

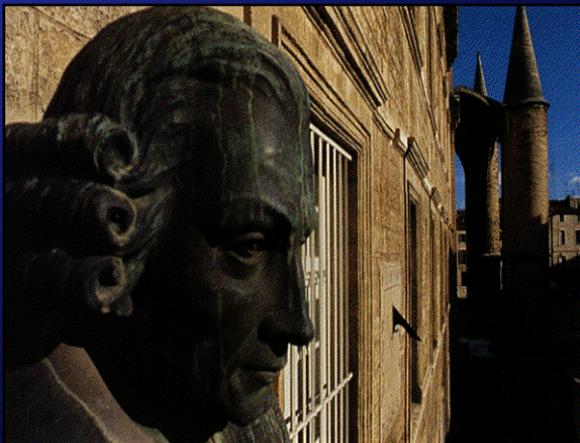
Inflammation ?

Pascal Chanez

Dept des maladies Respiratoires et INSERM U454

Montpellier

France



Définitions

L'**inflammation** est caractérisée par la présence et l'activation de cellules inflammatoires de leurs médiateurs et des conséquences de la libération de ceux-ci qui incluent des lésions tissulaires, des processus de réparations aboutis ou non, conduisant à des remaniements des structures (**Remodelage**); ces phénomènes peuvent être concomitants ou successifs

Définitions

Remodelage = cicatrisation [Gotwals, 1996; Lorimier, 1996]

Phénomène dynamique après agression avec inflammation [Ashcroft, 1995; Gibbons, 1994].

Dans l'asthme: remodelage = modifications structurales des bronches

Dans l'asthme remodelage n'est pas seulement synonyme d'augmentation de la taille de la membrane basale

Définitions

"Modéliser
À nouveau"

"Modéliser
de façon différente"

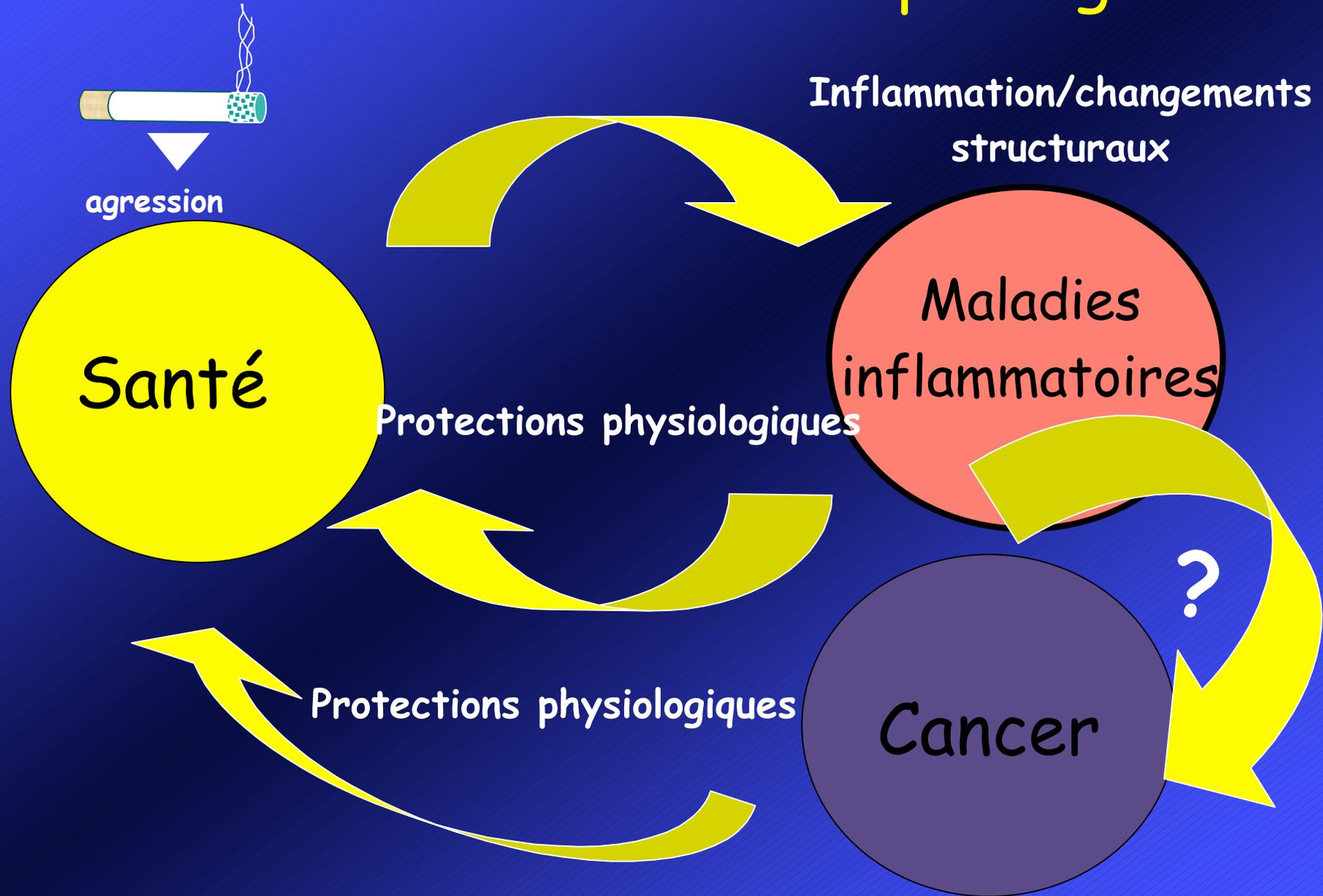
reconstruction normale

reconstruction
pathologique

Inflammation: causes ?

- ❖ Les causes sont multiples et représentent les agents pathogènes. Elles déterminent des lésions cellulaires ou tissulaires qui vont déclencher l'inflammation.
- ❖ - causes physiques (traumatisme, chaleur, froid, rayonnement, courant électrique)
- ❖ - causes trophiques par défaut de vascularisation
- ❖ - causes chimiques (acides, bases, corps "étrangers" exogènes ou endogènes)
- ❖ - causes biologiques (germes, bactéries, virus, parasites, champignons)
- ❖ - conflit immunitaire
- ❖ On note:
 - ❖ . que l'agent pathogène peut être endogène ou exogène
 - ❖ . que les causes infectieuses (micro-organismes) ne constituent qu'une petite partie des causes de l'inflammation.

La santé un état auto-protégé !!!



Inflammation: comment ?

- ❖ Le déroulement du processus inflammatoire est toujours le même. Il évolue en trois stades successifs:
- ❖ - un stade caractérisé par les réactions vasculaires
- ❖ - un stade caractérisé par les réactions cellulaires
- ❖ - un stade de cicatrisation.

Définitions

L'**inflammation** est caractérisée par la présence et l'activation de cellules inflammatoires de leurs médiateurs et des conséquences de la libération de ceux-ci qui incluent des lésions tissulaires, des processus de réparations aboutis ou non, conduisant à des remaniements des structures (**Remodelage**); ces phénomènes peuvent être concomitants ou successifs

Phase vasculaire

- ❖ - la congestion active- l' oedème inflammatoire- la diapédèse leucocytaire
- ❖ La congestion active est due à une vasodilatation
- ❖ - un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs)
- ❖ - un mécanisme chimique impliquant l'histamine, la sérotonine, les kinines et les prostaglandines.
- ❖ L'oedème inflammatoire dû au passage, à partir des vaisseaux congestifs, vers le milieu interstitiel, d'un liquide proche du plasma.
- ❖ L' oedème inflammatoire donne dans une cavité un exsudat riche en protéines, ce qui l'oppose au transsudat.
- ❖ L'érythrodiapédèse est un phénomène pathologique traduit par le passage d'hématies hors des vaisseaux,
- ❖ La diapédèse leucocytaire est la traversée active des parois vasculaires par les leucocytes. Elle a surtout été étudiée sur les polynucléaires mais intéresse également les lymphocytes et les monocytes circulants.

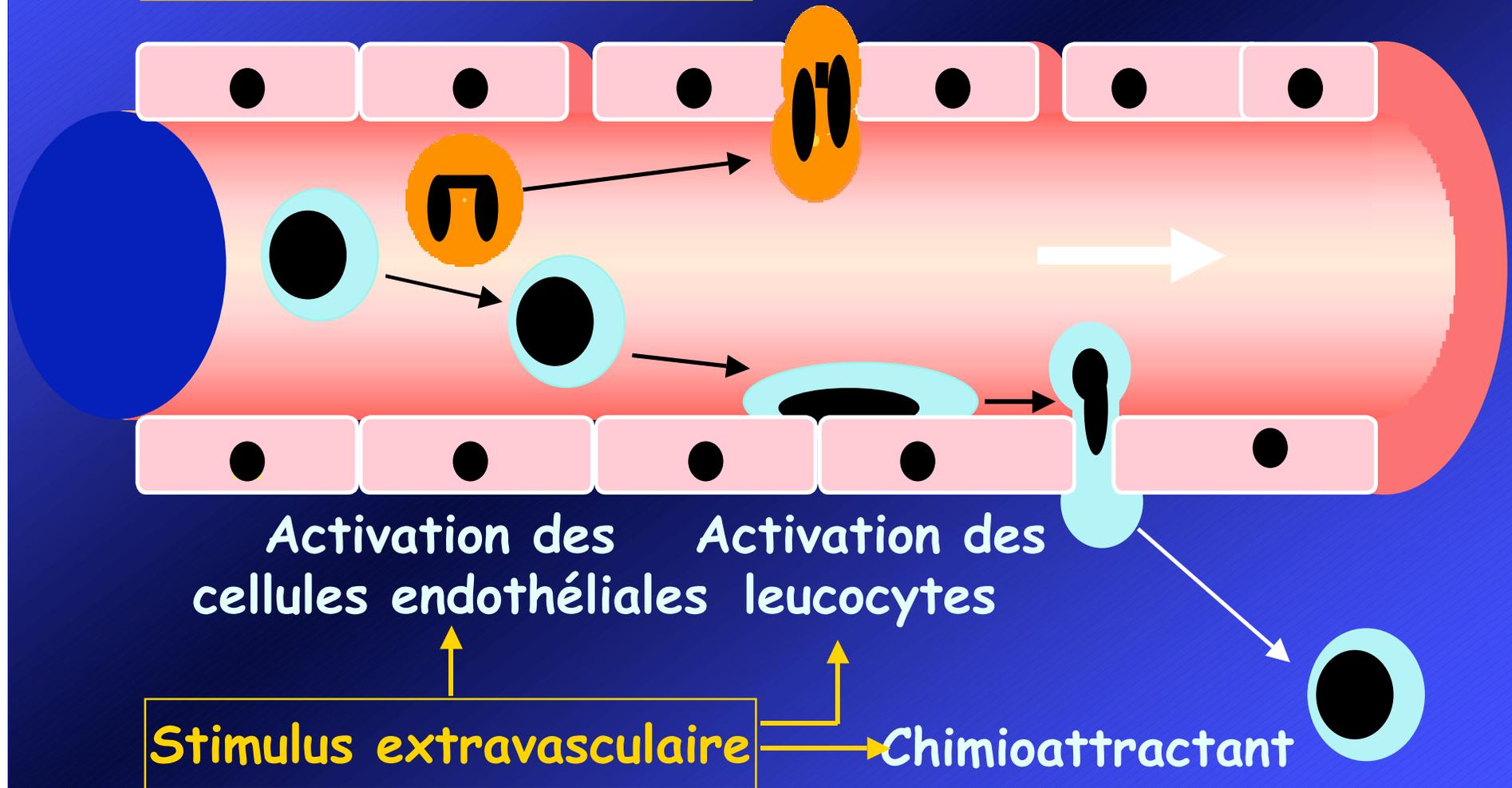
Phase vasculaire

- ❖ 1 - L'inflammation congestive: elle est fugace, rapidement résolutive, exemple: l'érythème solaire
- ❖ 2 - L'inflammation oedémateuse: elle est caractérisée par une exsudation séreuse pauvre en fibrine : l'urticaire, l'oedème de Quincke
- ❖ 3 - L'inflammation fibrineuse: elle comprend une exsudation plasmatique plus ou moins riche en fibrine, les fausses membranes de l'angine diphtérique; enduit fibrinoleucocytaire de l'ulcère gastrique
- ❖ 4 - L'inflammation fibrino-leucocytaire: associé à un exsudat fibrineux, exemple: l'alvéolite fibrino-leucocytaire de l'hépatisation grise de la pneumonie
- ❖ 5 -L'inflammation hémorragique: il existe une infiltration d'hématies extravasées. Cette érythrodiapédèse est la conséquence d'une fragilisation de l'endothélium. exemple: le syndrome grave des maladies infectieuses

Origine des cellules inflammatoires

Réduction de l'apoptose

Inflammation chronique



Cellules de l'inflammation

Cellules circulantes

- ❖ Basophiles
- ❖ Neutrophiles
- ❖ Eosinophiles
- ❖ Lymphocytes
- ❖ Monocytes
- ❖ Plaquettes

Cellules résidentes

- ❖ Mastocytes
- ❖ Macrophages
- ❖ Fibroblastes
- ❖ Plasmocytes
- ❖ Endothélium
- ❖ Epithélium

Médiateurs de l'inflammation

Activation plasmatique

- ❖ Coagulation
- ❖ Fibrino-formation
- ❖ Fibrinolyse
- ❖ Complément
- ❖ Système contact

Médiateurs cellulaires

- ❖ Amines vasoactives (histamine, sérotonine...)
- ❖ Cytokines
- ❖ Eicosanoïdes(leucotriènes, prostaglandines)
- ❖ Neuromédiateurs
- ❖ Molécules d'adhésion
- ❖ Protéases
- ❖ Radicaux libres de l'oxygène

Conséquences Cliniques et biologiques

Rougeur

Chaleur

Tuméfaction

Douleur

Fièvre

Anorexie

Amaigrissement

Somnolence

Hyposidérémie

Hyperferritinémie

Anémie

Hyperplaquettose

Hyperleucocytose

Mise en évidence

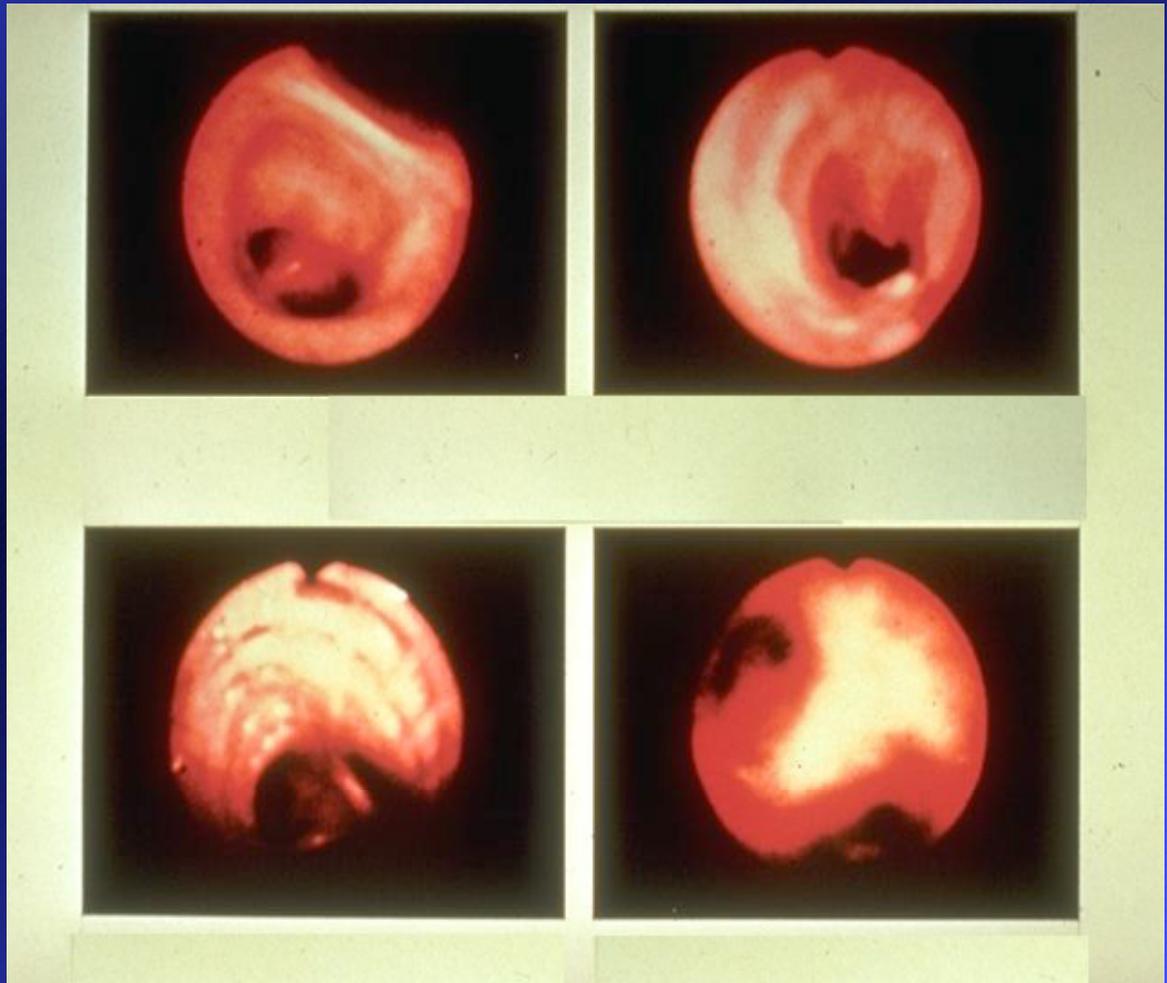
- ❖ **Vitesse de sédimentation des hématies**
 - ❖ **Agrégats d'hématies anticoagulées**
 - ❖ **Facile, 2euros, peu spécifique**
- Les protéines de la réaction inflammatoire**
- ❖ **C réactive protéine**
 - ❖ **Orosomucoïde**
 - ❖ **Haptoglobine**
 - ❖ **fibrinogène**

C réactive protéine

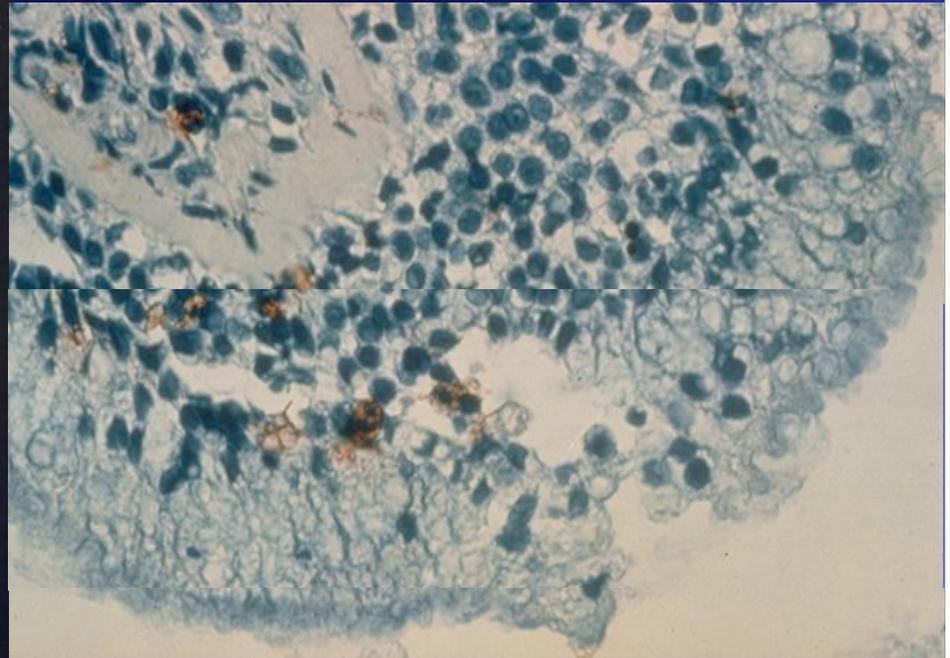
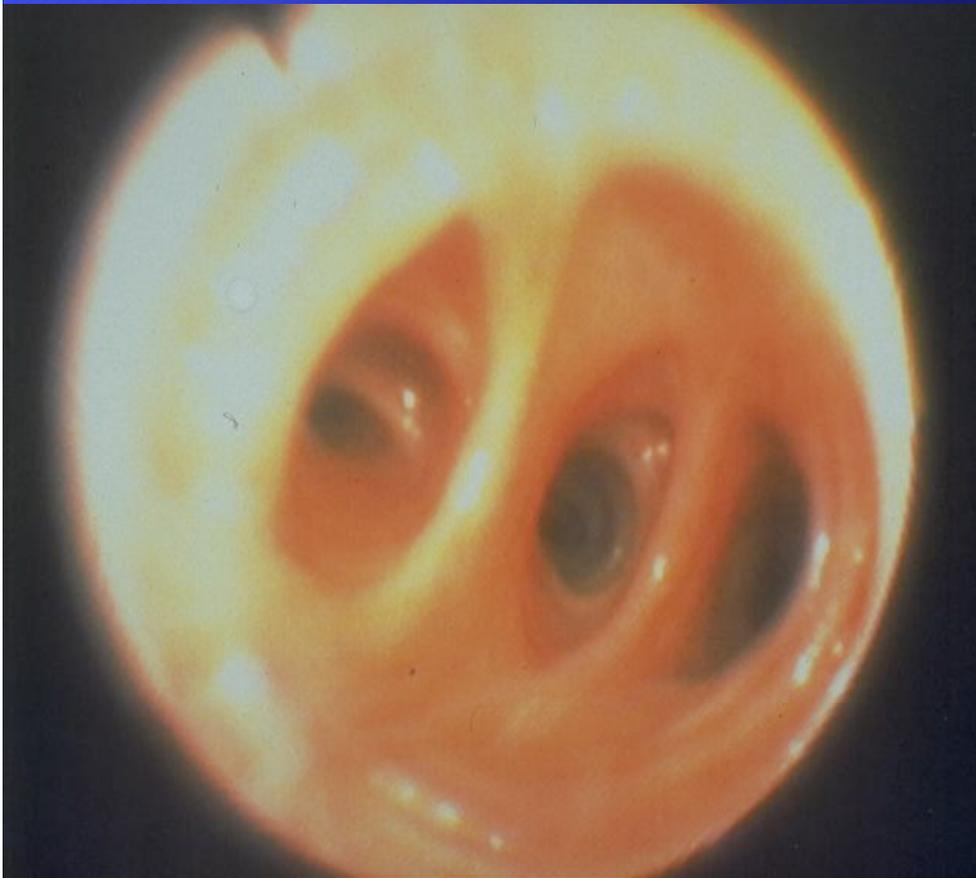
- ❖ 1930
- ❖ Polysaccharide C du pneumocoque
- ❖ Cinétique rapide
- ❖ H6 , disparition en quelques jours
- ❖ Moins spécifique que caricature (bactérien)
- ❖ Procalcitonine + spécifique

Macroscopie

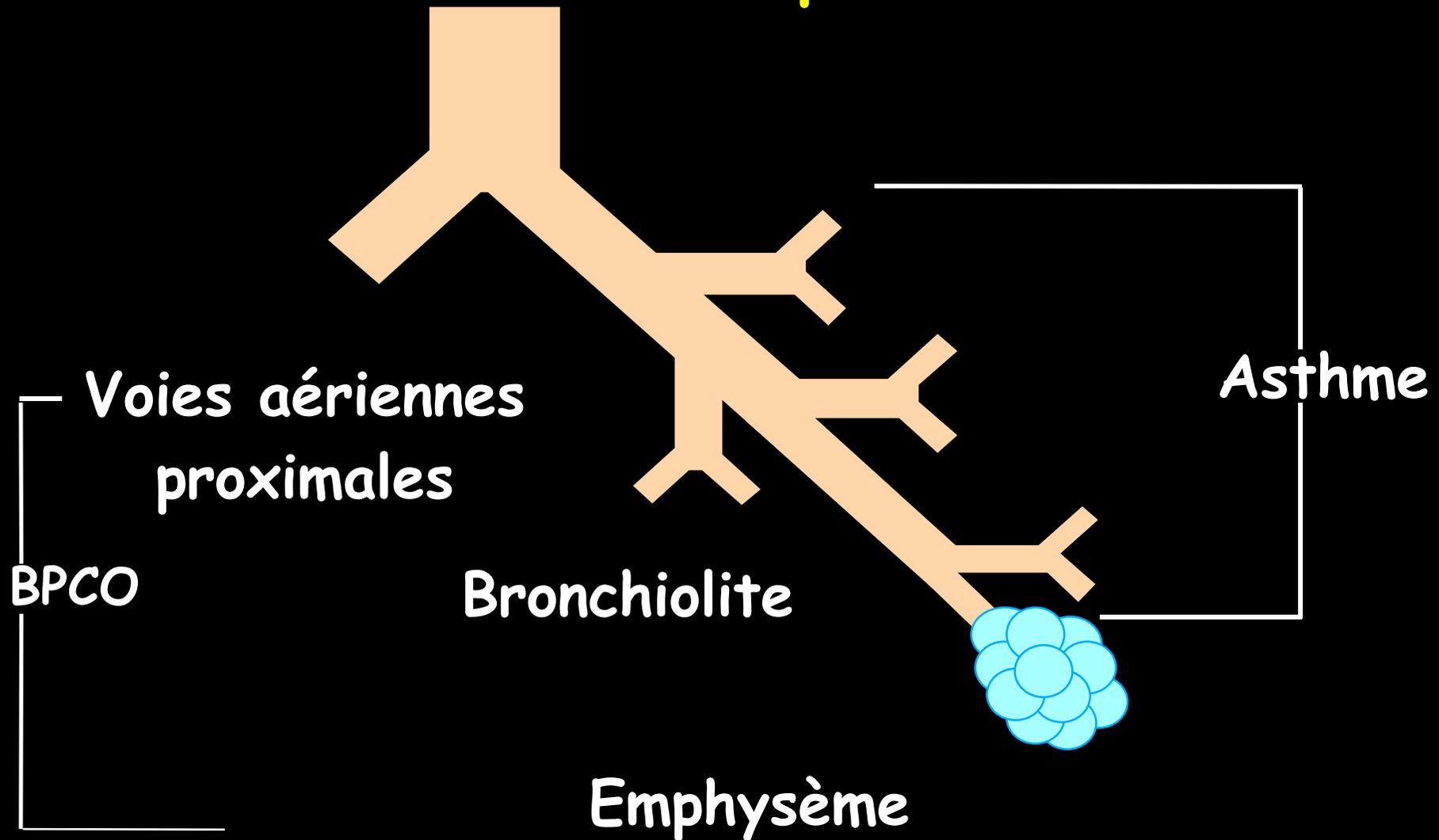
- ❖ 1. Normal
- ❖ 2. Hypersecrétion
- ❖ 3. Atrophie
- ❖ 4. Oedème



Inflammation Bronchique



Site de l'inflammation et des remaniements tissulaires dans les maladies bronchiques chroniques

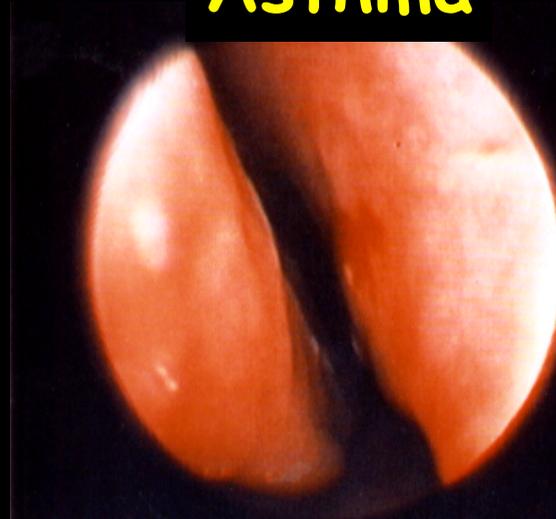


Fiberoptic endoscopy

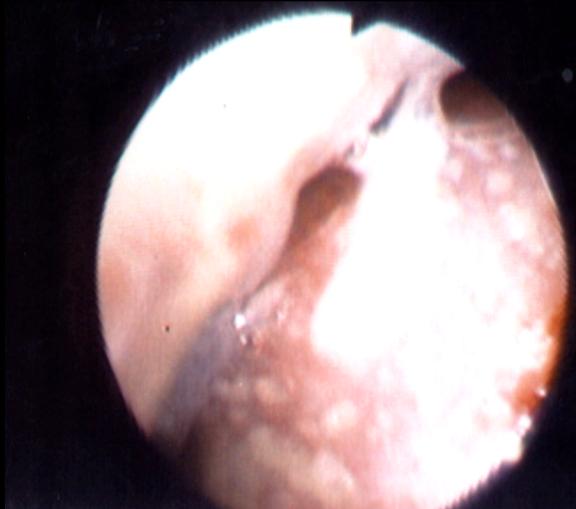
COPD



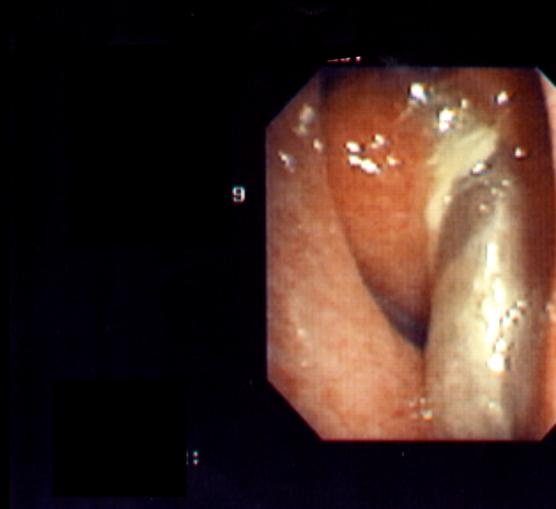
Asthma



Asthma



Asthma

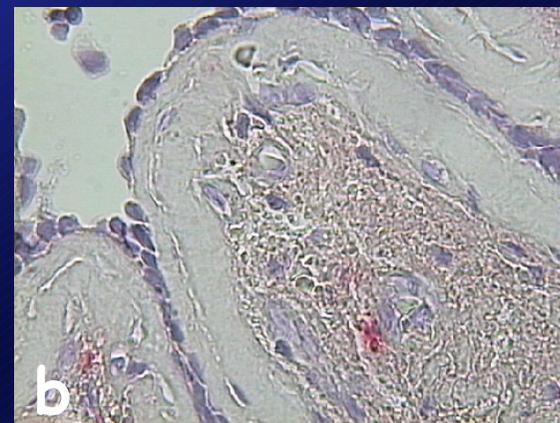
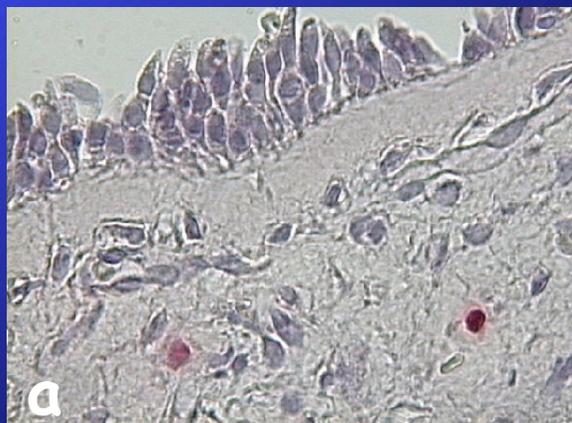


Vachier et al Thorax 2004

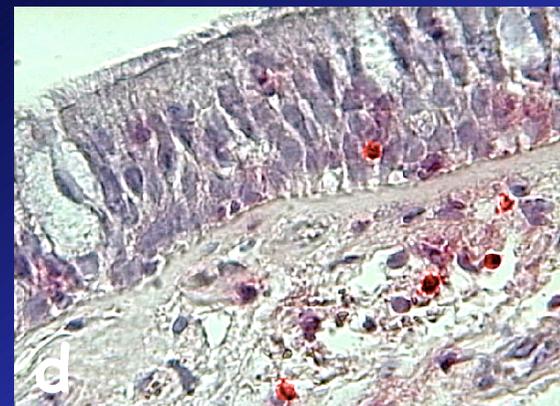
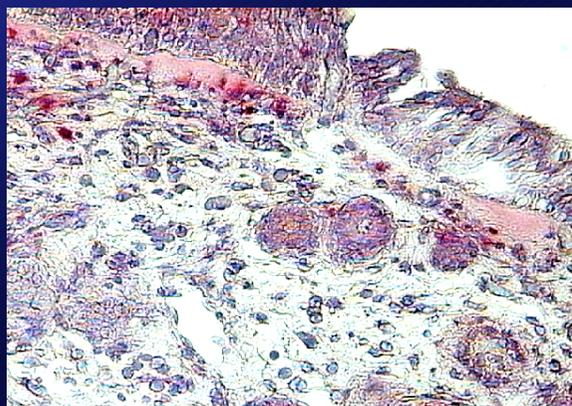
Nose

Bronchi

Asthma

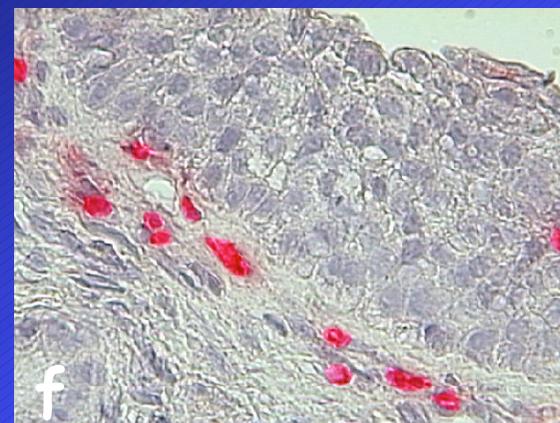
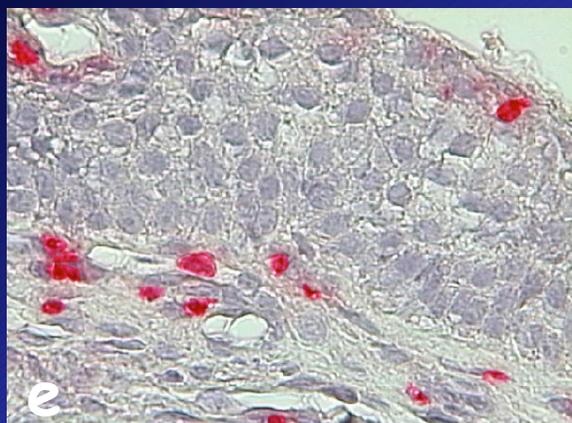


smoker

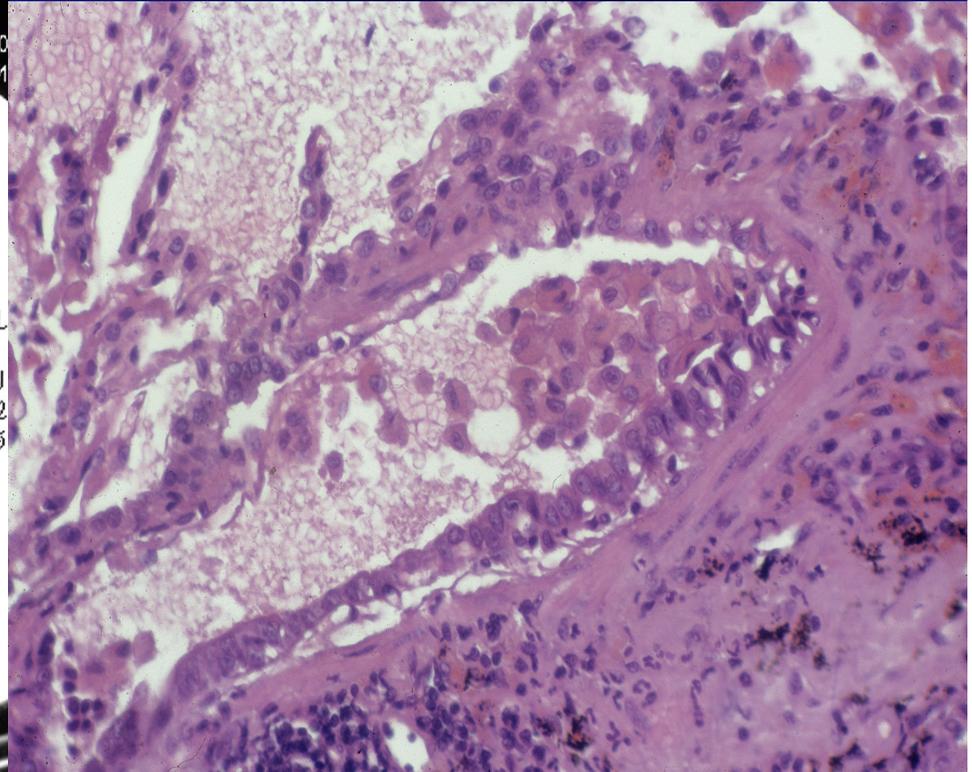


CD8+T1c

COPD



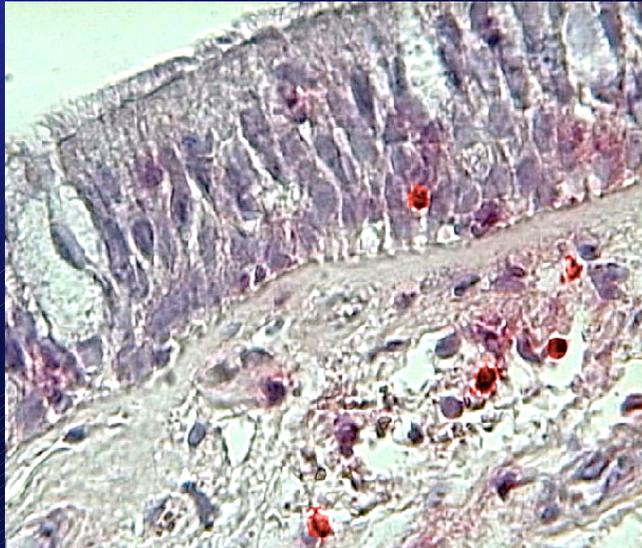
Site de l'inflammation ?



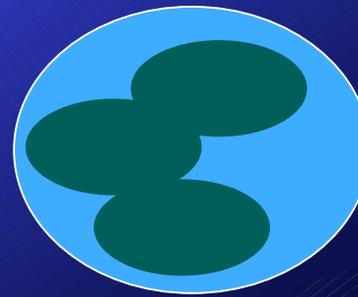
Polluants

Infections

Tabac



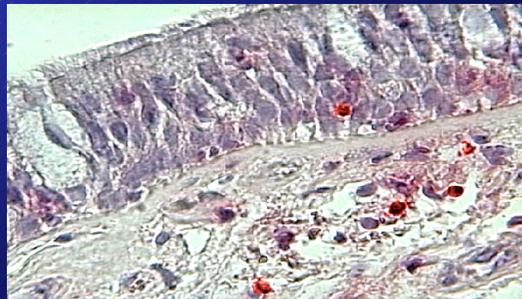
Cytokines
Facteurs de
Croissance
Espèces
oxygénées
réactives
Protéases
Leucotriènes



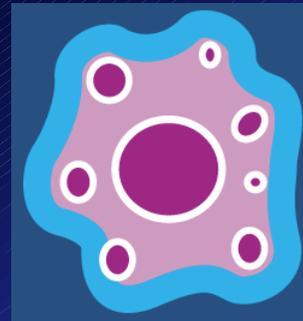
neutrophiles

Polluants

Infections



Tabac



macrophages



fibroblastes

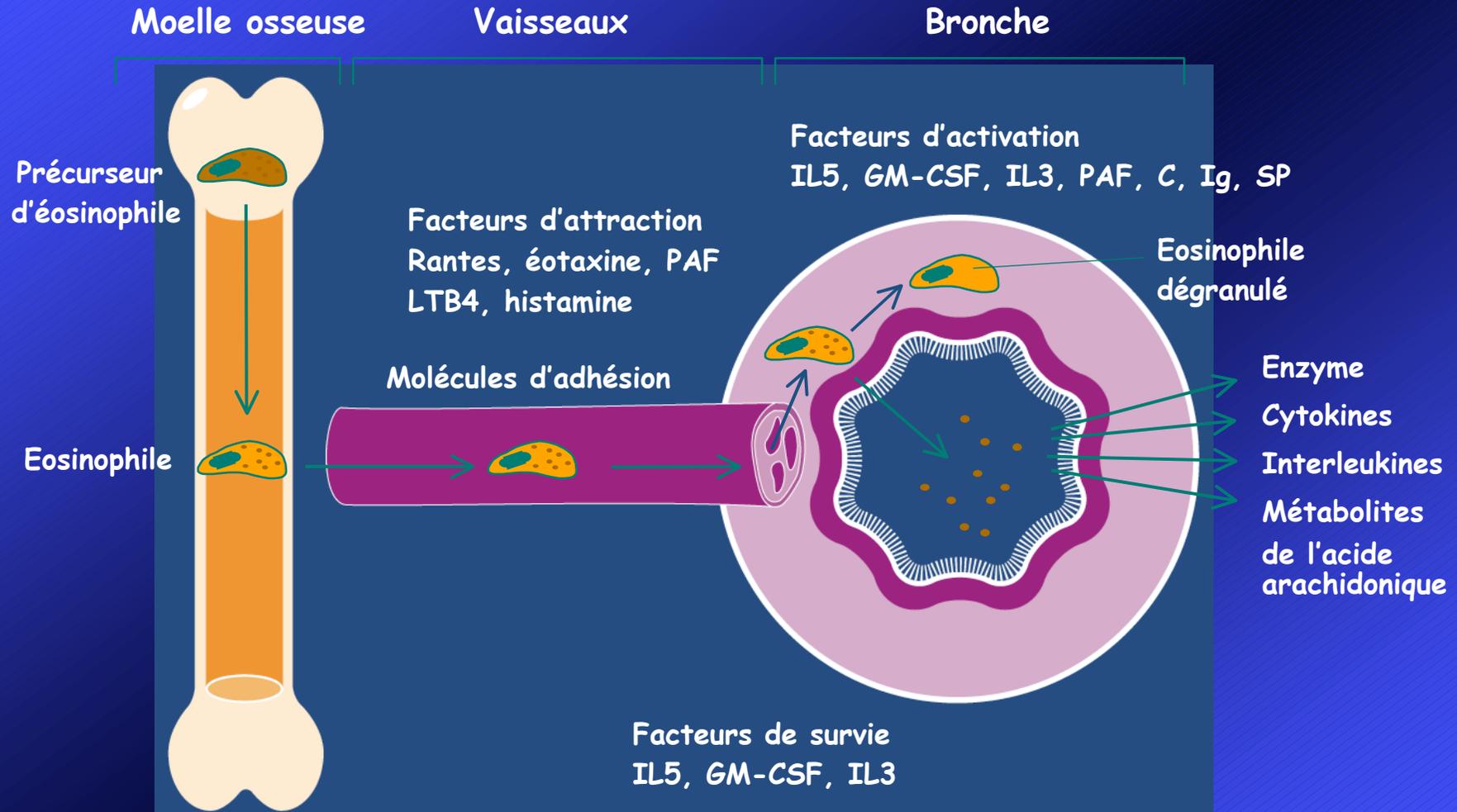
Cytokines
Facteurs de
Croissance

Espèces
oxygénées
réactives
Protéases
Leucotriènes

Cytokines et facteurs de croissance

- ❖ Polypeptides solubles transmettent des messages de cellules à cellules
- ❖ Libérées par des cellules activées
- ❖ Variété des cellules(circulantes, résidentes)
- ❖ Cibles et fonctions multiples
- ❖ Redondance de l'activité
- ❖ Inflammation: IL-6, TNF, TGF,
- ❖ Activent protéines de l'inflammation :CRP
- ❖ Provoquent signes généraux: fièvre...

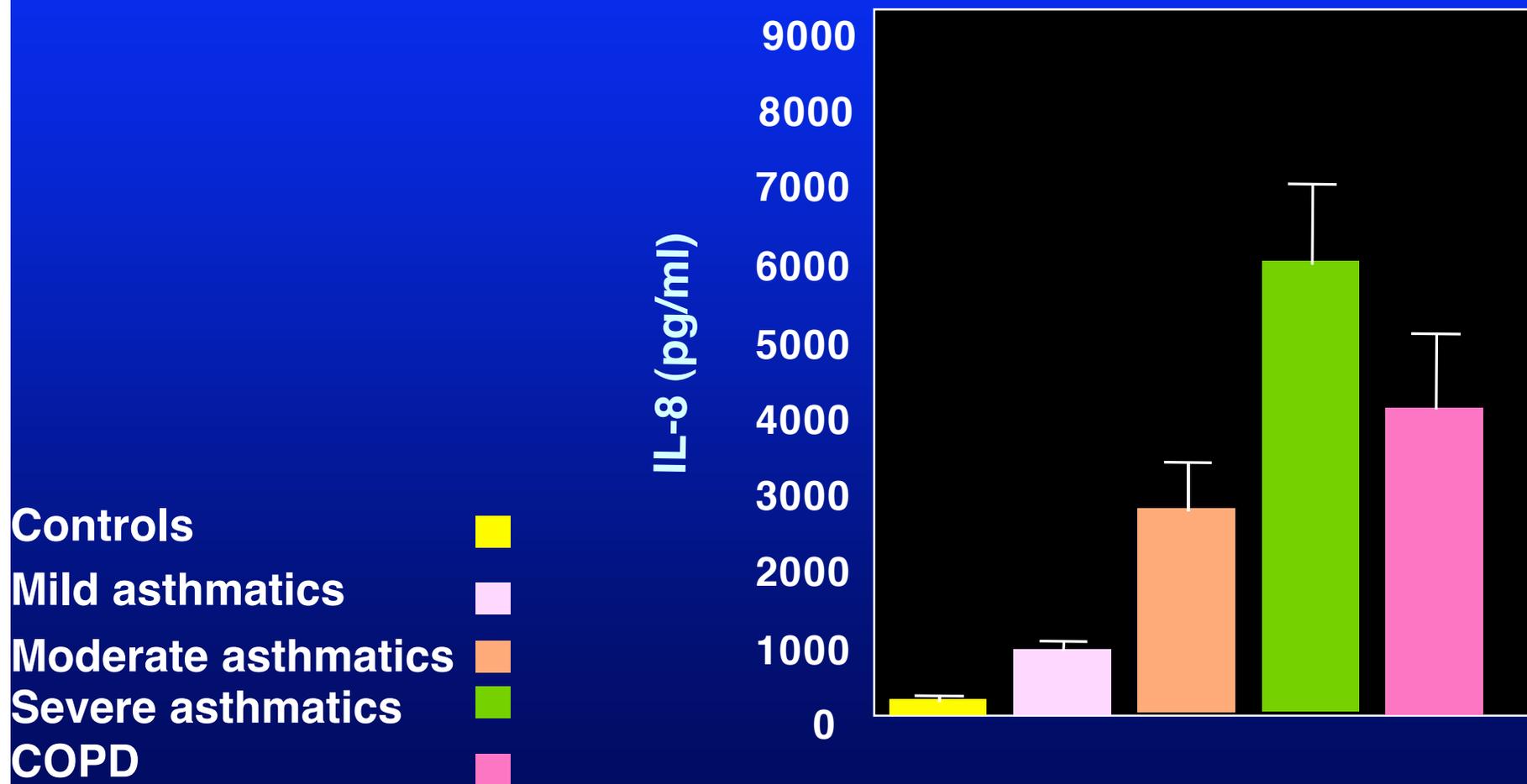
Devenir de l'éosinophile



Facteurs de croissance éosinopoïétique
IL5, GM-CSF, IL3

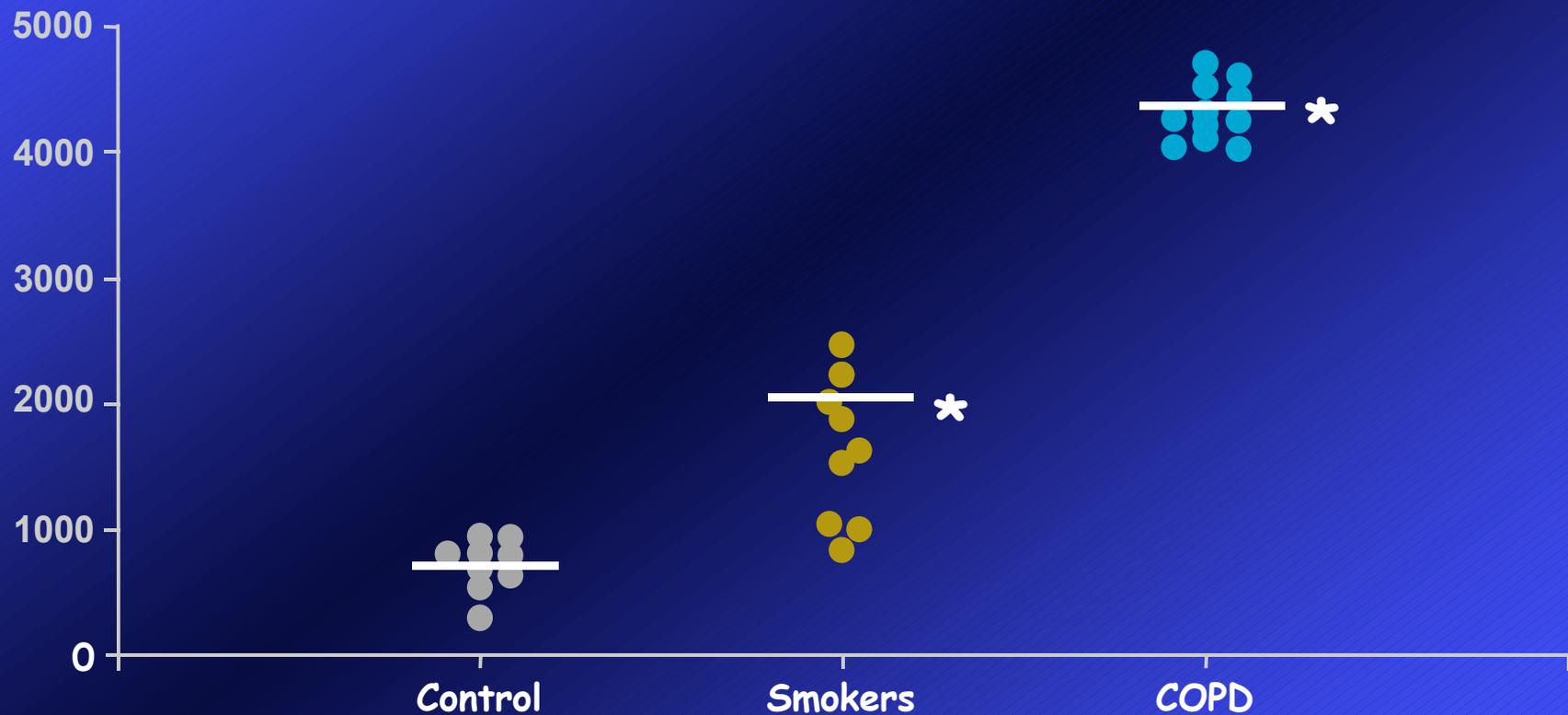
IL-8 in induced sputum

Vachier I et al. 2005



IL-8 release by bronchial epithelial cells in COPD

IL-8 release
(pg/ml)



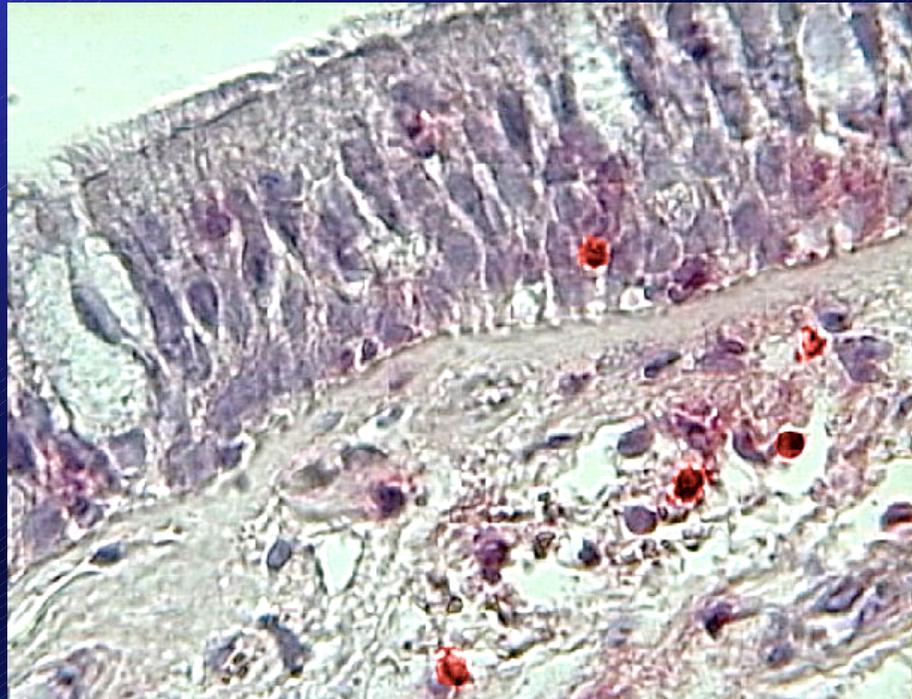
* $p < 0.0001$

Vignola et al. Thorax 2003

Polluants

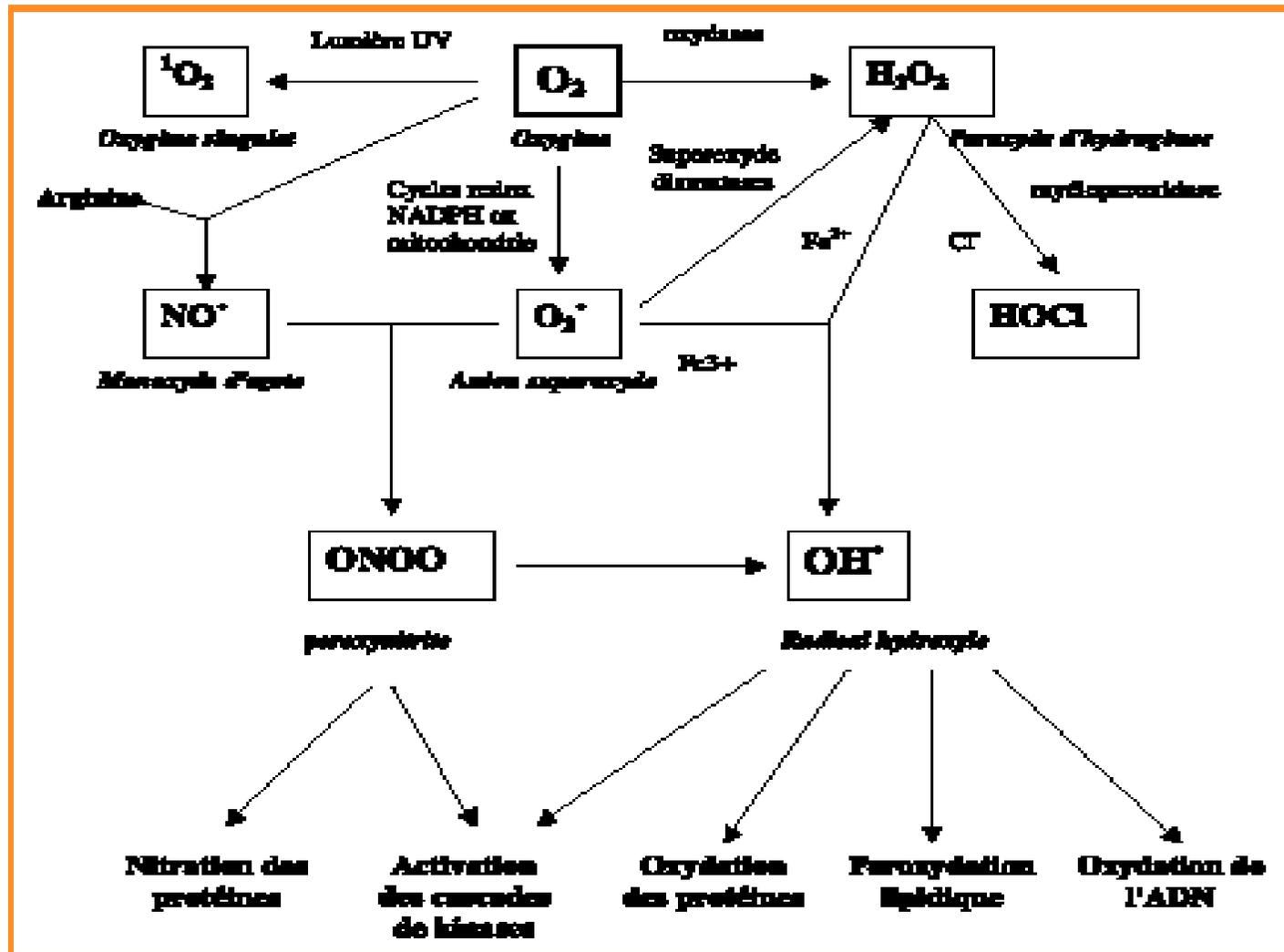
Infections

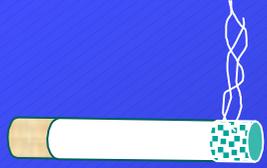
Tabac



Cytokines
Facteurs de
Croissance
**Espèces
oxygénées
réactives**
Protéases
Leucotriènes

Stress oxydant





**Neutrophils
Macrophages
Epithelium**



Free radicals

Oxidant Stress

NF- κ B, AP-1

**Attraction and
activation**

**Activation MMPs
Inactivation anti-proteases
Lipids-Peroxydation**

Cytokines

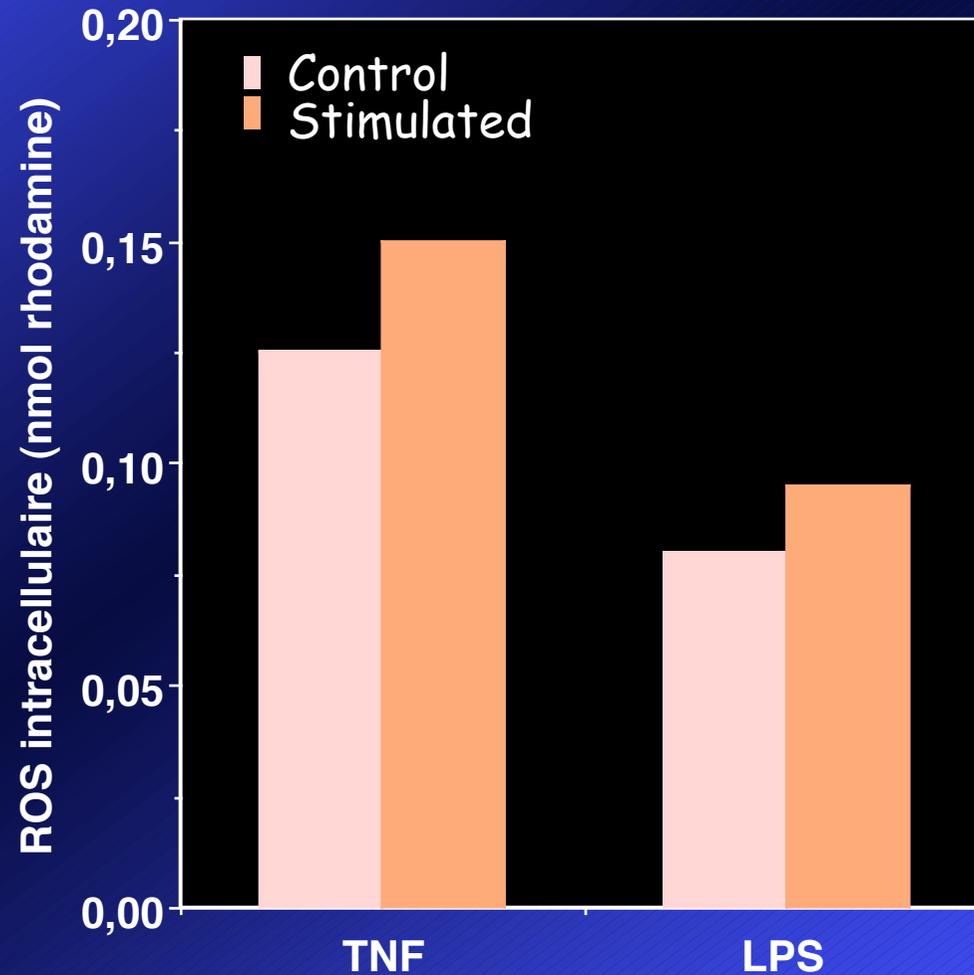
**Inflammation
Tissular damage**

Définitions

L'**inflammation** est caractérisée par la présence et l'activation de cellules inflammatoires de leurs médiateurs et des conséquences de la libération de ceux-ci qui incluent des lésions tissulaires , des processus de réparations aboutis ou non, conduisant à des remaniements des structures (**Remodelage**); ces phénomènes peuvent être concomitants ou successifs

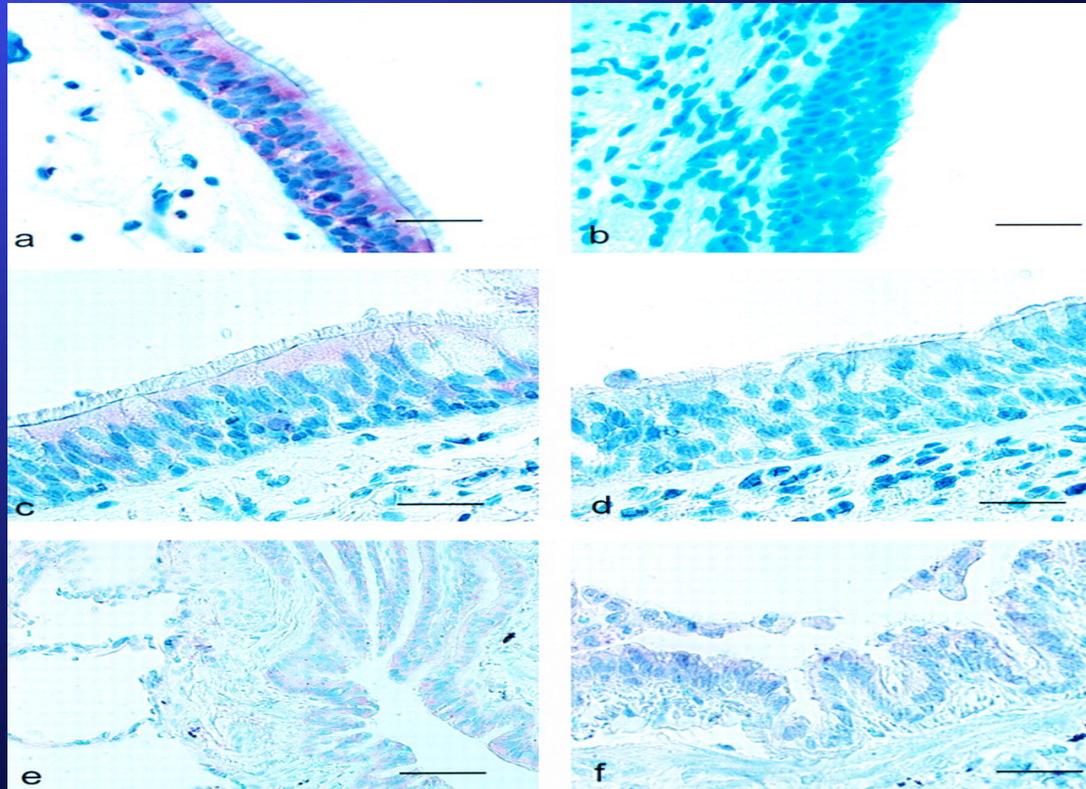
Oxidants release by BEC

Rochelle et al. Free Radic Biol Med 1998



Glutamyl-cysteine synthetase and COPD

Harju et al AJRCCM 2002



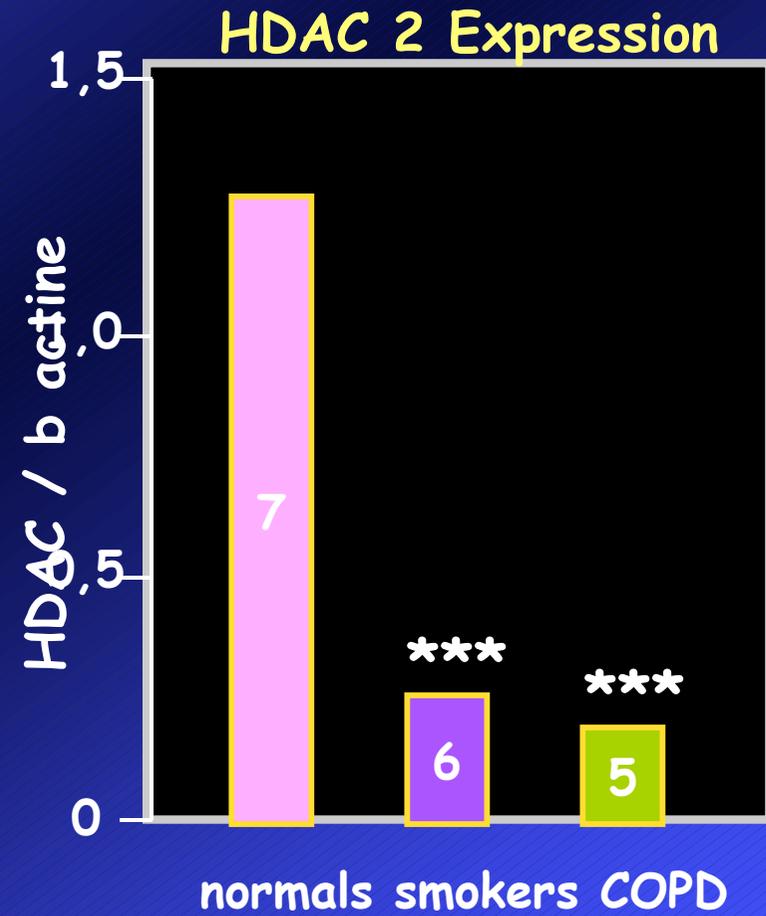
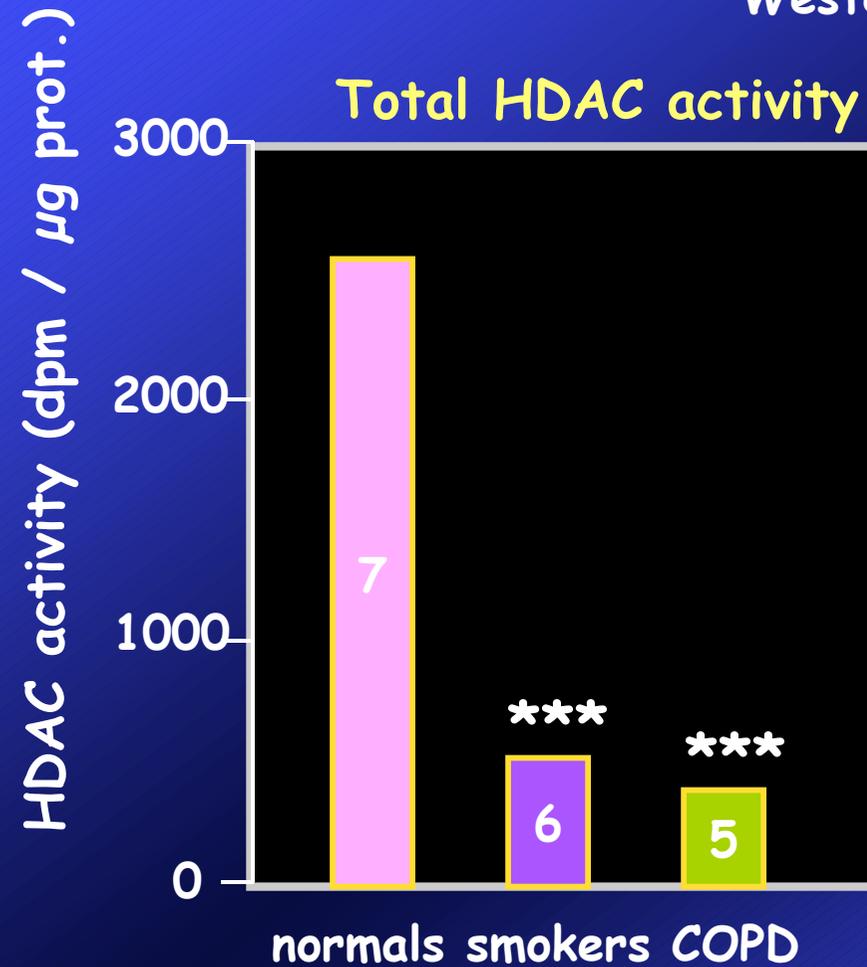
- ❖ Facilitate glutathione use
- ❖ GSH anti-oxidants within the airways
- ❖ Decreased expression in smokers with or without COPD

COPD and Histone Acetylation

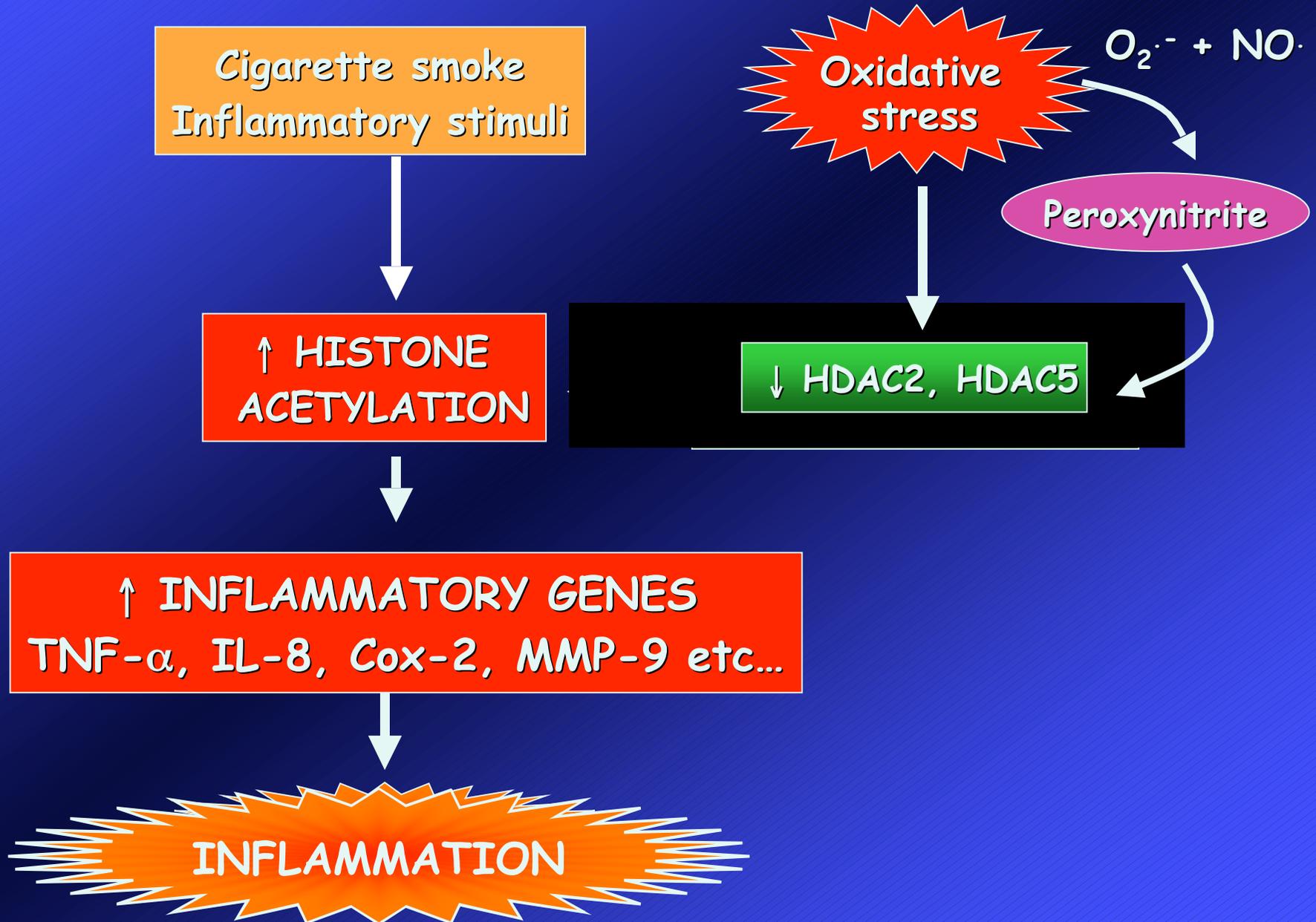
Ito et al Faseb J 2001

Peripheral Lung

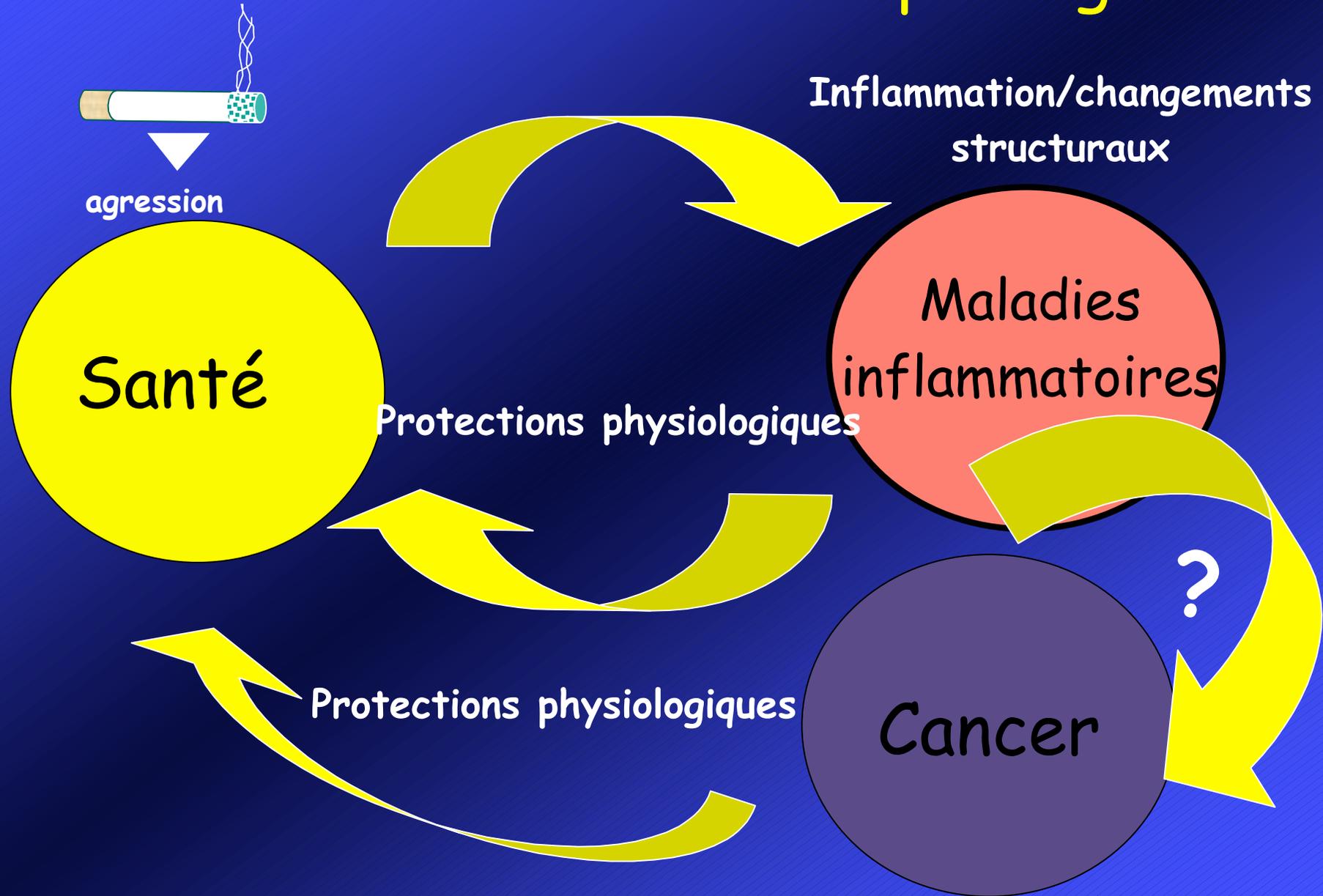
Western blot Analysis



AMPLIFICATION OF INFLAMMATION IN COPD



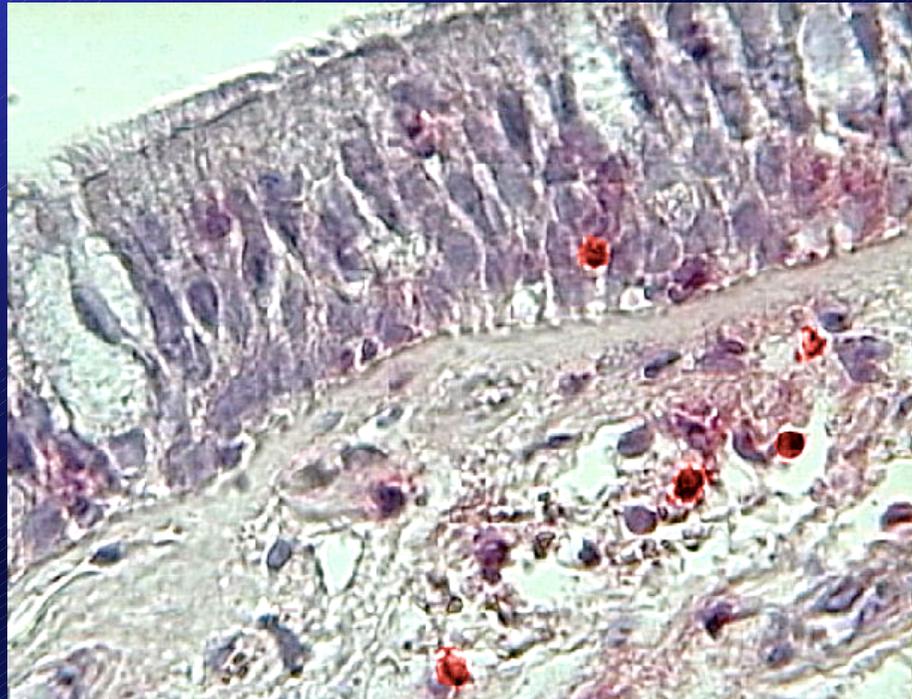
La santé un état auto-protégé !!!



Polluants

Infections

Tabac



Cytokines
Facteurs de
Croissance
Espèces
oxygénées
réactives
Protéases
Leucotriènes

Réseau Proteases-antiproteases

macrophages

fibroblastes

PMns

EOS

monocytes

Mastocytes

élastase

cathepsines B, D, G, L

protéinase - 3

Plasminogen activateurs

granzymes 1 - 6

MMPs

collagénases

gélatinases

stromélysines

α -1 antitrypsin

α -1 antichymotrypsine

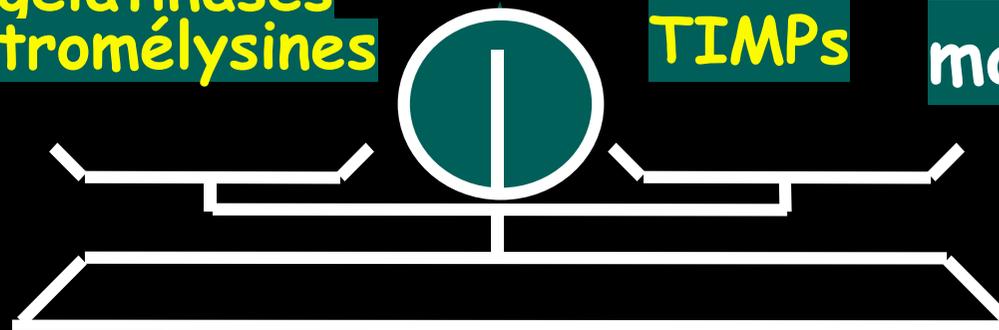
α -2 macroglobuline(univers)

SLPI

élafin

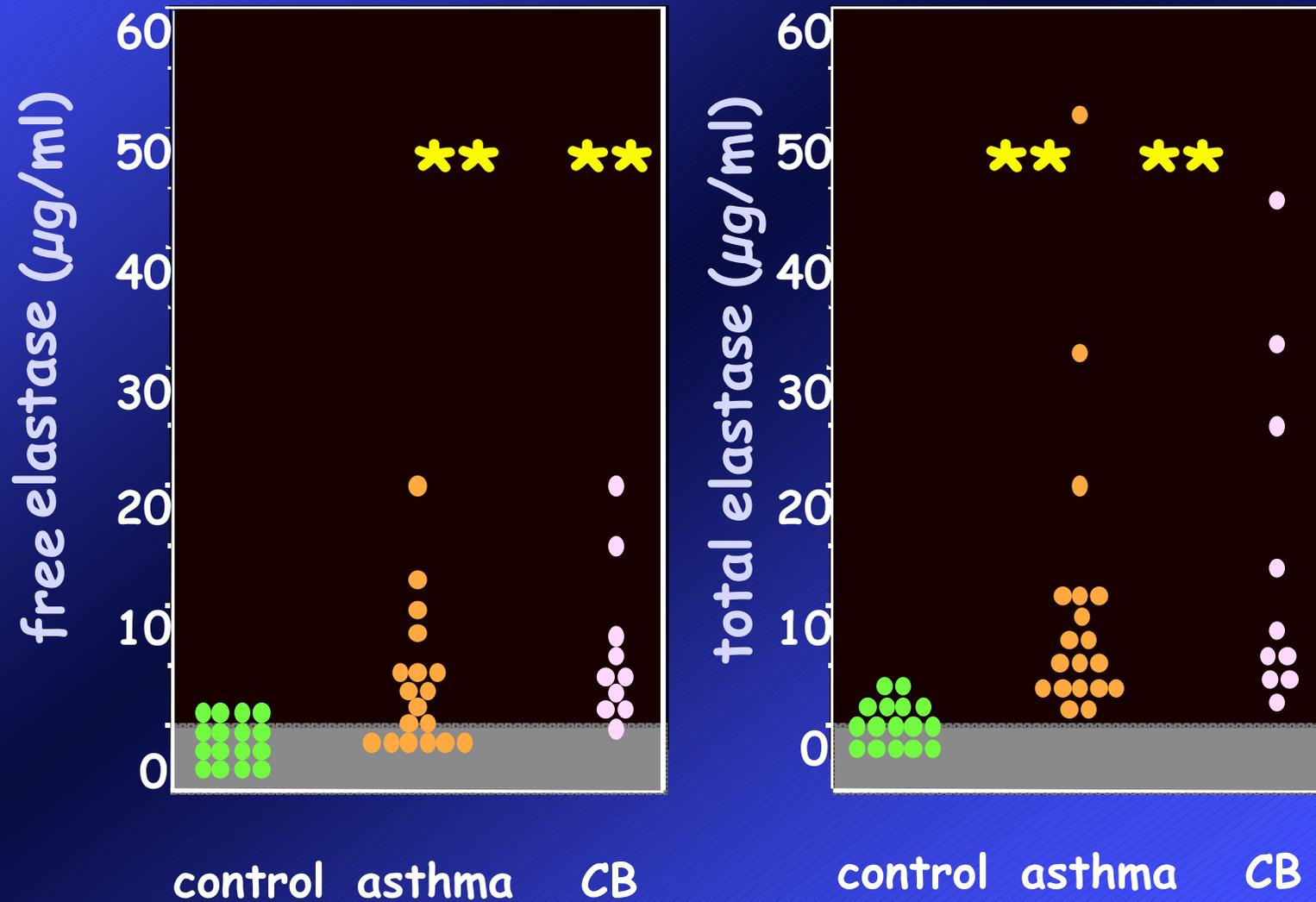
TIMPs

macrophages



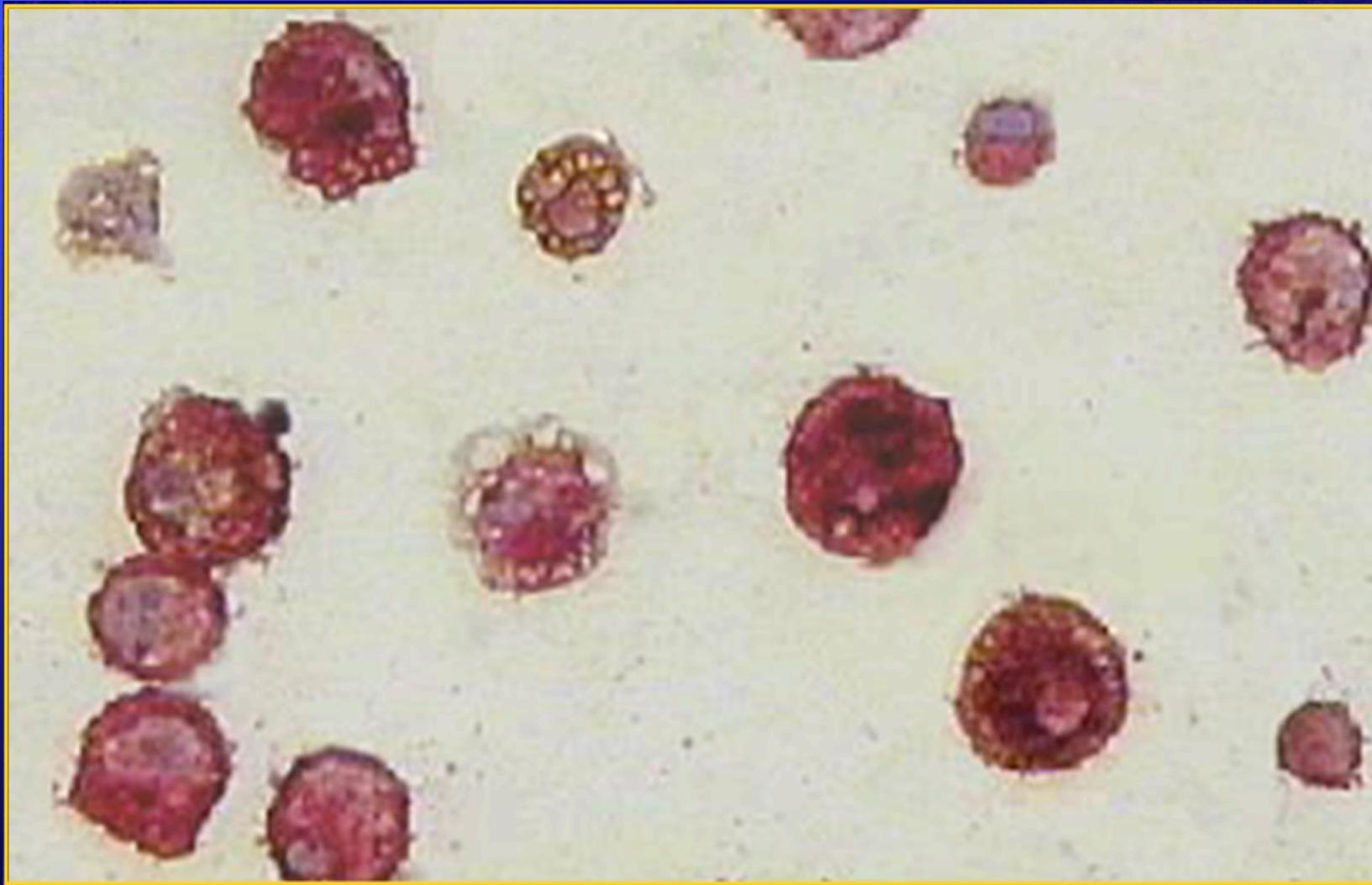
Elastase in sputum

Vignola et al, Am J Respir Crit Care Med 1998



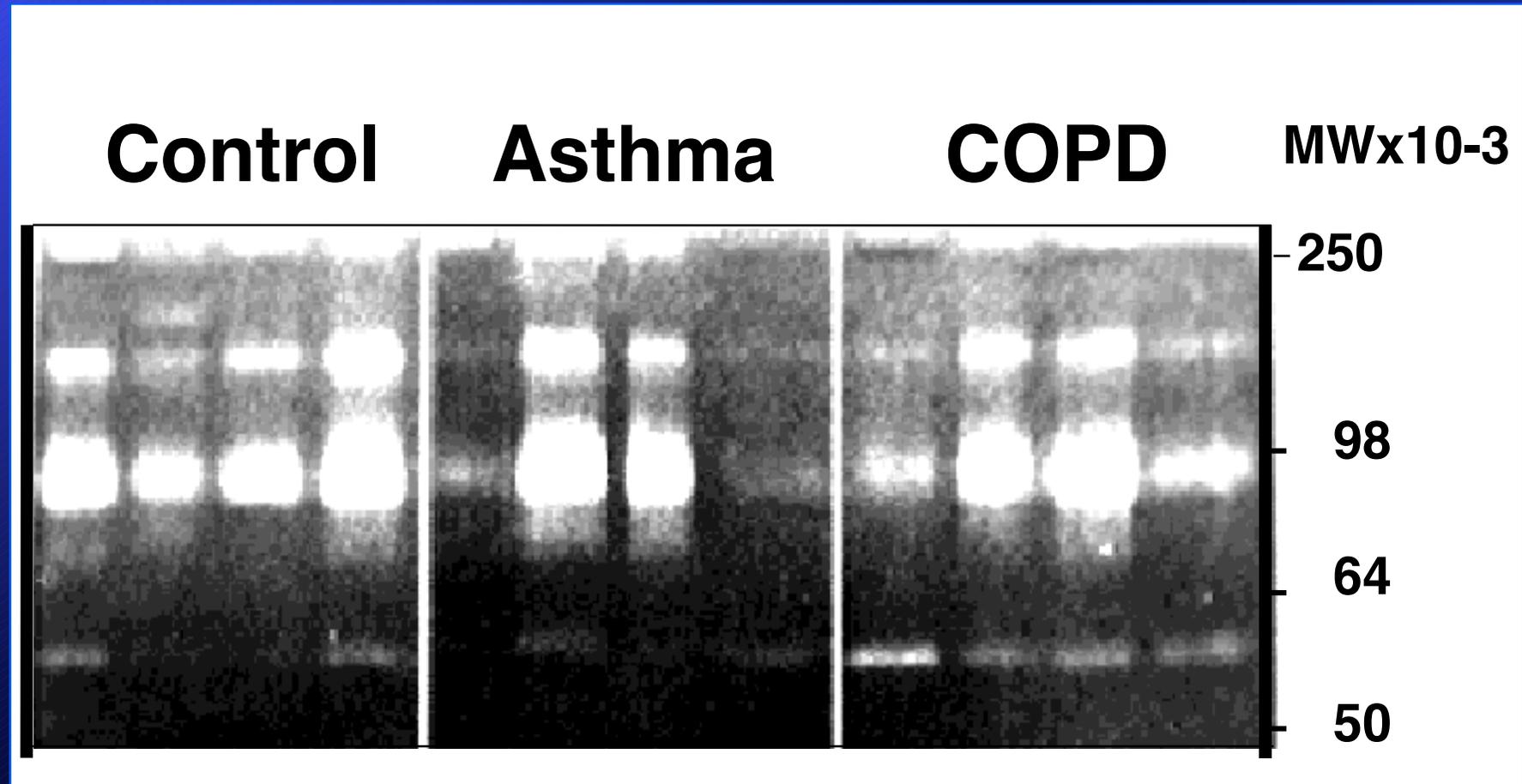
COPD airway macrophages

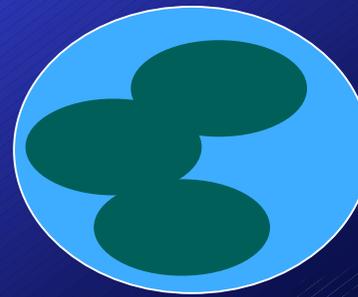
Expression of MMP-9



Zymographs of MMPs in BAL fluids

Mautino et al, Am J Respir Cell Mol Biol 1997

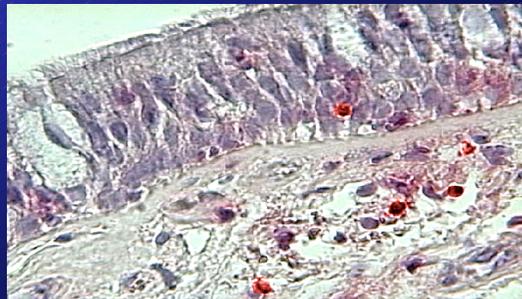




neutrophiles

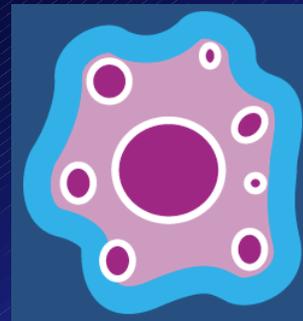
Polluants

Infections

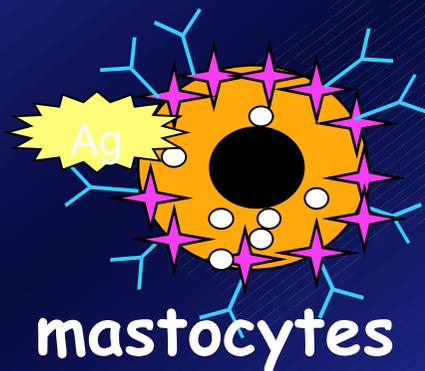


Tabac

Cytokines
Facteurs de
Croissance
Espèces
oxygénées
réactives
Protéases
Leucotriènes



macrophages

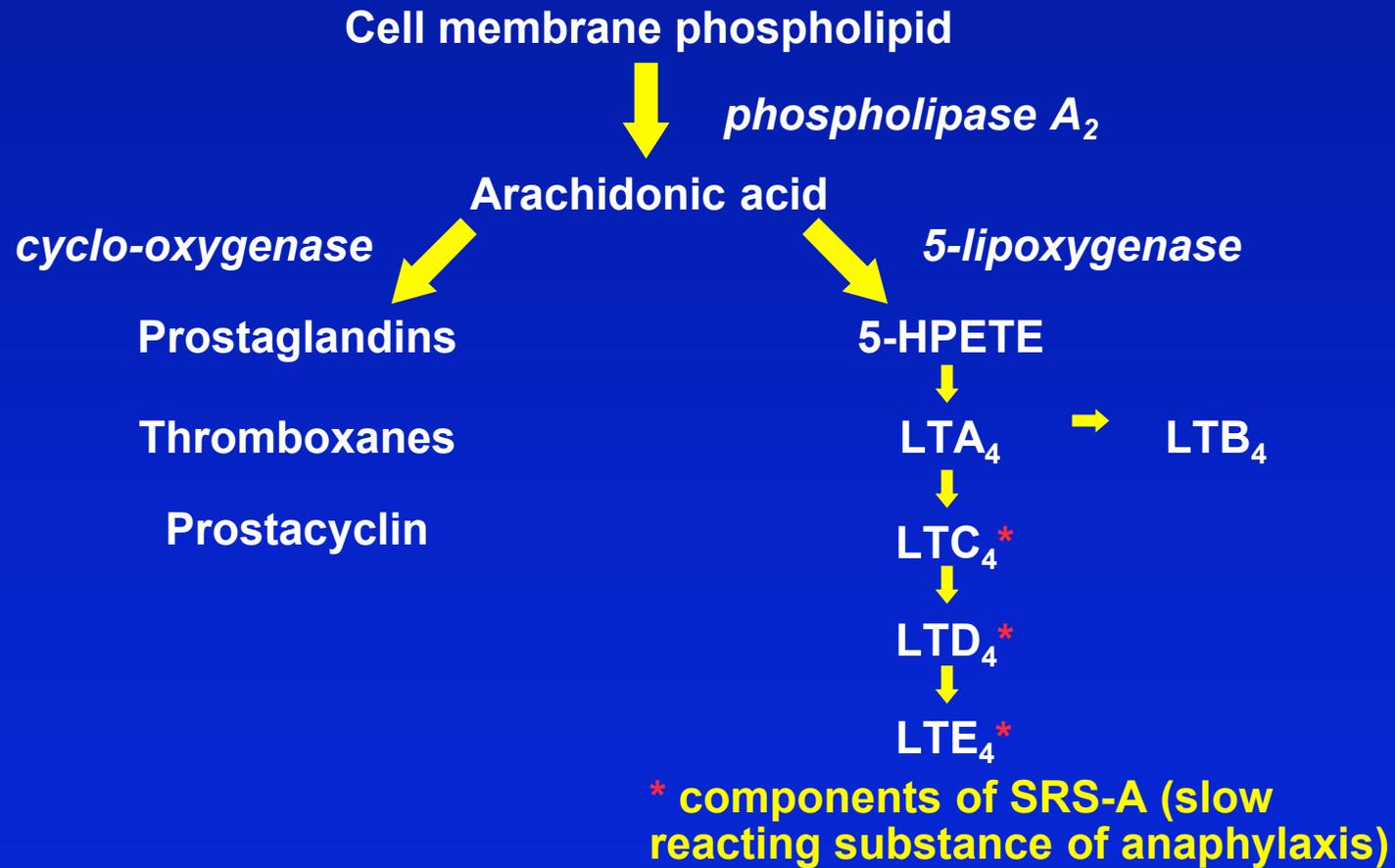


mastocytes

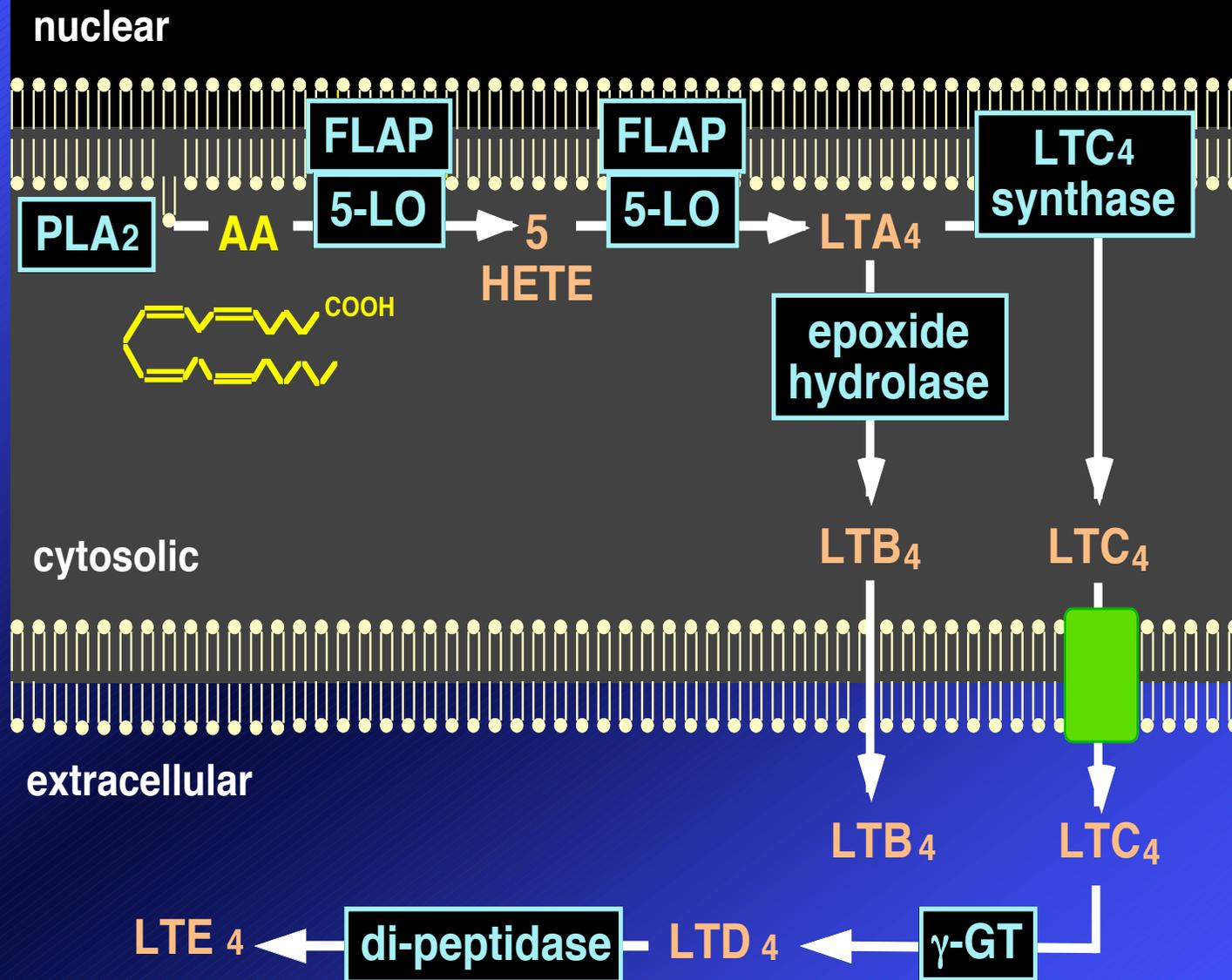


fibroblastes

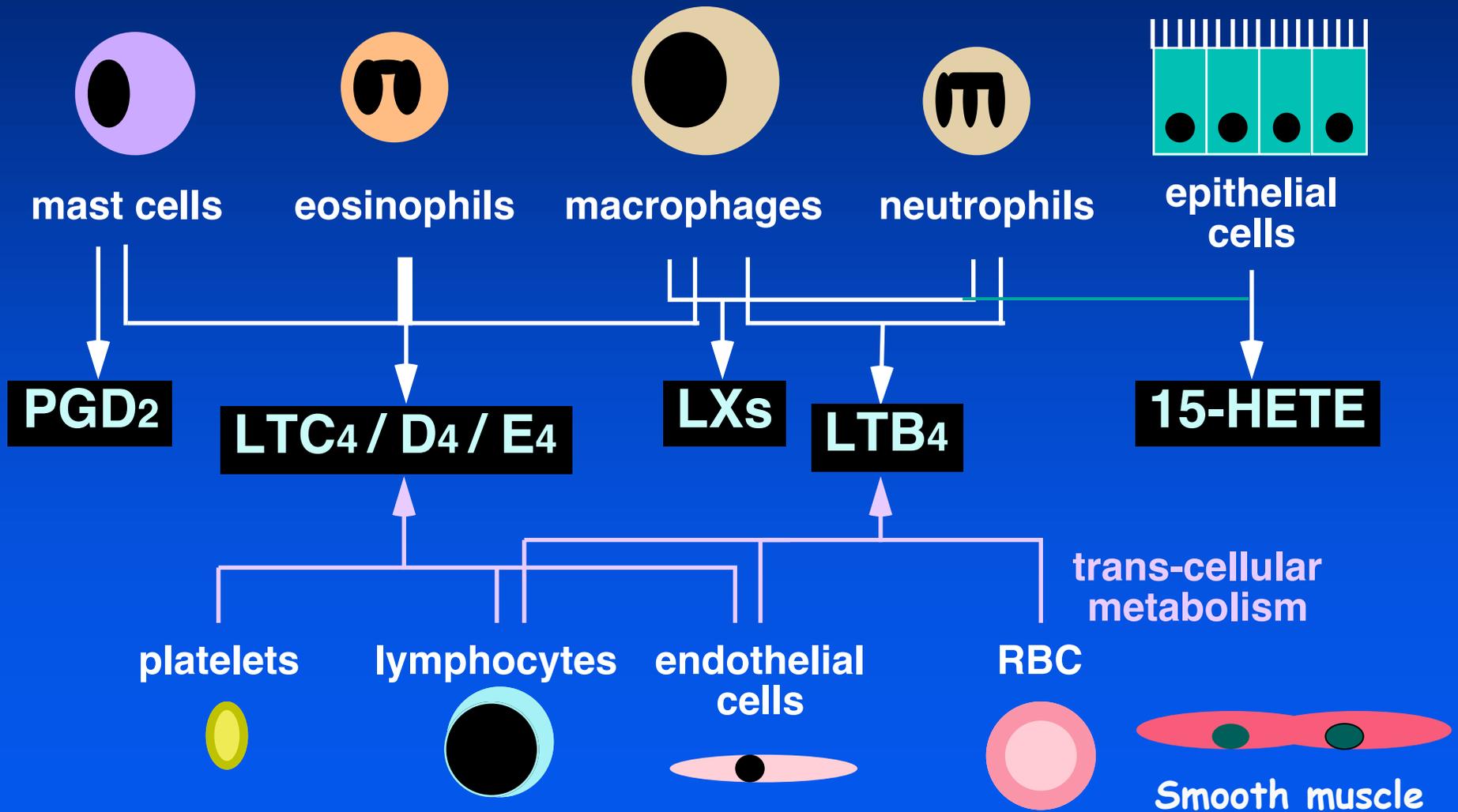
Synthesis of leukotrienes



Production of leukotrienes

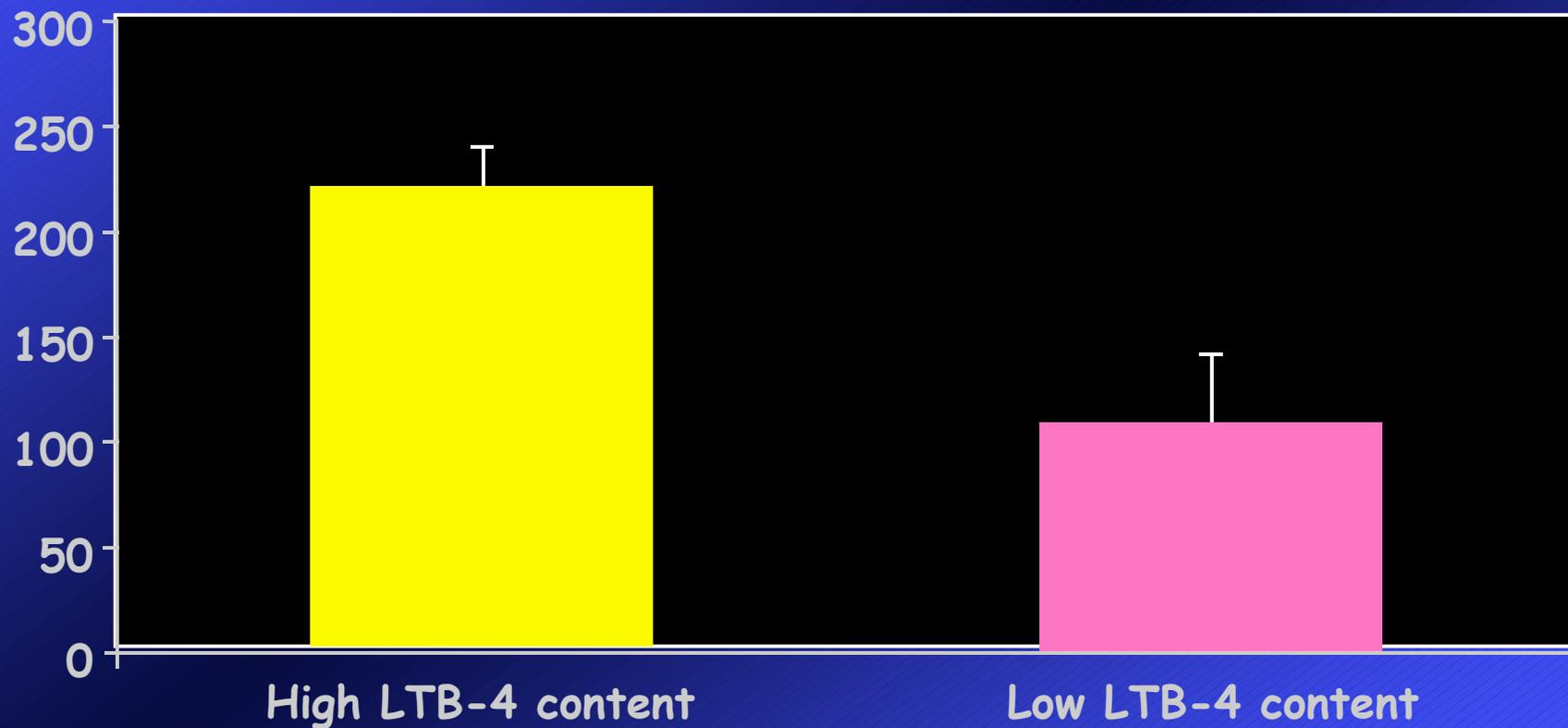


Sources cellulaires



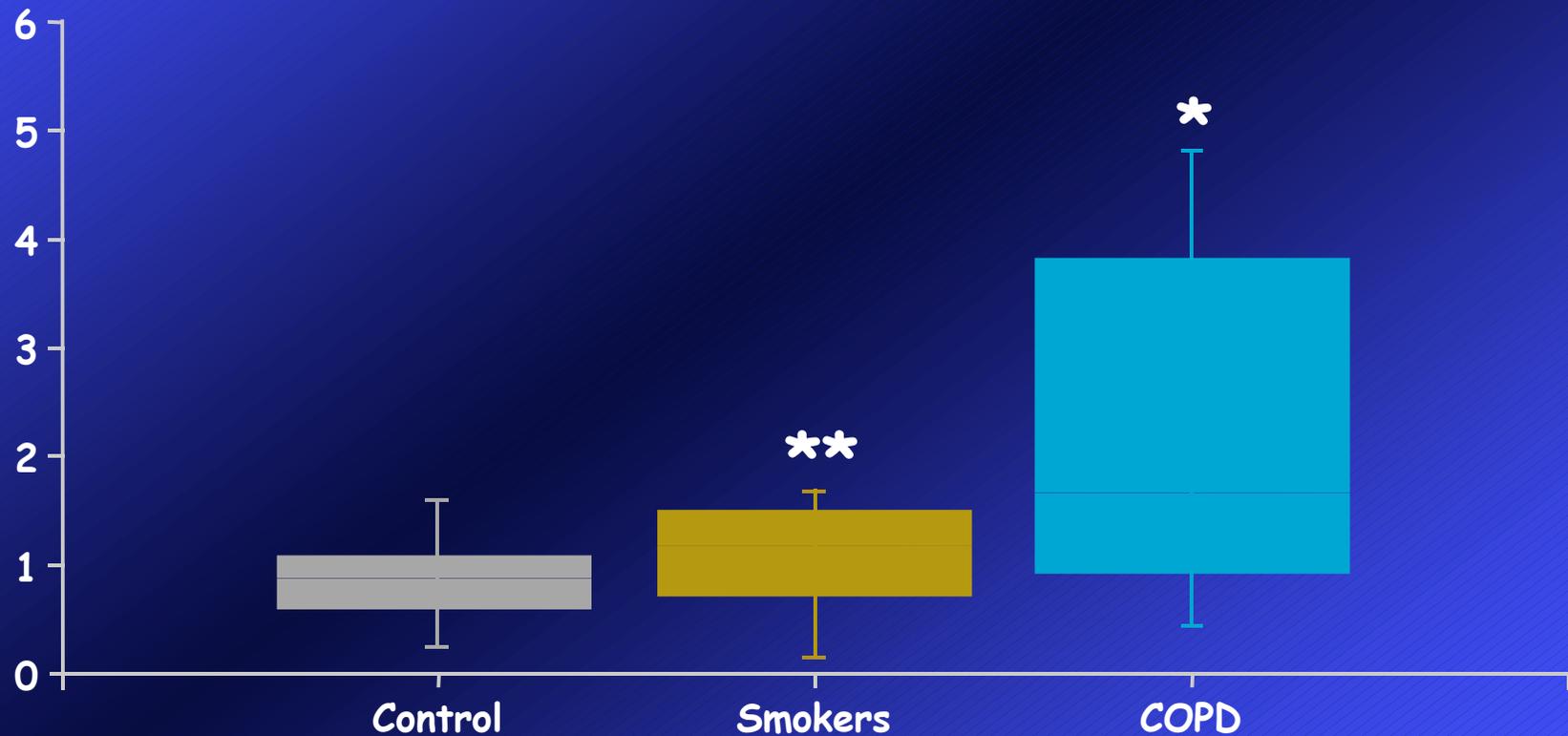
COPD sputum-induced neutrophil chemotaxis

Profita et al. Am J Physiol 2000



LTB-4 levels in induced sputum of smokers and COPD subjects

LTB-4 (ng/ml)



* p = 0.001

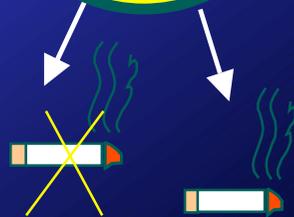
** p = 0.009

Profita et al. Am J Physiol 2000

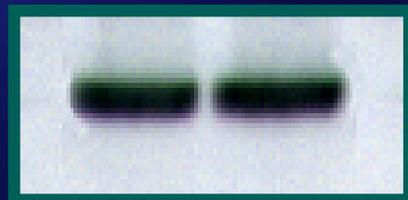
CSE induces COX-2 protein expression

M Profita et al 2004

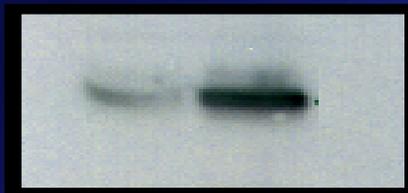
Macrophages



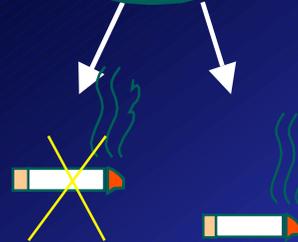
COX-1 →



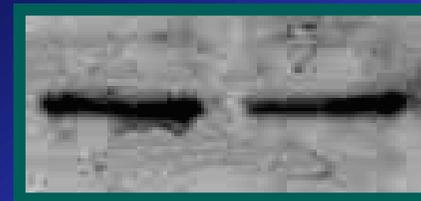
COX-2 →



Neutrophils



← 70 KDa



← 72 KDa

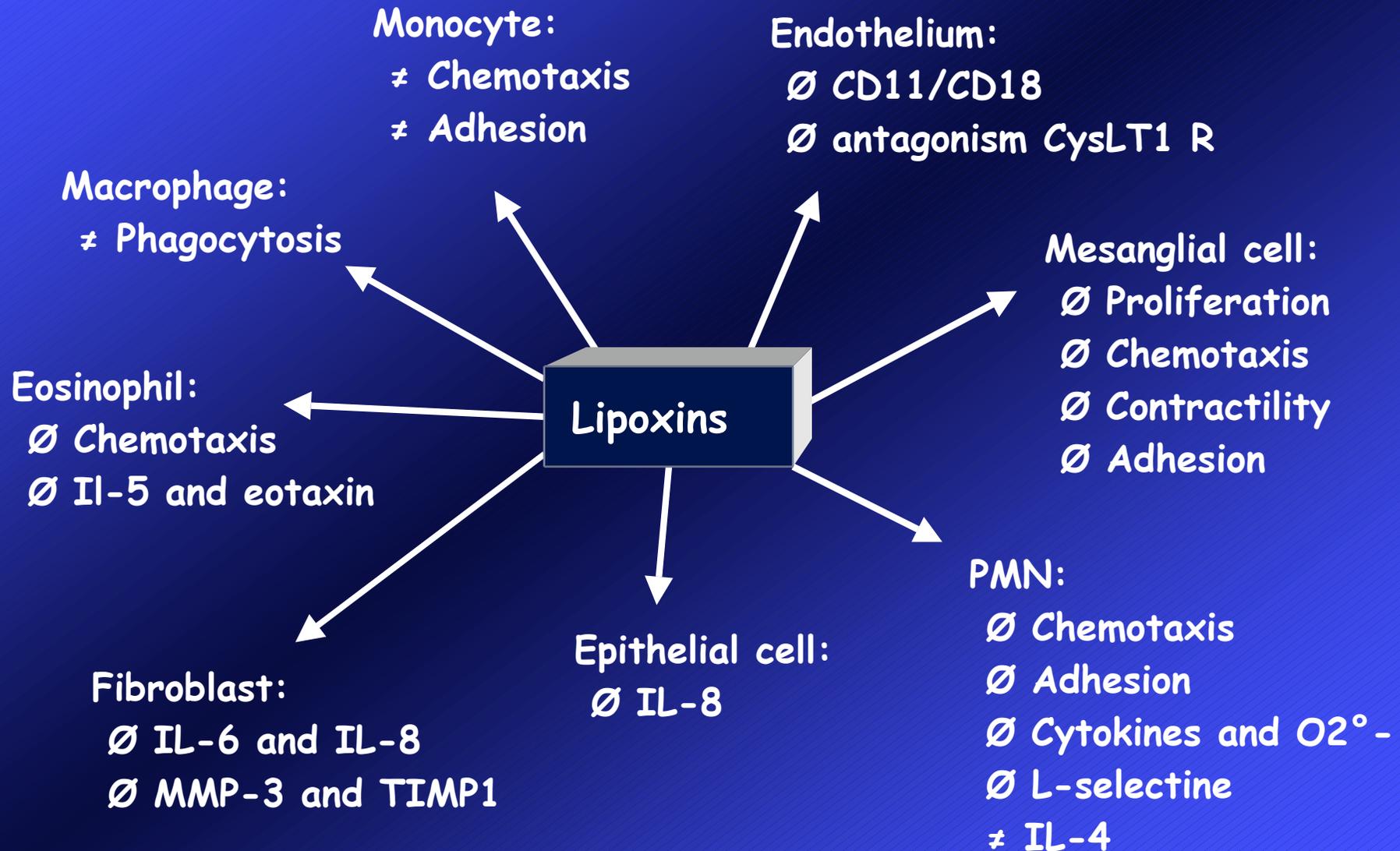


Métabolisme de l'acide arachidonique



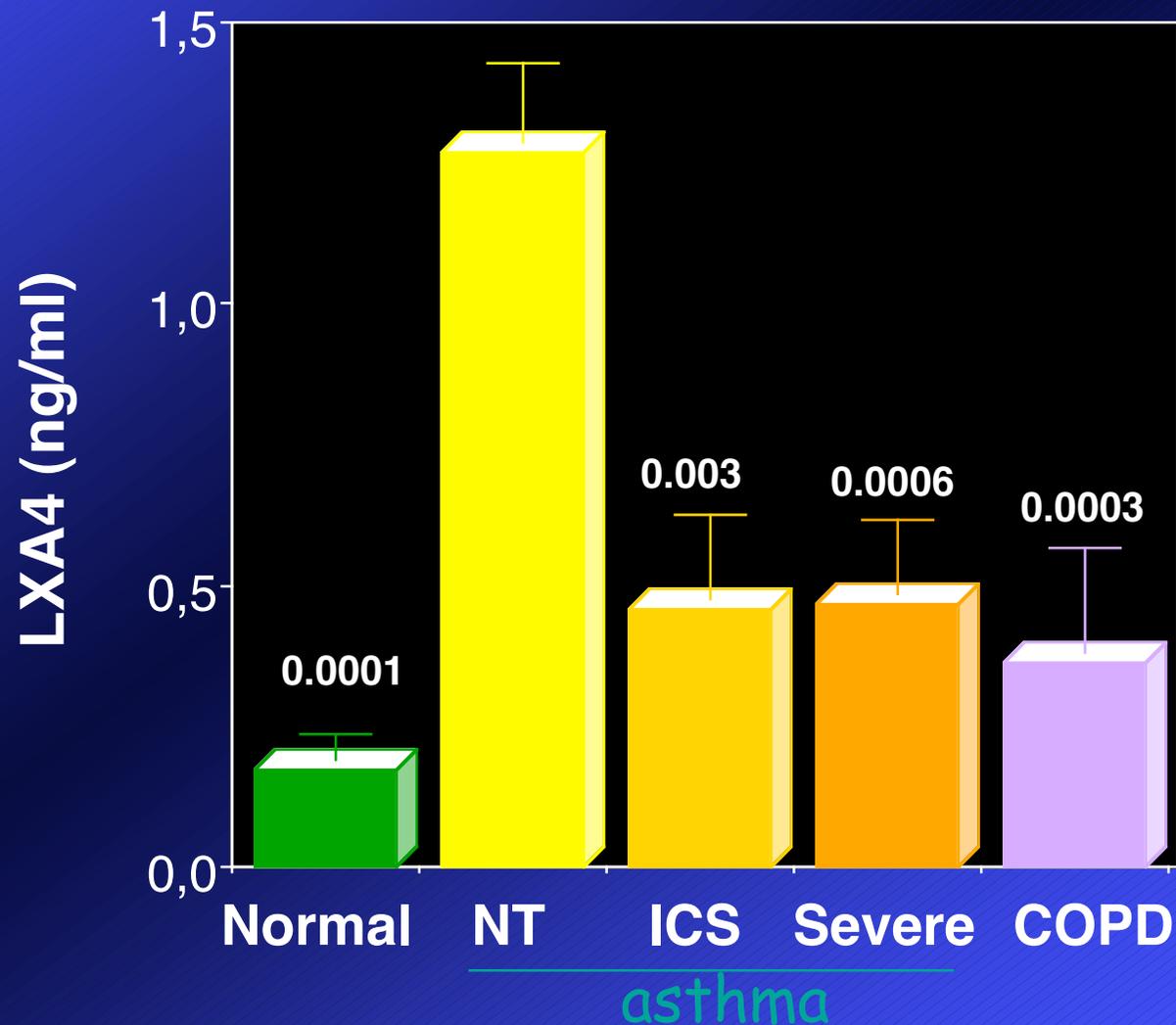
LIPOXYGENASE INTERACTIONS

Role of Lipoxins



LXA4 detected in induced sputum

Vachier I et al. 2005



Lc-CD8+
Macrophages
neutrophiles

Inflammation
des voies
aériennes

Muscle lisse +++
Perte des
attaches
alvéolaires

Anomalies
Muco-ciliaires
*Hypersecrétion,
anomalies ciliaires*

Modifications
structurales

BPCO

Obstruction
Bronchique
irréversible

Composante
Systémique
CACHEXIE

Maladies inflammatoires curieuses

1- Cancer ?

2- Obésité ?

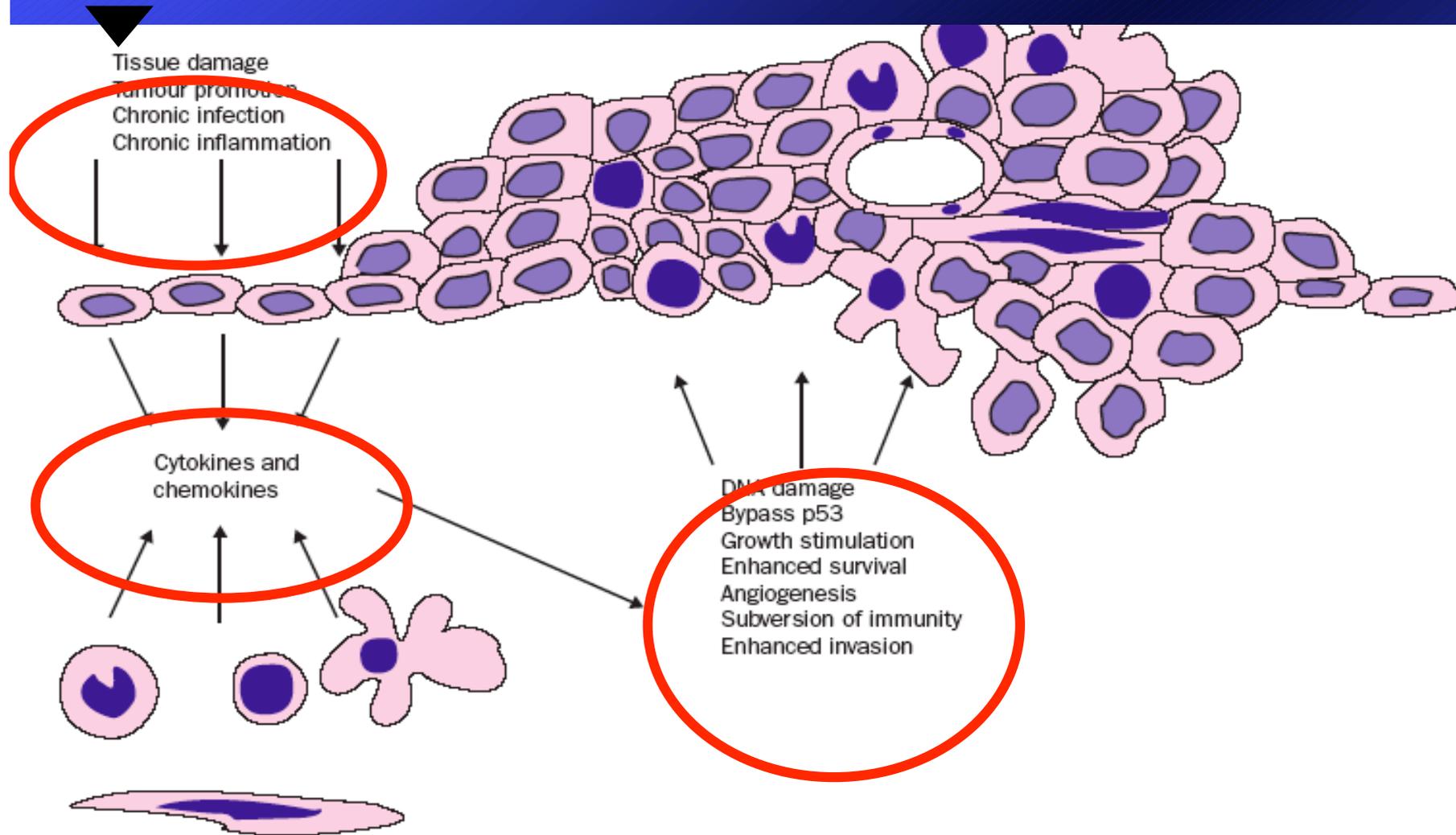
3- Athérome ?

Inflammation and cancer: back to Virchow?

Clinical and biological evidences

- Many inflammatory conditions predispose to cancer
- Functional polymorphisms of cytokine genes associated with cancer
- Distinct populations of inflammatory cells detected in many cancers
- Inflammatory cytokines detected in many cancers; associated with inflammatory infiltrate

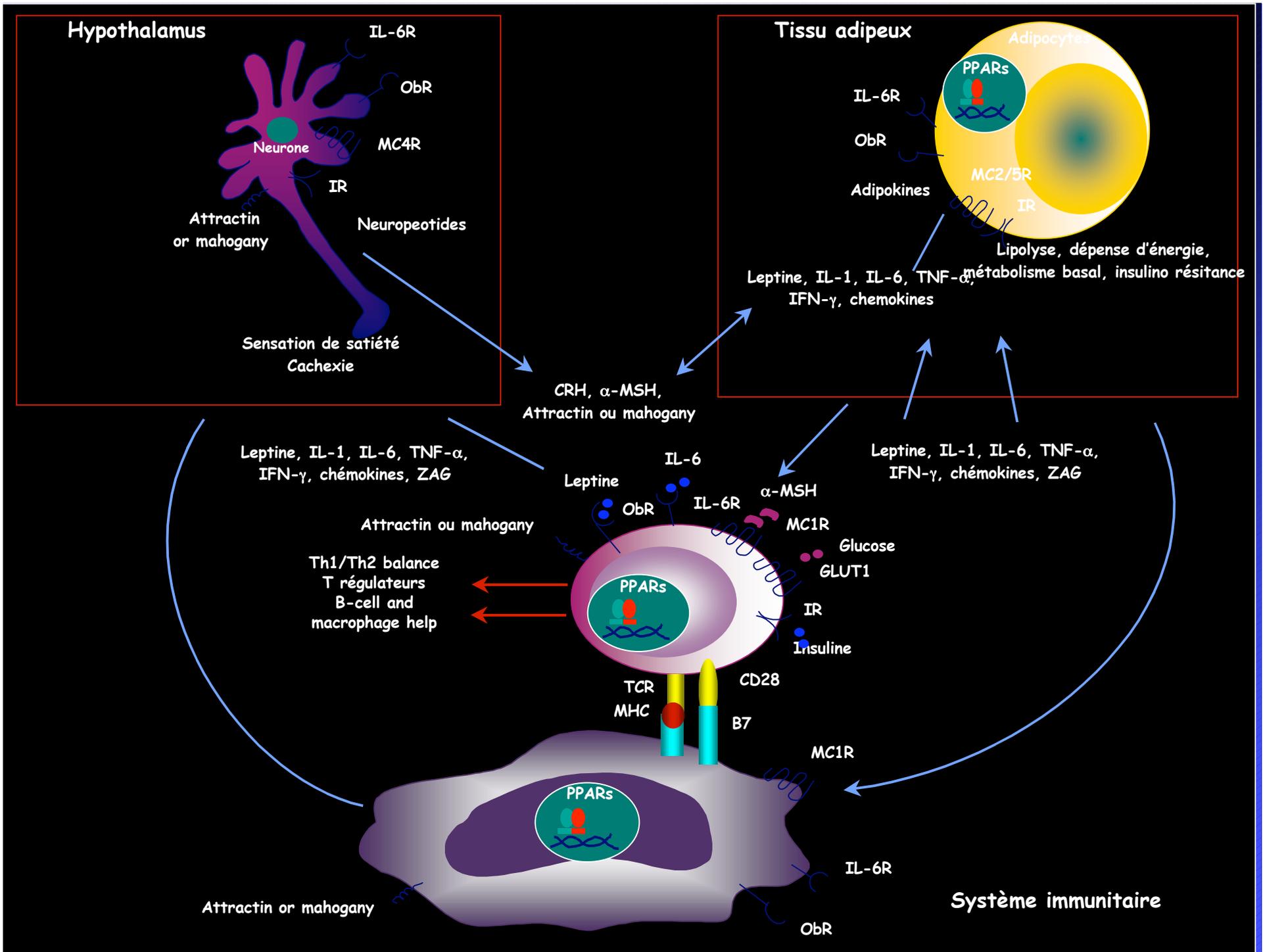
Chronic inflammation, tissue damage, chronic Infection that contribute to cancer development



Obésité: maladie inflammatoire ?

S Weisberg et al JCI 2003

- ❖ Analyse transcriptomique de souris obèses
- ❖ 30% des gènes activés liés aux macrophages
- ❖ Augmentation du nombre et de l'activation des macrophages infiltrés dans les tissus adipeux
- ❖ Corrélation avec quantité de tissu adipeux et IMC chez l'homme
- ❖ Corrélation avec l'expression du TNFalpha, IL-6 et INOs



Leptine clé de voute du système?

Des effets contradictoires

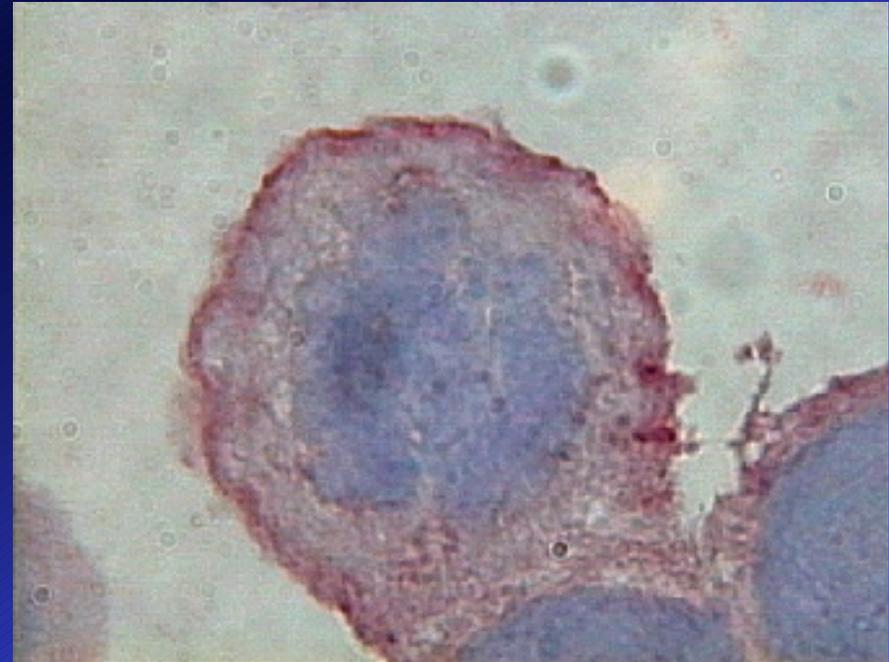
- ❖ Proinflammatoires et favorisant un phénotype TH2.
- ❖ Anti-inflammatoires et anti-apoptotiques sur les cellules de structure (Epithélium)
- ❖ Quantité de leptine accrue mais aussi relative résistance à son action chez l'obèse selon les tissus Quid des bronches ?
- ❖ Rôle de l'action au niveau du SNS ?
- ❖ Rôle au niveau du SNP ? (activation de la libération de catécholamines)

Leptin and leptin receptor are expressed by bronchial epithelial cells (16HBE)

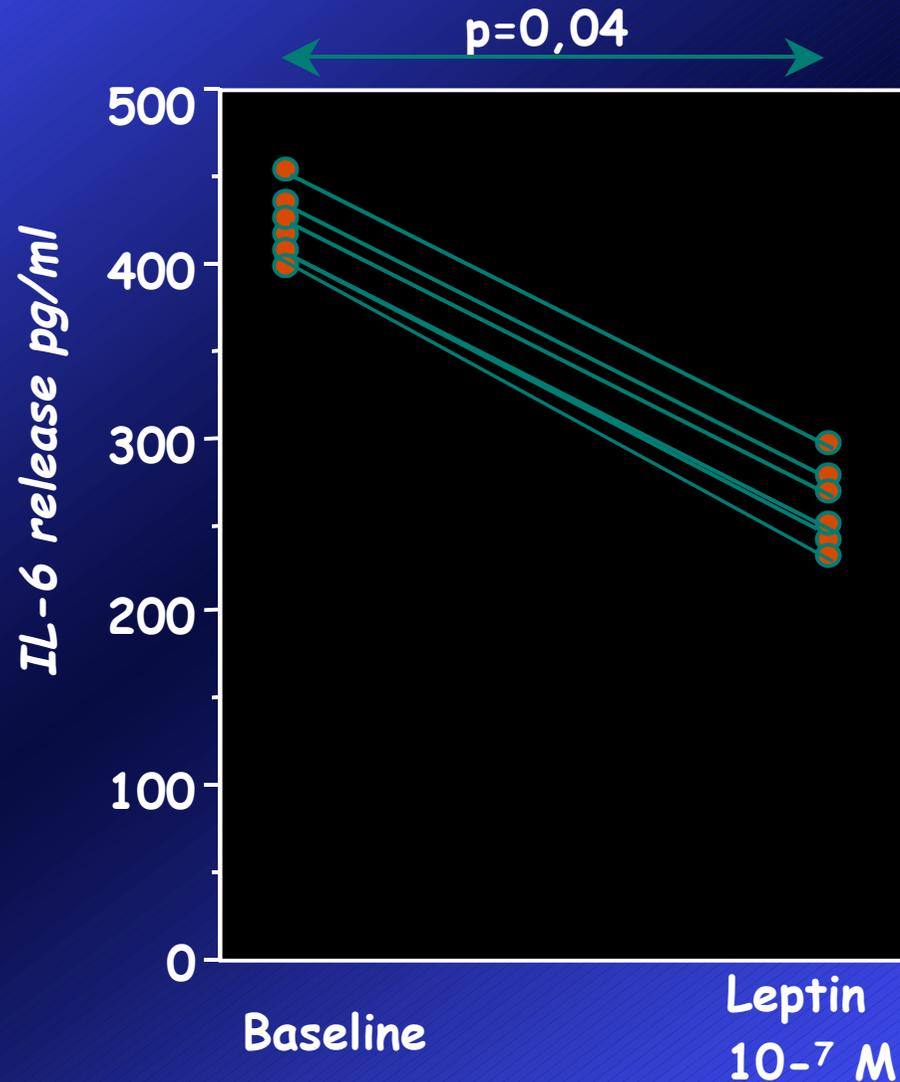
Leptin



Leptin receptor



Effect of Leptin on IL-6 release from bronchial epithelial cell line (16 HBE)



Asthme et Obésité

Modèles animaux

- ❖ Inj Leptine souris
- ❖ HRB à l'ozone
- ❖ Neutrophilie LBA
- ❖ Johnston et al 2002
- ❖ Inj Leptine pompe
- ❖ Aug inflammation
- ❖ et réponse à l'OVA
- ❖ S Shore JACI 2005

Souris Ob/Ob



Souris sauvage

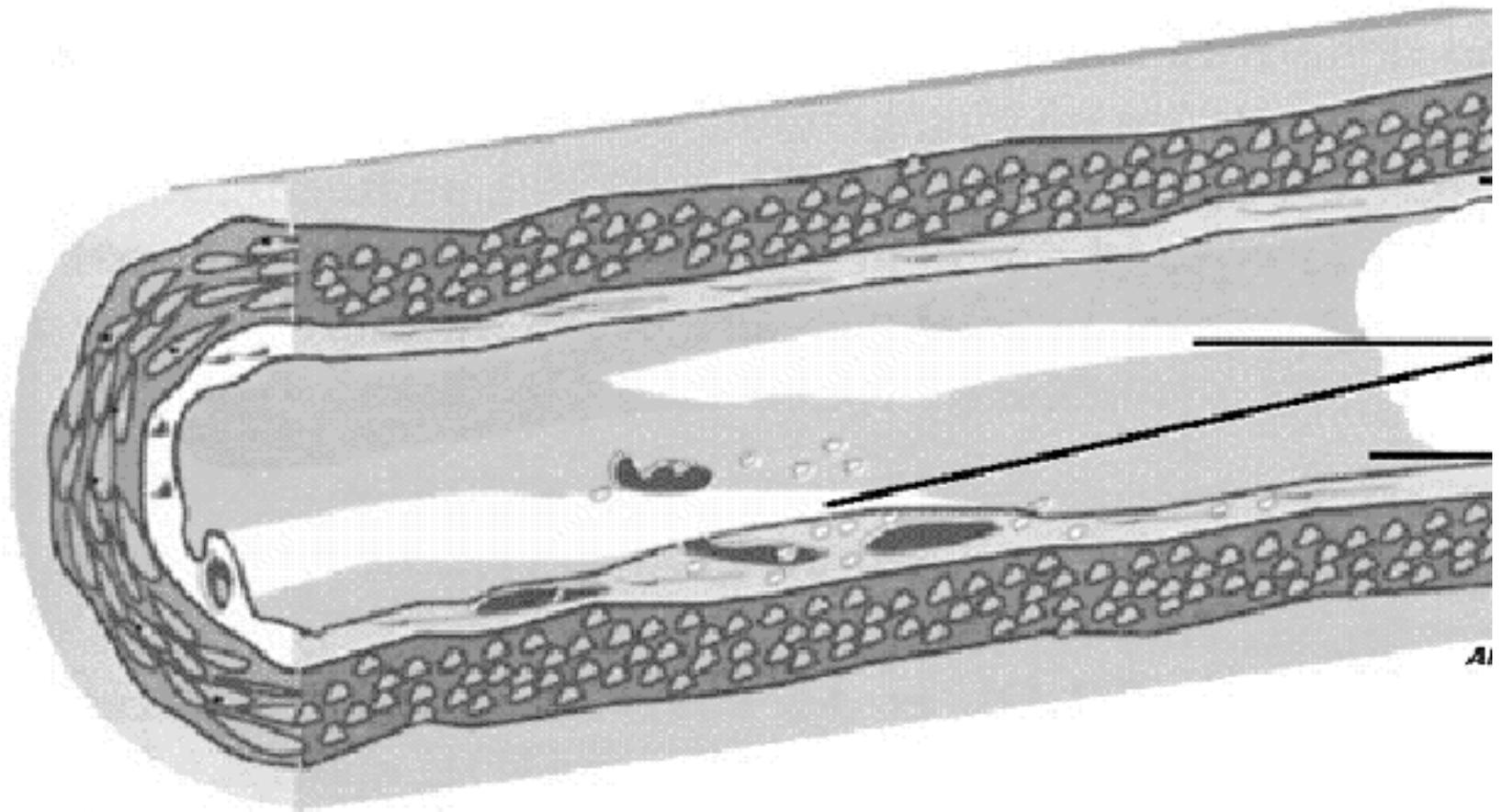


Les souris Ob/Ob sont :

- Déficiantes en leptine
- Hyperphagiques
- Obèses

a- coussinet intimal

b- strie lipidique



strie lipidique apparaissant sous l'endothélium artériel

B. LES PHENOMENES INFLAMMATOIRES

Rôle crucial pour le développement de la plaque d'athérome

Induits par les formes modifiées des LDL qui activent:

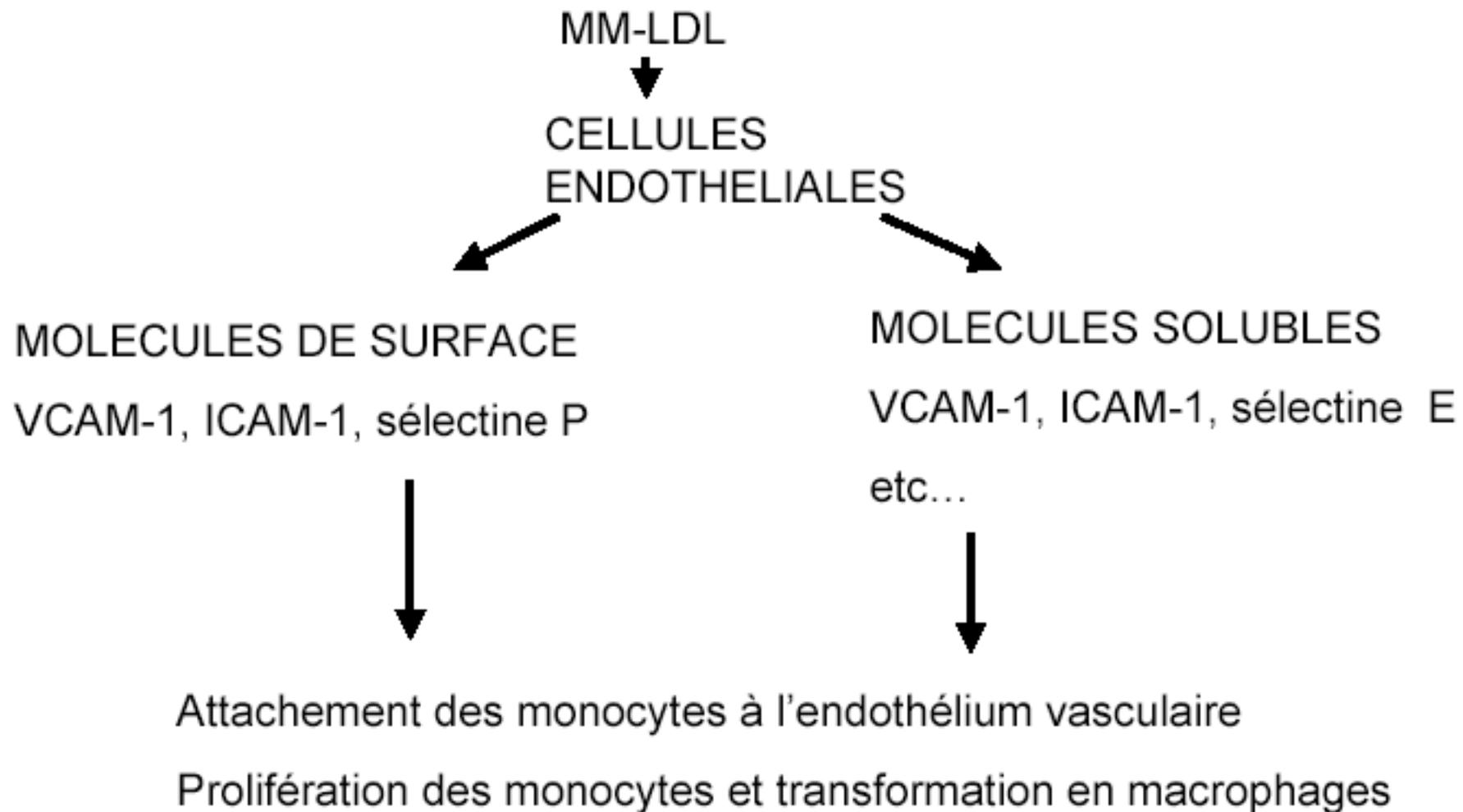
- Les cellules endothéliales
- Les macrophages
- Les CML

Amplifiés par:

- phénomènes inflammatoires généraux
- certaines infections: chlamydia

Les zones les plus sensibles= les régions des artères qui souffrent d'un stress mécanique (turbulence, cisaillement): bifurcations, courbures

ACTIVATION DES CELLULES ENDOTHELIALES



ACTIVATION DES MONOCYTES ET MACROPHAGES

