

# Réaction inflammatoire : Aspects Biologiques et Cliniques

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, facteur de Hageman...). 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 produites 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**

Polynucléaires neutrophiles  
Monocytes  
Polynucléaires éosinophiles  
Basophiles  
Plaquettes  
Lymphocytes  
Plasmocytes

### **Cellules résidentes tissulaires**

Macrophages  
Histiocytes  
Mastocytes  
Cellules endothéliales  
Fibroblastes

## 1.1-LES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHIES (PNN)

La production des polynucléaires est médullaire à partir de cellules souches pluripotentes. Leur maturation et leur prolifération est contrôlée principalement par 2 cytokines : GM-CSF et G-CSF. Il existe une production basale de PNN, production qui augmente en cas de besoin. La maturation des PNN nécessite environ 5 jours et la durée de vie d'un PNN est de 2 jours.

Leur action dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface :

- différents récepteurs chimiotactiques (pour LTB<sub>4</sub>, C5a). L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion.
- récepteurs pour les opsonines : récepteurs Fc pour le fragment Fc des IgG, récepteurs pour les fragments du complément activé.
- récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales.

Une fois activés, les PNN synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lysosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extracellulaire. Ces produits sont nombreux : cathepsine G, myéloperoxydase, protéinase-3, chondroïtine-sulfate, héparine-sulfate, collagénase, phosphatase acide et alcaline, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes (TXB<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, 5-HETE), radicaux libres oxygénés...

## 1.2-LES MONOCYTES ET MACROPHAGES

Monocytes, macrophages circulants et macrophages tissulaires (tableau II) constituent le système des phagocytes mononucléés. Toutes ces cellules dérivent des monocytes circulants d'origine médullaire. Les monocytes ont une durée de vie courte : environ 24 heures. A l'inverse, les macrophages tissulaires ont une durée de vie longue : 2 à 4 mois.

De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages : rencontre avec un micro-organisme, avec une particule inerte, avec un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs : anticorps (fixation par leur Fc), hydrates de carbone, thrombine, fibrine, facteurs de croissance (CSF, M-CSF, GM-CSF), cytokines (IL1, IL6, IL10, TNF $\alpha$ , Interférons), parathormone, calcitonine...

L'activation des macrophages a pour conséquences :

- la phagocytose, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule.
- la libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation : enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres...

**Tableau II : principaux phagocytes mononucléés intra-tissulaires**

<u>Localisation</u>	<u>Dénomination</u>
Foie	Cellules de Küpfer
Os	Ostéoclastes
Système nerveux	Cellules microgliales
Poumons	Macrophages alvéolaires
Organes lymphoïdes	Macrophages, Cellules dendritiques
Séreuses	Macrophages pleuraux, péritonéaux...
Foyers inflammatoires	Macrophages mobiles, cellules géantes, cellules épithélioïdes
Membrane synoviale	Synoviocytes ou cellules bordantes A
Tissu conjonctif	Histiocytes

### 1.3-LES CELLULES ENDOTHELIALES

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation.

- L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire contrôle le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intravasculaire vers les tissus interstitiels. Cet état de jonction fait intervenir de nombreuses protéines transmembranaires ou intracellulaires : connexines, cadhérines, protéines du cytosquelette, intégrines de surface.
- Le tonus vasculaire et la vasomotricité sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A2) soit la vasodilatation (NO, PGI-2). La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, eicosanoïdes, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGF $\beta$ , PDGF, EGF...).
- Leur production à la fois de molécules prothrombiniques (facteur VIII, PAF, TXA2, facteur V...) et de molécules anti-thrombotiques (héparanesulfate, PGI-2, NO, thrombomoduline, protéine S, activateurs du plasminogène...) permet le contrôle de l'équilibre fibrino-formation/fibrinolyse. De plus les cellules endothéliales sont capables de lier et d'activer certains facteurs plasmatiques de la coagulation (facteur IX, X, XII, facteur tissulaire...).
- La migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10, RANTES, MCP-1...
- Les cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans la diapedèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1...

- Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases.

## **1.4-AUTRES CELLULES**

Les plaquettes sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité pro inflammatoires : eicosanoïdes, thromboxane A-2, 12 HETE, PAF...Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase... Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine...

Les polynucléaires éosinophiles agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leurs tours différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, PAF, phospholipase, cytokines (IL1, TNF $\alpha$ ...).

Les basophiles, cellules circulantes, et les mastocytes, cellules tissulaires, ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF

Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines.

## **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 décrits sous la forme d'une part de systèmes d'activation plasmatique et d'autre part de médiateurs cellulaires.

### **2.1 LES SYSTEMES D'ACTIVATION PLASMATIQUE**

Il s'agit de systèmes multi protéiques dont les composants sont produits à distance du foyer inflammatoire. Les différents composants de ces systèmes sont présents dans le sang circulant où ils demeurent à l'état de précurseurs inactifs, jusqu'à ce qu'ils soient mis en présence d'un activateur spécifique. Ces systèmes ont entre eux des relations fonctionnelles étroites. On en décrit 4 :

le système contact

le système coagulation-fibrino formation

le système de la fibrinolyse

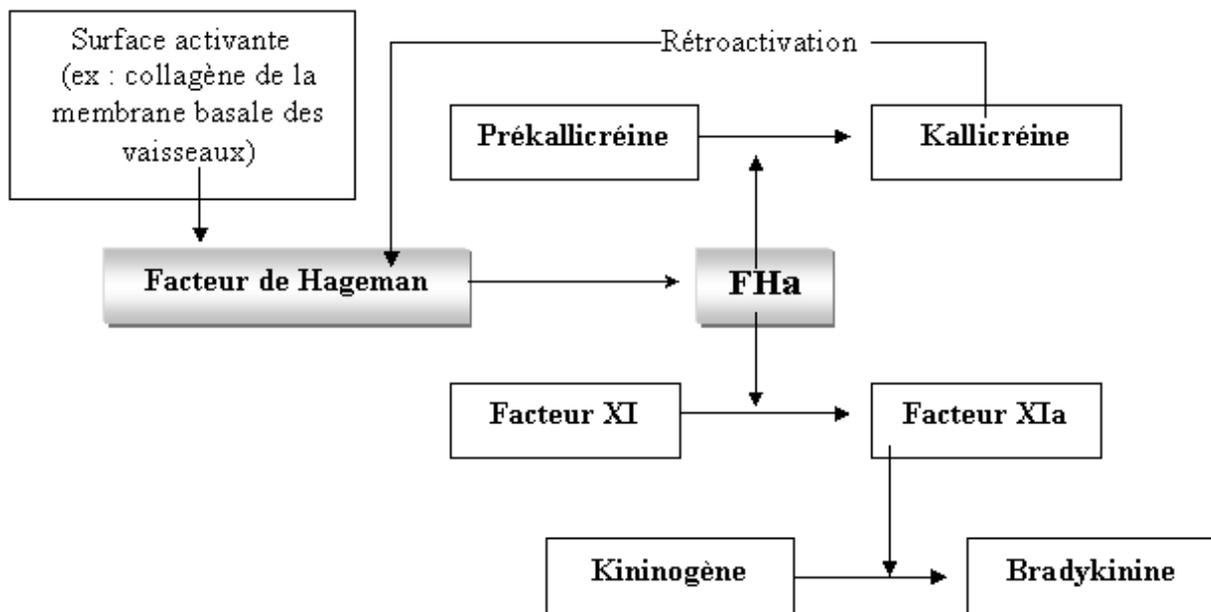
le système du complément

## 2.1.1-LE SYSTEME DE CONTACT

- Les protéines du système contact sont au nombre de 4:

- le facteur de Hageman (FH) ou facteur XII
- la prékallibréine (PK)
- le Kininogène de poids moléculaire élevé (HMWK)
- le facteur X

### Activation du système contact (Figure1) :



### - Conséquences de l'activation du système contact :

Le facteur de Hageman activé (FHa) stimule l'agrégation et la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. La kallibréine active le chimiotactisme.

Mais surtout, la bradykinine déclenche la production par les cellules endothéliales de PGI<sub>2</sub>, de thromboxane A<sub>2</sub>, d'activateur tissulaire du plasminogène. C'est ainsi un puissant médiateur de l'inflammation à l'origine de la douleur, de la vasodilatation, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de la margination des leucocytes.

### - Inhibition du système contact :

Trois inhibiteurs régulent le système contact :

- l'inhibiteur de la C1-estérase qui bloque le facteur de Hageman activé et la kallibréine
- l'alpha-2-macroglobuline qui bloque la kallibréine
- l'alpha-1-antitrypsine qui bloque le facteur XI activé

### 2.1.2-Les systèmes coagulation-fibrinoformation et fibrinolyse

La présence de dépôts de fibrine intravasculaires et extravasculaires interstitiels est quasi constante au cours de l'inflammation. La formation de ces dépôts et leur importance relèvent d'un déséquilibre entre :

- le système de la coagulation dont la mise en jeu aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène
- et le système de la fibrinolyse qui aboutit à la formation de la plasmine qui détruit la fibrine par protéolyse.

Au cours de l'inflammation, le système de la coagulation est principalement activé par sa voie extrinsèque, c'est-à-dire par l'action de la thromboplastine tissulaire exprimée à la faveur d'une lésion tissulaire à la surface des monocytes et des cellules endothéliales. La fibrine intervient dans la réaction inflammatoire en stimulant l'activité des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes et des cellules endothéliales. Les mécanismes de coagulation sont régulés par plusieurs inhibiteurs : surtout antithrombine III mais aussi alpha-2-macroglobuline, héparine, alpha-1-antiprotéase.

Le système de la fibrinolyse assure la dissolution des dépôts de fibrine intravasculaires ou tissulaires. La plasmine est issue de l'activation du plasminogène sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA). L'activité du TPA s'exprime dès qu'il est fixé à la fibrine. La formation de produits de dégradation de la fibrine (PDF) participe également à l'activation des différentes cellules de l'inflammation. Le système fibrinolytique est régulé par divers inhibiteurs de l'activation du plasminogène mais aussi par la plasmine elle-même.

### 2.1.3-Le système du complément

Le système du complément est un système multi protéique fait d'une trentaine de protéines ou composants, intervenant à la fois dans les mécanismes de défense antibactérienne en complétant l'action des anticorps et dans les mécanismes de l'inflammation. Les composants du complément s'articulent suivant deux voies dites voie classique (comportant C1, C4 et C2) et voie alterne (C3, B et D) se rejoignant au niveau de C3 en un tronc commun terminal dont l'activation aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire à action cytolytique.

Si la réaction complémentaire est essentielle dans les mécanismes de défense antibactérienne, son déclenchement génère des produits d'activation actifs dans l'inflammation. Ces produits d'activation sont pour la plupart des produits de clivage des composants de la réaction complémentaire :

- Les anaphylatoxines C3a, C4a et C5a sont des polypeptides issus respectivement du clivage de C3, C4 et C5. Ces polypeptides suscitent l'anaphylaxie par la mise en jeu du système IgE-basophiles/mastocytes. Par la libération d'histamine, C3a augmente la perméabilité vasculaire. C5a est une puissante chimiokine pour les polynucléaires et un inducteur de la production et de libération d'IL1 par les macrophages, de la libération des lipooxygénases et des cyclooxygénases par différentes cellules.
- C3b intervient dans l'opsonisation et la phagocytose.

L'activation du complément intervient dans de nombreuses maladies inflammatoires générales : glomérulonéphrites, maladies à complexes immuns, maladies par auto-anticorps...

## 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 anaphylaxie 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.

Deux grandes variétés d'enzyme interviennent sur le métabolisme de l'acide arachidoniques (Figure 2) :

les lipooxygénases induisent la formation des leucotriènes : LTB4, LTC4, LTD4 et LTE4.

les cyclooxygénases génèrent la formation des prostaglandines (PGI2 ou prostacycline, PGE2, PGD2) et des thromboxanes (TXA2 et TXB2). Il a été récemment mis en évidence l'existence de 2 types de cyclooxygénases : la COX1 et la COX2 (Figure 3). La COX1 est dite constitutive. Elle fonctionne en permanence et assure des fonctions physiologiques : agrégabilité plaquettaire, protection de la muqueuse gastroduodénale, régulation du flux sanguin rénal. A l'inverse, la COX2 est dite inducible. Elle n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire.

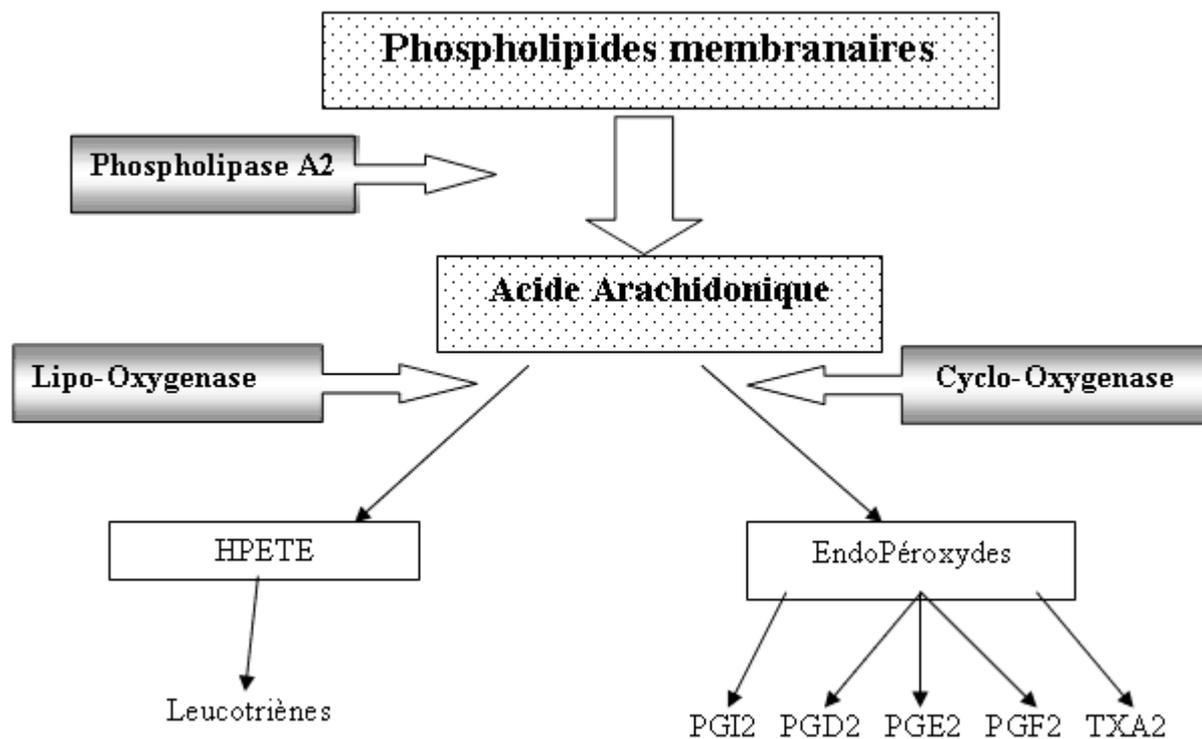


Figure 2 : synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires

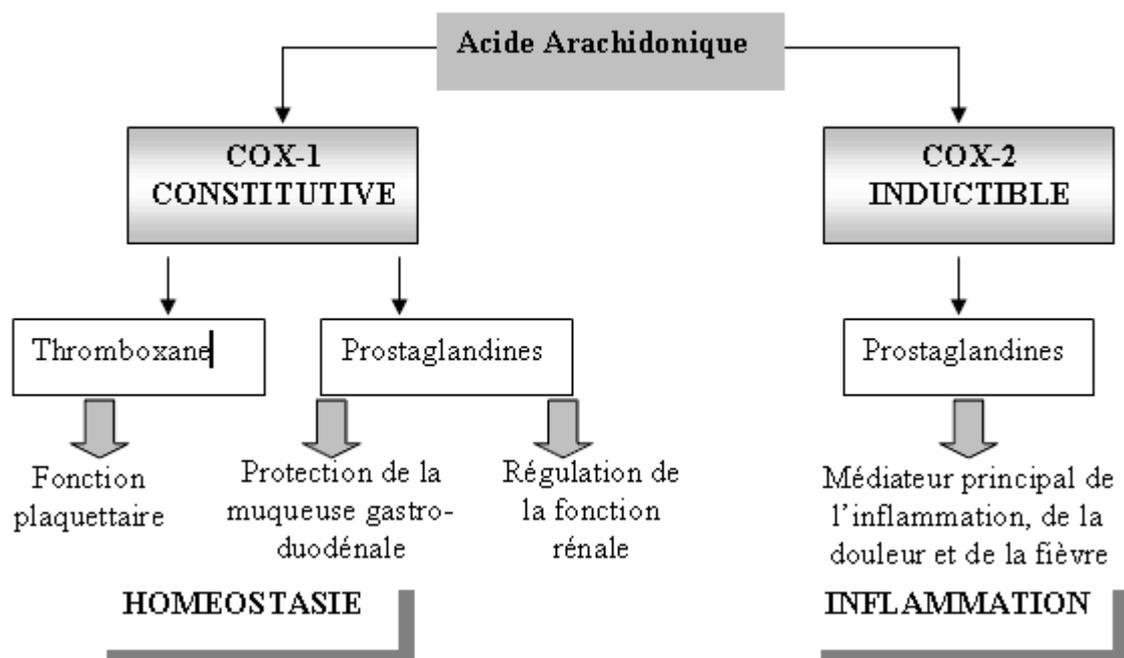


Figure 3 : Actions respectives des cyclooxygénases 1 et 2.

Les eicosanoïdes possèdent de nombreuses propriétés biologiques :

La PGE2 et la PGI2 agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux : vasodilatation, augmentation de la perméabilité, œdème.

La PGE2 facilite l'action des médiateurs de la douleur. Elle inhibe l'activité des lymphocytes T suppresseurs, augmente la production d'immunoglobulines, diminue la production d'IL2 par les lymphocytes.

Le leucotriène B4 est le plus important des leucotriènes. Il est l'agent chimiotactique des polynucléaires le plus puissant. Il active les phagocytes.

Le thromboxane A2 entraîne une vasoconstriction et favorise l'agrégabilité des plaquettes.

### 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 O<sub>2</sub><sup>-</sup>, eau oxygénée H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et radicaux hydroxyles OH<sup>-</sup>. 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 stimuli 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 multiplicité de source et de cibles, leurs nombreuses interactions 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 complexité de 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.

- L'interleukine-1 (IL1).

L'IL1 existe sous deux formes moléculaires, IL1 $\alpha$  et IL1 $\beta$  différant par leur séquence d'acides aminés mais ayant les mêmes propriétés biologiques. Néanmoins, l'IL1 $\alpha$  aurait essentiellement des actions de messenger intracellulaire, l'IL1 $\beta$  assurant les activités extracellulaires. Elle est produite principalement par les cellules du système des phagocytes mais aussi par les lymphocytes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales, les kératinocytes, les fibroblastes. L'IL1 est la seule cytokine à être synthétisée puis stockée dans la cellule sous forme d'un précurseur inactif. L'action de l'IL1 $\beta$ -convertase, ou ICE, est nécessaire à la formation de l'IL1 $\beta$  active, celle-ci agissant sur les cellules cibles par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique IL1-R.

Les activités biologiques de l'IL1 sont nombreuses et importantes, locales et systémiques :

L'IL1 active l'expression de nombreux gènes qui interviennent dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation : gène de la phospholipase A2, gène de la COX2, gène de différentes cytokines et chimiokines, gène des molécules d'adhésion, gène des NO-synthase...

L'IL1 inhibe l'expression de certains gènes : gène de l'albumine, gène de la transferrine.

L'IL1 agit sur le système nerveux central : fièvre, anorexie, stimulation de la production de CRH, d'ACTH, d'endomorphines, de vasopressine...

L'IL1 stimule la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes : fibrinogène, protéine SAA, composants du complément, protéine C-réactive...

L'IL1 a des effets sur l'hématopoïèse en activant plusieurs facteurs stimulateurs de colonies (CSF) : granulocytose, hyperplaquettose.

L'IL1 favorise la résorption osseuse.

L'IL1 favorise la prolifération de nombreuses cellules : fibroblastes, kératinocytes, cellules mésangiales, fibres musculaires lisses...

La régulation du système IL1 est assurée par deux grands mécanismes :

existence d'une forme soluble du récepteur spécifique (sIL1-R). Ce récepteur soluble est capable de bloquer l'IL1 et agit comme un inhibiteur.

Existence d'un antagoniste spécifique du récepteur de l'IL1 (IL1-Ra : IL1 récepteur antagoniste) produit par les monocytes. La production de l'IL1-Ra est sous le contrôle de l'IL1 (système de rétrocontrôle).

- Les facteurs de nécrose tumorale : TNF $\alpha$  et TNF $\beta$ .

Le TNF existe également sous deux formes : le TNF $\alpha$  et le TNF $\beta$ . Les gènes des TNF sont situés sur le chromosome 6 au sein même du système majeur d'histocompatibilité. Le TNF $\beta$  est produit exclusivement par les lymphocytes. A l'inverse, le TNF $\alpha$  est produit par de nombreuses cellules : macrophages, monocytes, lymphocytes T et B, kératinocytes, cellules mésangiales, épithéliales, endothéliales, basophiles et mastocytes, polynucléaires neutrophiles, et éosinophiles, fibroblastes... Il intervient de façon prépondérante dans l'inflammation et agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique dont il existe deux formes : TNF-R1 et TNF-R2. La présence d'une forme soluble du TNF-R constitue un système de régulation important, la synthèse du TNF-R étant sous le contrôle du TNF lui-même.

Les actions du TNF dans les mécanismes de l'immunité et de l'inflammation s'exercent sur de nombreux types cellulaires et sont diverses. Les principales actions sont résumées dans le tableau III. Certaines de ces actions sont communes avec celles de l'IL1 et se font en synergie.

- L'interleukine-6 (IL6).

L'IL6 est produite par la plupart des cellules (monocytes, fibroblastes, synoviocytes, ostéoblastes...) en réponse à des stimuli variés dont certains agents infectieux ou leurs composants. Le récepteur pour l'IL6 est exprimé sur de nombreuses cellules lymphoïdes et non lymphoïdes.

L'IL6 intervient en stimulant la production hépatocytaire des protéines de la phase aiguë de l'inflammation : CRP, SAA, haptoglobine, C3, fibrinogène,  $\alpha$ 1-antitrypsine,  $\alpha$ 2-macroglobuline...

Cependant l'IL6 diminue la production d'IL1 et stimule la production de molécules intervenant dans les processus de réparation tissulaire : inhibiteurs des collagénases, IL1-Ra...

L'IL6 intervient aussi dans les mécanismes de l'immunité en favorisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, en stimulant la prolifération des lymphocytes T en association avec l'IL2 et en favorisant la génération de lymphocytes T cytotoxiques.

- L'interleukine-8 (IL8).

L'IL8 est une chimiokine dont la propriété principale est d'attirer les leucocytes circulants vers un foyer inflammatoire. De nombreuses cellules stimulées par l'IL1 ou les TNF $\alpha$  (monocytes, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales, hépatocytes...) produisent de l'IL8. Les polynucléaires neutrophiles sont la cible privilégiée de l'IL8 par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique : l'IL8-R. L'IL8 induit le chimiotactisme et l'activation des polynucléaires avec induction de cyclooxygénase, de lipooxygénase et de NO-synthase.

- L'interleukine-10 (IL10).

L'IL10 est une cytokine régulatrice produite à la fois par les lymphocytes T de type Th2 et par les monocytes. Elle inhibe la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, monocytes) et freine la production de différentes cytokines : TNF $\alpha$  , IL1, IL6, IL8...

**Tableau III : Principales actions biologiques du TNF $\alpha$**

Actions sur les cellules de l'immunité	Actions sur autres types cellulaires	Actions in vivo
<i>Monocytes-Macrophages</i>	<i>C. endothéliales vasculaires</i>	<i>Système nerveux central</i>
Active et auto-induit la production de TNF.	Module l'angiogénèse.	Fièvre.
Induit la synthèse de cytokines et de prostaglandines.	Augmente la perméabilité.	Anorexie.
Induit le chimiotactisme et la transmigration.	Supprime la prolifération.	Anomalies de la sécrétion des hormones hypophysaires.
Stimule le métabolisme.	Induit la NO synthase.	
Inhibe la différenciation.	Induit la production de diverses cytokines: IL1, IL3, G-CSF, GM-CSF.	
Supprime la prolifération.	Induit la prostacycline.	
	Induit E-selectine, ICAM, VCAM.	
<i>Polynucléaires neutrophiles</i>	<i>Fibroblastes</i>	<i>Cardiovasculaire</i>
Augmente la capacité de phagocytose.	Induit la prolifération.	Etat de choc.
Augmente la production de superoxyde.	Induit IL1, IL6, LIF.	Fuite capillaire.

Augmente l'adhérence à la matrice extracellulaire.

Induit la synthèse de métalloprotéases.

Inhibe la synthèse de collagène.

#### *Lymphocytes*

Induit la formation de superoxyde par les B.

Induit l'apoptose des lymphocytes T matures.

Active la migration des T cytotoxiques.

#### *Adipocytes*

Augmente la libération d'acides gras libres.

Supprime la lipoprotéine lipase.

#### *Cellules endocrines*

Stimule l'ACTH et la prolactine.

Inhibe TSH, FSH et GH.

#### *Gastro-intestinal*

Ischémie. Colite.

Nécrose hépatique.

Inhibition de la synthèse de l'albumine.

Diminution de la catalase hépatique.

#### *Métabolique*

Catabolismes lipidique et protéique accrus.

Résistance à l'insuline.

Libération des hormones du stress.

#### *Inflammatoire(Autres)*

Active la cytotoxicité.

Augmente la fonction NK.

Facilite la toxicité tumorale de l'IL2.

### 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 vasculaire avec 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 présents, 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'auto-immunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn...

### **3.2 L'INFLAMMATION SELON LES ORGANES**

L'expression clinique de l'inflammation est polymorphe. Elle peut être généralisée, marquée par une altération de l'état général, une asthénie, une hyperthermie. Elle peut être localisée, en rapport avec l'étiologie. Certains aspects cliniques peuvent être évocateurs.

En rhumatologie, l'atteinte inflammatoire de l'articulation définit l'arthrite, celle de la ténosynoviale la ténosynovite. Certains traits sémiologiques permettent de distinguer l'atteinte inflammatoire de l'atteinte mécanique :

la douleur articulaire connaît une recrudescence nocturne. Elle peut être permanente ou intermittente dans la journée mais habituellement elle connaît une exacerbation dans la deuxième partie de la nuit, responsable de douleurs nocturnes qui réveillent le patient.

La douleur s'accompagne d'un enraidissement matinal prolongé. Il est essentiellement matinal contrairement à l'enraidissement « mécanique » qui fait suite à une immobilisation un peu prolongée à n'importe quel moment de la journée. L'enraidissement de l'inflammation est prolongé, supérieur à 30 minutes alors que l'enraidissement de l'atteinte mécanique est bref, de l'ordre de quelques minutes.

L'articulation inflammatoire est augmentée de volume. Cette augmentation de volume se palpe cliniquement avec une sensation de tuméfaction molle.

L'articulation inflammatoire est douloureuse à la palpation.

Elle est souvent le siège d'une hydarthrose. L'épanchement est fait d'un liquide articulaire « inflammatoire », c'est à dire riche en cellules (plus de 2000 cellules par mm<sup>3</sup>), en majorité des polynucléaires neutrophiles (plus de 50%).

L'inflammation articulaire peut être brutale et aiguë : c'est celle que l'on observe au cours de la crise de goutte par exemple. Elle peut être persistante et chronique : c'est celle des rhumatismes inflammatoires chroniques : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...

Au niveau de l'appareil respiratoire une atteinte inflammatoire aiguë déclenchée, par exemple par une infection virale ou l'inhalation massive d'irritant va se traduire rapidement par l'activation des processus de défense bronchique non spécifique. A ce phénomène participent, en particulier les macrophages qui sont présents en grand nombre au niveau des voies aériennes et la libération des neuropeptides pro-inflammatoires (Substance P et tachykinines) situés dans les terminaisons nerveuses de la muqueuse. Cette activation va se traduire par une hypersécrétion glandulaire, une vasodilatation et une extravasation des vaisseaux de la sous muqueuse permettant l'afflux des polynucléaires neutrophiles dans la lumière. Les signes cliniques vont être la toux traduisant la stimulation des fibres nerveuses, l'expectoration en raison de l'hypersécrétion avec souvent un aspect purulent de l'expectoration lié à l'afflux de polynucléaires neutrophiles.

Certaines maladies respiratoires sont aussi caractérisées par la présence permanente d'une inflammation chronique des voies aériennes. On peut citer l'exemple des deux maladies respiratoires chroniques les plus fréquentes à savoir l'asthme et la bronchite chronique obstructive. Chacune de ces deux maladies s'accompagne d'une inflammation bronchique spécifique. Ainsi l'asthme est caractérisé par l'existence d'une inflammation bronchique où prédominent les lymphocytes et les éosinophiles alors que l'inflammation de la bronchite chronique est dominée par la présence de polynucléaires. Dans ces deux pathologies l'inflammation s'accompagne d'un processus de cicatrisation qui aboutit à un remodelage de la paroi bronchique avec altération de ses structures normales. Ce remodelage va se traduire par une obstruction bronchique permanente mesurable à l'EFR et dont l'expression clinique est l'apparition d'une dyspnée d'effort.

### 3.3-INTERET DE L'ANATOMOPATHOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DES ATTEINTES INFLAMMATOIRES

L'inflammation est l'ensemble des phénomènes réactionnels qui se produisent au niveau du tissu conjonctif à la suite d'une lésion. C'est une réaction complexe du tissu conjonctif vascularisé. La réponse inflammatoire est étroitement liée au processus de réparation, au cours duquel le tissu altéré est remplacé par une régénération des cellules parenchymateuses et par un tissu fibroblastique de substitution (cicatrisation).

L'inflammation est avant tout une réponse protectrice pour préserver l'organisme, mais elle peut être potentiellement dangereuse (réaction d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital, réaction inflammatoire prolongée destructrice : Ex polyarthrite rhumatoïde). L'inflammation est divisée en un stade aigu et un stade chronique. Le premier a une durée courte, correspond à une réponse immédiate et précoce à un agent agresseur, est caractérisé sur le plan morphologique par une congestion, un œdème et une diapédèse des polynucléaires. L'inflammation chronique a une durée plus longue. Elle est caractérisée par la présence de lymphocytes et de macrophages, par une prolifération de vaisseaux sanguins, par une fibrose. Les aspects morphologiques des différentes phases de l'inflammation et des différents stades ont été étudiés précédemment.

Le rôle du Pathologiste en pathologie inflammatoire est développé à partir de quelques exemples. Les prélèvements adressés peuvent être à visée purement diagnostique (identifier une tumeur ou un processus inflammatoire pseudo-tumoral dans une lésion nodulaire, confirmer un diagnostic suspecté dans le cadre d'une maladie générale inflammatoire, préciser le type d'une maladie inflammatoire par exemple cutanée), confirmer le diagnostic et évaluer les lésions en phase pré-thérapeutique (diagnostic d'hépatite et score d'agressivité), porter un diagnostic, évaluer et moduler une thérapeutique (organe transplanté).

#### 3.3.1-Intérêt diagnostique

Seuls quelques exemples seront présentés.

Diagnostic d'un nodule cutané : certaines lésions inflammatoires comme les anomalies du processus de réparation (bourgeon charnu ou botryomycome) peuvent évoquer cliniquement et macroscopiquement une pathologie tumorale. L'examen microscopique confirme dans ce cas la présence de vaisseaux congestifs, à l'endothélium turgescents, séparés par un tissu œdémateux dans lequel s'observent des polynucléaires. En surface, la lésion est recouverte par un enduit fibrineux. Il n'y a pas de prolifération tumorale vraie, le diagnostic différentiel d'un bourgeon charnu hyperplasique pouvant être celui d'un angiome (tumeur vasculaire constituée de capillaires).

Diagnostic d'une maladie inflammatoire. Les biopsies cutanées sont fréquentes pour préciser les diagnostics de maladie inflammatoire tel que le lupus érythémateux disséminé, le psoriasis, l'eczéma. Dans certaines maladies générales, la biopsie est l'un des critères de définition du diagnostic ou, à elle seule, l'élément déterminant de ce dernier. Dans le syndrome de Gougerot-Sjogren, la biopsie de glande salivaire accessoire est l'un des éléments importants du diagnostic. L'examen d'un prélèvement représentatif montre l'existence ou non d'un infiltrat lymphocytaire, la présence de lésions associées (sclérose, modifications des structures canalaire et acineuses). Plusieurs classifications des lésions ont été proposées, le diagnostic étant fondé actuellement sur le grade de Chisholm. Ce grade comporte quatre stades :

◆ Infiltrat inflammatoire discret et diffus.

◆ Infiltrat plus dense, toujours diffus.

◆Infiltrat nodulaire (un nodule doit comporter au moins 50 éléments cellulaires).

◆Infiltrat nodulaire constitué de plus d'un foyer de 50 éléments lympho-histiocytaires.

Grade 3 et 4 sont considérés, en confrontation avec les données de la clinique et de la biologie, comme évocateurs du diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjogren.

- Diagnostic de vascularite

Seule la biopsie permet de confirmer le diagnostic de vascularite et son type.

La biopsie d'artère temporale met en évidence les lésions d'artérite temporale (maladie de Horton). Elle consiste en un infiltrat polymorphe comportant des cellules géantes surtout développées dans la partie interne de l'artère au niveau de la limitante élastique interne.

Dans d'autres maladies systémiques, le diagnostic va s'appuyer sur la mise en évidence de lésions de vascularite sur différents prélèvements tissulaires.

- Diagnostic d'une maladie générale de distribution pluritissulaire pouvant évoquer soit un processus infectieux, soit un processus inflammatoire.

La biopsie bronchique va permettre de préciser le diagnostic de lésions plurifocales qui peuvent se traduire radiologiquement par un aspect de miliaire. Elle permettra d'éliminer un processus carcinomateux métastatique et de confirmer l'existence d'une lésion granulomateuse.

L'inflammation granulomateuse est un aspect particulier de la réaction inflammatoire chronique au cours de laquelle le type cellulaire principal est un macrophage activé d'aspect modifié pseudo-épithélial (épithélioïde). La présence de petits granulomes comportant une couronne lymphocytaire, des cellules épithélioïdes et des cellules géantes plurinucléées est très évocatrice d'un groupe de pathologies.

La petite taille des granulomes, l'absence d'association à un processus nécrotique ou à une ulcération bronchique sont en faveur d'une sarcoïdose. Néanmoins, de tels éléments peuvent être observés aussi dans d'autres pathologies comme la tuberculose.

### **3.3.2-Intérêt pour le diagnostic et le suivi d'une affection**

- La biopsie hépatique permet de porter le diagnostic d'hépatite et d'évaluer l'agressivité de celle-ci.

Infiltration inflammatoire de l'espace porte, plus ou moins étendue au parenchyme hépatique avoisinant et associée à une nécrose cellulaire dans la lame bordante, présence d'une fibrose sont les éléments qui vont permettre de déterminer le degré d'activité et d'établir un score. Celui-ci intervient dans la décision de prise en charge. Le score le plus fréquemment utilisé actuellement est le score Métavir.

- Le pathologiste intervient de manière fréquente en pathologie de transplantation

Des biopsies régulières sont effectuées sur les organes transplantés pour préciser l'existence d'un rejet, évaluer son intensité et son type, déterminer la présence d'une pathologie autre.

En pathologie cardiaque, la biopsie est un élément déterminant. Dans le cas d'un rejet, elle met en évidence un infiltrat inflammatoire plus ou moins abondant et diffus, plus ou moins associé à des altérations nécrotiques des myocytes.

En pathologie rénale, la biopsie permet de déterminer la présence d'un rejet ou de lésions d'origine iatrogène, ces deux pathologies pouvant être à l'origine d'une augmentation de la créatinine chez un

patient transplanté. Le rejet sera diagnostiqué sur la présence d'infiltrat lymphocytaire associé à des lésions de tubulite plus ou moins marquées (rejet tubulo-interstitiel) ou à des lésions vasculaires avec une endothélite qui peut se limiter à un infiltrat intimal, mais aussi s'associer à une nécrose de la paroi du vaisseau. Ces altérations caractéristiques du rejet aigu sont plus ou moins associées à des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire. La néphro-toxicité de certains médicaments antirejet peut se traduire par des micro-thromboses glomérulaires, des lésions artériolaires (vacuolisation des myocytes et dépôt hyalin). Une infection surajoutée dans le contexte d'immunodépression peut être aussi détectée par l'examen morphologique.

Ces quelques exemples permettent de situer la place du Pathologiste dans la pathologie inflammatoire que celle-ci soit infectieuse, ou d'origine dys immunitaire

## **4.LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION**

L'inflammation possède généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques connaissent une augmentation de leur taux plasmatiques d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

### **4.1-LA VITESSE DE SEDIMENTATION (VS)**

- Examen simple et peu coûteux, la vitesse de sédimentation explore indirectement le taux plasmatique de protéines de l'inflammation. La sédimentation des globules rouges est dépendante des caractéristiques morphologiques des hématies mais aussi des charges électrostatiques négatives qu'ils possèdent à leur surface. L'augmentation de certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibe ces charges négatives, favorise l'agrégation des hématies entre elles et augmente leur vitesse de sédimentation.
- Les différentes techniques de mesure de la VS sont aussi performantes les unes que les autres et soumises aux mêmes risques d'erreurs techniques: variation de la température environnante (l'augmentation de la température extérieure accélère la VS), inclinaison du tube de sédimentation, qualité de l'anticoagulation lors du prélèvement, délai d'acheminement du prélèvement au laboratoire (au-delà de 2 heures d'attente, la vitesse de sédimentation diminue). Seul le résultat de la VS à la fin de la première heure est important, celui de la deuxième heure étant essentiellement destiné à dépister une erreur technique éventuelle.
- La valeur normale de la VS est différente chez l'homme et chez la femme. Elle se modifie avec l'âge. Ainsi une VS est considérée comme normale si elle est:
  - inférieure à 15 mm à la première heure chez l'homme de moins de 50 ans, inférieure à 20 mm après 50 ans.
  - inférieure à 20 mm à la première heure chez la femme de moins de 50 ans, inférieure à 25 mm après 50 ans.
- L'augmentation de la VS traduit habituellement la présence d'un état inflammatoire ou infectieux. Il est cependant nécessaire de connaître les possibilités de VS élevée sans syndrome inflammatoire (Tableau IV). A l'inverse, certaines situations plus rares peuvent diminuer la VS et masquer l'existence d'un authentique syndrome inflammatoire (Tableau IV).

### Augmentation de la VS sans syndrome inflammatoire

- Age
- Sexe féminin
- Grossesse (3<sup>o</sup> trimestre)
- Hypercholestérolémie
- Anémie
- 
- Hypergammaglobulinémie monoclonale ou polyclonale
- Insuffisance rénale chronique
- Syndrome néphrotique

### Diminution de la VS pouvant masquer un syndrome inflammatoire

- Polyglobulie
- Cryoglobulinémie
- Hypofibrinogénémie héréditaire ou au cours de la CIVD.

**Tableau IV:** Principales causes de variations de la VS en dehors du syndrome inflammatoire.

## 4.2-LA PROTEINE-C-REACTIVE (CRP)

- La CRP est une protéine de la réaction inflammatoire à cinétique rapide. C'est une protéine hépatique dont la synthèse est sous le contrôle de l'IL-6 et qui connaît des variations de concentration très importantes. Sa demi-vie biologique est courte, de l'ordre de 8 à 12 heures.
- La valeur normale de la CRP varie selon les techniques de dosage et il est nécessaire de se référer aux normes du laboratoire.
- Au cours d'un syndrome inflammatoire aigu, la CRP augmente plus précocement que la VS. En fin d'inflammation, la CRP diminue plus rapidement que la VS. Ses variations possèdent moins d'inertie que celles de la VS.

Figure 1: Comparaison de la cinétique de la VS et de la CRP au cours d'un syndrome inflammatoire aigu. En début d'inflammation (2 premiers jours), la CRP est déjà élevée tandis que la VS est encore normale. A l'inverse, en fin d'inflammation (au-delà du 8<sup>o</sup> jour), la CRP est revenue à des valeurs normales tandis que la VS reste accélérée.

- Pour certains auteurs, une CRP très élevée (supérieure à 300 mg/l) serait en faveur d'un processus infectieux. Mais, de telles augmentations peuvent aussi se voir au cours d'importants syndromes inflammatoires aigus, comme au cours d'une crise de goutte par exemple. Il existe par ailleurs d'authentiques infections avec une CRP faiblement élevée. C'est dire que la CRP seule ne permet pas d'orienter de façon fiable le diagnostic vers une pathologie inflammatoire ou une pathologie infectieuse. Les données cliniques sont plus importantes.
- Une dissociation VS accélérée/CRP normale peut se rencontrer en fin de processus inflammatoire ou infectieux, au cours de la grossesse, au cours du myélome, du syndrome néphrotique, de la maladie

lupique et du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Dans ces pathologies, la CRP possède une valeur informative importante pour le diagnostic d'un processus infectieux.

#### 4.3-LA NUMERATION-FORMULE SANGUINE (NFS)

L'hémogramme peut s'accompagner de certaines anomalies au cours d'un syndrome inflammatoire.

- L'hyperplaquettose est fréquente en cas d'inflammation chronique, pouvant parfois atteindre jusqu'à 700 000 éléments par mm<sup>3</sup>.
- L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est plutôt un marqueur d'infection notamment à pyogènes mais peut aussi se voir au cours de certaines maladies inflammatoires: polyarthrite rhumatoïde, vascularites.
- L'anémie inflammatoire se voit au cours des inflammations prolongées, après 3 à 4 semaines d'évolution. C'est une anémie normochrome ou microcytaire, à régénérative, à ferritine sérique élevée. Elle doit être différenciée de l'anémie par carence martiale (Tableau V).

Marqueurs sériques	Anémie inflammatoire	Anémie par carence martiale	Anémie mixte
Hémoglobine	↓	↓	↓
VGM	↓	↓	↓
Fer sérique	↓	↓	↓
Ferritine	↑↑	↓↓	normale ou ↓
Albumine	↓	normale	↓
Transferrine	↓	↑	normale ou ↑
CTF	↓ ou normale	↑	normale ou ↑

**Tableau V:** Principales caractéristiques biologiques des anémies d'origine inflammatoire ou par carence martiale. Le dosage de la ferritine est l'élément le plus discriminant.

#### 4.4-L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

- Il s'agit d'un examen simple qui donne un aperçu de l'état protéique d'un patient. La séparation électrophorétique des protéines plasmatiques donne 5 fractions, chacune d'entre elles contenant des protéines intervenant dans les mécanismes de l'inflammation (Tableau VI).
- Une hypo albuminémie peut être présente lors des syndromes inflammatoires sévères.
- L'élévation de la fraction  $\alpha_1$  est observée lors d'un processus inflammatoire à son début, tandis que l'augmentation des  $\alpha_2$  évoque un syndrome inflammatoire constitué.
- L'augmentation isolée des  $\beta$  globulines est le témoin d'une élévation des taux de transferrine lors d'une carence martiale.
- L'hyper $\gamma$ globulinémie peut être polyclonale ou monoclonale. Polyclonale, elle témoigne soit d'un processus infectieux chronique, soit d'une maladie auto-immune, soit d'une hépatopathie chronique. Monoclonale, elle doit faire rechercher un myélome.

Fraction de migration	Valeurs normales	Principales protéines de la réaction inflammatoire
albumine	33 à 50 g/l	
$\alpha_1$ -globulines	1,5 à 4 g/l	$\alpha_1$ -antitrypsine orosomucoïde $\alpha_1$ -antichymotrypsine
$\alpha_2$ -globulines	6 à 10 g/l	$\alpha_2$ -macroglobuline haptoglobine céruléoplasmine
$\beta$ -globulines	6 à 13 g/l	transferrine fraction C3 $\beta$ lipoprotéines
$\gamma$ -globulines	7,5 à 16 g/l	IgA IgM IgG

**Tableau VI:** Principales protéines sériques en fonction de leur fraction de migration.

## 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 hétéro oligomérique. Après 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 (Glucocorticoid 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 $\alpha$  ou interféron- $\gamma$ .

Par ces différents mécanismes, les GC exercent de nombreuses actions sur l'inflammation, sur l'immunité et sur différents métabolismes (Tableau VII).

#### **Actions sur les mécanismes de l'inflammation**

- Augmentation de la synthèse des lipocortines avec pour conséquences:
  - inhibition de la synthèse de l'acide arachidonique
  - blocage de la production de phospholipase A2
  - diminution de la production de prostaglandines et de leucotriènes.

#### **Actions sur l'immunité**

- Répression de l'expression des molécules HLA de classe II
- Diminution de la fonction de présentation d'antigènes des macrophages
- Diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires
- Activation de la production d'IL-4 (cytokine anti-inflammatoire)
- Diminution de l'adhérence des leucocytes aux parois vasculaires
- Diminution des fonctions de phagocytose des polynucléaires neutrophiles
- Redistribution des lymphocytes T du secteur vasculaire vers les tissus, responsable d'une lymphopénie transitoire.

#### **Actions métaboliques**

- Diminution de la synthèse des protéines musculaires
- Augmentation de la synthèse du glycogène hépatique
- Augmentation de la production de glucose par stimulation de la lipolyse
- Augmentation du catabolisme des protéines
- Redistribution des graisses

**Tableau VII:** principales actions des glucocorticoïdes.

## **5.2-LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS**

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 gastroduodénaux) et diminution de l'agrégabilité plaquettaire (responsable d'une augmentation du risque hémorragique).

En 1990, l'équipe de Neeleman 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-LEUCOTRIENES

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 où 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 $\alpha$  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 $\alpha$  ou infliximab (Rémicade®). Il s'agit d'un anticorps monoclonal capable de fixer le TNF $\alpha$  libre ainsi que le TNF $\alpha$  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 chimérique 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 $\alpha$  et le TNF $\beta$ . 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 $\beta$ .

Références : Faculté de Médecine de Toulouse

Auteurs : M Abbal, L Alric, A Cantagrel, B Deliste