Molécules d'adhésion

- **Roulement :**
 - **Sélectines** : glycoprotéines membranaires endothéliales qui initient l'interaction avec les leucocyte (ligand /leucocyte = sialyl-lewis^x, PSGL-1)
- **Adhérence ferme :**
 - **Intégrines** (LFA-1 / Antigènes associés à la Fonction Leucocytaire, et Mac-1 = CR3) : exprimées par les leucocytes
 - **ICAMs** (Molécules d'Adhérence intercellulaires) : exprimées en surface des cellules endothéliales (repos = ICAM-2, endothélium activé = ICAM-1)



Sélectines P+E
 (P : qq minutes / TNF)
 (E= 2 heures)



Rôle des PNN

- **Phagocytose des pathogènes**
 - via des récepteurs spécifiques (LPS, récepteur au mannose, CD11b)
 - après opsonisation (récepteurs au cp, récepteurs aux Ac)
- **Production de molécules toxiques sur les pathogènes**
 - espèces réactives de l'oxygène (Burst oxydatif)
 - NO
 - enzymes (protéases, phospholipases)
 - peptides anti-bactériens
- **Tout ceci contribue aussi à recruter d'autres effecteurs via la sécrétion locale de chimiokines (ex : MCP-1 recute les monocytes / macrophages)**

Les PNN et les macrophages produisent des espèces réactives de l'O₂

- **désorganisation des Mb (peroxydation lipides)**
- **altérations des protéines et de l'ADN**
- **auto-protection par :**
 - **enzymes anti-oxydantes (catalase, superoxyde dismutase)**
 - **protéines de stress : HSP transportant les molécules toxiques pour inhiber leur action, régulation de gènes de cytokines**

Les macrophages activés produisent des cytokines de l'inflammation

- **IL-1**
- **IL-8**
- **TNF- α**
- **IL-6**
- **IL-12**

Interleukine-1

- **Production par toutes les APC, cellules endoth, Kératinocytes,... : récepteurs TOLL, intégrines (CD2/LFA3), récepteurs au cp, TNF- α , IFN γ ,...**
- **Initiation et / ou amplification de la réponse inflammatoire**
- **Récepteurs à l'IL-1 : bloqués par IL-1RA (sécrété par les macrophages)**
- **Synthèse IL-1 : bloquée par corticoïdes**

Interleukine-1

- **Action de l'IL-1 :**
- **Endocrine :**
 - **Fièvre (hypothalamus), somnolence,...**
 - **Foie : avec IL-6 / CRP**
 - **Résorption os (PR), prolif fibroblastes**
 - **Libération PNN / moelle et migration vers les tissus inflammatoires (chimiokine) stimule l'endothélium vasculaire (+ risque thrombotique / fact. tissulaire)**
- **Paracrine :**
 - **Stimule sécrétion IL-2 + CD25 / LT**
 - **Stimule prolif et production Ac / LB**

TNF : récepteurs de mort

- **TNF α (cachectine) : chromosome 6 (classe III)**
 - **proinflammatoire avec IL-1 et IL-6**
 - **actions anti-tumorale (*in vitro et in vivo*)**
 - **anti-parasitaire (formes intra hépatiques de plasmodium)**
 - **anti-virale (virus ARN et ADN, synergique avec IFN gamma sur VIH)**

TNF alpha (suite)

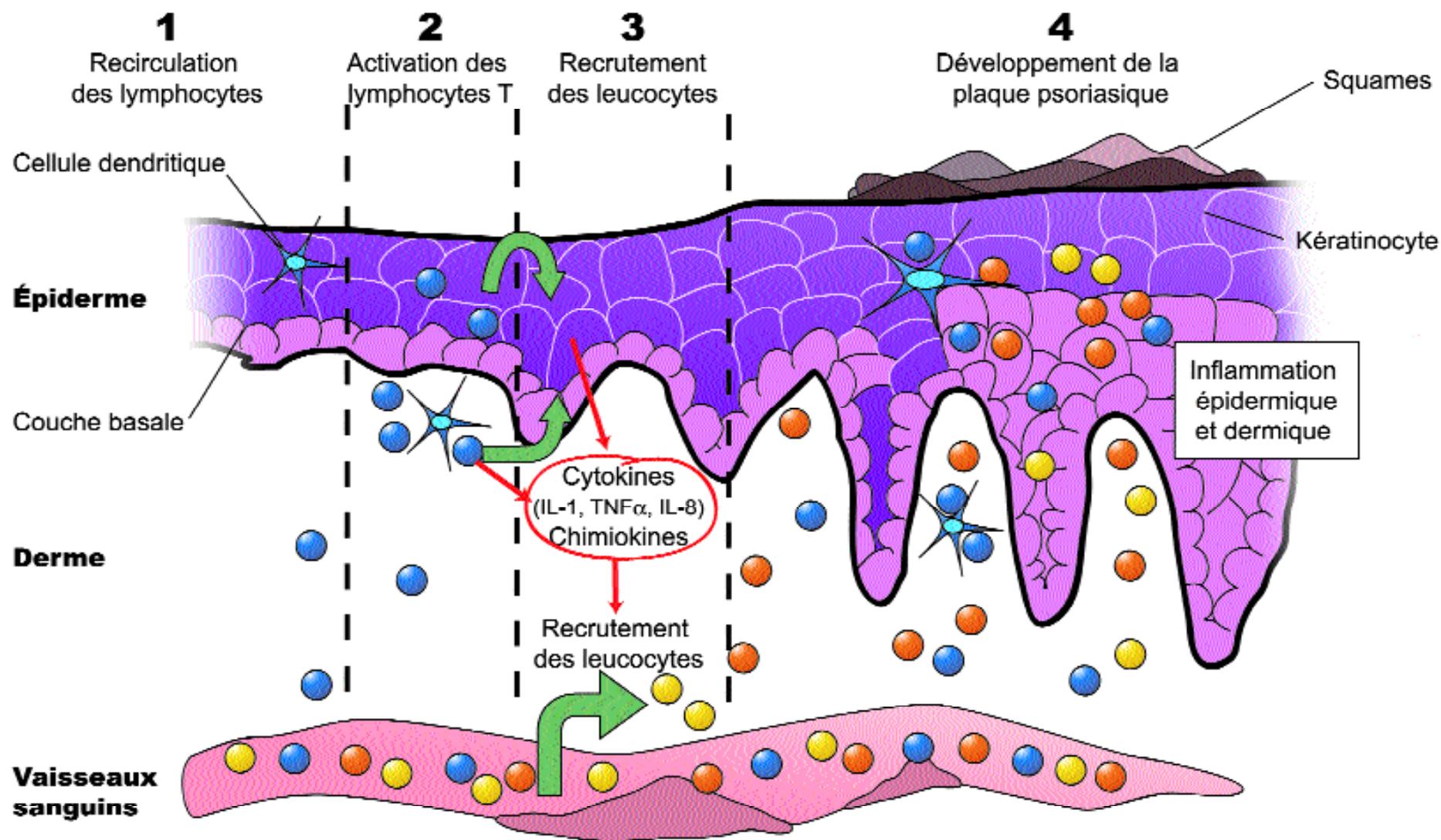
- inhibe la lipogénèse (inhibe lipoprotéine lipase), favorise la lipolyse**
- Stimule la glycogénolyse musculaire et active les ostéoclastes**
- pyrogène : ↑ IL-1, ↑ prot phase aigüe, pro-coagulant**

- Favorise la croissance et la différenciation LT, LB, NK, macrophages, et inhibe l'hématopoïèse**
- Facteur de maturation des cellules dendritiques**

TNF alpha en pathologie

- **Psoriasis**
- **Polyarthrite rhumatoïde**
- **Autres rhumatismes inflammatoires chroniques**
- **Maladies infl. chroniques du tube digestif**
- **Cachexie des maladies inflammatoires chroniques**
- **Choc septique, purpura fulminans des sepsis à méningocoque**
- **Fibroses pulmonaires à la bléomycine, silicose**

Efficacité des anticorps anti TNF alpha

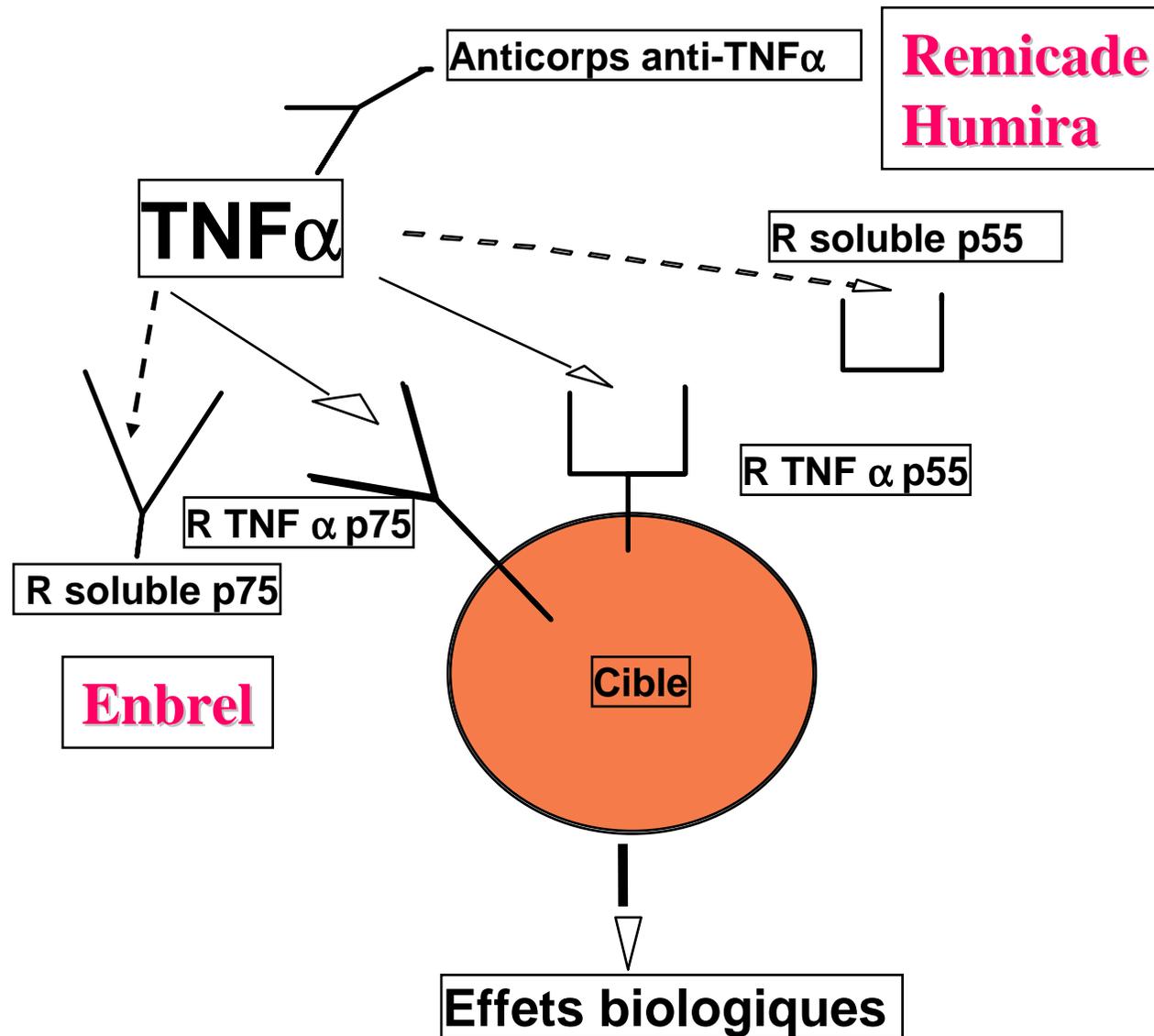


● Polynucléaire

● Lymphocyte T autoréactif

● Cellules mononucléées de l'infiltrat inflammatoire non spécifique : lymphocytes, macrophages

Modulation de l'action du TNF α



Rappel : d'autres facteurs humoraux sont produits dans la phase vasculaire

- **Chimiokines**
- **interférons, sérotonine, ...**
- **protéines de la phase aigüe de l'inflammation**
 - **CRP (IL-6) : opsonisation de bactéries exprimant des phosphorylcholines (phagocytose, cp classique)**
 - **protéine MBL (mannan binding lectin : « Ac universel » = structure idem C1q) : fixation sur résidus mannose des bactéries : opsonisation / cp**

Immunité non adaptative précoce (4^oHeure au 4^o jour)

- **Cellules NK : activées par IL-12 et IFN- α**
 - **2 types de récepteurs :**
 - **Lectine activatrice : les cellules infectées produisent des molécules reconnues, activant les NK via la stimulation des lectines**
 - **KIR inhibiteurs : inhibition des NK si KIR reconnaît des molécules du CMH de classe I**
- **Lymphocytes T $\gamma\delta$**
- **Lymphocytes B1**

Réponse Adaptative (phase tardive)

- **déclenchée par les signaux de danger interprétés et/ou générés par les cellules de l'immunité innée**
- **Met en jeu :**
 - **Lymphocytes T**
 - **lymphocytes B**
- **S'organise dans les organes lymphoïdes secondaires (cellules naïves) mais aussi dans les tissus (cellules mémoire)**

Phase de résolution

- **Les différents effecteurs tuent les agresseurs (peu de spécificité des PN : destruction aussi du tissu sain)**
- **Les déchets sont éliminés par les macrophages**
- **Les macrophages sécrètent des cytokines de réparation :**
 - **stimulation des fibroblastes (collagènes)**
 - **stimulation des cellules endothéliales (néo-angiogénèse)**

Inflammation chronique

- **Dure > 6 semaines**
- **Les phénomènes de destruction tissulaire deviennent > à la reconstruction : les mécanismes sont inverses de ceux de l'IA**
 - **phase vasculaire persiste tout au long de l'IC**
 - **modifications anatomiques des vaisseaux (pas seulement fonctionnelles comme dans IA) : vascularites (leucocytoclasie / PNN), athérome**
 - **macrophages >>>PNN : granulomes**
 - **les PN (N ou E) détruisent les tissus plus efficacement qu'ils ne détruisent les pathogènes**

Inflammation chronique

- **On retrouve des infiltrats de lymphocytes T et de macrophages (granulomes), voire de plasmocytes (surtout dans les causes infectieuses)**
- **Remodelage et réparation aléatoires : tissus remaniés, fragiles / tissus réparés normalement**

Exploration de l'inflammation

- **VS : les protéines chargées négativement entraînent la formation de rouleaux de GR qui sédimentent**
- **Electrophorese des protéines : protéines de la phase aigüe, Ac (γ globulines)**
- **CRP : opsonine (Fc γ RI-CD64 et II-CD32 en surface des monocytes et macrophages), activation du cp / voie classique, marqueur inflammation chronique**
- **NB : CRP>3mg/l et risque majeur d'athérome : incorporation LDL et cellules de l'inflammation dans la paroi endothéliale.**

Régulation de l'inflammation

- production d'IL-1RA : par IL-6, IL-4, TGF β , GM-CSF...
- action anti NF κ B : IL-10 et IL-13,...
- Apolipo A1 (HDL) bloque la production d'IL-1 et TNF- α par les macrophages activés

En conclusion

- **Inflammation aiguë = protectrice, physiologique, nécessaire à l'élaboration de la réponse adaptative et de la réparation du tissu (AINS et corticoïdes = altération de la réponse inflammatoire aiguë)**
- **Inflammation chronique = délétère, conduit à un remodelage anarchique du tissu, moins résistant (destruction > réparation)**