L'inflammation

1-Introduction

A la suite d'une agression tissulaire, qu'elle soit localisée ou diffuse, que ce soit un traumatisme ou une infection, une cascade complète de réactions est élaborée par l'organisme pour éliminer l'agent infectieux et mettre en œuvre le processus de réparation tissulaire

Cette séquence d'événements s'appelle la réaction inflammatoire et associe des phénomènes locaux et l'élaboration de signaux systémiques. Les anomalies biologiques et cliniques systémiques constatées à cette occasion constituent le syndrome inflammatoire.

Les cytokines sont les principaux médiateurs locaux et systemiques a l'origine du syndrome inflammatoire.

2-Phénomène initial: le processus inflammatoire local

-Le déclenchement de la cascade inflammatoire peut avoir un grand nombre d'origines :

Bactérienne, virale, parasitaire, mycosique, tumorale, traumatique (blessures, intervention chirurgicale), physique (brulures, irradiations), nécrose tissulaire (infarctus), immunologique (maladie auto-immune, rejet de greffes).

-Les cellules de la lignée monocytaire et en particulier les macrophages se situent au cœur de la cascade inflammatoire. D'autres événements peuvent déclencher (de granulation des monocytes, activation plaquettaire) ou venir alimenter (produits bactériens. opsonines) la cascade.

La production de cytokines par les macrophages joue un rôle central dans les mécanismes qui contribuent à la mise en place d'une réaction inflammatoire.

Les macrophages actifs par l'agression tissulaire peuvent produire un nombre considérable de cytokines, mais parmi elles l'interleukine 1 (IL1) et le TNFa jouent un rôle primordial dans le déclenchement de la réaction inflammatoire. Ces cytokines sont capables d'induire la production de nombreux facteurs pro-inflammatoires tels que les prostaglandines.

3-Syndrome inflammatoire

L'exacerbation de la réponse inflammatoire locale s'associe à un excès de production de cytokines. Le syndrome inflammatoire est la résultante de la circulation systémique des trois principales cytokines de l'inflammation : IL1, IL6 et le TNF à (effet sur les hépatocytes et sur l'axe hypothalamo hypophysaire).

3.1- Axe hypothalamo-hypophysaire

La première conséquence est clinique et se traduit par la modification du "thermostat" de l'organisme et l'apparition de la fièvre. La deuxième conséquence est (la production par l'hypothalamus de corticotropine releasing factor (C.R.F.) qui agit sur les cellules de l'Hypophyse pour

veto-constantine.com

leur faire produire l'hormone adrenocorticotrope (ACTH), cette dernière est responsable de la production de glucocorticoïdes par les surrénales.

3.2-Réponse hépatique au signal des cytokines de l'inflammation.

Depuis longtemps, on sait qu'un état pathologique entraine une sédimentation accélérée des érythrocytes. Cette accélération de la vitesse de sédimentation est la conséquence de la variation de concentration plasmatique de nombreuses protéines.

La plupart de ces protéines sont synthétisées par le foie, la production extra hépatique est marginale. Au cours du syndrome inflammatoire, c'est à dire sous l'action des cytokines de l'inflammation, la régulation de la production de ces protéines est profondément modifiée en règle générale vers une augmentation de la production mais pour certaines protéines vers tine baisse de production. La cinétique et l'ampleur de la variation différente très notablement selon la protéine. On définit comme protéine de l'inflammation une protéine dont la concentration plasmatique augmente d'au moins 25% dans les 7 premiers jours suivant une agression tissulaire.

4-Rôle des protéines de l'inflammation

Le spectre d'activité est tres étendu ; neutralisation des agents infectieux, rôle dans la réparation tissulaire, activité chimiotactique, clairance de débris cellulaires, activité inhibitrice de protéinase, chélation de métaux.

On distingue parmi ces nombreuses protéines deux protéines "majeures" en raison de la rapidité et de l'ampleur des variations de leur concentration ce sont la C réactive protéine (CRP) et la protéine amyloïde A sérique (SAA).

La CRP a comme principale propriété de fixer la chromatine, les histones, les ribonucléoprotéines, ; elle servirait a éliminer les débris cellulaires et a éviter l'émergence de réactions auto-immunes anti-antigènes nucléaires. Elle agit aussi comme opsonine non spécifique vis a vis de bactéries, parasites et complexes immuns.

La SAA regroupe en fait une famille de protéines polymorphiques codecs par plusieurs gènes. Ces petites protéines s'associent avec les lipoprotéines de haute densité.

On ne sait pas bien le rôle de cette fixation au cours de la réaction inflammatoire. Par ailleurs, la SAA semble inhiber l'activation plaquettaire et la réponse oxydative des neutrophiles (rôle de protection tissulaire?).

5-Régulation de la production des protéines de l'inflammation

La production par l'hépatocyte de protéines de l'inflammation est sous la dépendance essentielle de l'action de 2 types de cytokines qui ont été regroupés en raison du spectre de production de protéines de l'inflammation qu'elles induisent On distingue ainsi des protéines de "type 1" sous la dépendance des cytokines de "type IL1" et les protéines de "type 2" sous la dépendance des cytokines de "type IL6". De plus, cette production est régulée d'une part par les glucocorticoïdes et d'autre part par des facteurs de croissance.

veto-constantine.com

6-Autres effets systémiques des cytokines de l'inflammation

Quand le syndrome inflammatoire se prolonge, d'autres effets systémiques se révèlent, la plupart médiés par les mêmes cytokines IL1, IL6, TNFa.

-la somnolence est un effet des cytokines sur le système nerveux central

-l'amaigrissement est a un effet anorexigène central et a une augmentation du catabolisme.

-la stimulation de l'hématopoïèse en particulier des lignées granuleuses et plaquettaires.

-la production chronique de SAA conduit aux dépôts de l'amylose.

7-Comment le syndrome inflammatoire s'arrête-t-il ?

Dans la mesure où les cytokines à l'origine de la production des protéines de l'inflammation ont une durée de vie courte, la première cause d'arrêt du syndrome inflammatoire semble bien être l'arrêt de production des cytokines qui a comme conséquence rapide l'arrêt de production des protéines de l'inflammation. Cependant, il existe tout de même des mécanismes de rétrocontrôle : le premier est celui exerce par la stimulation par l'IL6 de l'axe hypothalamo-hypophysaire et la production d'ACTH qui va avoir comme conséquence par le biais des glucocorticoïdes d'inhiber l'activation et la production de cytokines par les macrophages et les cellules stromales. Ce processus pourrait être le processus majeur évitant un "emballement" du processus inflammatoire. Il existe par ailleurs des antagonistes naturels des cytokines. En fin, au niveau du site de production des cytokines, le systeme immunitaire exerce des fonctions de régulation de la production des cytokines de l'inflammation. Cette fonction de régulation est exercée par les lymphocytes T helper de type 2 (Th2) et est médiée par la production d'interleukine 4. L'IL4 régule négativement la production de TNFa et d'IL1. L'IL10 est produite par les lymphocytes Th2 et les monocytes/macrophages ainsi que par les lymphocytes B L'IL10 inhibe la synthèse d'IL1, de TNFa, d'IL6 par les macrophages. Dans les états pathologiques ou le processus inflammatoire local et le syndrome inflammatoire systémique persistent de façon anormale, il n'y a pas de mécanisme univoque permettant d'expliquer soit la persistance de signaux positifs d'activation de la cascade de production des cytokines, soit l'absence d'effets du système de régulation négative.

8-Traitement du syndrome inflammatoire

8.1-Corticoïdes:

La corticothérapie est de loin la thérapeutique la plus utilisée en clinique pour traiter les états inflammatoires: l'effet s'exerce principalement au niveau de la production d'IL6 par les cellules monocytaires, en inhibant la transcription de l'IL6. Cependant les corticoïdes présentent l'inconvénient d'avoir de multiples autres cibles cellulaires avec des effets contradictoires (ils augmentent la production de protéines de l'inflammation par les hépatocytes) rendant compte de leurs nombreux effets secondaires.

C'est une des raisons pour lesquelles des thérapeutiques plus spécifiques sont actuellement développées.

veto-constantine.com

8.2-Exemples de modulation in vivo des cytokines de l'inflammation

Les propositions de schémas thérapeutiques interférant avec cette production anormale de cytokines de l'inflammation reposent donc soit sur une inhibition directe de ces cytokines par exemple par des anticorps monoclonaux ou dans l'avenir par des analogues structuraux, soit par l'activation des circuits de régulation négative, c'est a dire l'administration de cytokines régulatrices comme l'IL4 ou l'iL10.

veto-constantine.com