REACTION INFLAMMATOIRE :

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| L’inflammation est l’ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l’organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs, responsable d’effets délétères, mais il s’agit là du prix que l’organisme doit parfois payer pour assurer le maintien de son intégrité.  Les causes de l’inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique… L’inflammation commence par une réaction de « reconnaissance » faisant intervenir certaines cellules de l’organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément…). A la phase de reconnaissance fait suite la mise en jeu séquentielle de tout un ensemble de cellules et de médiateurs dont l’ordre d’intervention est complexe et variable. Certains médiateurs, comme les prostaglandines et les cytokines, sont produits par différents types cellulaires, agissent sur plusieurs types cellulaires et contrôlent parfois leur propre production par régulation rétroactive. C’est dire la complexité des mécanismes de la réaction inflammatoire, empêchant la description d’un schéma d’ensemble et obligeant à une description analytique et individuelle des cellules et des médiateurs qui la composent.   |  | | --- | | 1. LES CELLULES DE L’INFLAMMATION |   Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l’inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels (Tableau I).  Tableau I : les différentes cellules intervenant dans la réaction inflammatoire   |  |  | | --- | --- | | Cellules sanguines circulantes | Cellules résidentes tissulaires | | Polynucléaires neutrophiles Monocytes Polynucléaires éosinophiles Basophiles Plaquettes Lymphocytes Plasmocytes | Macrophages Histiocytes Mastocytes Cellules endothéliales Fibroblastes |      |  | | --- | | 2. LES MEDIATEURS DE L’INFLAMMATION |   La description des cellules intervenant au cours de l’inflammation laisse imaginer le nombre important de médiateurs intervenant dans les différentes étapes de l’inflammation. Ces médiateurs peuvent être décrit sous la forme d’une part de systèmes d’activation plasmatique et d’autre part de médiateurs cellulaires.   |  | | --- | | 2.2.  LES MEDIATEURS CELLULAIRES |   Ils sont nombreux : histamine, sérotonine, eicosanoïdes, radicaux libres oxygénés et monoxyde d’azote, cytokines, substance P, neurokinine, enzymes de destruction tissulaire. Seuls les plus importants seront décrits dans ce chapitre.   |  | | --- | | 2.2.1 – L’Histamine. |   L’histamine est synthétisée essentiellement dans les basophiles et les mastocytes où elle est stockée dans les granules cytoplasmiques. Elle est libérée si la cellule est activée par un complexe allergène-IgE, par une anaphylatoxine ou la substance P. L’histamine peut ensuite réagir par l’intermédiaire de 3 types de récepteurs spécifiques : H1, H2 et H3. C’est par l’intermédiaire des récepteurs H1 que l’histamine intervient dans la réaction inflammatoire. Les lymphocytes T, les polynucléaires, les basophiles et les mastocytes possèdent à leur membrane de tels récepteurs H1. L’histamine participe aux phénomènes de vasodilatation, d’augmentation de la perméabilité capillaire, d’œdème, de prurit, de production d’eicosanoïdes…   |  | | --- | | 2.2.2 – Les Eicosanoïdes. |   Ce sont des composés à 20 atomes de carbone qui dérivent de l’acide arachidonique. L’acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l’action des phospholipases A2.   |  | | --- | | 2.2.3 – Les radicaux libres. |   • Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d’oxygène par ces cellules, à l’origine de la formation de radicaux libres oxygénés : superoxydes O2-, eau oxygénée H2O2 et radicaux hydroxyles OH-. Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolyse.  • Le monoxyde d’azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l’arginine sous l’action d’une famille d’enzymes : les NO synthases ou NOS. L’activation de certaines NOS inductibles au cours de l’inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires : vasodilatation, œdème, érythème.   |  | | --- | | 2.2.4 – Les cytokines. |   Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires. Synthétisées et libérées par leur cellule d’origine sous l’influence de stimulus variés, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et agir sur un nombre important de cibles différentes. La mutiplicité de source et de cibles, leurs nombreuses inter-actions entre elles permettent de parler de réseau de cytokines. Elles interviennent dans les mécanismes de l’inflammation et de l’immunité. Au moins 40 cytokines ont été décrites à ce jour et la compléxité d leurs actions obligent à ne citer ici que les principales cytokines jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire, une action thérapeutique étant possible sur certaines d’entre elles.     |  | | --- | | 3. L’INFLAMMATION EN CLINIQUE |  |  | | --- | | 3.1 – DEUX TYPES D’INFLAMMATION |  |  | | --- | | 3.1.1 – L’inflammation aiguë : |   Elle est connue depuis fort longtemps et ses signes cardinaux ont été décrit au tout début de notre ère dans les traités de  médecine grecque : « Rubor et Tumor cum Calore et Dolore ». Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physiques… Elle évolue en 3 phases :  • la phase vasculaire débute par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d’une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l’adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaireavec transsudation plasmatique, œdème et fibrinoformation locale.  • la phase cellulaire correspond à l’afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules mononucléées, principalement les macrophages. Phagocytose et libération d’enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l’agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l’élimination des débris cellulaires et tissulaires.  • la phase de résolution au cours de laquelle l’apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans la terminaison de la réaction inflammatoire.  Au cours de l’inflammation aiguë, le système immunitaire intervient peu.   |  | | --- | | 3.1.2 – L’inflammation chronique : |   L’inflammation chronique correspond à un échec de l’inflammation aiguë. La persistance de l’inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques.  Le mécanisme de la chronicité n’est pas toujours compris. Il peut s’agir de la persistance de la substance pathogène. Mais il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l’absence de tout agent pathogène.  L’inflammation chronique diffère de l’inflammation aiguë :  • les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.  • si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.  • les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présent, surtout s’il existe une cause immunitaire à l’inflammation chronique .  • rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène.  • la phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l’origine d’un tissu cicatriciel fibreux n’ayant pas les propriétés du tissu initial.  C’est cette réaction inflammatoire qui accompagne de nombreuses grandes pathologies chroniques. La chronicité de l’inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l’origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l’autoimmunité joue un rôle important dans l’entretien de l’inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn…     |  | | --- | | 5. PRINCIPES DES INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES SUR LES MECANISMES DE L’INFLAMMATION |  |  | | --- | | 5.1 – Les corticoïdes |   L’action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a été démontrée et utilisée pour la première fois en 1948 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par R.S. Hench ce qui lui valut, avec le biochimiste de son hôpital, E.C. Kendall, le prix Nobel de médecine. La corticothérapie repose aujourd’hui sur l’utilisation de dérivés de synthèse de l’hormone naturelle, permettant d’accroître l’action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.  Le mode d’action des glucocorticoïdes commence à être bien décrit. Ils traversent librement les membranes cellulaires. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes. Les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) existent dans le cytoplasme de la cellule sous forme de complexe hétérooligomérique. Aprés fixation du glucocorticoïde, le complexe GlucoCorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l’ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucorticoid Response Element), intervenant ainsi dans la régulation (activation ou inhibition) de la transcription des gènes cibles. Le complexe GC-récepteur aux glucocorticoïdes agit également en inhibant l’action de certaines protéines nucléaires transactivatrices: NF-kB et AP-1 en particulier. C’est par ce dernier mécanisme que les GC inhiberaient la production de la phospholipase A2 et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires: IL-1, IL-6, IL-2, TNF.γ  ou interferon-     |  | | --- | | 5.2 – Les anti-inflammatoires non stéroïdiens |   L’existence de substance anti-inflammatoire est connue de très longue date puisque c’est à la fin du premier siècle de notre ère qu’un médecin grec avait découvert les vertus antalgiques des feuilles de saule. C’est 1860 que l’acide salicylique était synthétisé et en 1875 utilisé pour la première fois dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. C’est en 1946 que sont découvertes les pouvoirs anti-inflammatoire de la phénylbutazone, celles de l’indométacine datant de 1963. Ces molécules ouvrent la voie de la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi dénommés de par leurs propriétés anti-inflammatoires sans avoir l’action des stéroïdes, à la différence des glucocorticoïdes.  Les AINS agissent tous en inhibant une enzyme membranaire, la cyclo-oxygénase (COX). L’inhibition de cette enzyme par les AINS est responsable d’une diminution de production des prostaglandines E2 et I2, médiateurs importants des phénomènes inflammatoires. Mais l’inhibition de ces prostaglandines ainsi que du thromboxane A2 dans l’ensemble des tissus rend compte des effets indésirables potentiels de la plupart des AINS : diminution de la protection de la muqueuse gastro-intestinale (responsable d’ulcères gastro-duodénaux) et diminution de l’agrégabilité plaquettaire (responsable d’une augmentation du risque hémorragique).  En 1990, l’équipe de Needleman montre l’existence de deux isoformes de cyclo-oxygénase : la COX-1, constitutive, et la COX-2, inductible sous l’action de certains mécanismes pro-inflammatoires. Moins de 10 ans plus tard apparaissaient les premiers anti-inflammatoires dits anti-COX-2 sélectifs, respectant la COX-1, réduisant les risques d’effets secondaires des AINS « classiques ».   |  | | --- | | 5.3 - Les anti-leucotriènes. |   Leur développement est directement lié à la mise en évidence du rôle de ces médiateurs dans l'inflammation. En effet, ils ont un rôle important sur le recrutement des cellules de l'inflammation (LT B4 surtout) et sur la vasodilatation et l'extravasation plasmatique au site de l'inflammation (LTC4,D4 et E4). Au niveau des bronches, ils ont aussi un effet de stimulation des sécrétions et ce sont de puissants bronchodilatateurs. Les anti-leucotriènes actuellement utilisés en clinique agissent en bloquant les récepteurs cellulaires des cysteinyl-leucotriènes (LTC4, D4 et E4). Ils sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme où ils ont une action complémentaire des corticoïdes inhalés. D'autre voie de blocage, par inhibition de la synthèse, sont à l'essai ainsi que le développement d'inhibiteurs spécifiques du LTB4 qui pourraient être utiles dans d'autres pathologies ou les polynucléaires neutrophiles sont impliqués.   |  | | --- | | 5.4 – Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires |   Ils sont directement issus des progrès des connaissances quant au rôle de différentes cytokines dites pro-inflammatoires, en particulier du TNF  et de l’IL-1. Les molécules utiles au blocage de ces cytokines sont essentiellement représentées par des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes.  • Anticorps monoclonal chimérique (homme-souris) anti-TNF  ou infliximab (Rémicade®). Il s’agit d’un anticorps monoclonal capable de fixer le TNF  libre ainsi que le TNFa engagé sur son récepteur à la surface des cellules. Il est administré en perfusion.  • Récepteur soluble au TNF ou Etanercept (Enbrel®). Il s’agit d’une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF ou récepteur de type II. Produit par génie génétique, il s’agit d’une protéine chimèrique associant deux domaines de liaison extracellulaire du récepteur II humain au TNF et un domaine FC de l’IgG1 humaine. Il est capable de fixer le TNF  et le TNF  . Il est administré par voie sous-cutanée.  • Il1-Ra recombinante. Cet inhibiteur de l’IL1 sera prochainement commercialisé sous le nom de Anakinra®. Son injection sous-cutanée quotidienne participe à l’augmentation des taux sérique d’IL1-Ra, inhibiteur naturel de l’Il  . |