

TERMINAISON DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

Introduction

La réaction inflammatoire n'est pas spécifique, c'est une réaction d'urgence de l'organisme en réponse aux PAMPs (dérivés de pathogènes se liant aux cellules circulantes qui s'activent) et aux DAMPs (molécules endogènes habituellement IC et apparaissant en EC si lésion du tissu = molécules de danger) → libération par cellules de médiateurs protéiques faisant venir d'autres cellules de l'inflammation puis de l'immunité adaptative. Une fois que l'élément dangereux est dégradé il existe une phase de réparation du tissu entourant.

La réaction inflammatoire est transitoire → 1er signe est exsudat c.à.a. augmentation de perméabilité vasculaire et donc oedème interstitiel (histamine, sérotonine) + 2eme signe = infiltration du site d'inflammation par des PNn forme flux transitoire qui disparaît au bout de 24h car ½ vie courte et apoptose entraînant perte de fonction → ils sont remplacés et englobés par des macrophages.

Cytokines pro-inflammatoires = IL et TNFalpha jouent un rôle clé pour l'activation des cellules inflammatoire. Libération après recrutement des macrophages de F anti-inflammatoire vers la réparation des tissus pour terminer la réaction inflammatoire (mais ils sont aussi sécrétés p.d.t. la réaction inflammatoire mais en bcp plus petite q.t.t. que les pro-inflammatoires).

→ Quel destin pour les neutrophiles ?

Mécanisme de la mobilisation des neutrophiles dans la réaction inflammatoire. Mise au point de nouveaux modèles pour suivre « en live » la réaction inflammatoire → utilisation de la forme embryonnaire des poissons zèbres (transparents) + fluorescence des PNn. On regarde au microscope devenir des PNn. Ils ont dans le centre hématogène. On crée une réaction inflammatoire → PNn se dirigent vers le site de la coupure (foyer inflammatoire). Puis certains repartent et se dirigent vers l'ensemble de l'organisme → fin de la réaction inflammatoire est également due au départ des PNn (et pas uniquement à leur apoptose). DONC ils peuvent disparaître phagocytés par les macrophages ou partir du foyer vers l'ensemble de l'organisme.

Médiateurs pro-inflammatoires : IL1, TNFalpha, PGE2, histamine, bradykinine, ...

anti-inflammatoires : catécholamines (adré et noradré), Ach, prostaglandines (PGI2), TGFbeta, IL10.

I. Inhibition progressive de la prod des médiateurs pro-inflammatoires

A. IL10

Produite par macrophages ++.

Incubation macrophages avec LPS (lipopolysaccharide) et on voit que très rapidement pic de TNFalpha puis diminue après 24h et disparaît à 48h. **Il existe un délai à la prod d'IL10 qui commence à apparaître lorsque TNFalpha disparaît.**

Cytométrie en flux → si on bloque IL10 avec un Ac en prs.c. de LPS il y a une prod de TNFalpha augmenté → **le LPS induit une prod de TNFalpha et IL10, mais IL10 limite l'exp° du médiateur pro-inflammatoire (TNFalpha).**

Équilibre entre médiateurs pro- et anti-inflammatoires : synthèse de prostaglandines à partir des phospholipides membranaire (PLA2) → ac arachidonique (COX2) → PGH2 (PGE2 synthase) → PGE2 pro-inflammatoire. **L'IL10 agit sur la transformation de PGH2 en déviant vers la voie de PGD2 synthase formant la PGD2 et PGI2 qui sont anti-inflammatoires.**

Action de prostaglandines dérivées de la PGD2 : sur récepteur nucléaire PPARgamma (fixant les thiazolidines diones contre diabète) en association avec RXR (récepteur de l'acide rétinoïque) → régulation de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, sensibilité à l'insuline, carcinogénèse et inflammation (inhibition de la voie Nf-kappaB par association au cplx p50-p65 pour l'inhiber et par maintien du cplx répresseur au niveau de l'ADN).

B. TGFbeta

Produit par les macrophages ++ lors de l'apoptose des PNn → cellule reconnue par le flip-flop des phospholipides membranaires (PS sur le feuillet externe de la mb) (pas lors de la nécrose! Cellule

nécrotique reconnue grace aux opsonine et par le macrophage qui produit alors des médiateurs pro-inflammatoire).

Arginine (NO synthase) → citrulline + NO pro-inflammatoire.

TGFbeta dévie l'arginine vers la voie de l'arginase → polyamines (anti-inflammatoires et favorisant réparation tissulaire).

De meme pour IL4, IL13, IL1.

C. Acétylcholine

Limitation de l'inflammation tout au long de son dvlpt par intervention du réflexe vagal donc très rapidement effectif.

Inflammation PAMPs/DAMPs, voie NfkappaB → voie afférente vagale → cerveau → voie efférente agit via le **n vague sur la rate** (gg coeliaque → Ach) libération de noradrénaline et activation de **lymphocytes T** qui vont produire de l'**Ach** → récepteurs particuliers sur les **macrophages** → réponse par limitation de prod de cytokines et autres médiateurs pro-inflammatoires.

II. Dégradation et inactivation des médiateurs pro-inflammatoires

III. Désensibilisation des cellules cibles des médiateurs pro-inflammatoires

Conclusion

déroulement moins sévère et arrêt de la réaction → nouvelles cibles pour les anti-inflammatoires → nouvelles voies thérapeutiques :

- indispo pour être complètement efficace
- plus sûr et mieux toléré
- permet accélération du remodelage et réparation tissulaire
- plus « acceptable pour les patients »