

# 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"

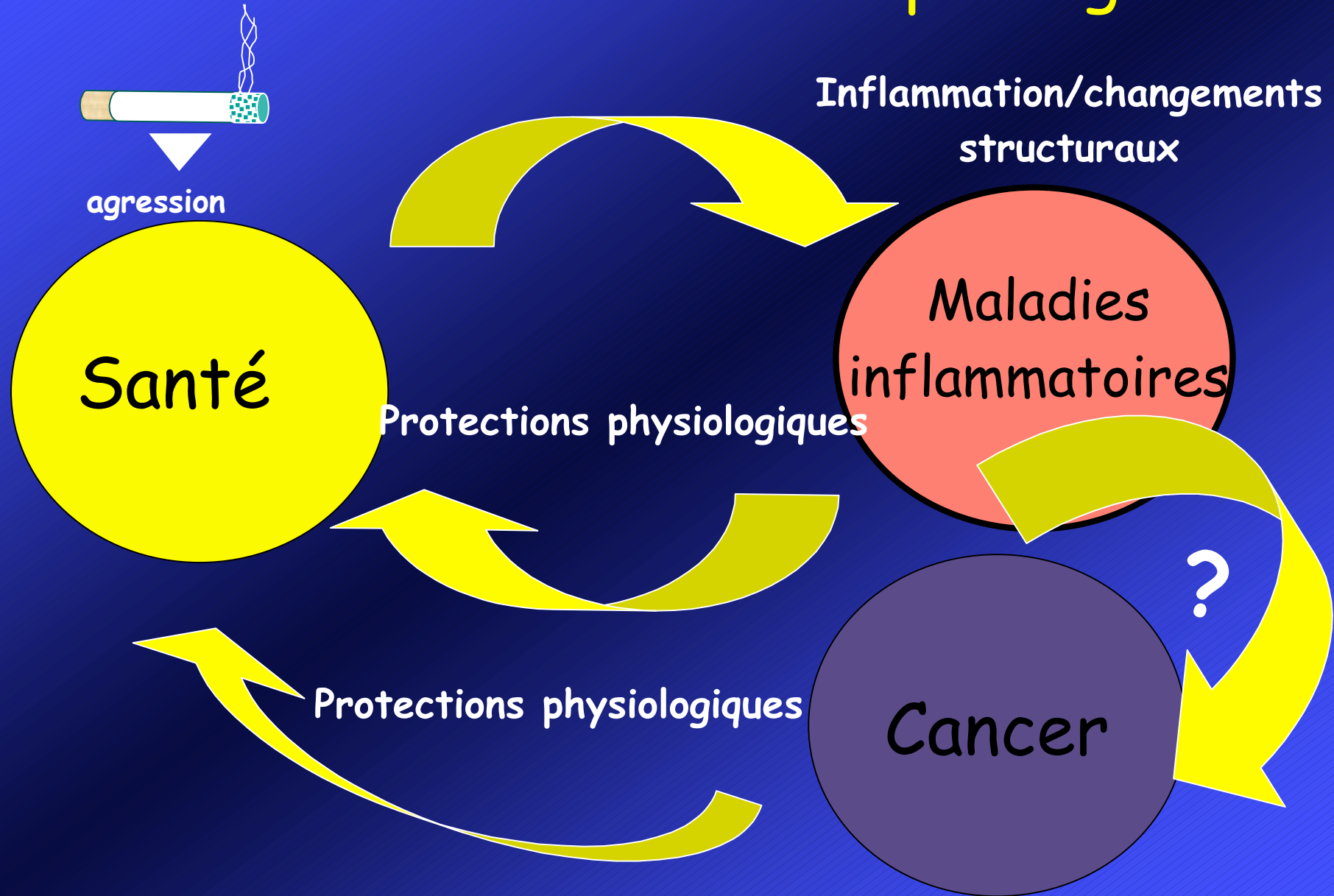
reconstruction normale

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.

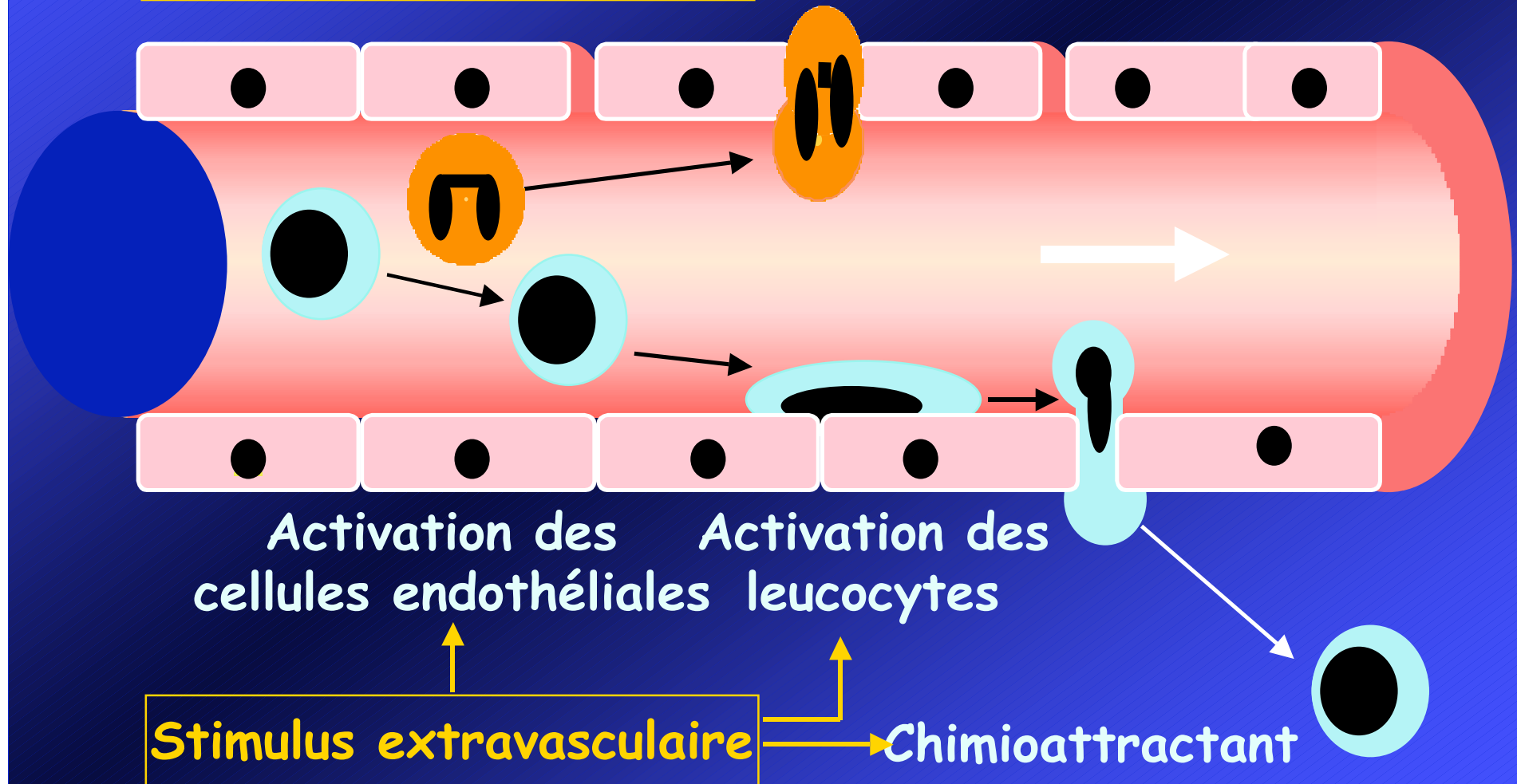
# Phase vasculaire

- ❖ 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 diphthérique; 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**
  - ❖ **Orosomucoide**
  - ❖ **Haptoglobine**
  - ❖ **fibrinogène**

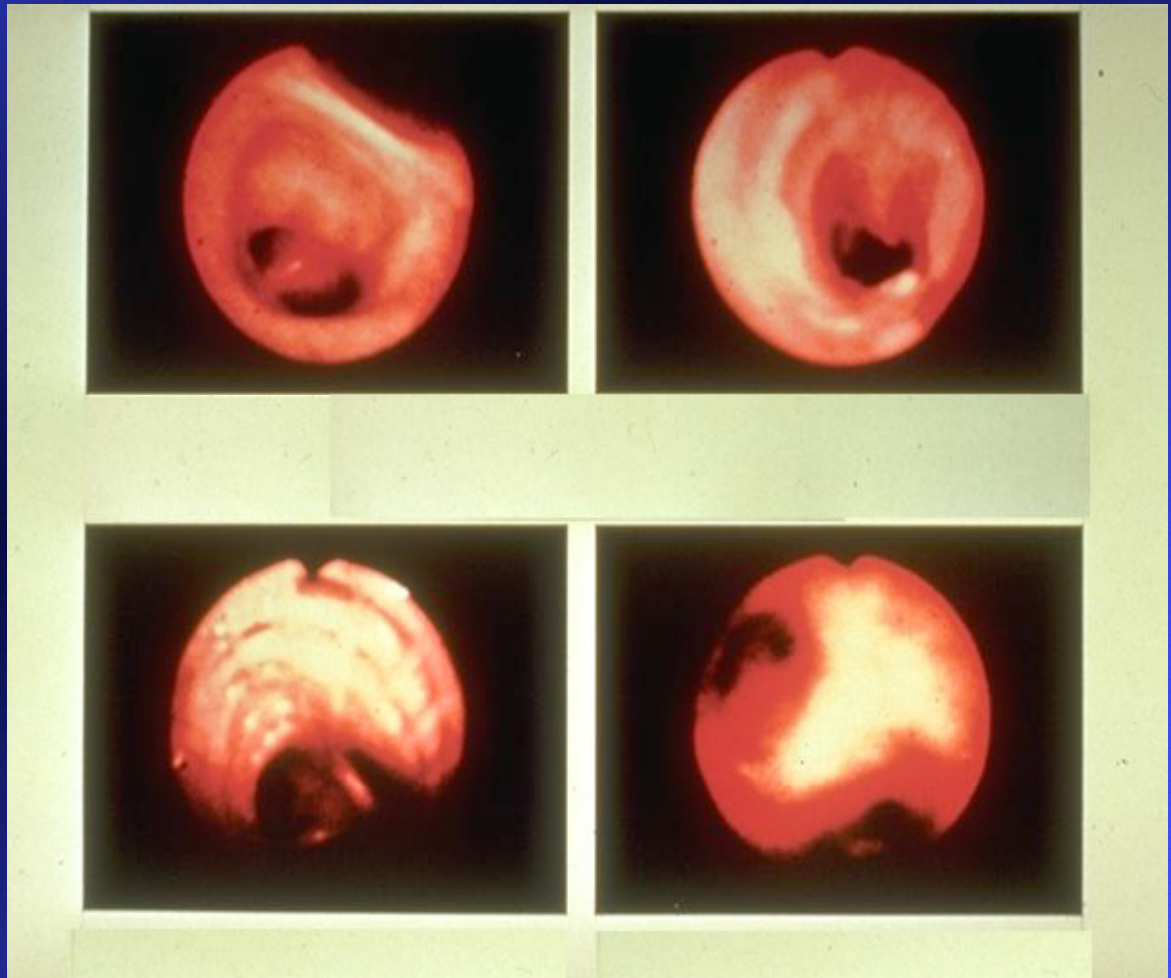
# C réactive protéine

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

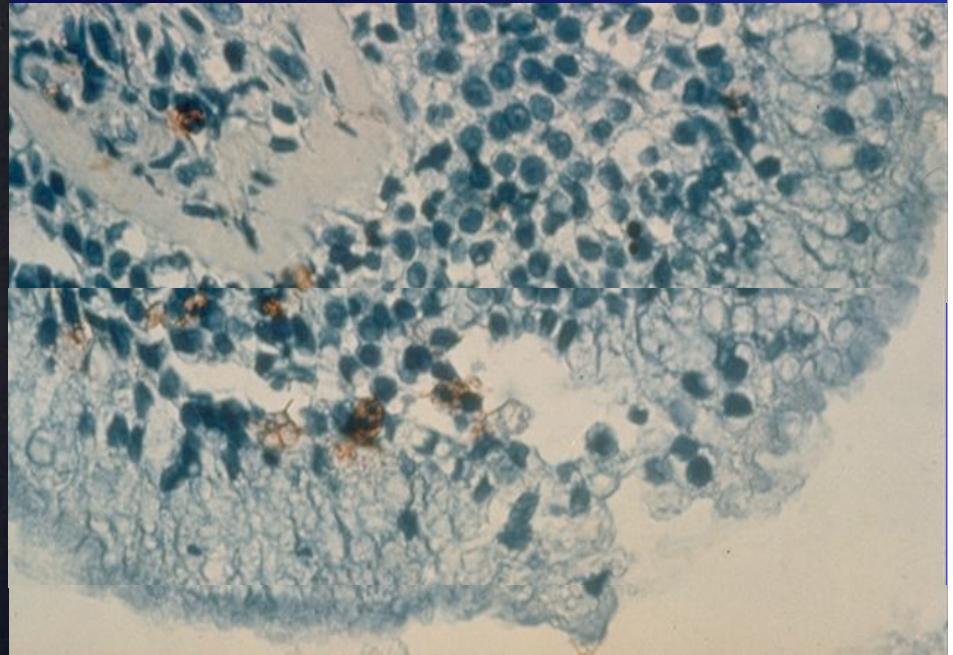
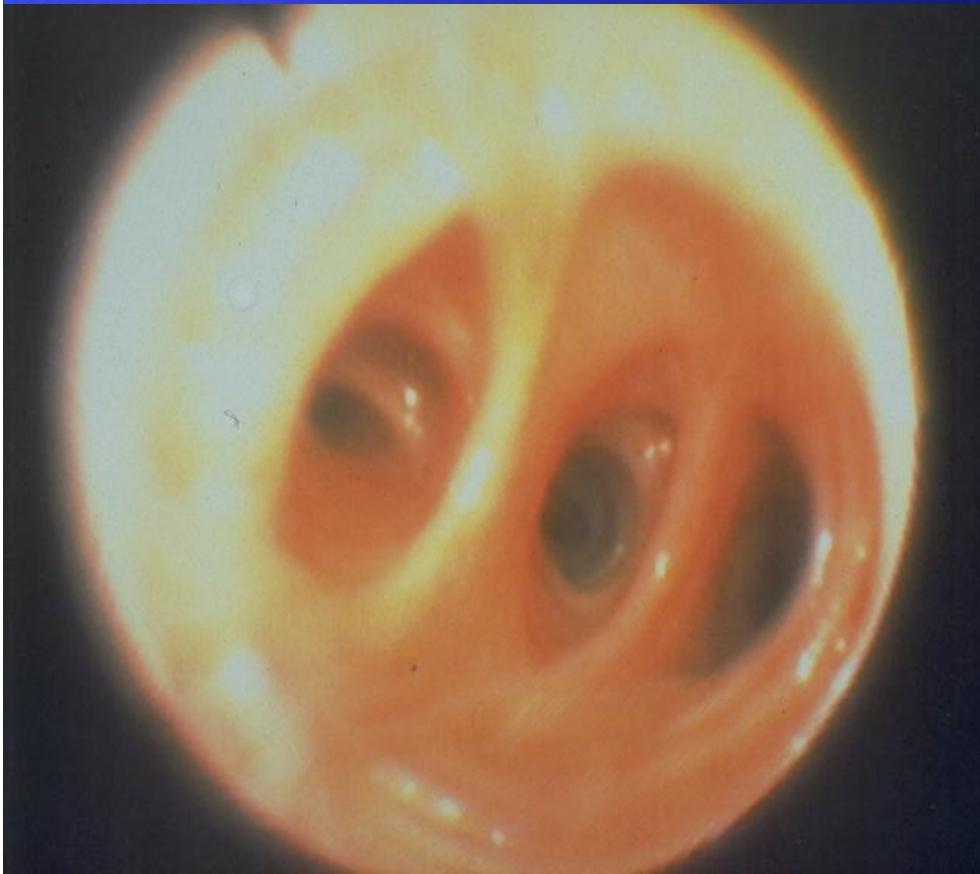


# Macroscopie

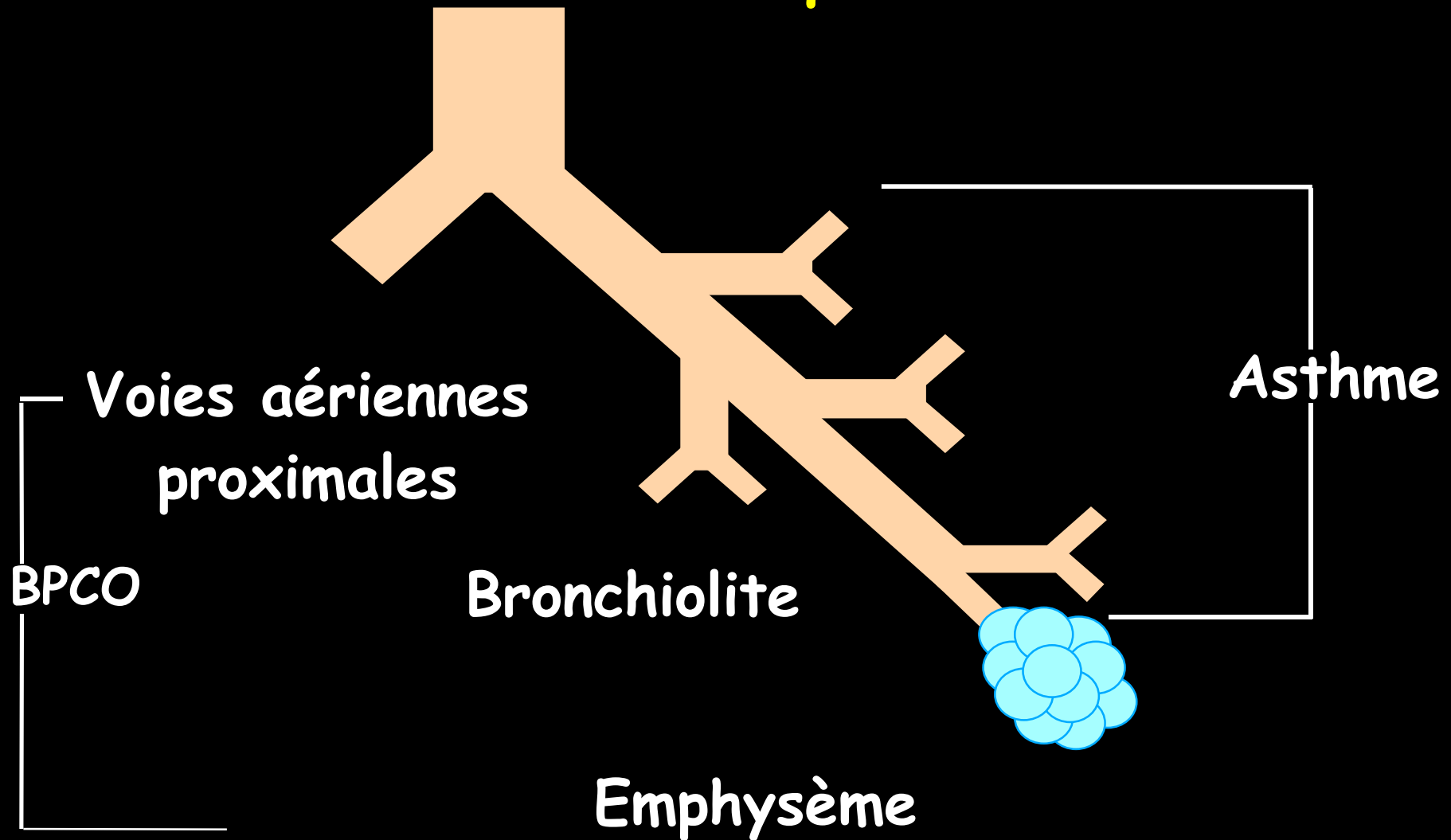
- ❖ 1. Normal
- ❖ 2. Hypersecrétion
- ❖ 3. Atrophie
- ❖ 4. Oedème



# Inflammation Bronchique



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

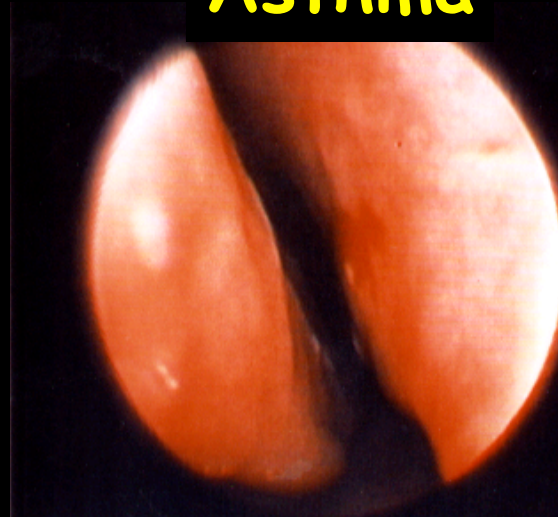


# Fiberoptic endoscopy

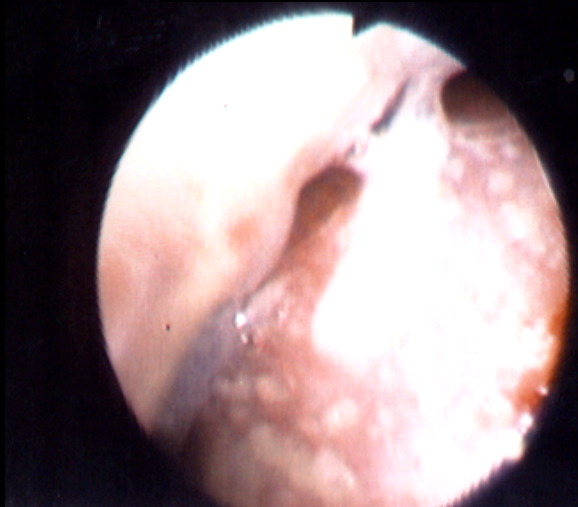
**COPD**



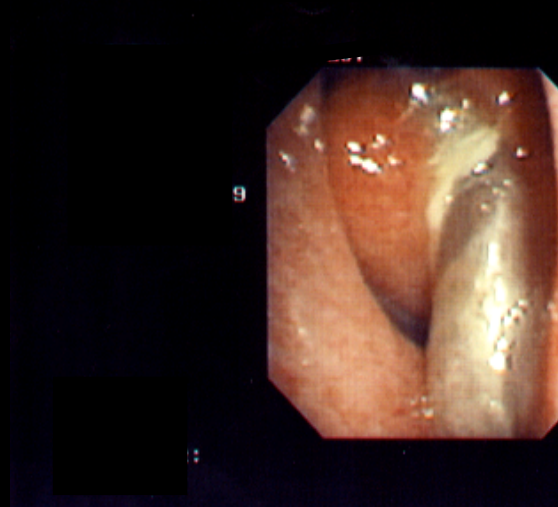
**Asthma**



**Asthma**



**Asthma**

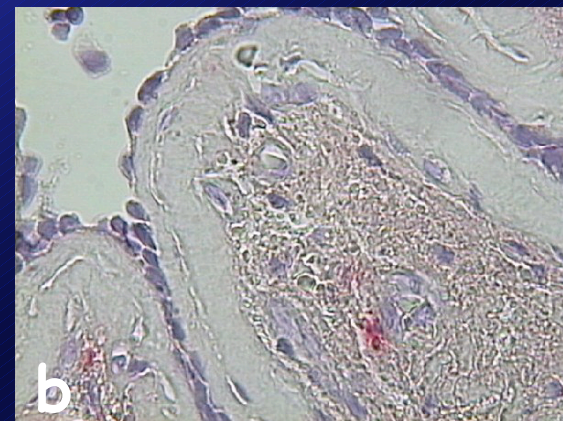
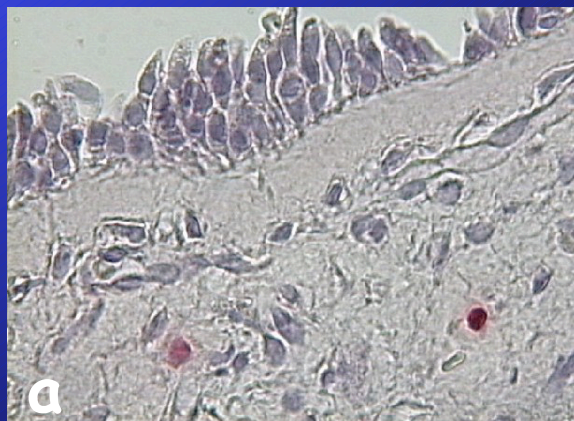


Vachier et al Thorax 2004

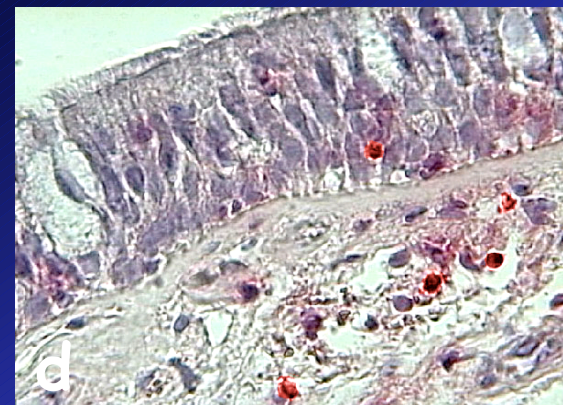
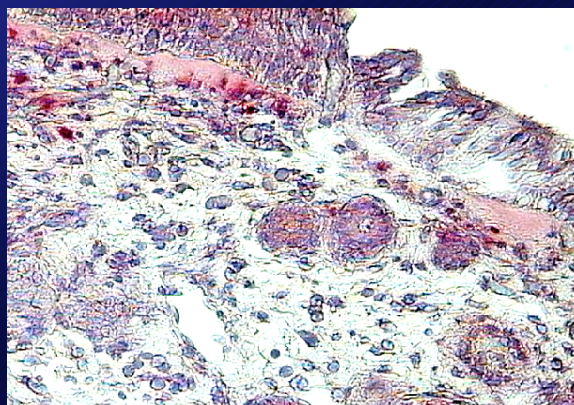
Nose

Bronchi

Asthma

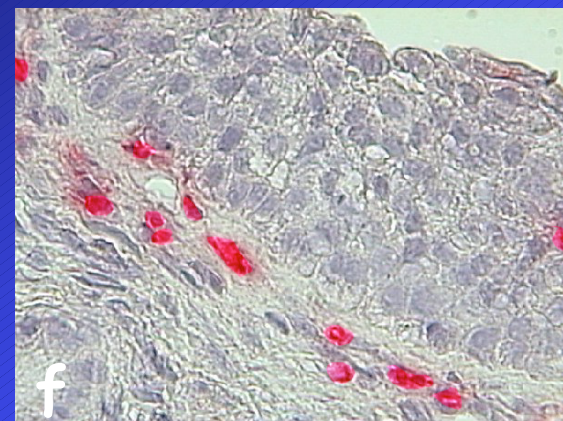
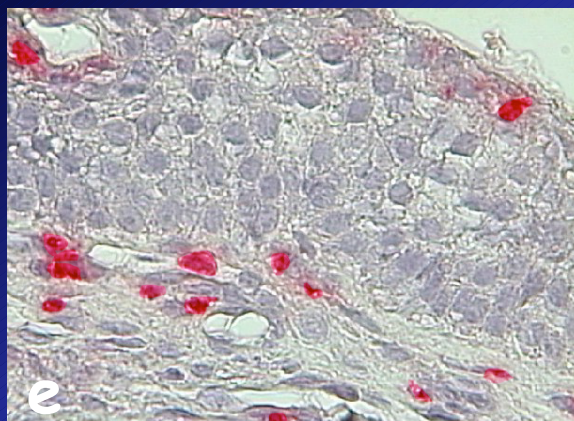


smoker

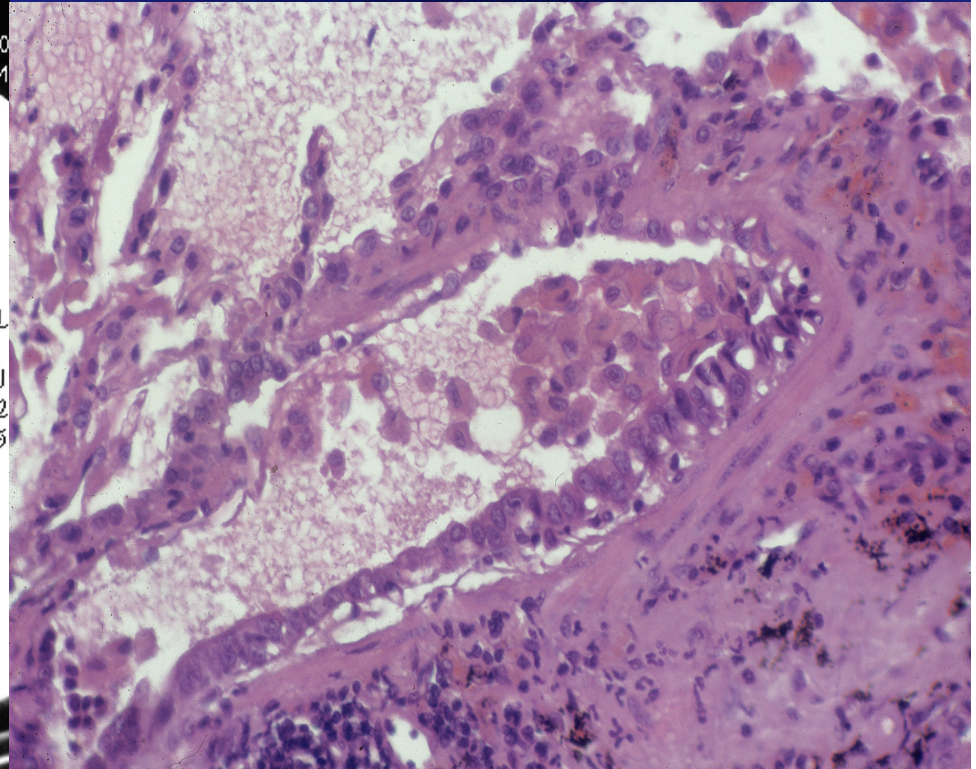
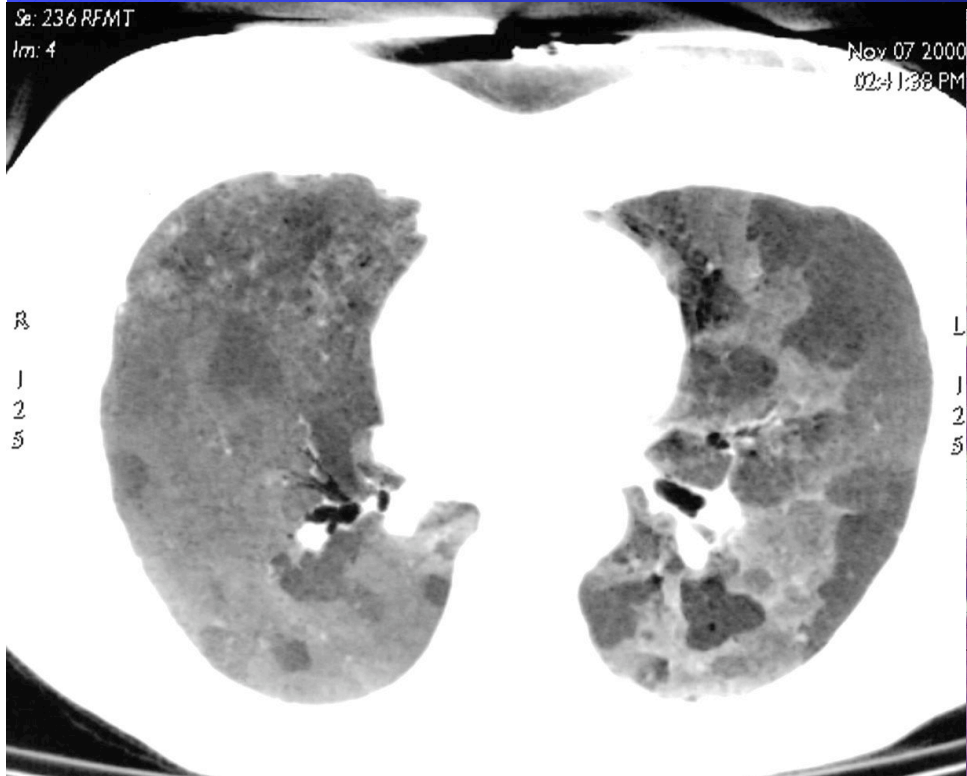


CD8+T1c

COPD



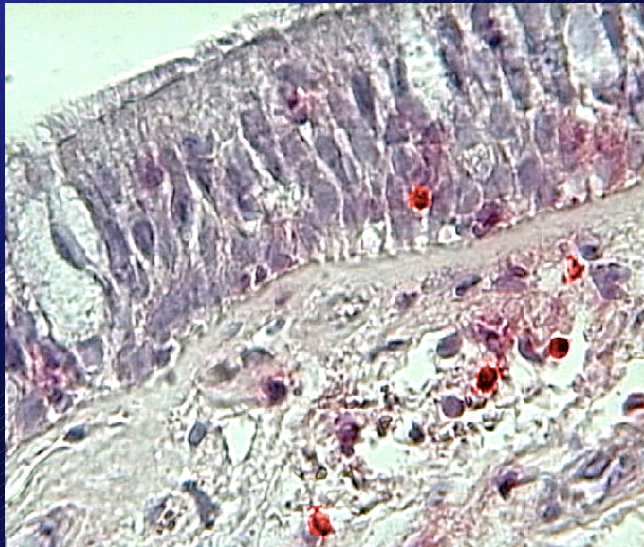
# Site de l'inflammation ?



Polluants

Infections

Tabac



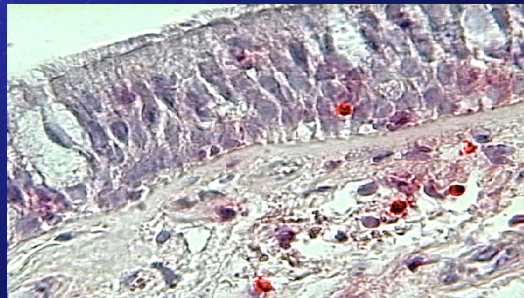
Cytokines  
Facteurs de  
Croissance  
Espèces  
oxygénées  
réactives  
Protéases  
Leucotriènes



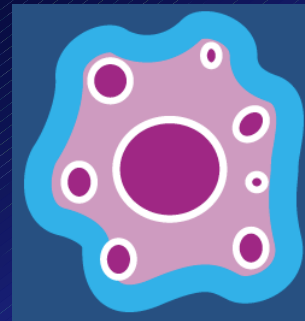
neutrophiles

Polluants

Infections



Tabac



macrophages



fibroblastes

**Cytokines**  
**Facteurs de**  
**Croissance**

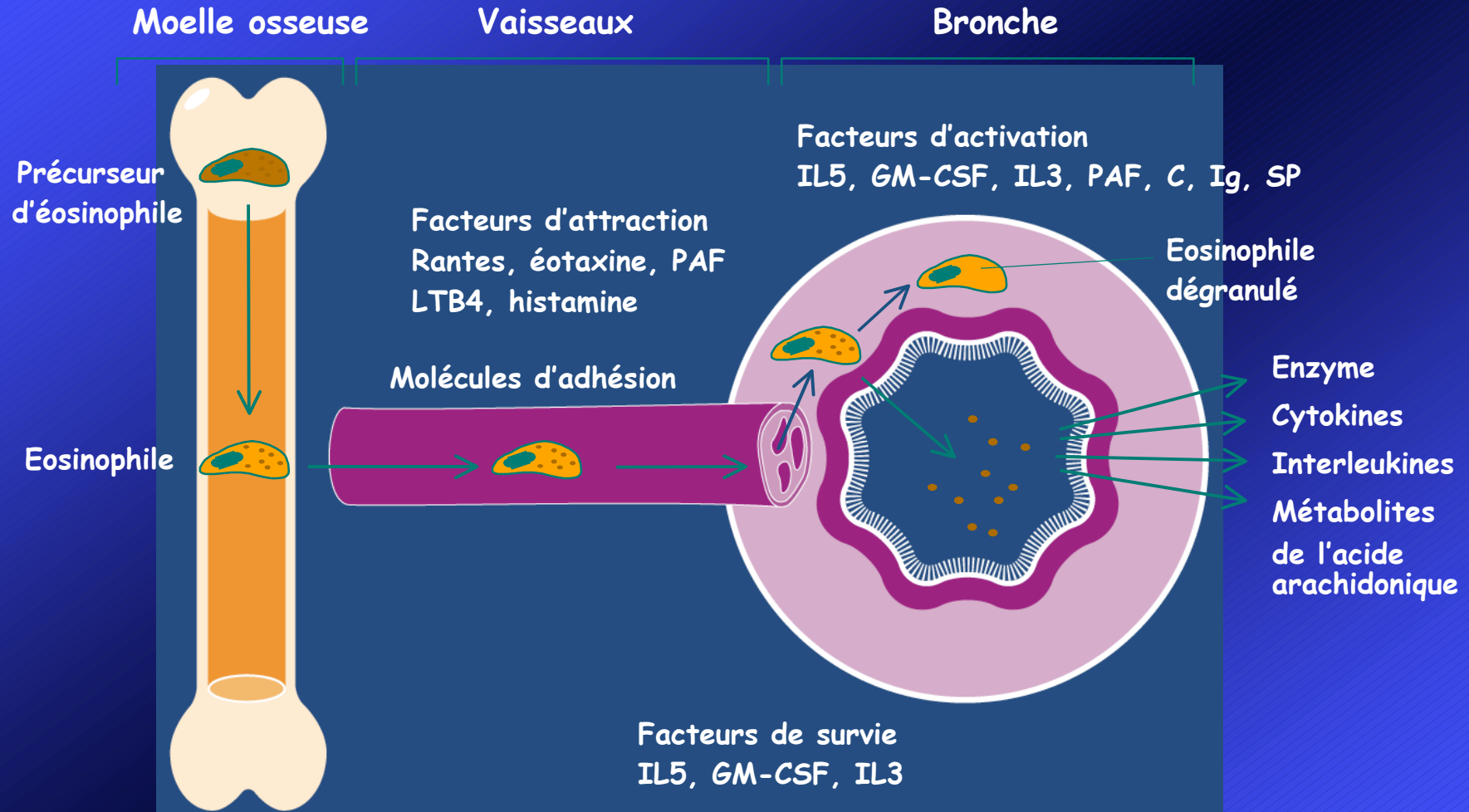
Espèces  
oxygénées  
réactives  
Protéases  
Leucotriènes



# 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...

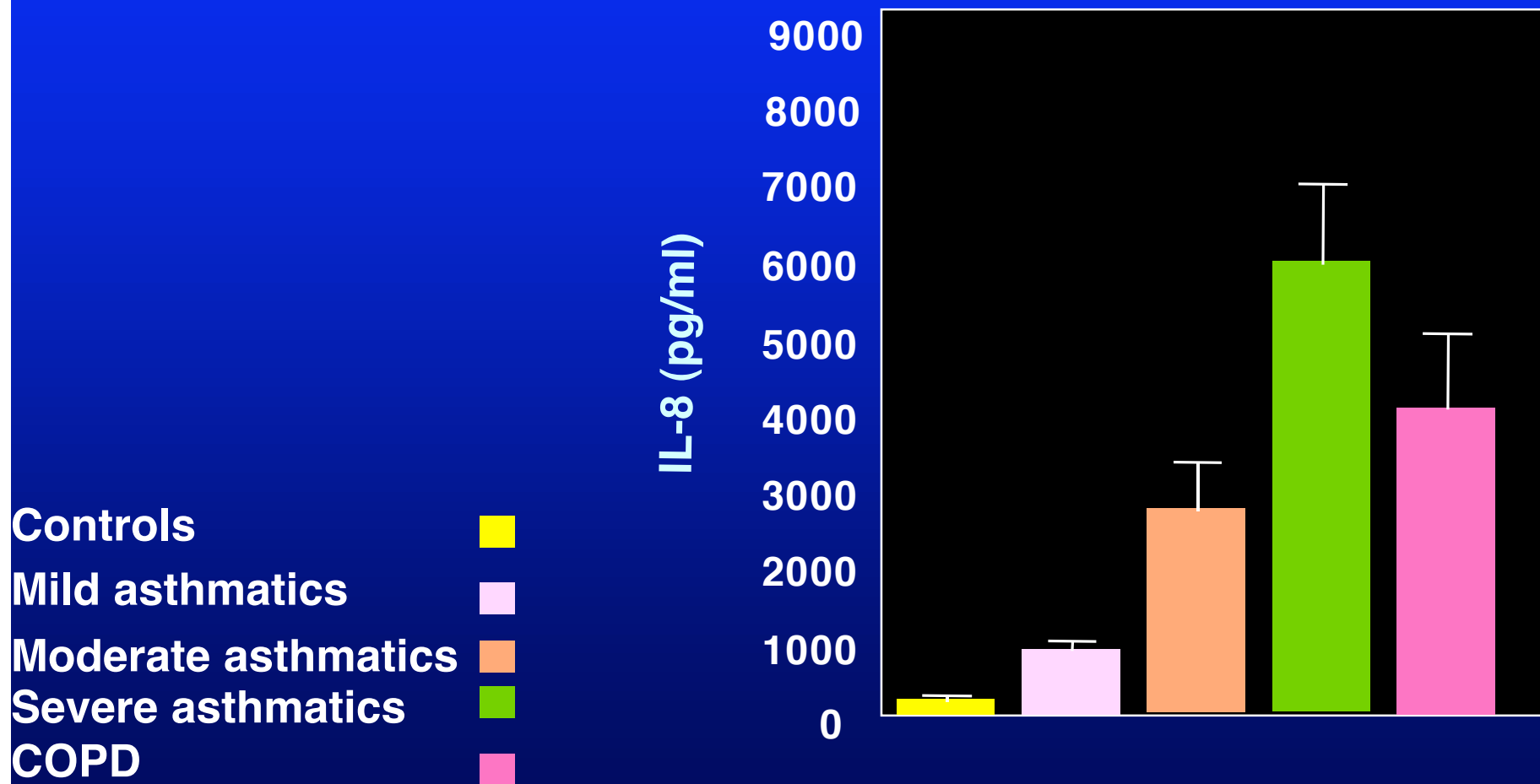
# Devenir de l'éosinophile



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)



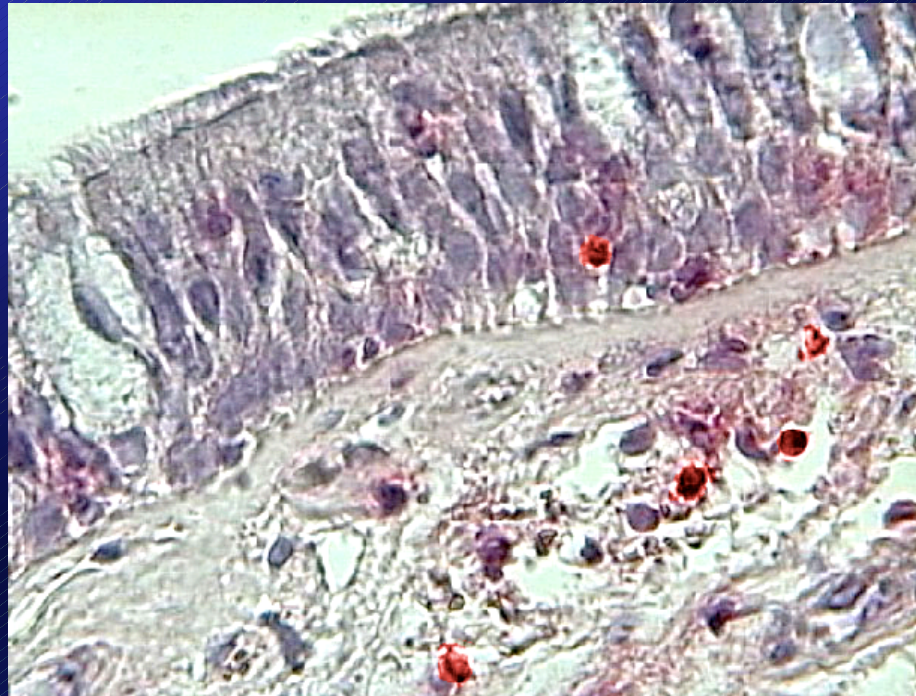
\*  $p < 0.0001$

Vignola et al. Thorax 2003

Polluants

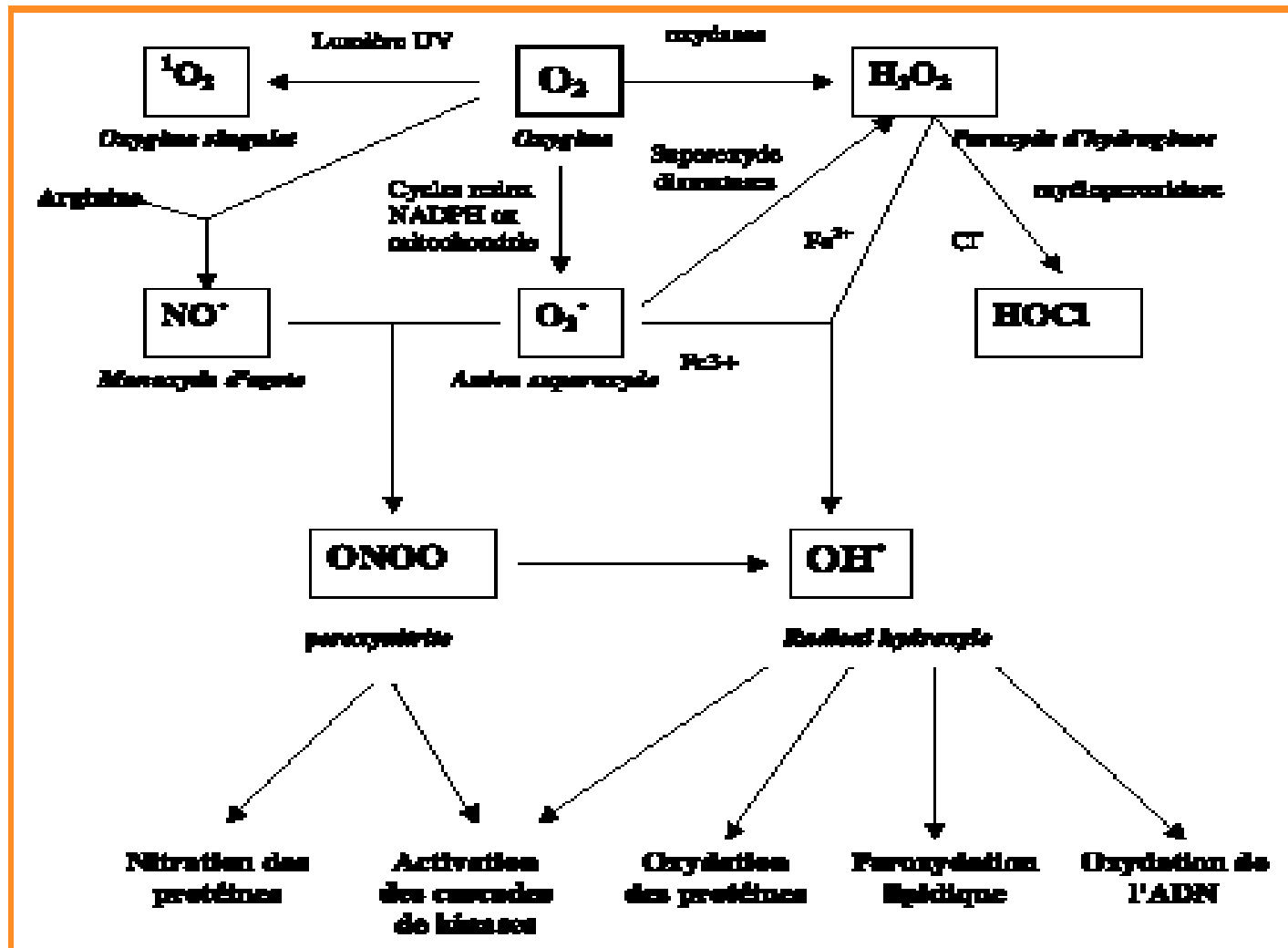
Infections

Tabac



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

# Stress oxydant





**Neutrophils  
Macrophages  
Epithelium**



**Free radicals**

**Oxidant Stress**

**NF- $\kappa$ B, AP-1**

**Attraction and  
activation**

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

**Cytokines**

**Inflammation  
Tissular damage**

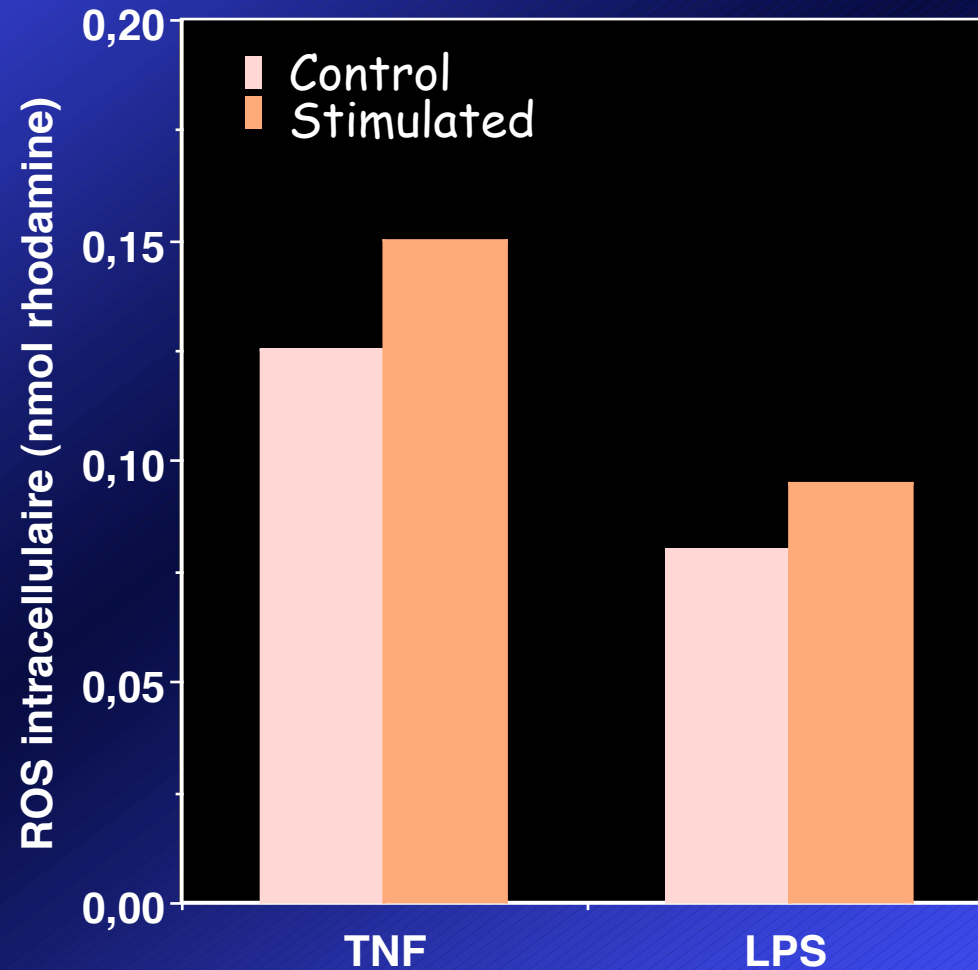
# Définitions

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



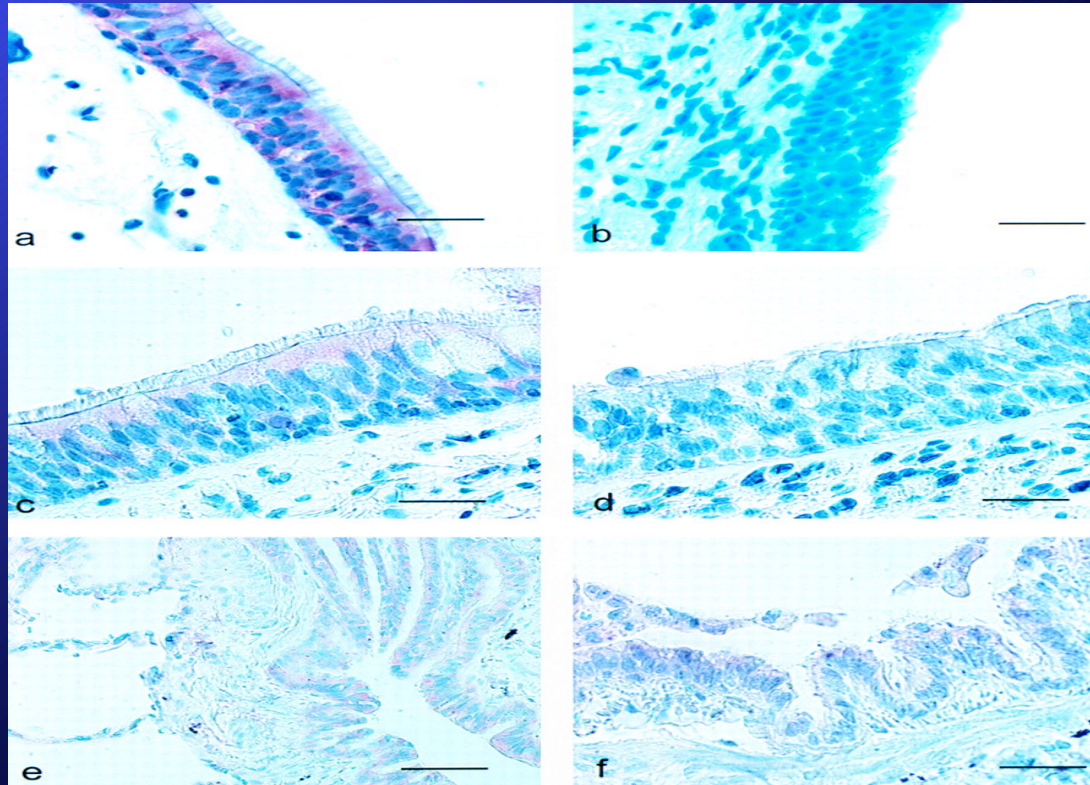
# Oxidants release by BEC

*Rochelle et al. Free Radic Biol Med 1998*



# Glutamyl-cysteine synthetase and COPD

Harju et al AJRCCM 2002



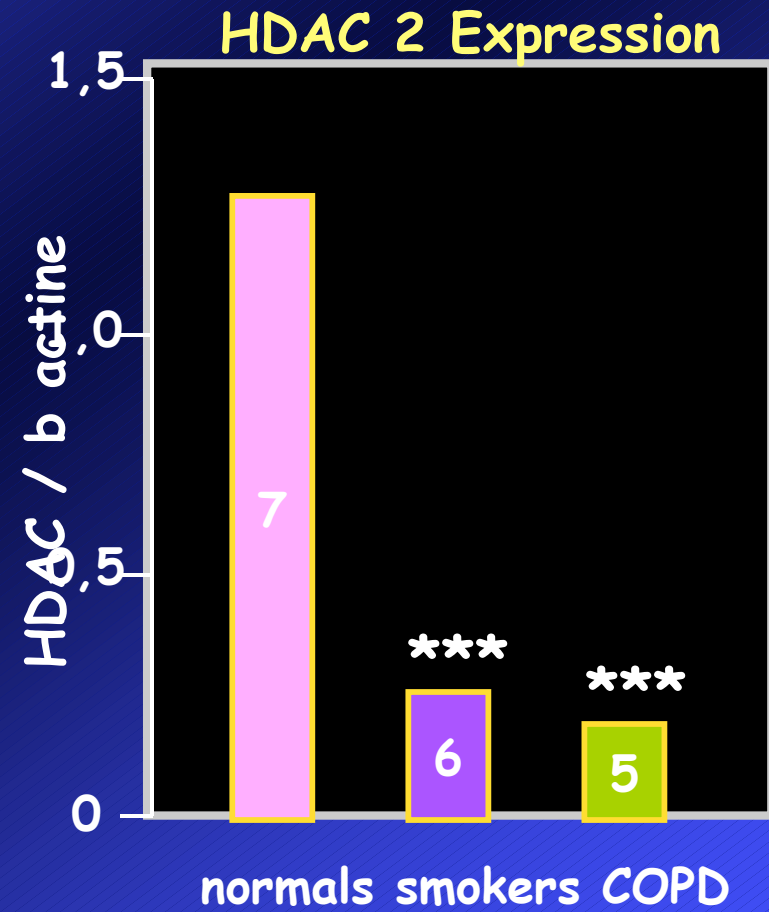
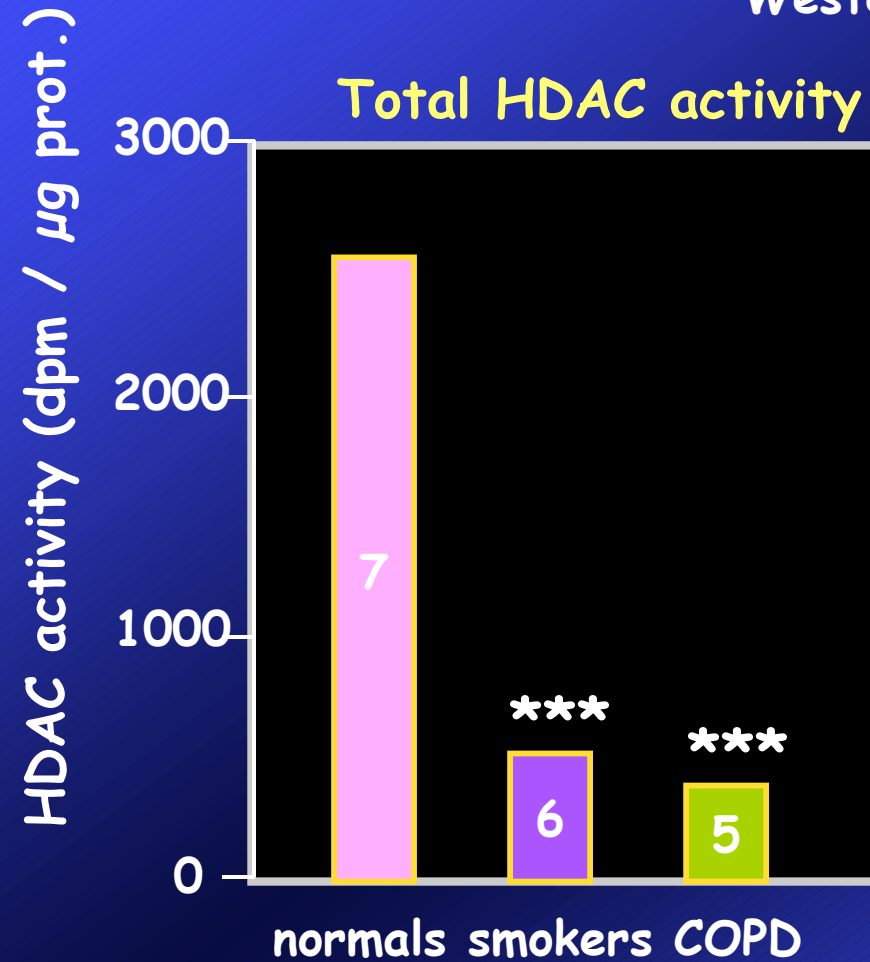
- ❖ Facilitate glutathione use
- ❖ GSH anti-oxidants within the airways
- ❖ Decreased expression in smokers with or without COPD

# COPD and Histone Acetylation

Ito et al Faseb J 2001

Peripheral Lung

Western blot Analysis



## AMPLIFICATION OF INFLAMMATION IN COPD

Cigarette smoke  
Inflammatory stimuli

Oxidative stress  
 $O_2^{\cdot-} + NO\cdot$

Peroxynitrite

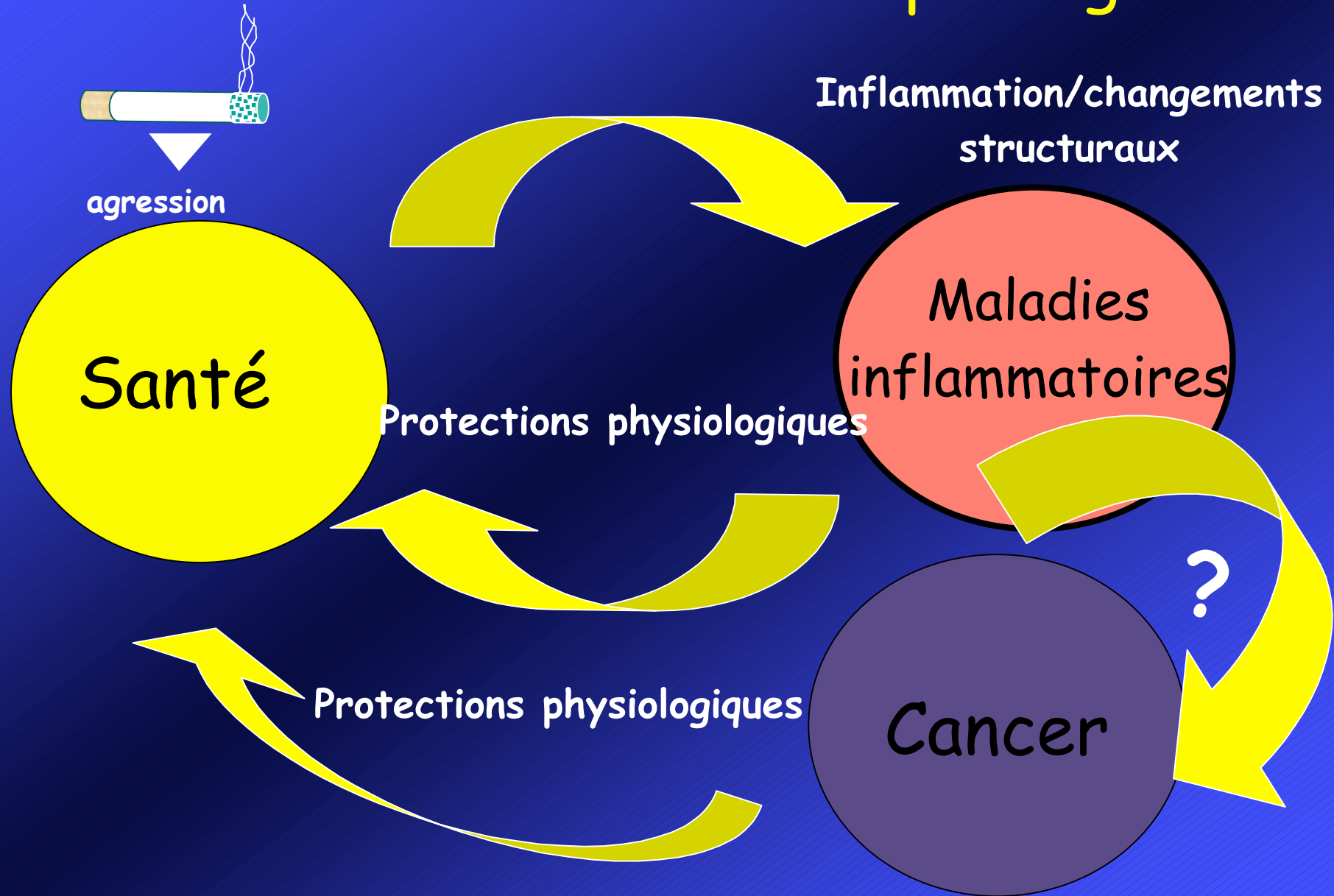
↑ HISTONE  
ACETYLATION

↓ HDAC2, HDAC5

↑ INFLAMMATORY GENES  
TNF- $\alpha$ , IL-8, Cox-2, MMP-9 etc...

INFLAMMATION

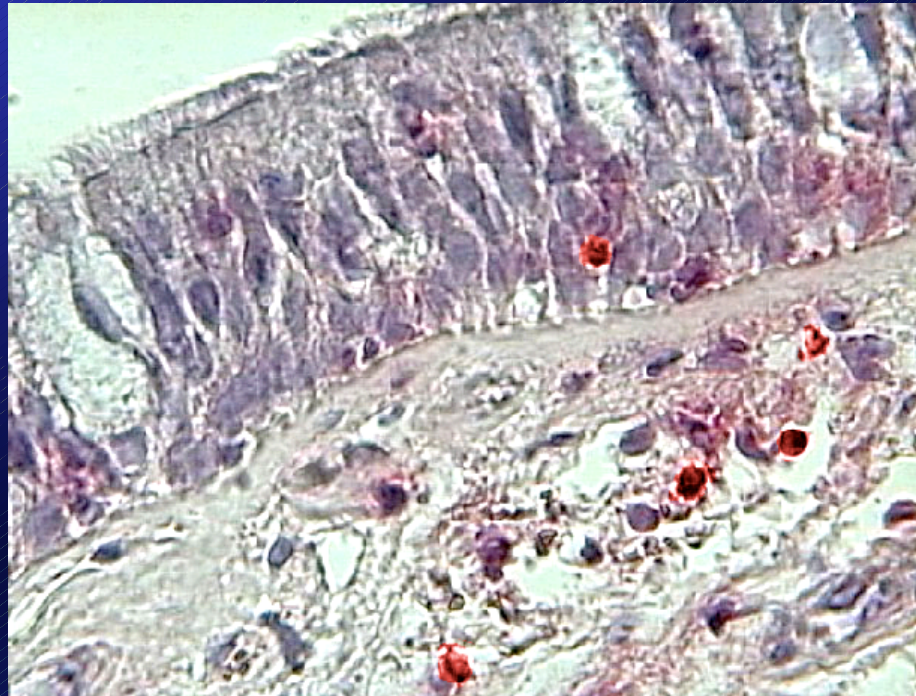
# La santé un état auto-protégé !!!



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

$\alpha$ -1 antitrypsin

$\alpha$ -1 antichymotrypsine

$\alpha$ -2 macroglobuline(univers)

SLPI

élafin

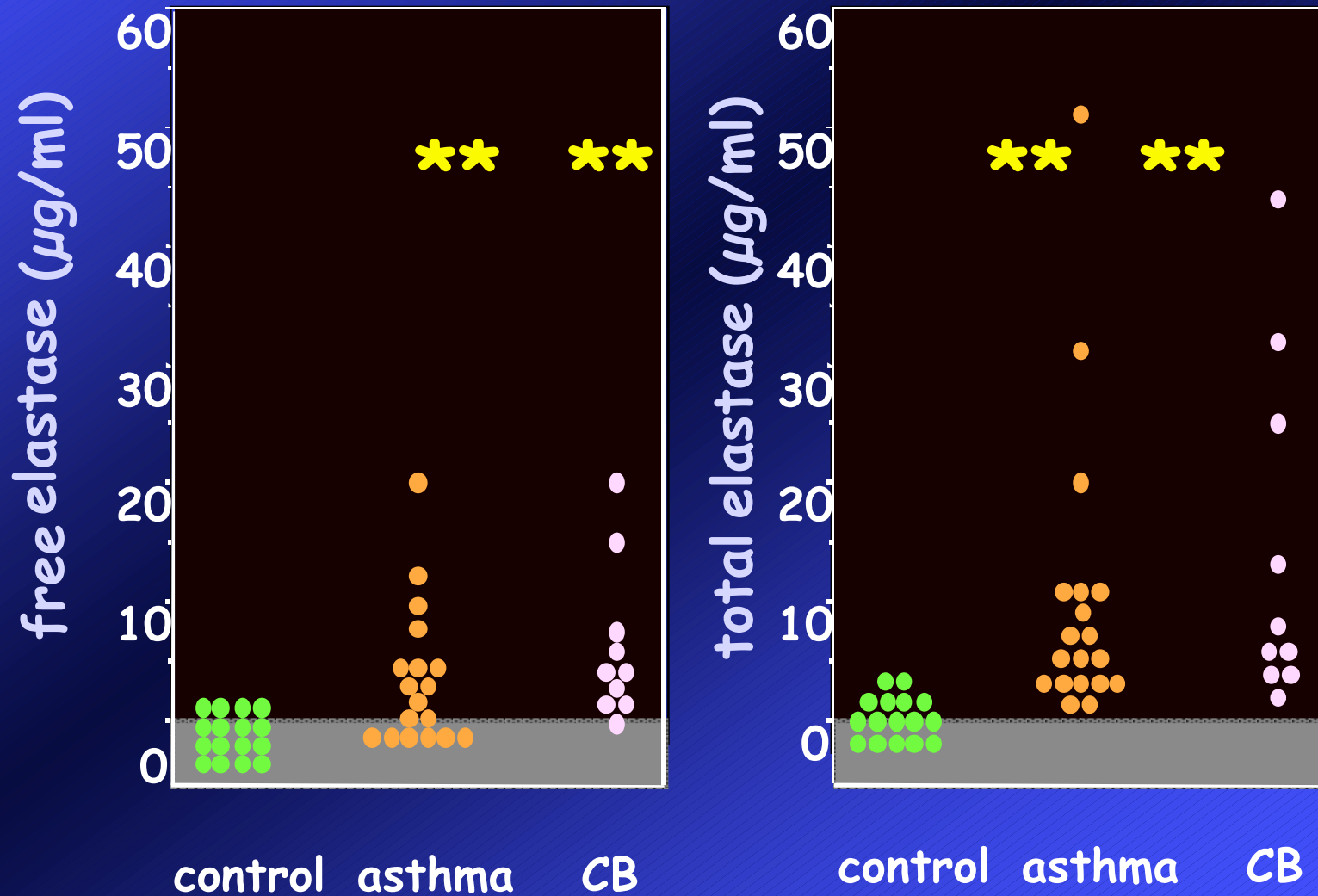
TIMPs

macrophages



# Elastase in sputum

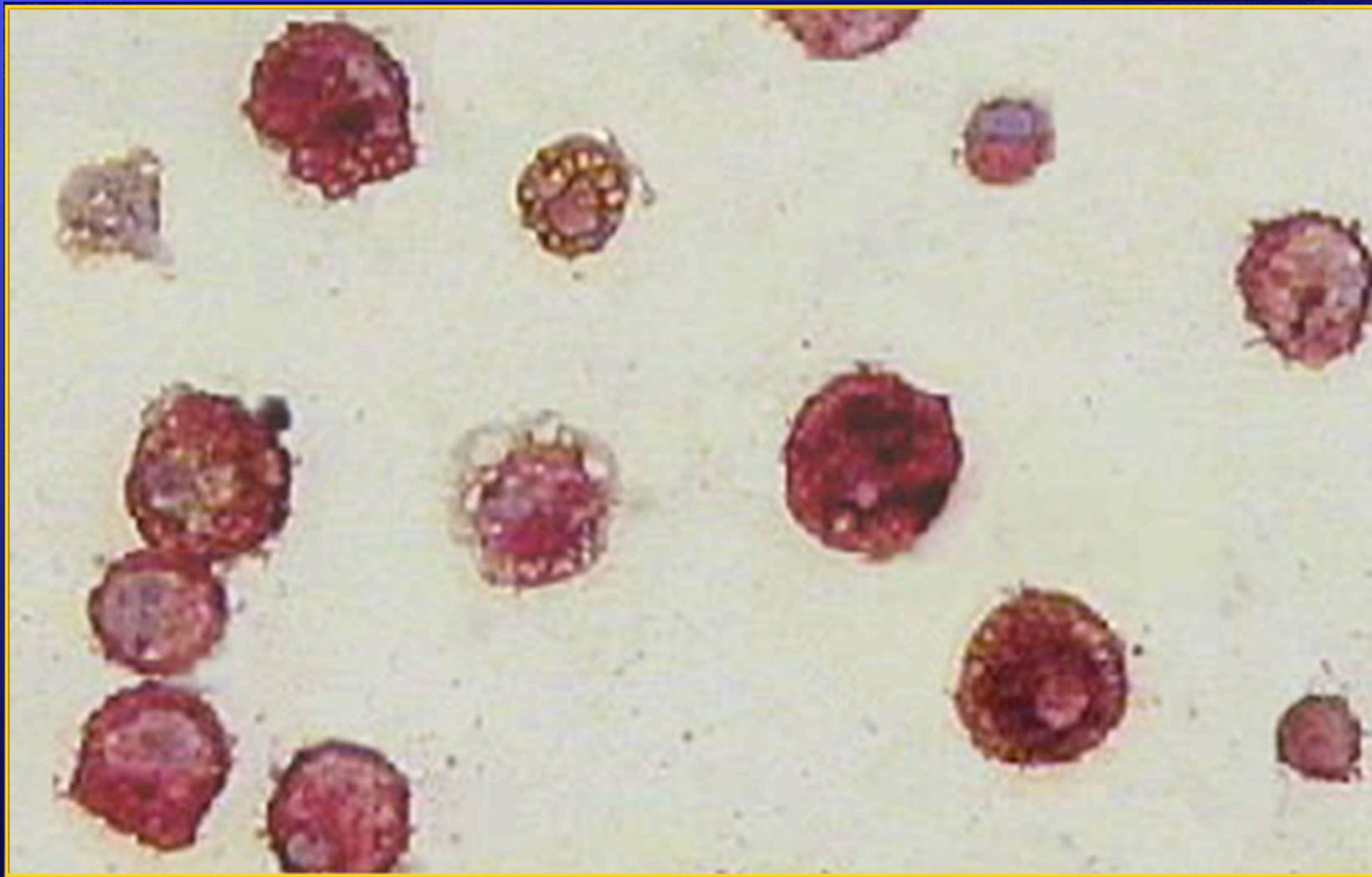
Vignola et al, Am J Respir Crit Care Med 1998





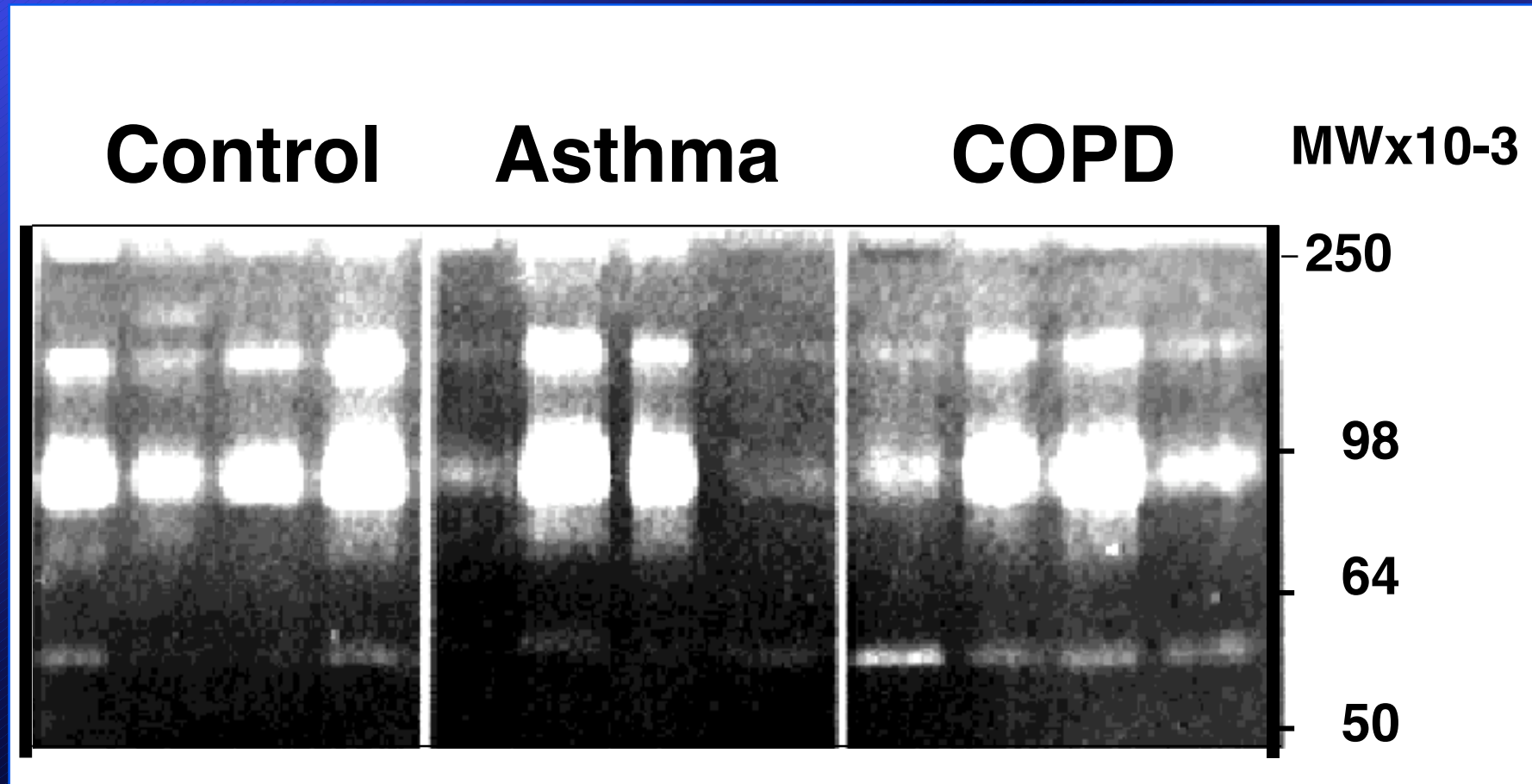
# COPD airway macrophages

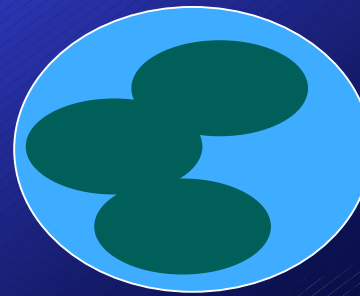
## Expression of MMP-9



# Zymographs of MMPs in BAL fluids

Mautino et al, Am J Respir Cell Mol Biol 1997

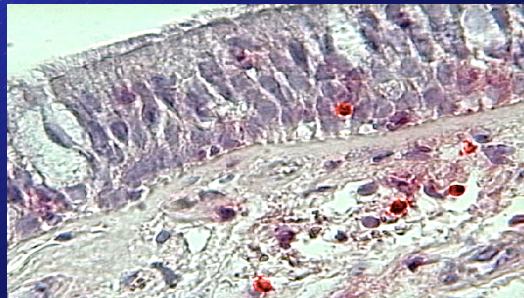




neutrophiles

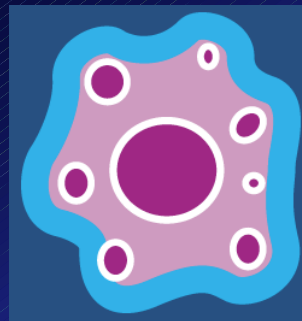
Polluants

Infections

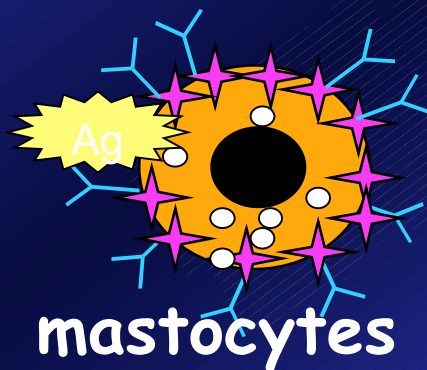


Tabac

Cytokines  
Facteurs de  
Croissance  
Espèces  
oxygénées  
réactives  
Protéases  
Leucotriènes



macrophages

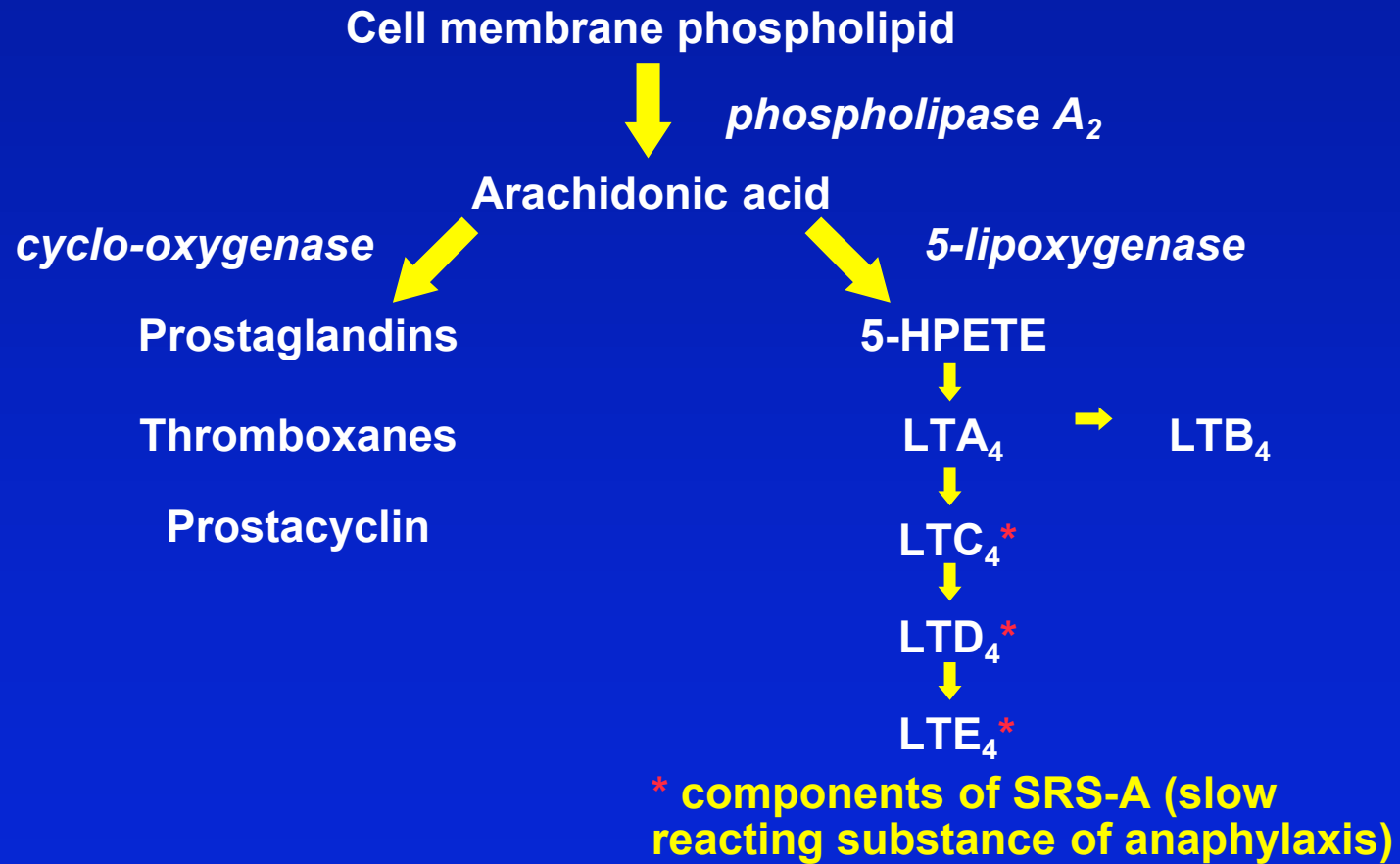


mastocytes

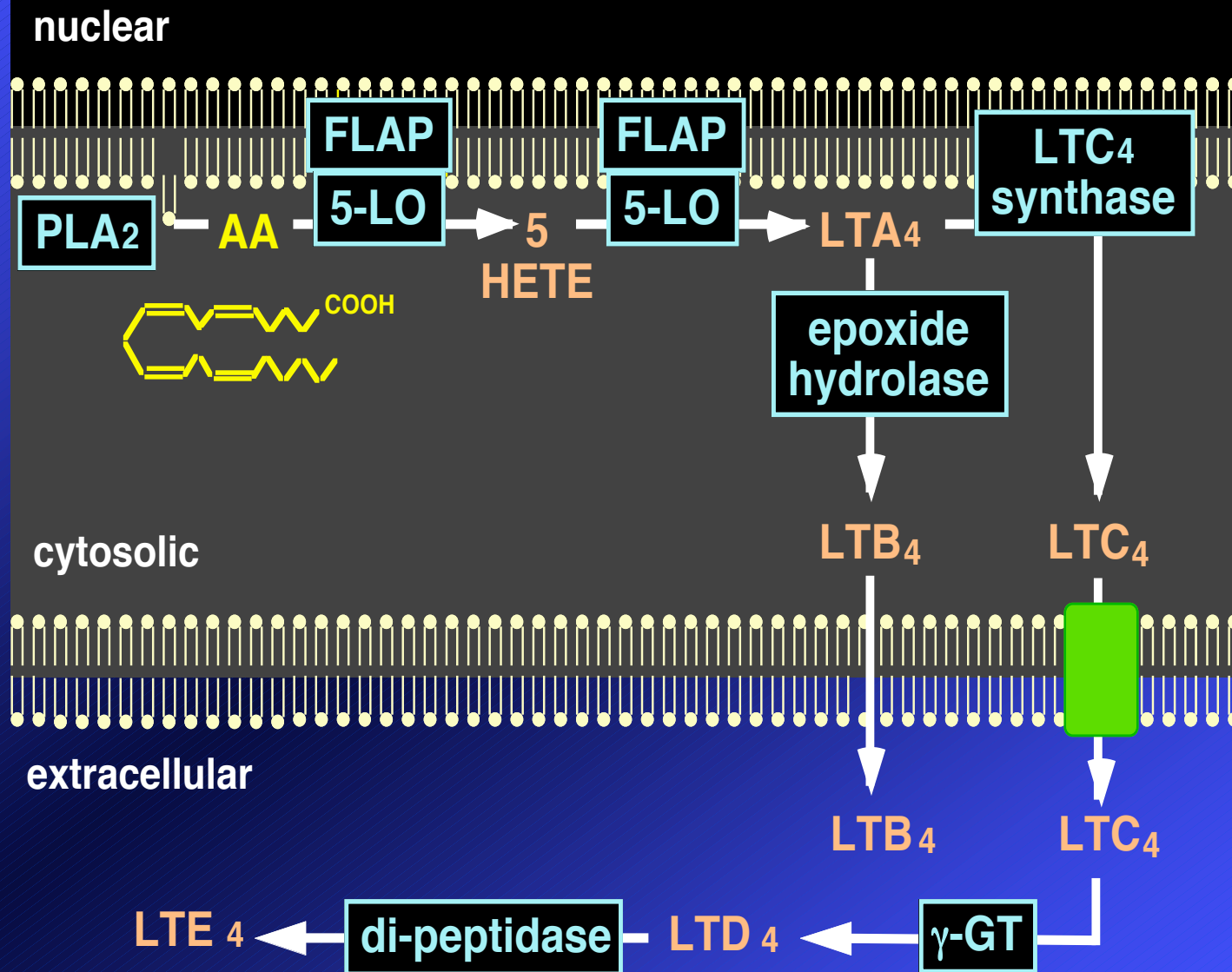


fibroblastes

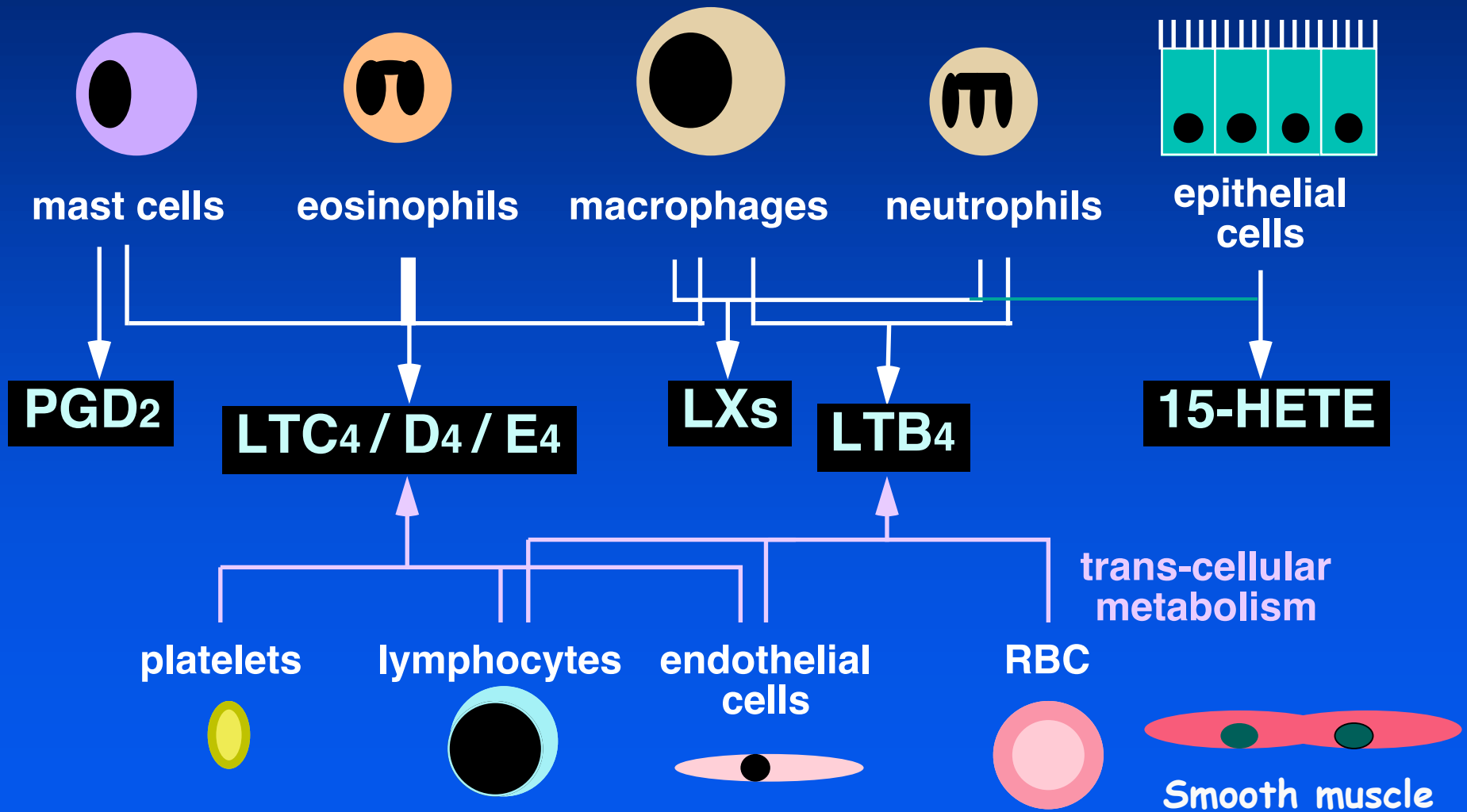
# Synthesis of leukotrienes



# Production of leukotrienes

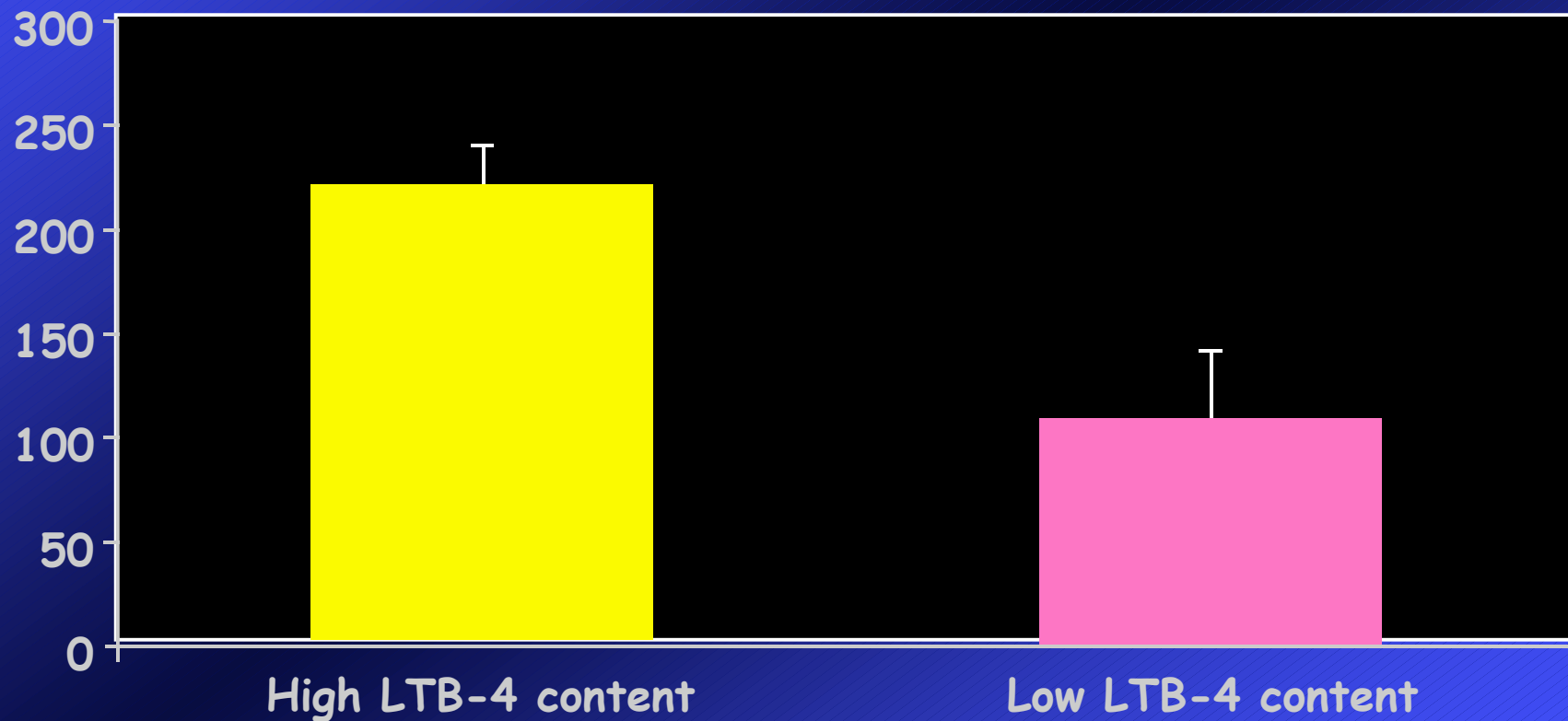


# Sources cellulaires



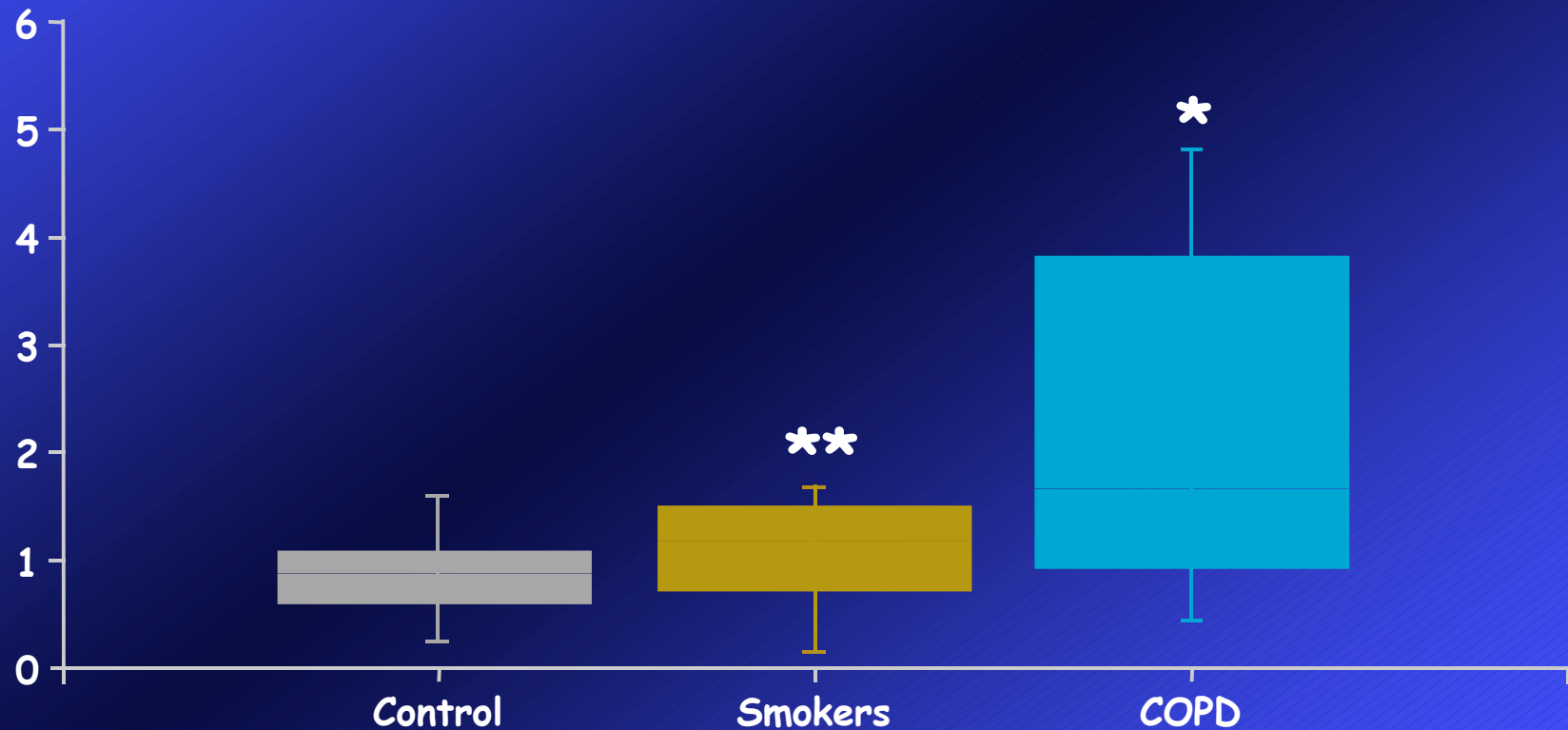
# COPD sputum-induced neutrophil chemotaxis

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

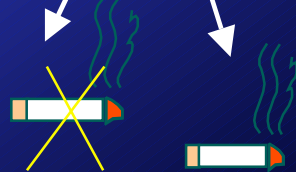
Profita et al. Am J Physiol 2000



# CSE induces COX-2 protein expression

M Profita et al 2004

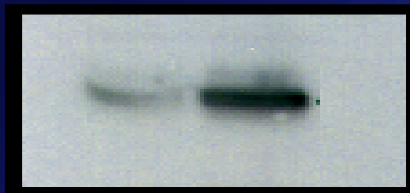
Macrophages



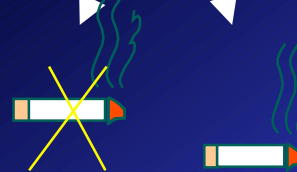
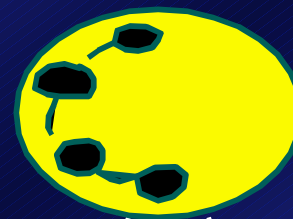
COX-1 →



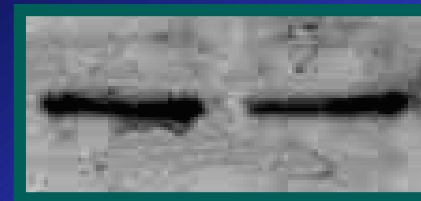
COX-2 →



Neutrophils



← 70 KDa



← 72 KDa

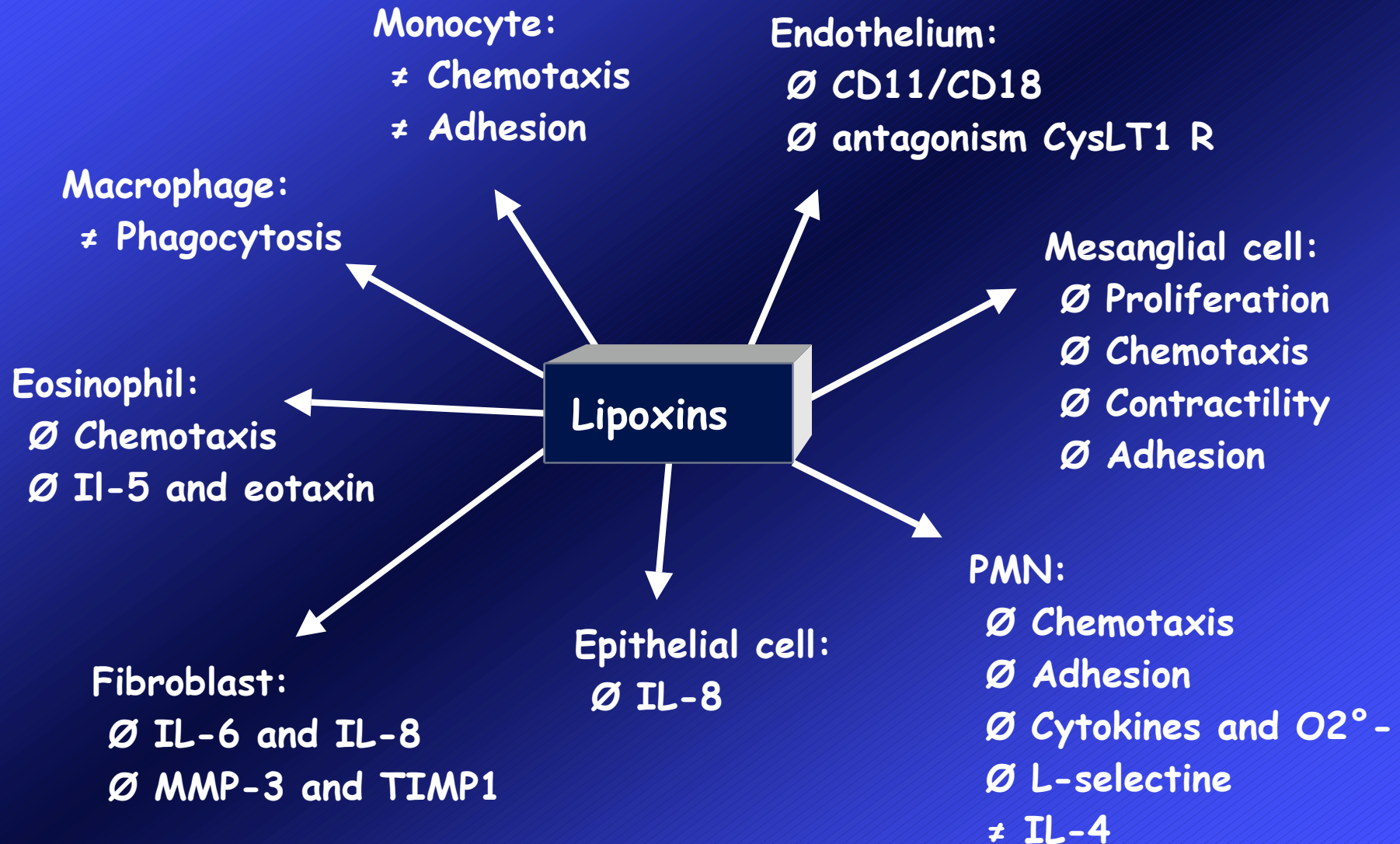


# Métabolisme de l'acide arachidonique



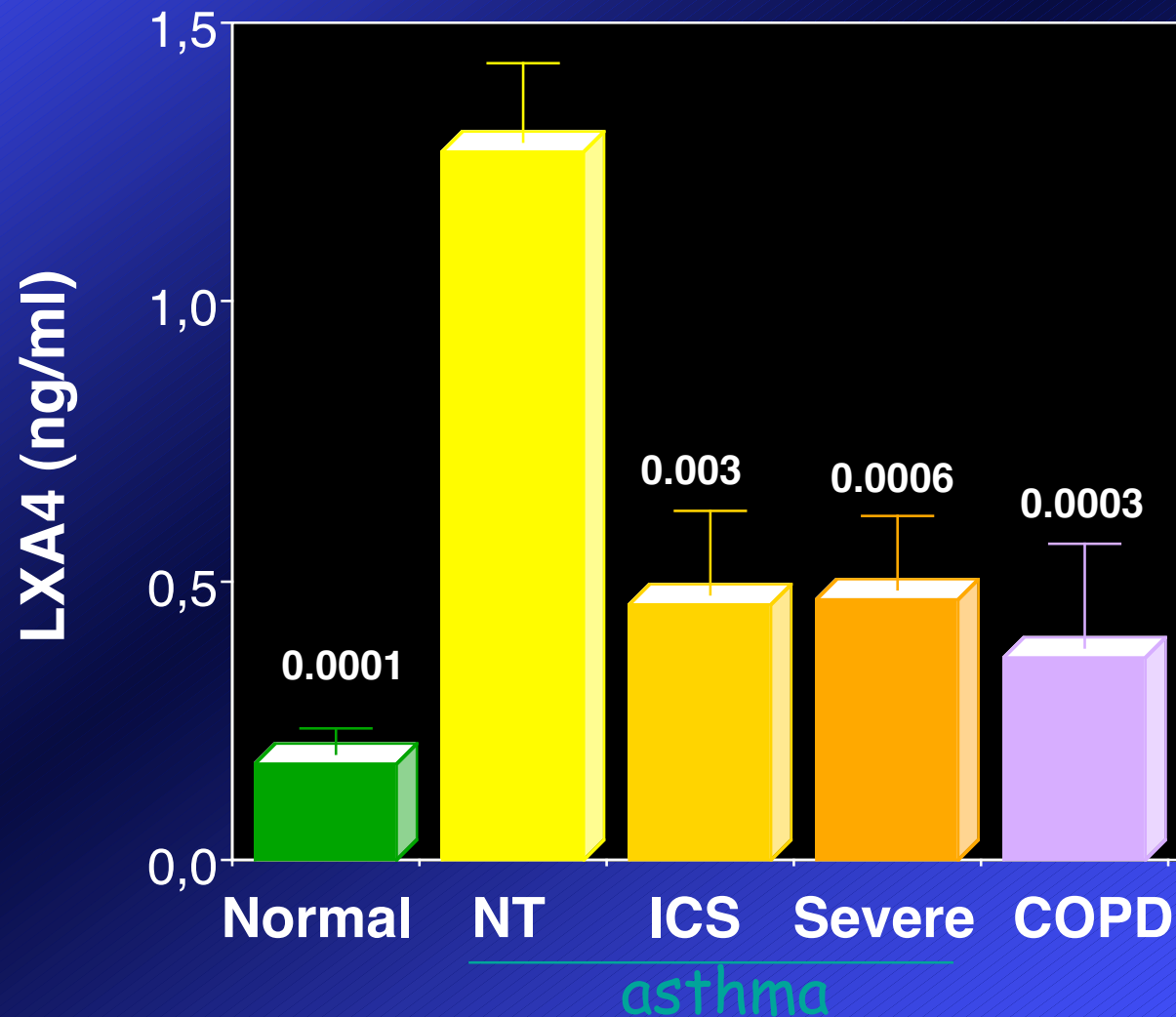
**LIPOXYGENASE INTERACTIONS**

# 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 ?

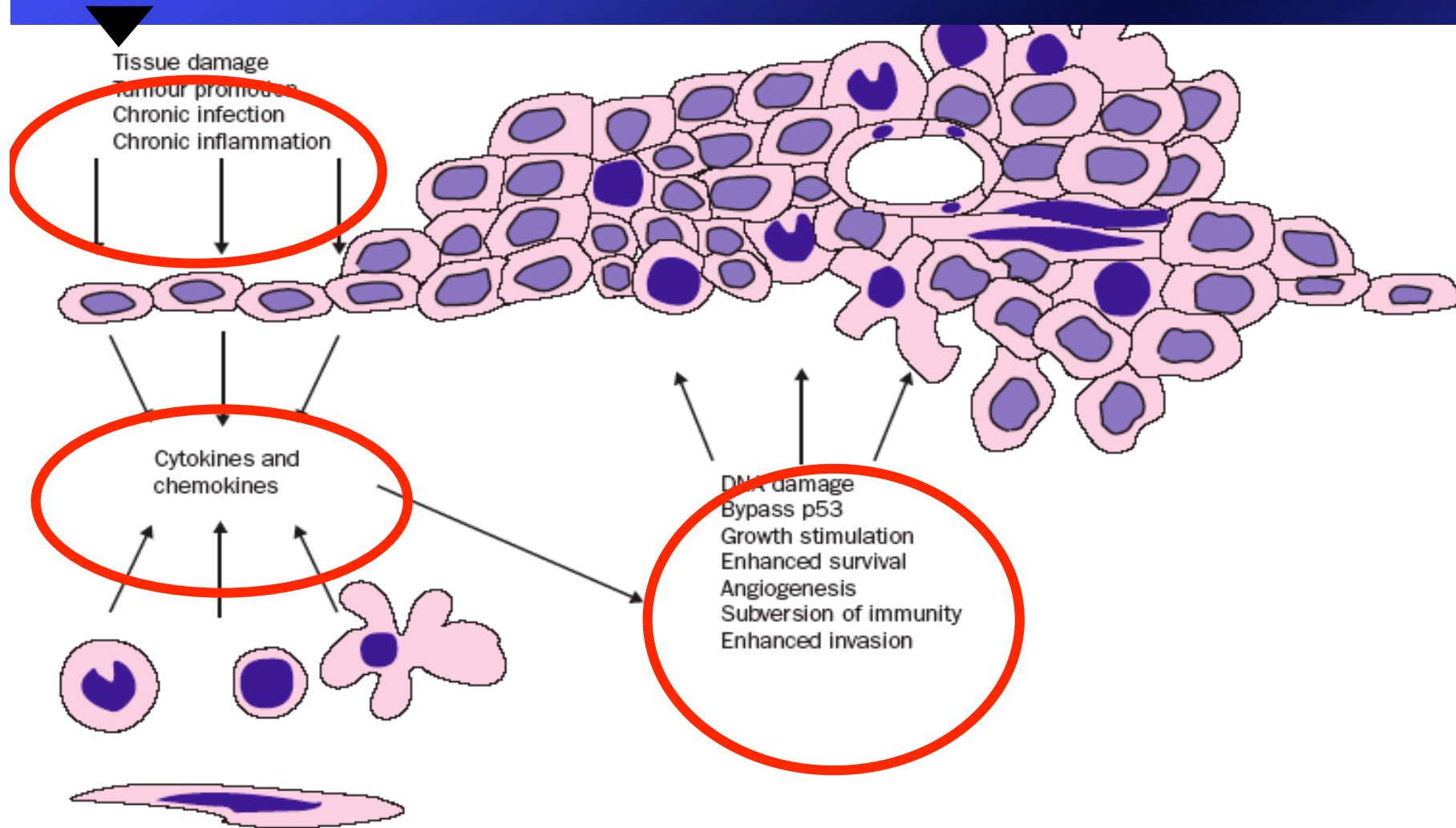
3- Athérome ?

# 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

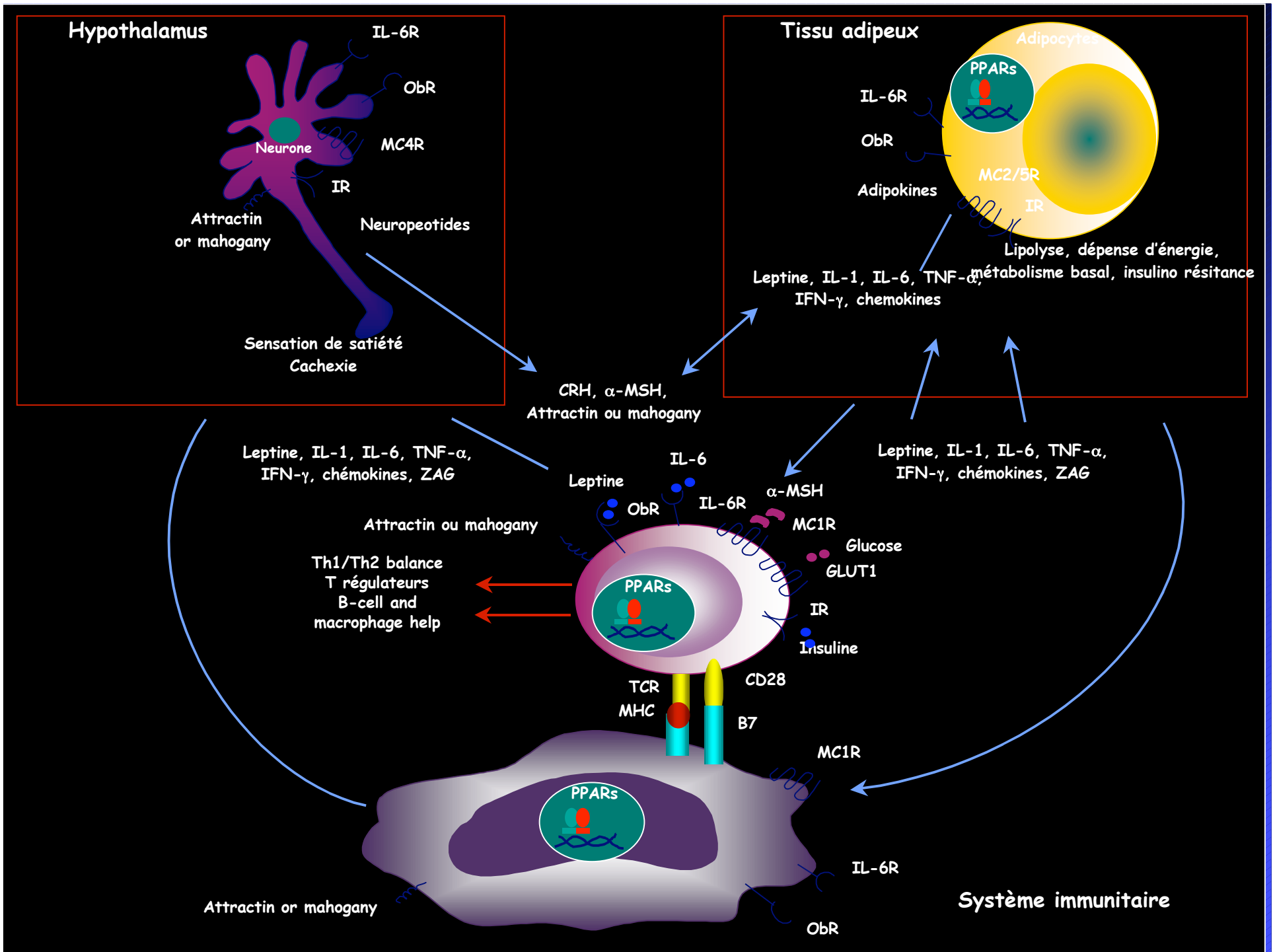




# Obésité: maladie inflammatoire ?

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



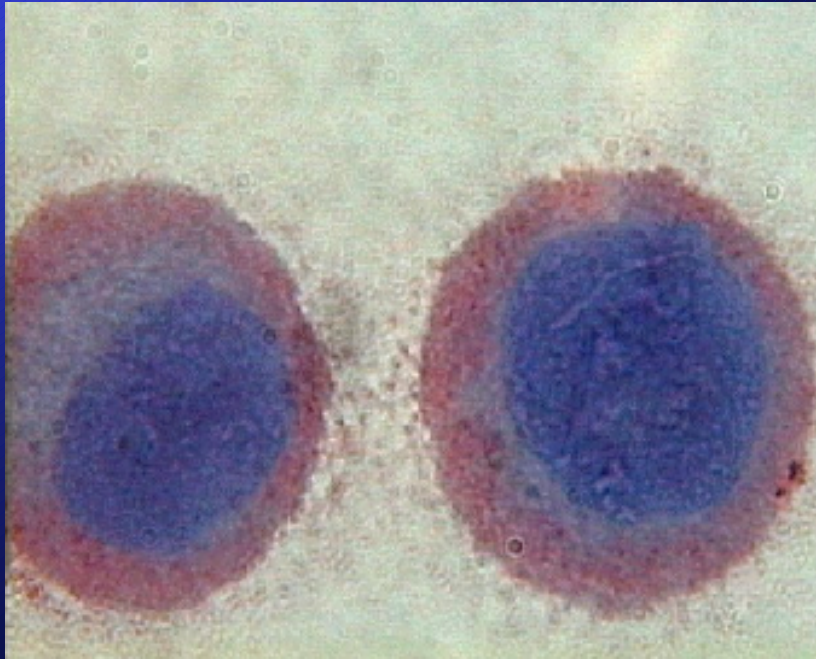
# Leptine clé de voute du système?

## Des effets contradictoires

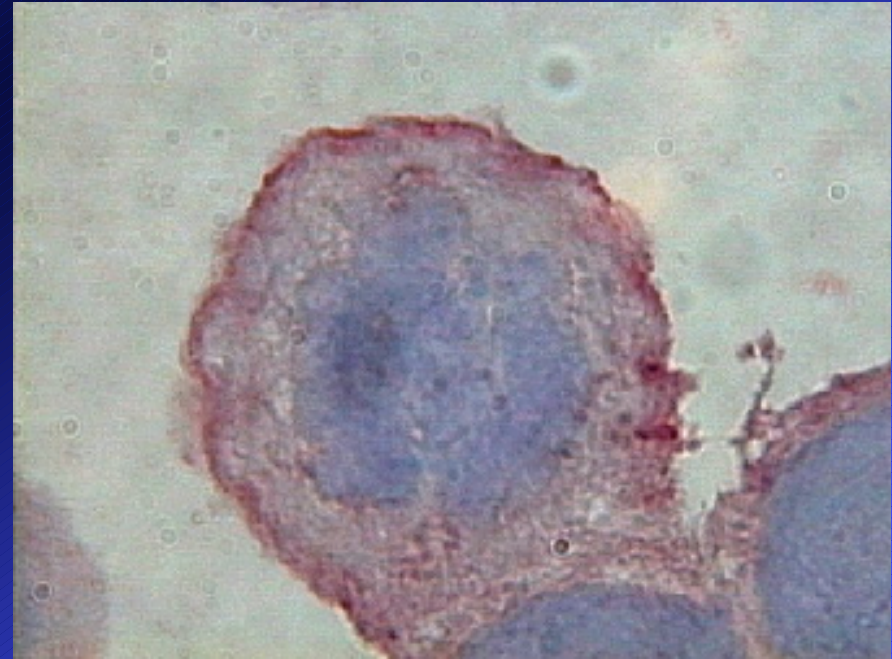
- ❖ Proinflammatoires et favorisant un phénotype TH2.
- ❖ Anti-inflammatoires et anti-apoptotiques sur les cellules de structure (Epithélium)
- ❖ Quantité de leptine accrue mais aussi relative résistance à son action chez l'obèse selon les tissus Quid des bronches ?
- ❖ Rôle de l'action au niveau du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

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

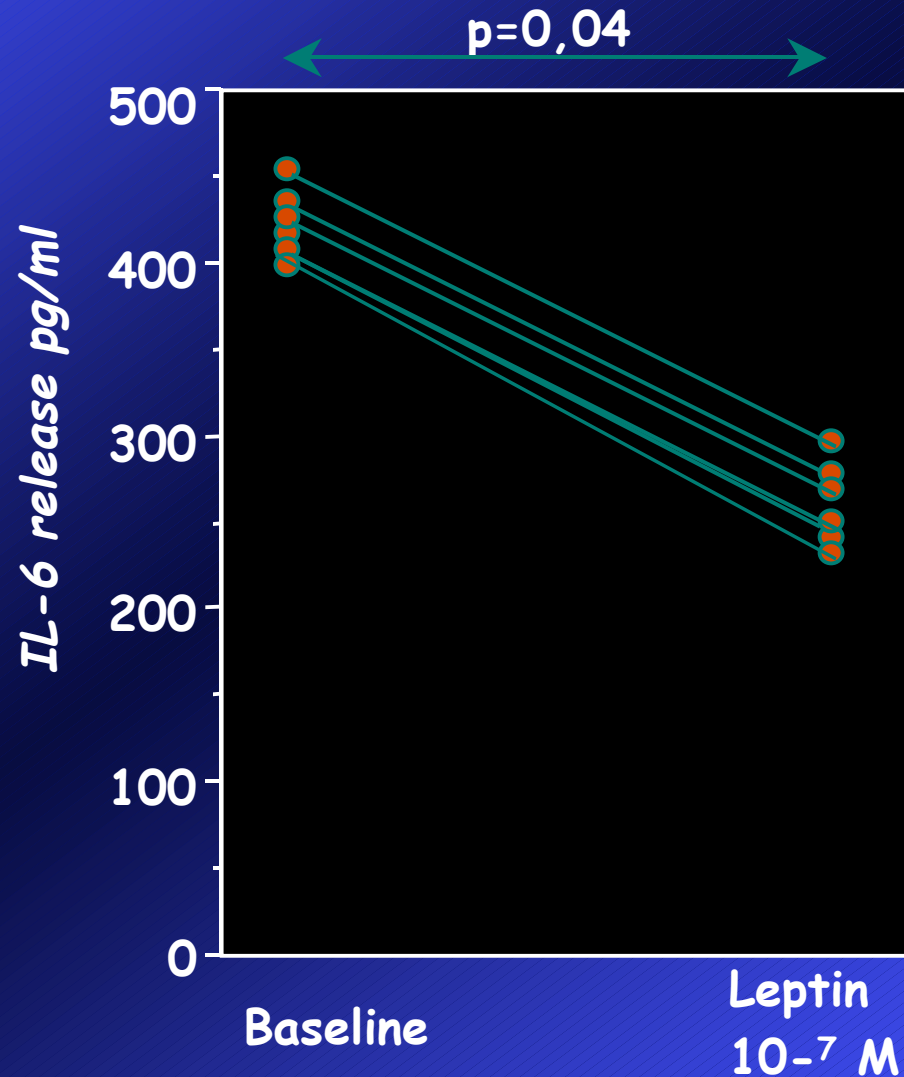
Leptin



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

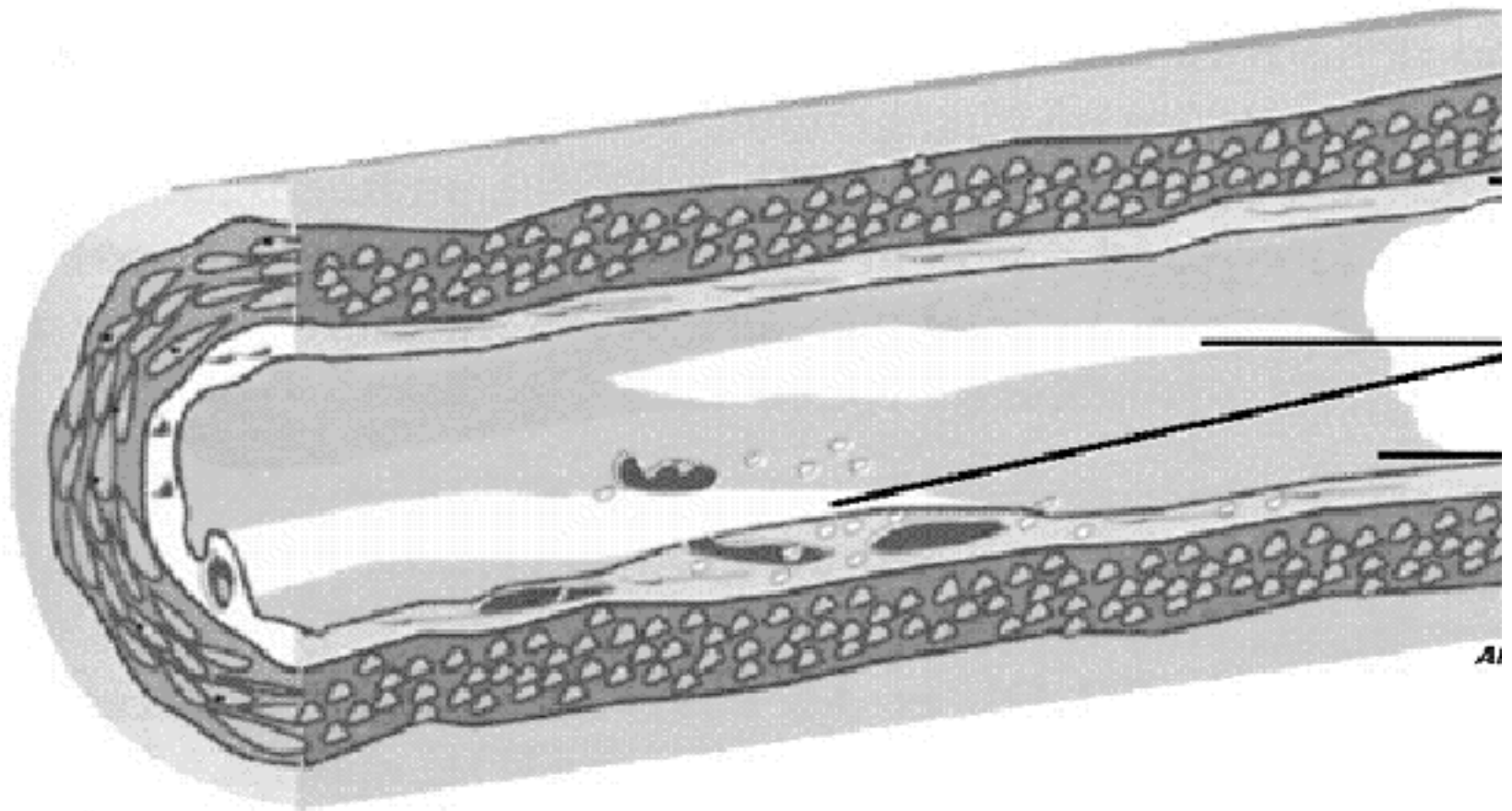


Les souris Ob/Ob sont :

- 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

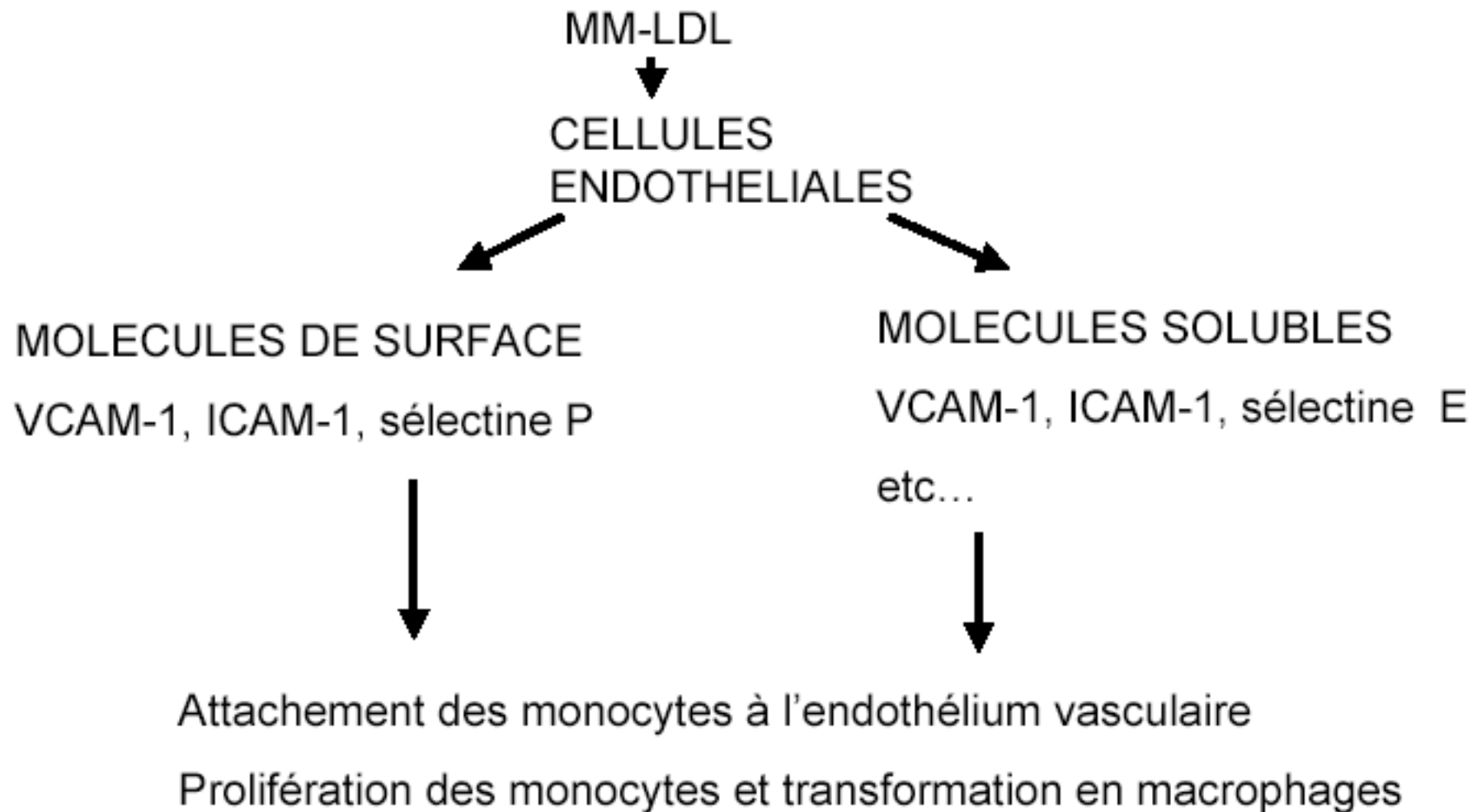
Amplifiés par:

- 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

