

# Résolution de l'inflammation et cicatrisation

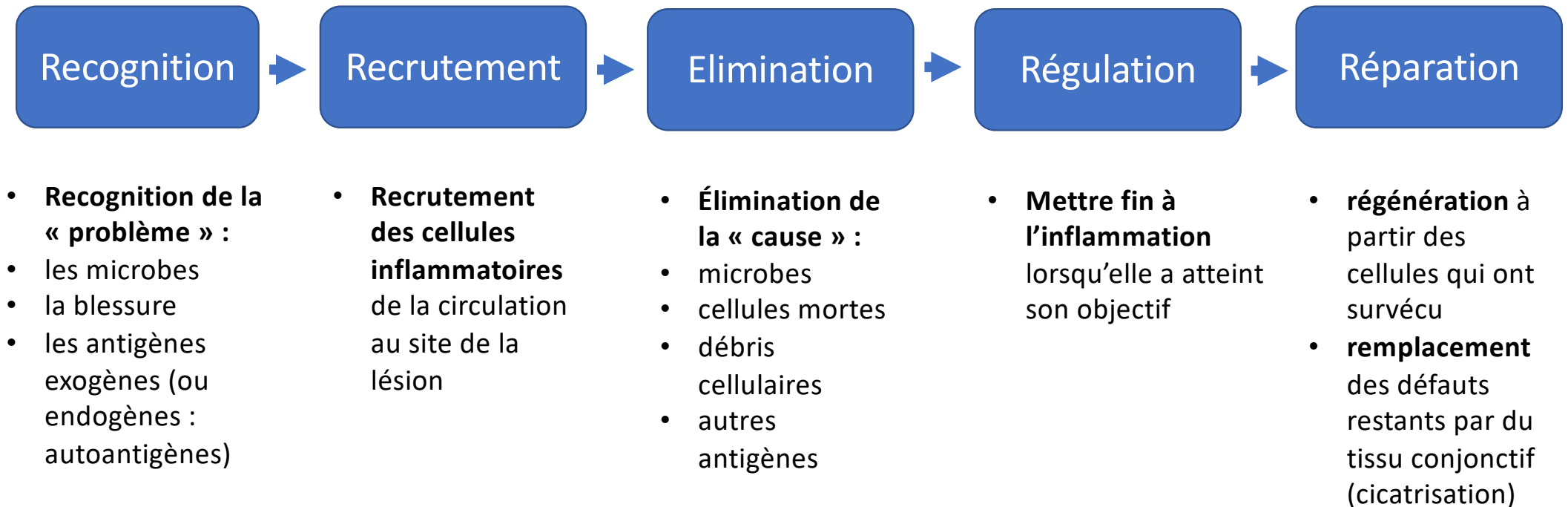
Kristof Egervari, MD PhD  
Service de pathologie clinique  
Hôpitaux Universitaires Genève  
13/03/2026

# Plan

- Les stades de l'inflammation → l'importance de la résolution
- Les possibles résultats de l'inflammation aiguë :
  - Guérison par première intention
    - Résolution de l'inflammation : médiateurs, événements cellulaires
  - Cicatrisation par deuxième intention
    - Ulcère, abcès, excès de tissu de granulation
    - Cicatrisation excessive, remplacement par tissu fibreux : chéloïde, fibrose
- Inflammation chronique :
  - primaire vs secondaire, caractéristiques
  - Types spéciaux: inflammation granulomateuse

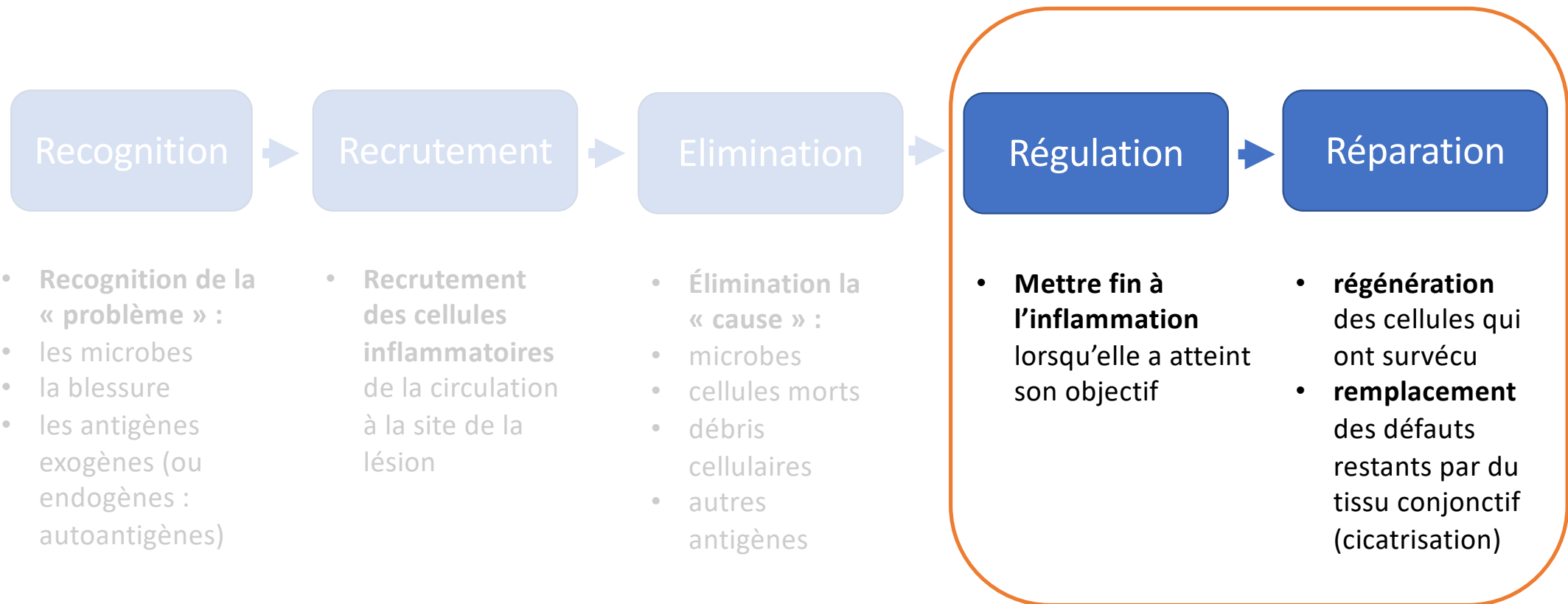
Résolution de l'inflammation : pourquoi?

# Les 5 stades de l'inflammation



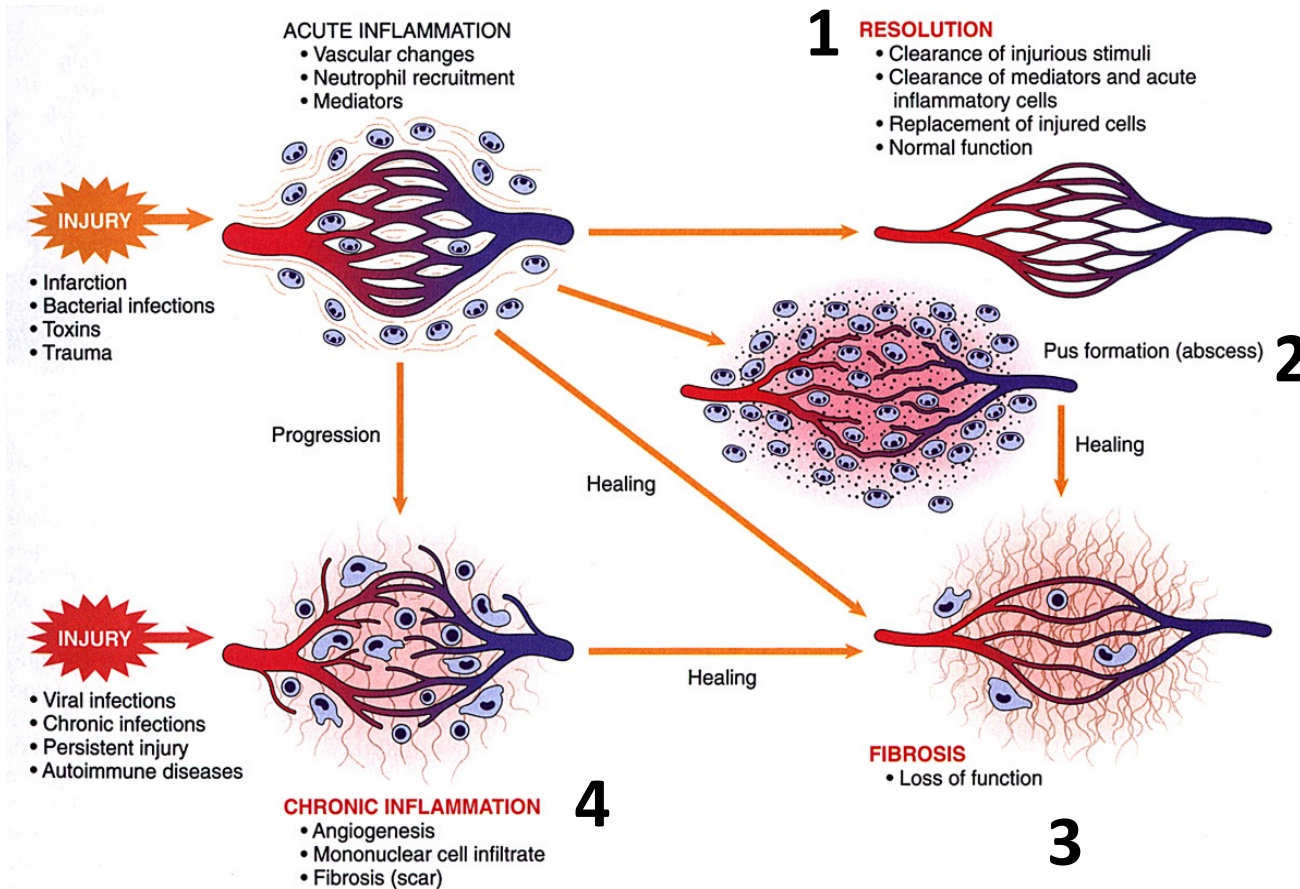
**L'objectif final de l'inflammation est de restaurer l'état initial.**

# Les 5 stades de l'inflammation



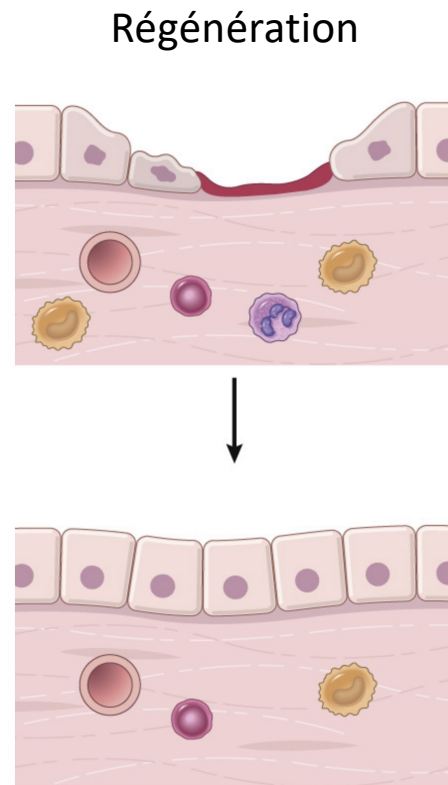
**L'objectif final de l'inflammation est de restaurer l'état initial.**

# Possible résultats de l'inflammation aiguë



1. Résolution sans séquelles: *restitutio ad integrum*
2. Formation d'un abcès.
3. Réparation excessive (fibrose).
4. Persistance de l'inflammation (transition en inflammation chronique).

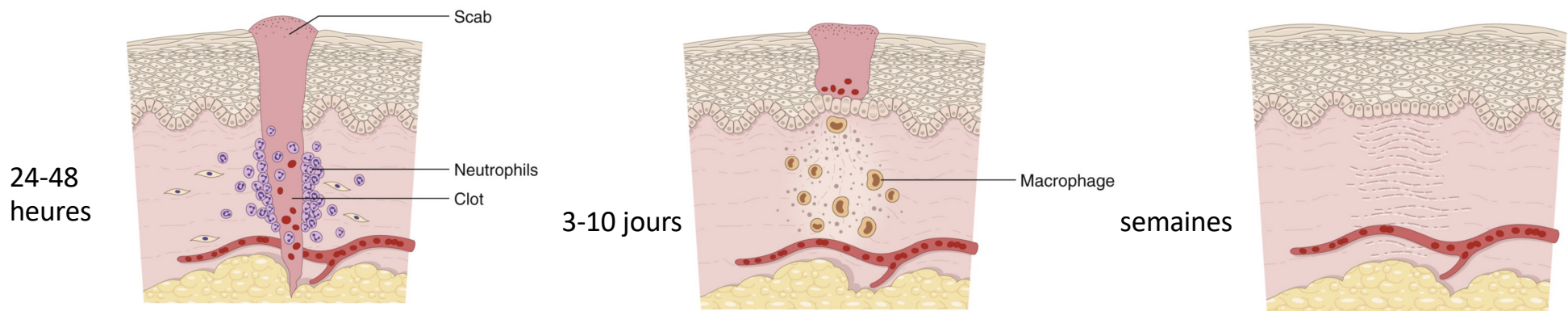
# Un exemple : guérison des plaies



## Régénération :

- La restauration des tissus endommagés par:
  - prolifération et la différenciation des cellules souches tissulaires et de leurs progéniteurs (**tissus labiles**), ou
  - les cellules différenciées qui conservent la capacité de proliférer (**tissus stables**, p.ex. le foie)
- Si les tissus lésés sont incapables de se régénérer (**tissus permanents**) ou si les structures de soutien sont trop endommagées, la réparation se fait par **remplacement** par tissu conjonctif : *formation d'une cicatrice.*

# Guérison des plaies par première intention



- **caillot de sang** à la surface de la plaie
- **chimiotaxie** des neutrophiles et des monocytes qui éliminent les pathogènes et nettoient
- **résolution de l'inflammation**

- les cellules épithéliales prolifèrent et migrent pour refermer la plaie
- le **tissu de granulation** (fibroblastes, tissu conjonctif, petits vaisseaux et leucocytes mononucléaires) remplit progressivement la blessure.

- le tissu de granulation est remplacé par un **dépôt de collagène**.
- formation d'une **cicatrice fibreuse stable**.

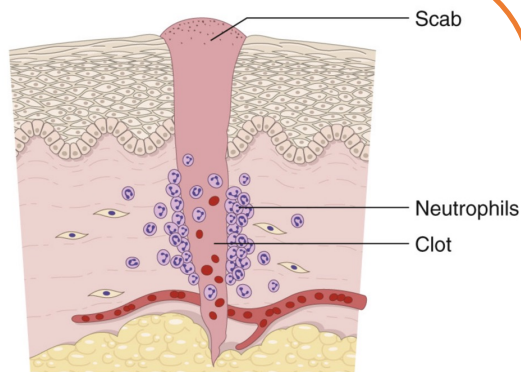
**La cicatrice** est la partie visible du résultat d'une réparation dans la peau, ou également dans les autres tissus.

# Facteurs pouvant compromettre la réparation

- **L'infection**
- **L'état nutritionnel** (p.ex. carence en vitamine C)
- **Mauvaise perfusion** (maladie vasculaire périphérique, athérosclérose, diabète)
- **Les glucocorticoïdes (stéroïdes anti-inflammatoires)** -> diminution de la fibrose
- **Facteurs mécaniques**
- **Corps étrangers**
- **L'étendue de la lésion tissulaire**
- **Le tissu lésé:** tissus permanent vs stable/labile

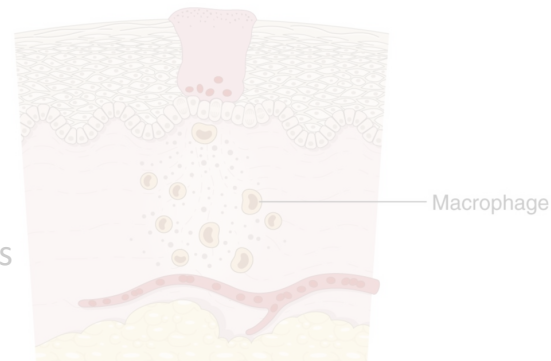
# Guérison des plaies par première intention

24-48 heures



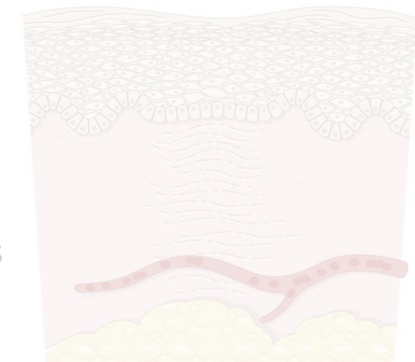
- **caillot de sang** à la surface de la plaie
- **chimiotaxie** des neutrophiles et des monocytes qui éliminent les pathogènes et nettoient
- **résolution de l'inflammation**

3-10 jours



- les cellules épithéliales prolifèrent et migrent pour refermer la plaie
- le **tissu de granulation** (fibroblastes, tissu conjonctif, petits vaisseaux et leucocytes mononucléaires) remplit progressivement la blessure.

semaines

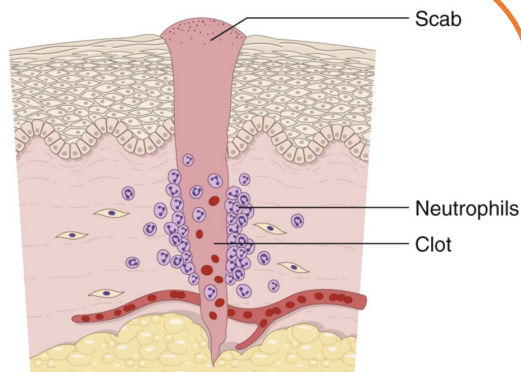


- le tissu de granulation est remplacé par un **dépôt de collagène**.
- formation d'une **cicatrice fibreuse stable**.

La **cicatrice** est la partie visible du résultat d'une réparation dans la peau, ou également dans les autres tissus.

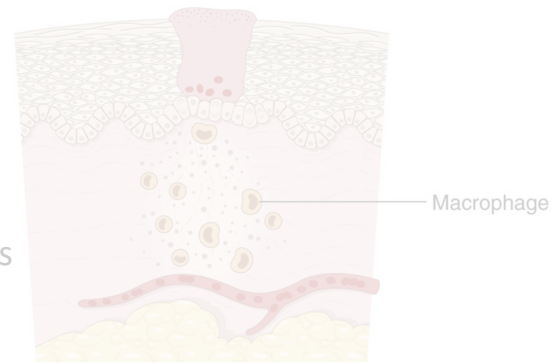
# Guérison des plaies par première intention

24-48 heures



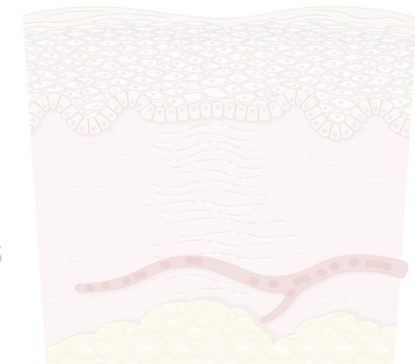
- **caillot de sang** à la surface de la plaie
- **chimiotaxie** des neutrophiles et des monocytes qui éliminent les pathogènes et nettoient
- **résolution de l'inflammation**

3-10 jours



- les cellules épithéliales prolifèrent et migrent pour refermer la plaie
- le **tissu de granulation** (fibroblastes, tissu conjonctif, petits vaisseaux et leucocytes mononucléaires) remplit progressivement la blessure.

semaines



- le tissu de granulation est remplacé par un **dépôt de collagène**.
- formation d'une **cicatrice fibreuse stable**.

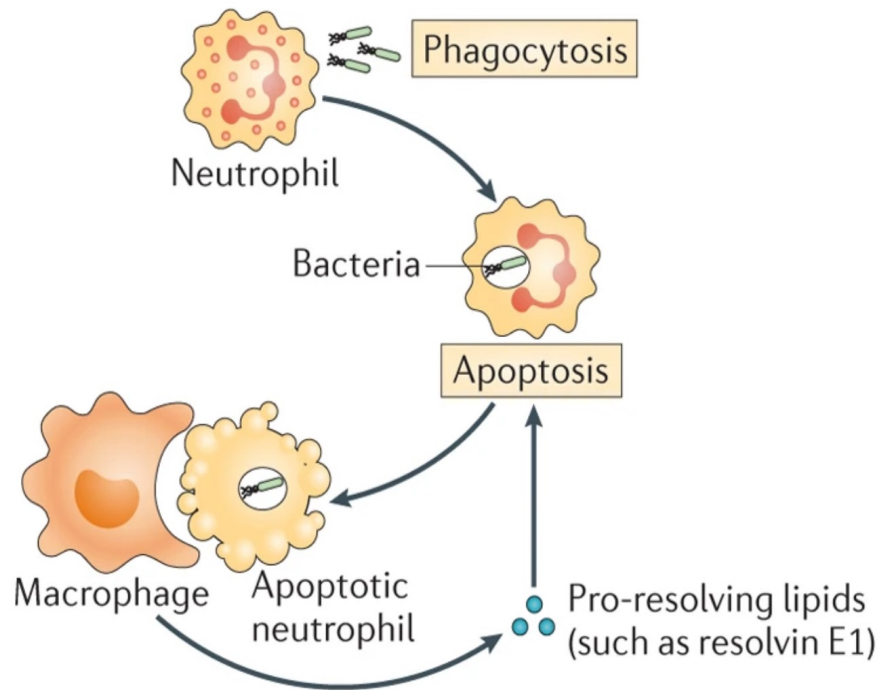
La **cicatrice** est la partie visible du résultat d'une réparation dans la peau, ou également dans les autres tissus.

# Résolution de l'inflammation : rôle des cellules

- La résolution de l'inflammation est un *processus actif et activement contrôlé*:
  - **Apoptose de polynucléaires (PMN)** : la principale voie d'élimination des PMN
  - **Efférocytose** : l'élimination des cellules apoptotiques par les phagocytes
  - **Macrophages** : M1->M2 switch

# L'apoptose des PMNs et l'efférocytose

Enhancement of phagocytosis-induced cell death in neutrophils

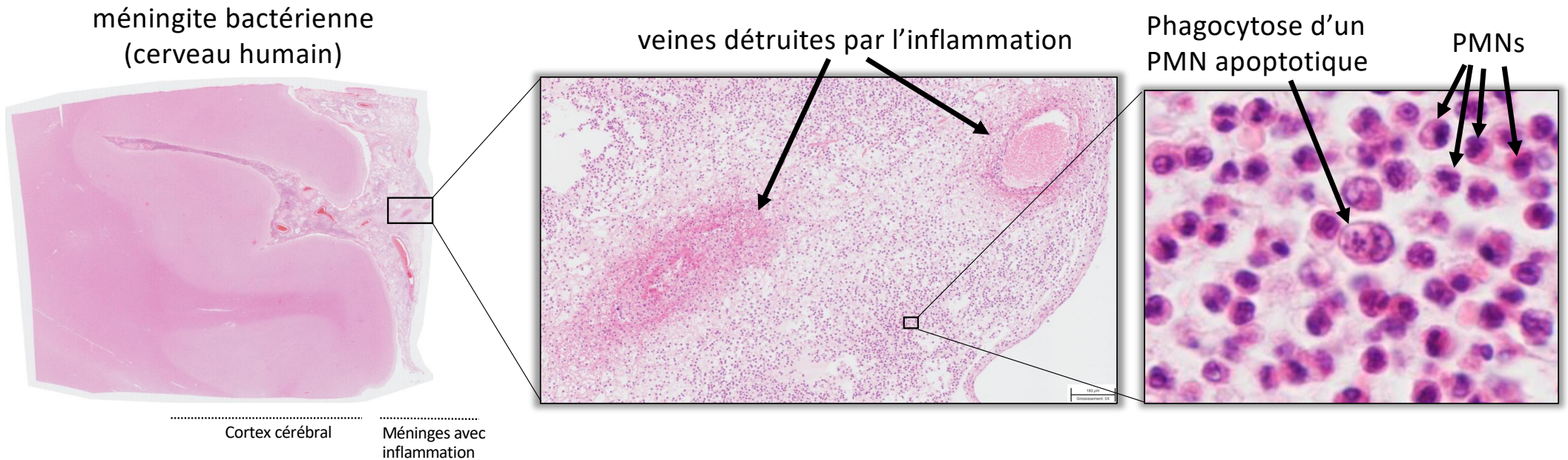


Modifié de Poon, I. *et al. Nat Rev Immunol* 14, 166–180 (2014).

Plus d'info dans Moon, B., Yang, S., Moon, H. *et al. Exp Mol Med* 55, 1644–1651 (2023).

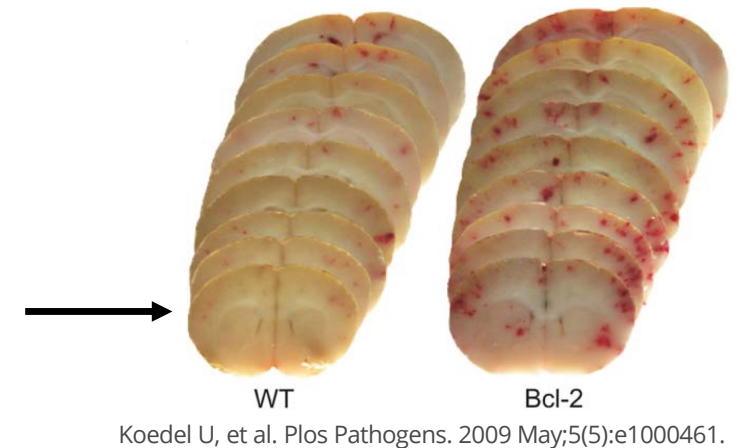
- La phagocytose des pathogènes favorise l'apoptose des PMNs : « **phagocytosis-induced cell death** » (PICD)
- **Efférocytose** : élimination des cellules apoptotiques par les phagocytes (professionnels *et* non-professionnels), qui stimulant la production des cytokines anti-inflammatoires et réduit l'inflammation
- L'apoptose des PMNs + l'efférocytose est un mécanisme clé dans la limitation et la résolution de l'inflammation aiguë

# Apoptose des PMNs (et efférocytose) dans la méningite bactérienne



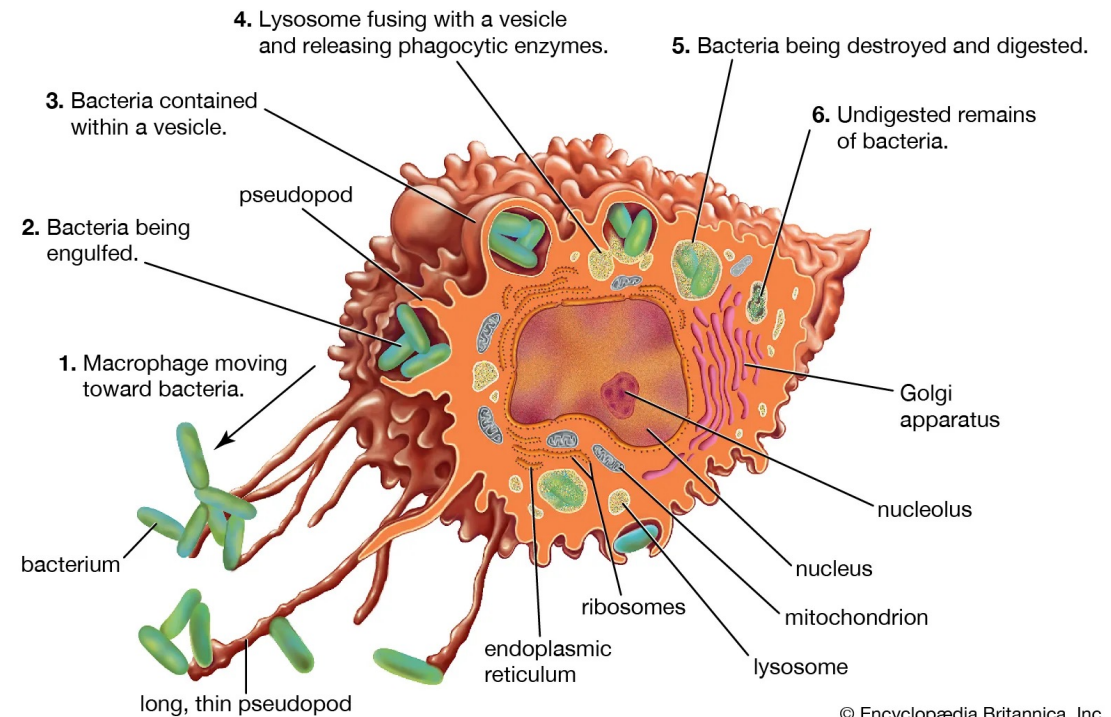
- L'apoptose des PMNs réduit les complications de la méningite :

- les enzymes libérés par des PMNs endommagent les veines  
→ microhémorragies
- ***Inhibition de l'apoptose des PMNs dans des souris transgéniques (surexpression de Bcl-2) compromet la résolution de l'inflammation***  
→ ***plus de complications hémorragiques***

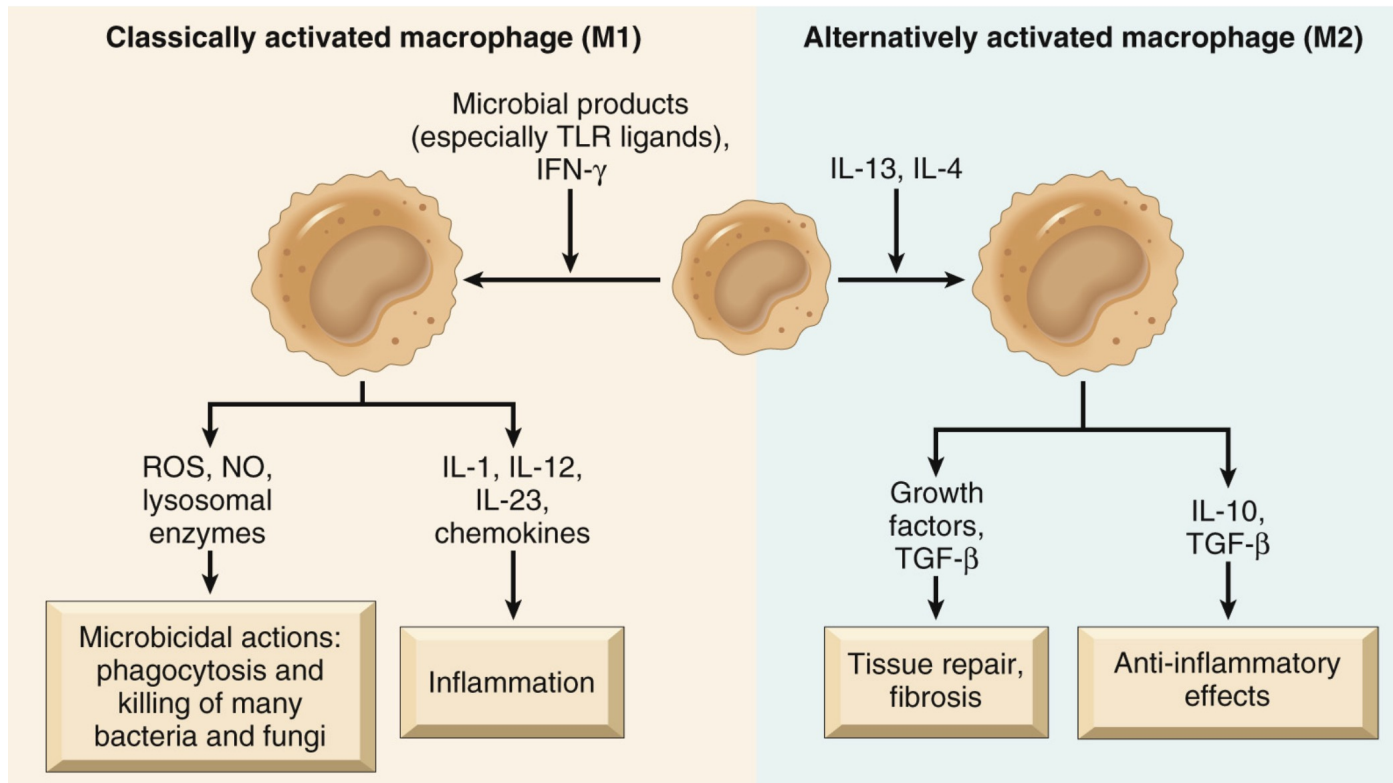


# Résolution de l'inflammation : rôle des macrophages

- Le macrophage est le maître d'œuvre de la réparation:
  - **Phagocytose** : élimination des déchets (cellules endommagées ou apoptotiques)
  - **Secrétion de cytokines** :
    - anti-inflammatoire : **IL-10, TGF-beta**
    - Stimulant la fabrication des nouveaux vaisseaux (angiogenèse) : **VEGF**
    - stimulant les fibroblastes de synthétiser du collagène (réparation) : **TGF-beta**
  - Phénotypes dans l'inflammation : **M1** (pro-inflammatoire) -> **M2** (anti-inflammatoire)



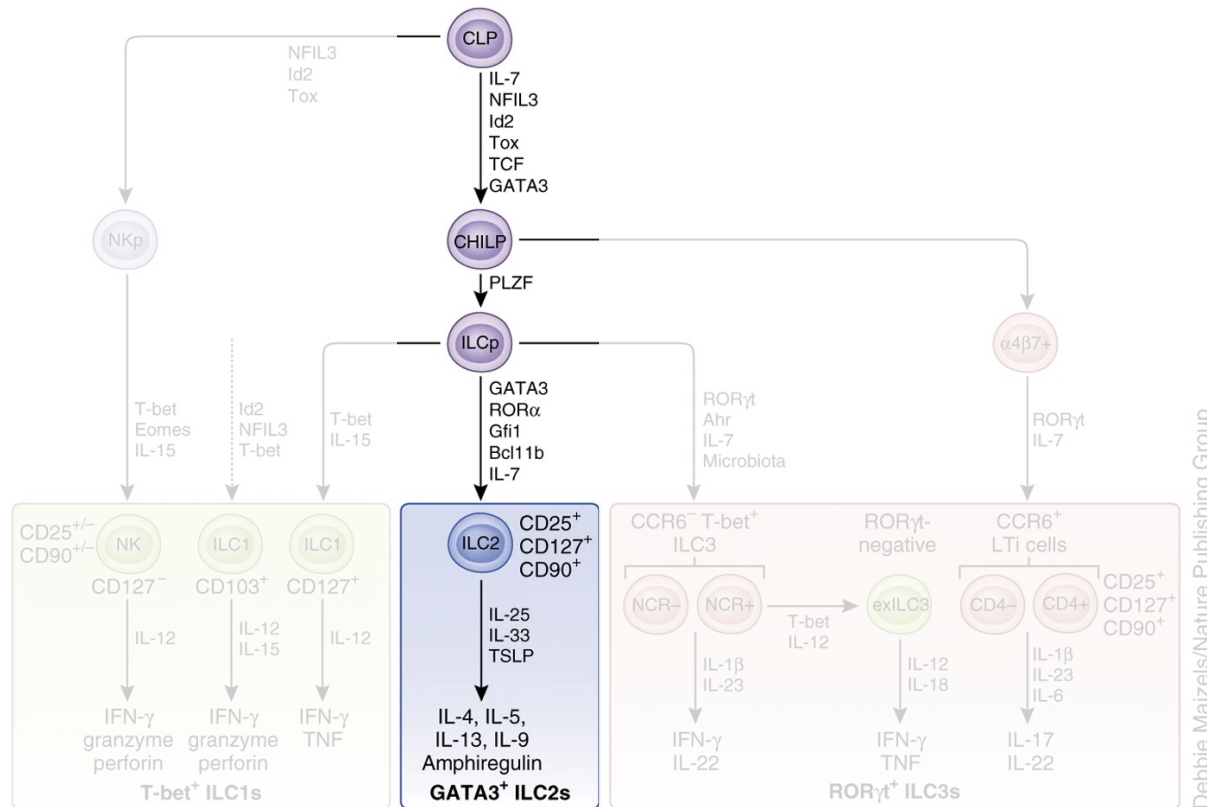
# Macrophage M1 -> M2 « switch »



Modifié de Robbins and Cotran : Pathologic Basis of Disease, 2021.

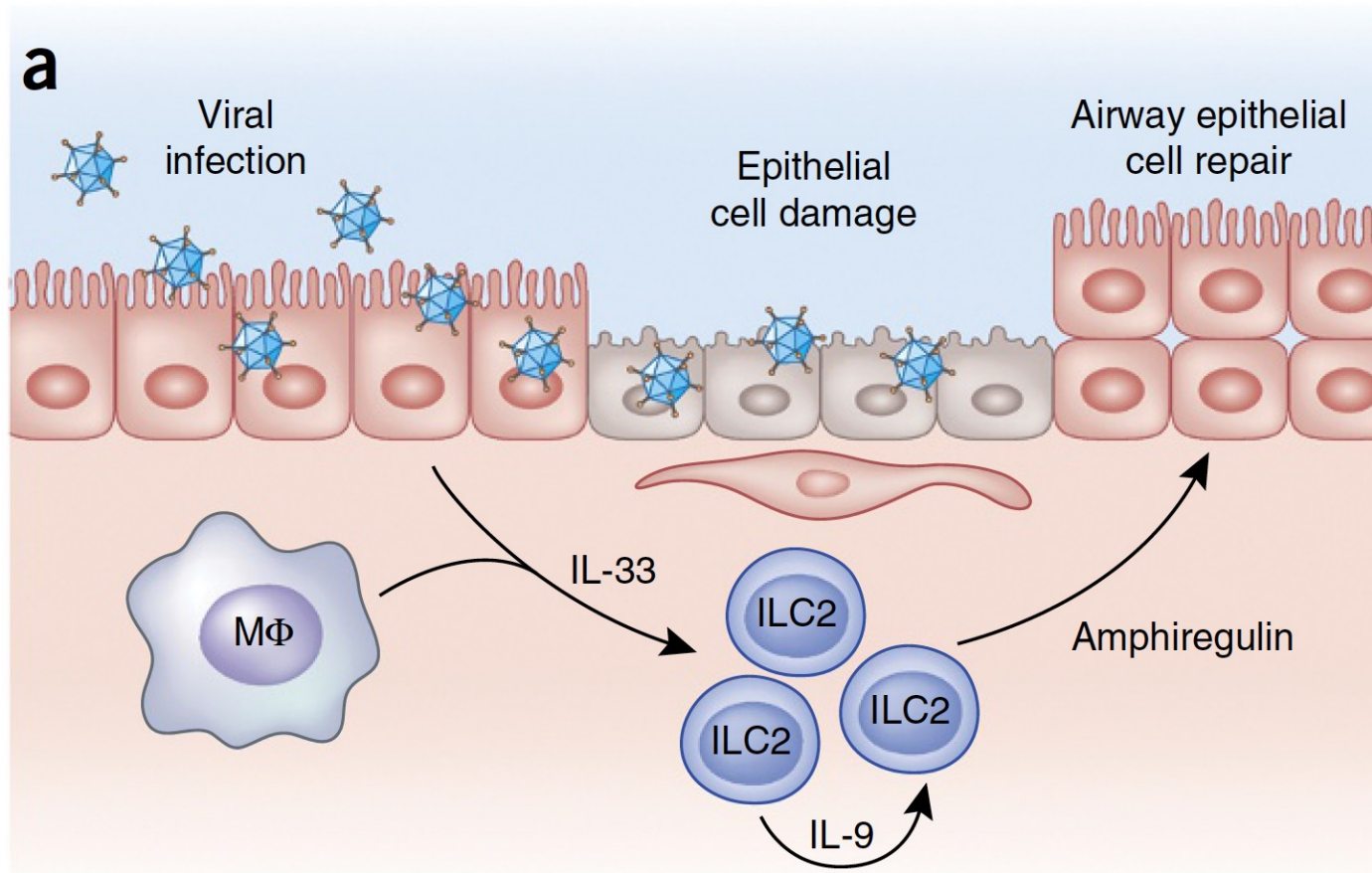
- Dans l'inflammation les macrophages montrent un spectre de phénotypes fonctionnels entre :
  - M1 : pro-inflammatoire,
  - M2 : anti-inflammatoire
- Les différents types de macrophages sont présentes en même temps
- le « switch » représente un **changement des proportions de M1 vs M2**

# Résolution de l'inflammation : cellules lymphoïdes innées (ILC2)



Debbie Maizels/Nature Publishing Group

# Résolution de l'inflammation : cellules lymphoïdes innées (ILC2)



Sécrété par les **ILC2** :

**Amphiréguline** : favorise la **réparation** de l'épithélium des voies respiratoires

**IL-13** : favorise les macrophages M2 et les lymphocytes T<sub>H</sub>2 ; augmente le dépôt de collagène → **fibrose** pulmonaire.

... voir le cours de la Pre C. Jandus sur les ILC à 9h15.

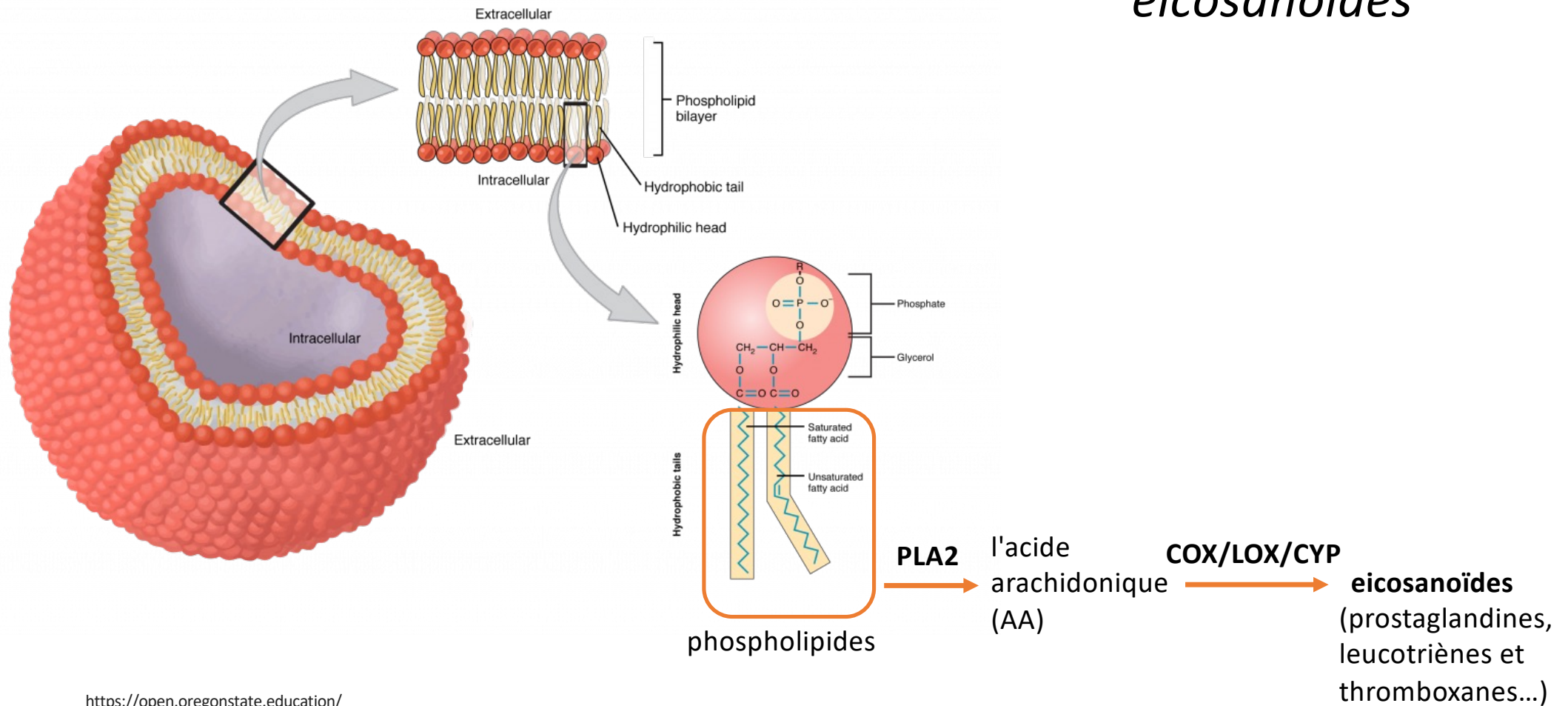
# Contrôle de l'inflammation : rôle des médiateurs

## Cytokines :

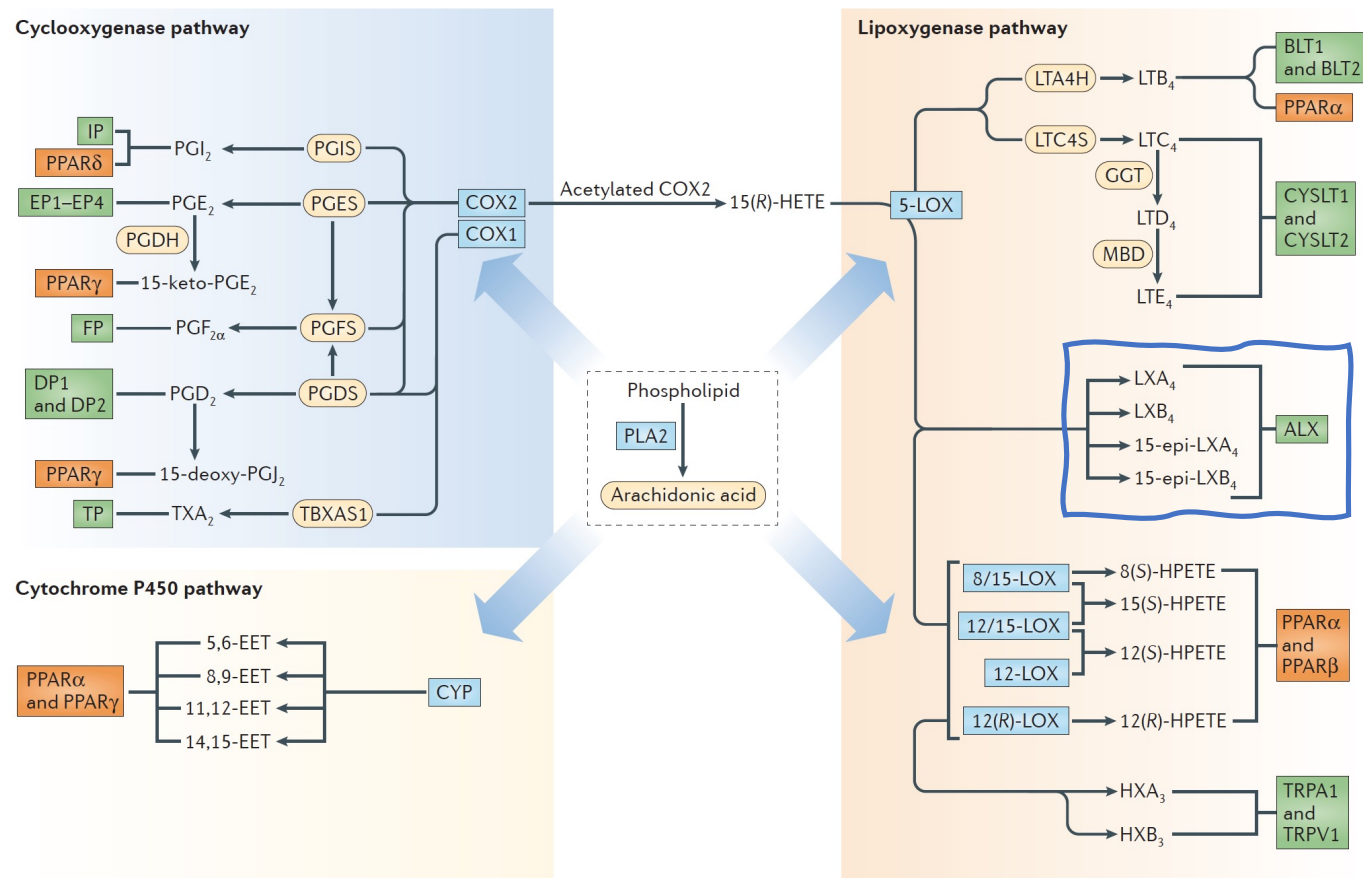
- **IL-10:**
  - anti-inflammatoire, rôle central dans la limitation de la réponse immunitaire
  - inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-12, TNF, IL-1) et des molécules co-stimulatrices des macrophages, réduisant ainsi l'activation des cellules Th1/Th17 et la production d'IFN- $\gamma$
- **TGF-beta:**
  - antiprolifératif (contrôle d'angiogenèse) et
  - pro-fibrotique (stimule des fibroblastes, la synthèse du collagène et diminue la dégradation de la matrice extracellulaire en inhibant les métalloprotéinases)
- **Amphiregulin:**
  - favorise réparation de l'épithélium respiratoire après l'infection virale
- **IL-13 :**
  - production des macrophages M2 et les lymphocytes T<sub>H</sub>2

*A noter: ces cytokines ont de nombreuses fonctions différentes dans des contextes différents.*

# Résolution de l'inflammation : rôle des médiateurs lipidiques *eicosanoïdes*



# Résolution de l'inflammation : rôle des médiateurs lipidiques



- produits par les voies cyclooxygénase (**COX**), lipoxigénase (**LOX**) et cytochrome P450 (**CYP**)
- Eicosanoïdes stimulent les réactions vasculaires et cellulaires de manière physiologique et dans l'inflammation.
- «**Specialized pro-resolving mediators**» (**SPM**) ont un rôle important dans la résolution de l'inflammation

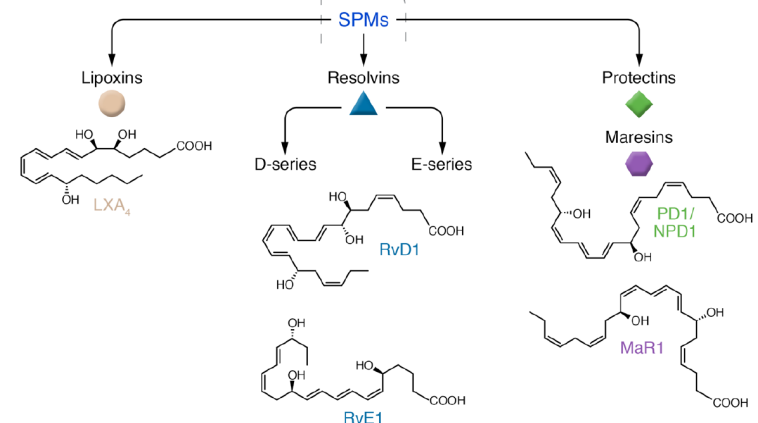
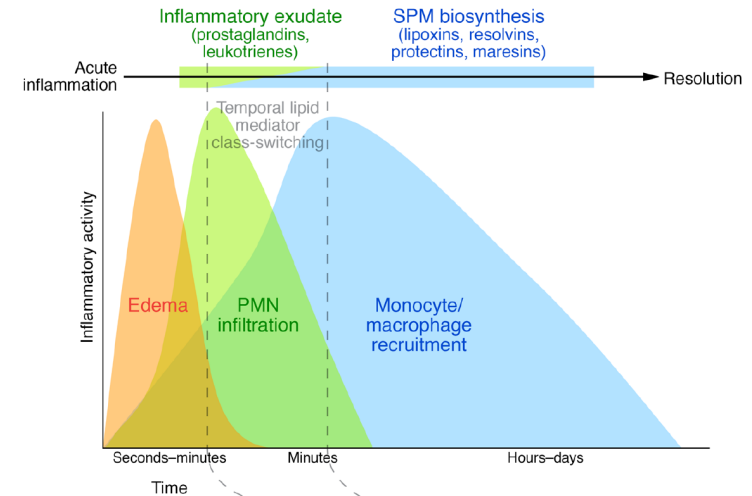
# Médiateurs lipidiques pro-résolutifs spécialisés (SPM)

- **Lipid mediator class switching:**

- PMN exposées à la prostaglandin E2 (PGE2) modifient la biosynthèse des eicosanoïdes: synthèse prédominante leucotriène B4 (LTB4) → lipoxine A4 (LXA4),
- LXA4 "arrête" l'infiltration des PMN, et stimule l'efférocytose
- Cf. Levy et al. *Nat Immunol* 2, 612–619 (2001).

- **Specialized pro-resolving mediators (SPM) :**

- **Lipoxins,**
- **les resolvines, les protectines et les maresines** (biosynthèse à partir d'acides gras polyinsaturés oméga-3):
- Ils sont des substances avec fortes actions pro-résolutives et anti-inflammatoires, et des propriétés spécifiques au type cellulaire et à l'organe.
- Pharmacologie:
  - Les **AINS peuvent prolonger la résolution** (inhibition du COX -> inhibition de la sécrétion PGE2 -> **inhibition du « switch »**),
  - **L'aspirine favorise la résolution** (en acétylant COX-2, contribuant ainsi à la production des lipoxines R-épimères, resolvines et protectines).
- Future : développement des **traitements pro-résolutifs vs. anti-inflammatoire**



Serhan and Levy *J Clin Invest.* 2018;128(7):2657–2669.

# Complications de la résolution de l'inflammation

# Complications de la résolution de l'inflammation

- **Affaiblissement des mécanismes de défense**, destruction de la surface tissulaire → **Ulcère**
- **Pathogène non éliminé**, stimulation de l'inflammation, destruction tissulaire cavitaire (remplie de pus) → **Abcès**

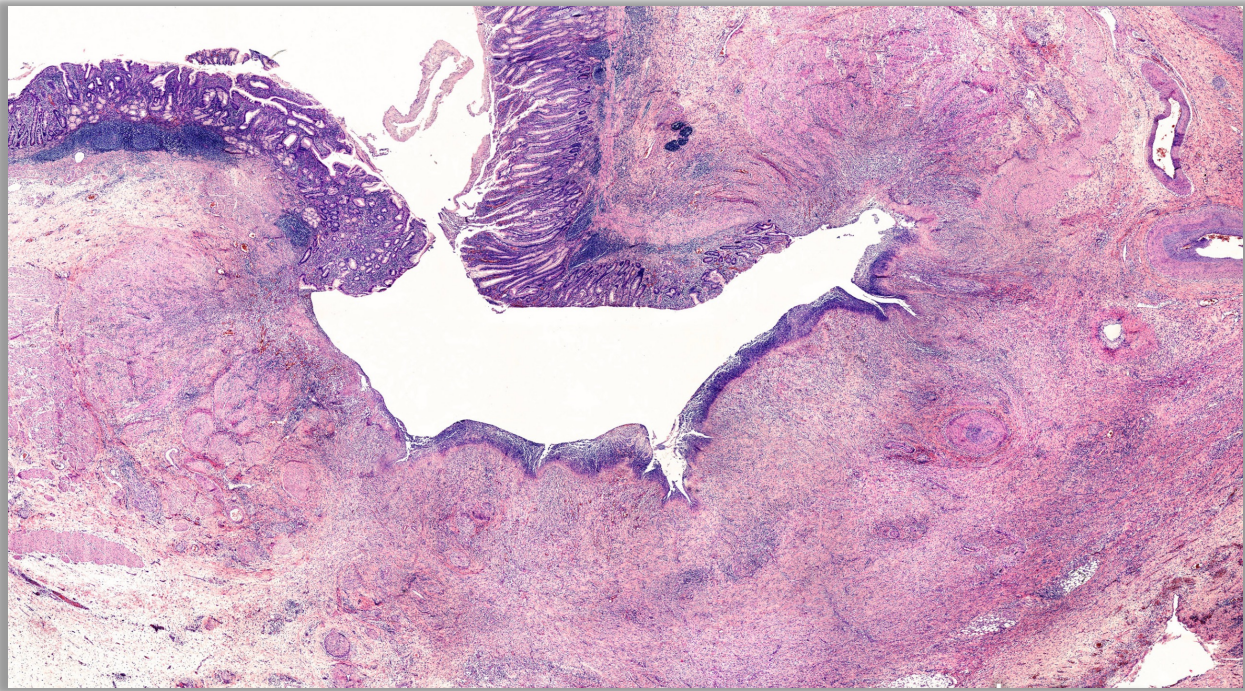
# Ulcère

- **Affaiblissement des mécanismes de défense**, destruction de la surface tissulaire → **Ulcère**

- Localisation :

- **muqueuse** (du tractus gastrointestinal)
- **peau des membres inférieurs** (insuffisance vasculaire : diabète, maladie vasculaire périphérique...)

# Ulcère peptique de l'estomac

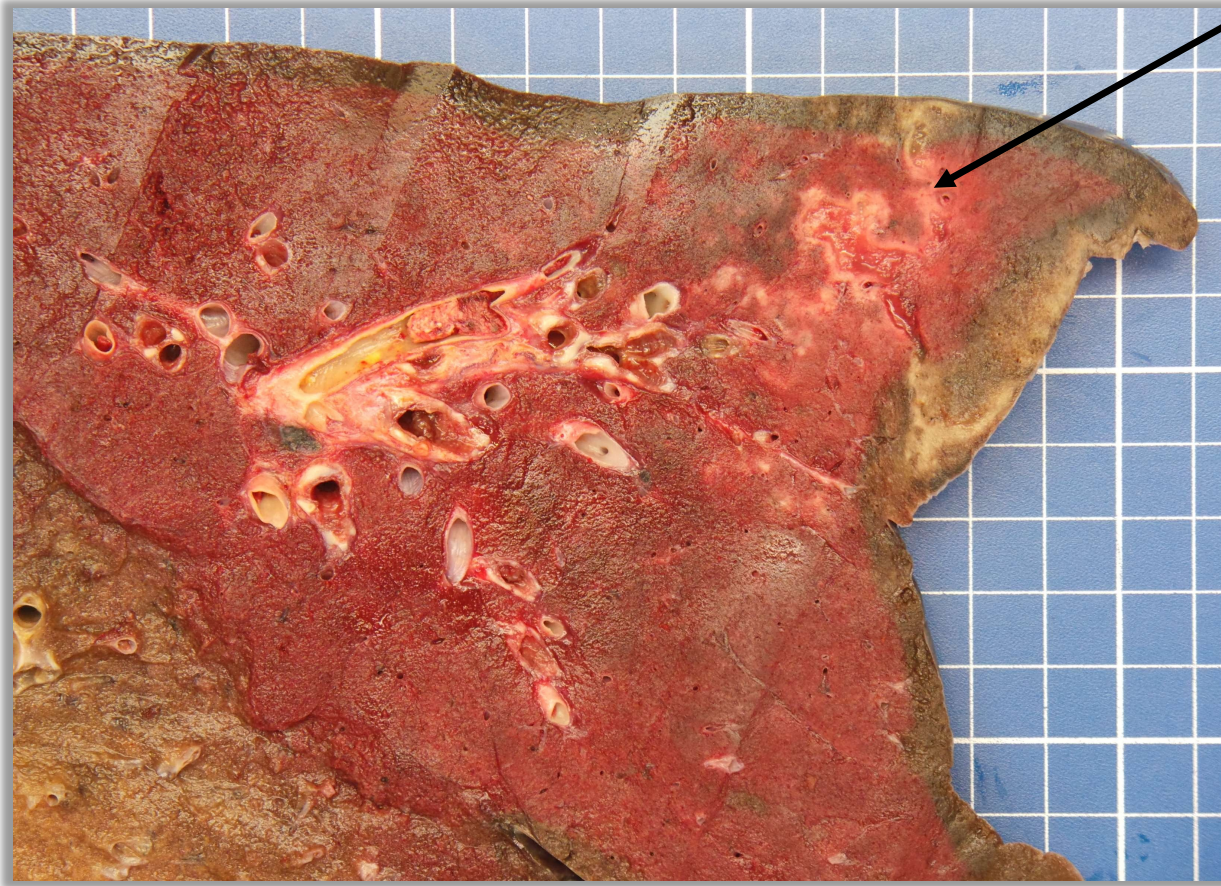


Rau, W., et al. *Sci Rep* 9, 8683 (2019).

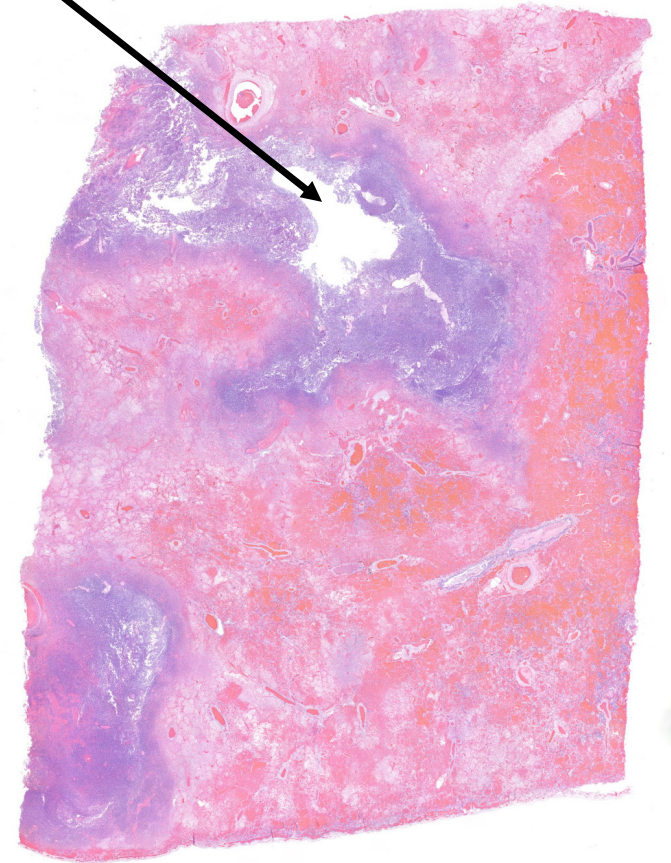
# Abcès

- **Inflammation purulente (pus)** : un exsudat composé de PMNs, de cellules nécrotiques et d'œdème.
- Cause : **bactéries pyogènes** qui provoquent une **nécrose liquéfactive** (p. ex., les staphylocoques) -> destruction tissulaire -> cavité
- **Abcès** : cavité remplie de pus
  - Peut avoir un accès vers l'extérieur: **fistule** ou **perforation**

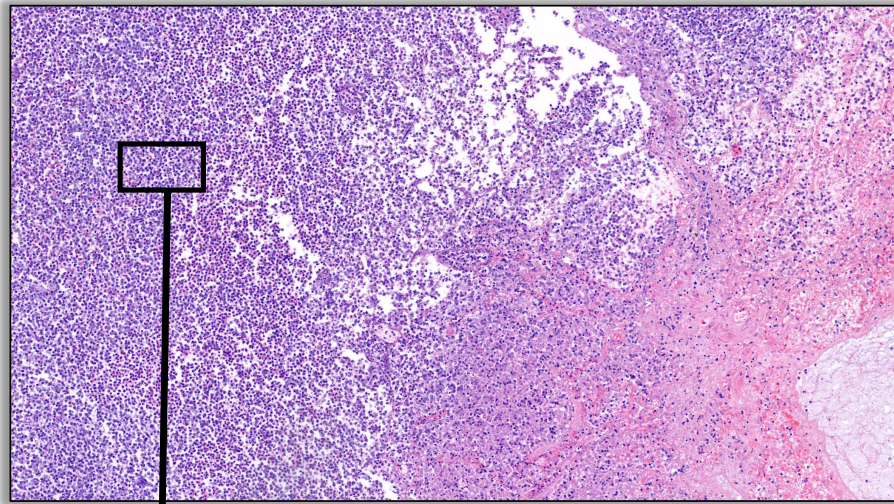
# Abcès pulmonaire



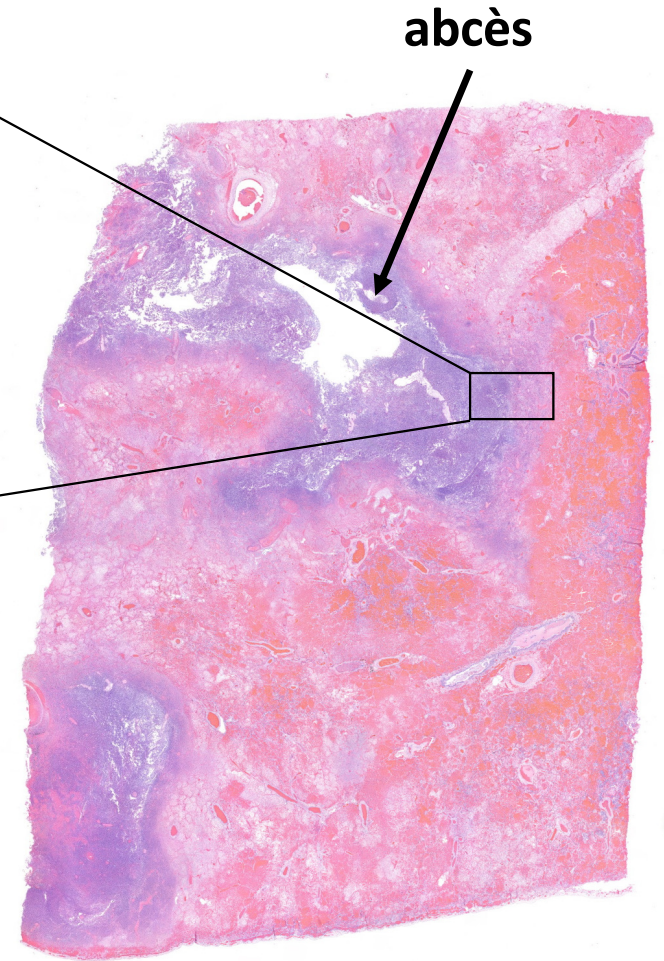
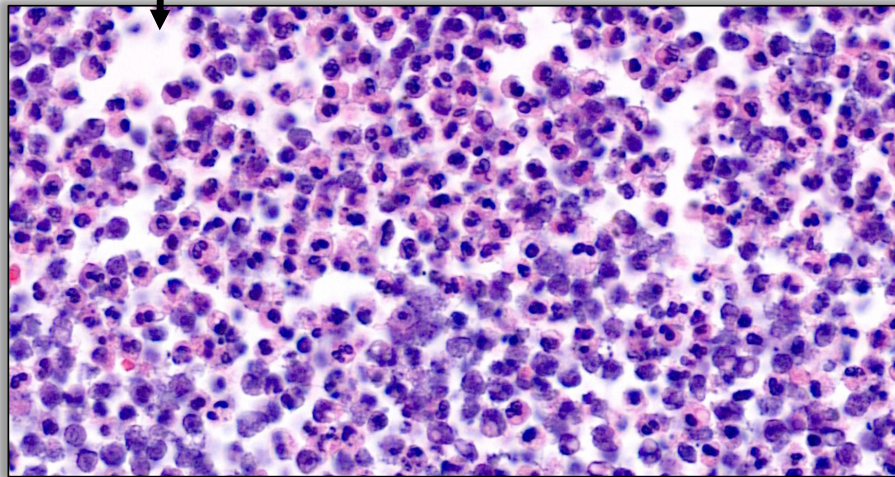
abcès



# Abcès pulmonaire

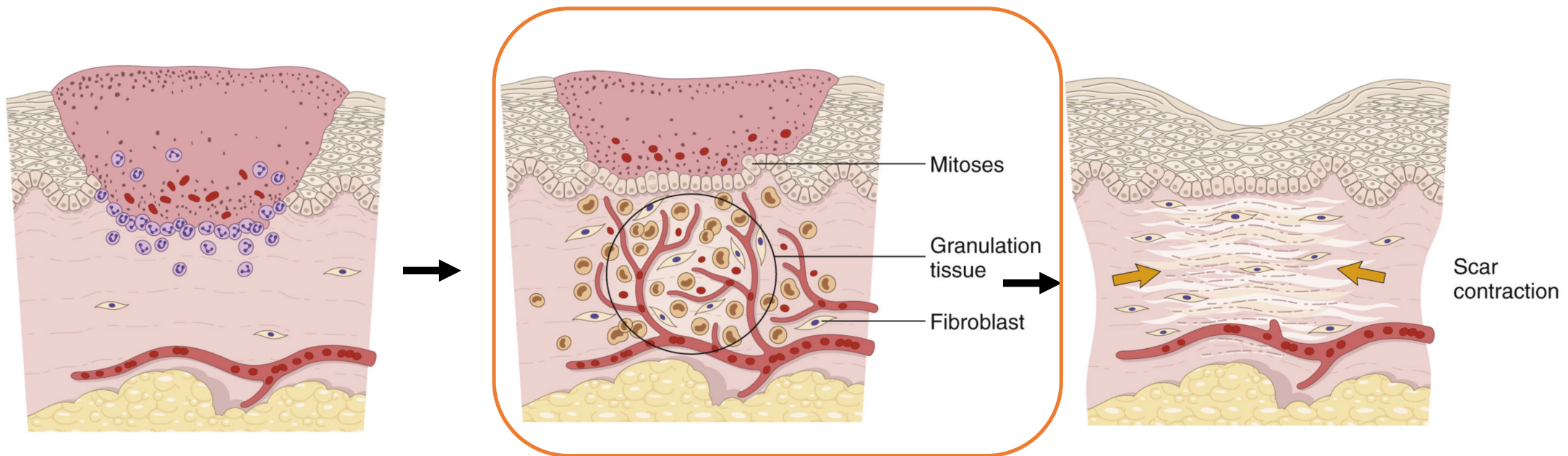


Pus: PMNs,  
macrophages,  
nécrose



# Cicatrisation par deuxième intention

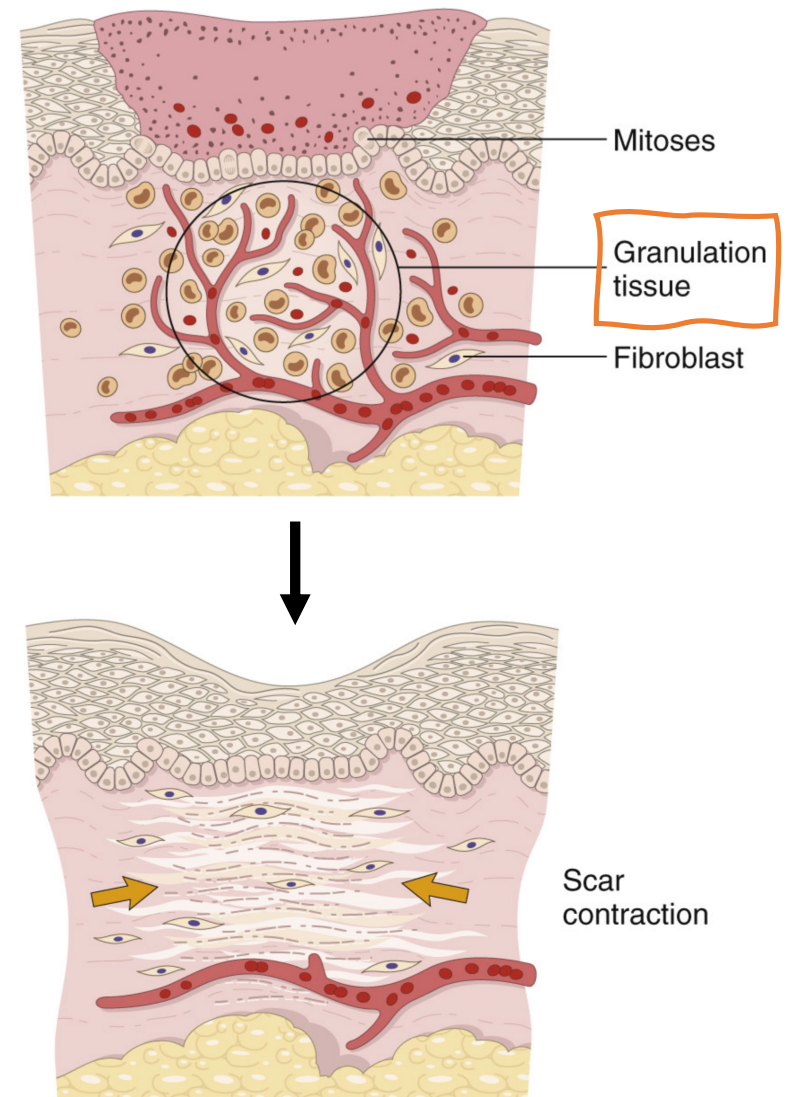
- La plaie ne peut être refermé (à cause de destruction tissulaire ou infection)
- Plus d'inflammation, plus de tissu de granulation, plus de tissu fibreux, contraction de la cicatrice pour diminuer la surface de la plaie



# Tissu de granulation

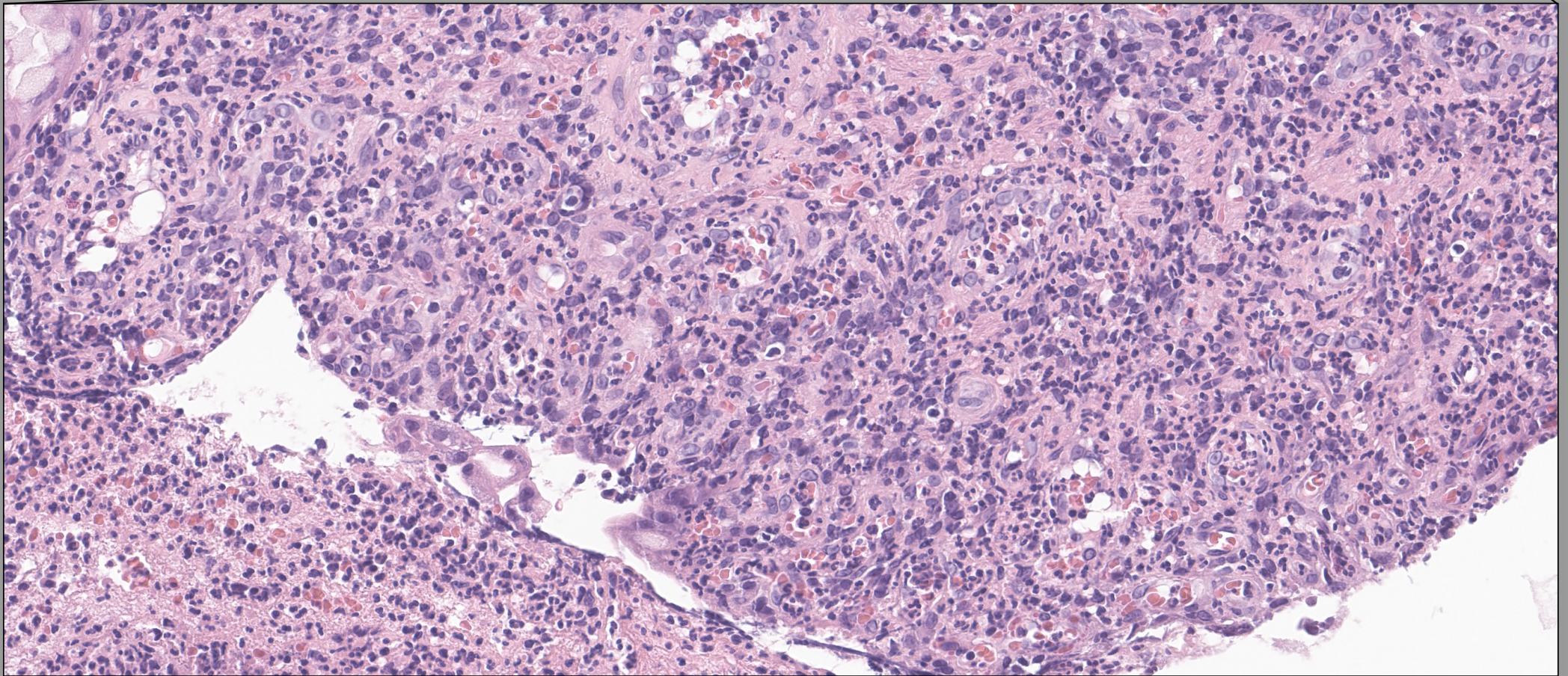
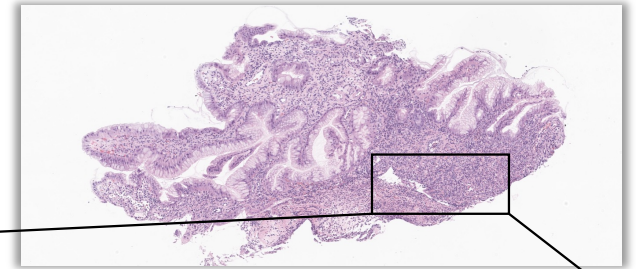
- **Composition:** fibroblastes, fins vaisseaux néoformés, tissu conjonctif lâche, et leucocytes mononucléaires.
- Remplacé progressivement par un dépôt de collagène -> **cicatrice fibreuse**.
- La quantité et composition dépend de la taille du défaut tissulaire, de l'intensité de l'inflammation et le tissu.

*"Tissu de granulation" ≠ "granulome" !*



Modifié de Robbins and Cotran : Pathologic Basis of Disease, 2021.

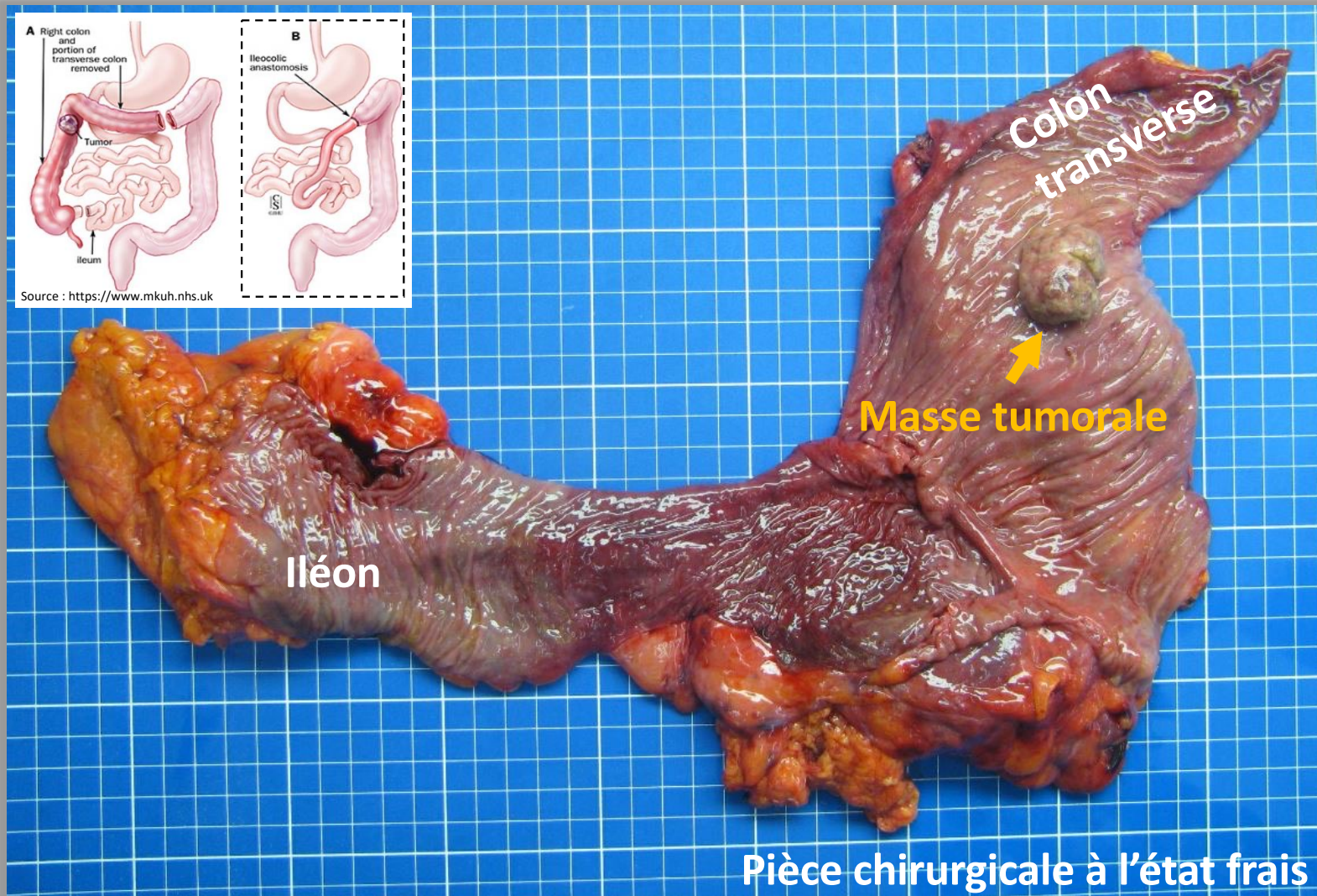
# Tissu de granulation au fond d'un ulcère gastrique



# Cas clinique

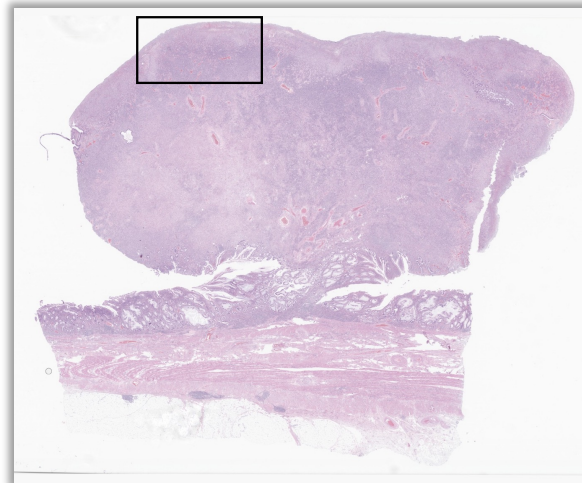
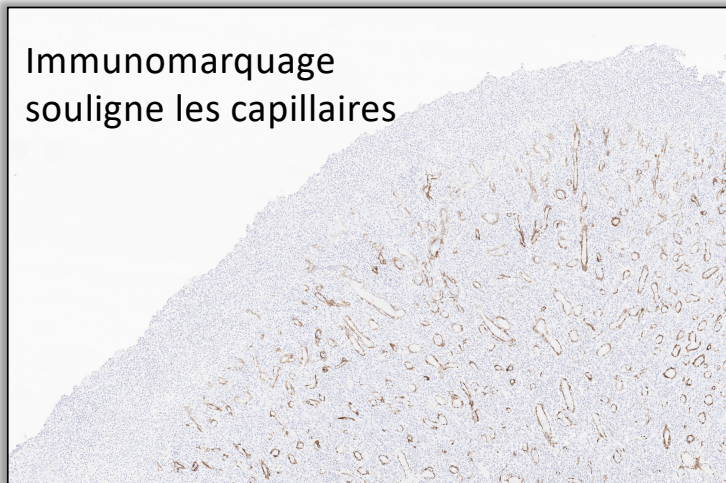
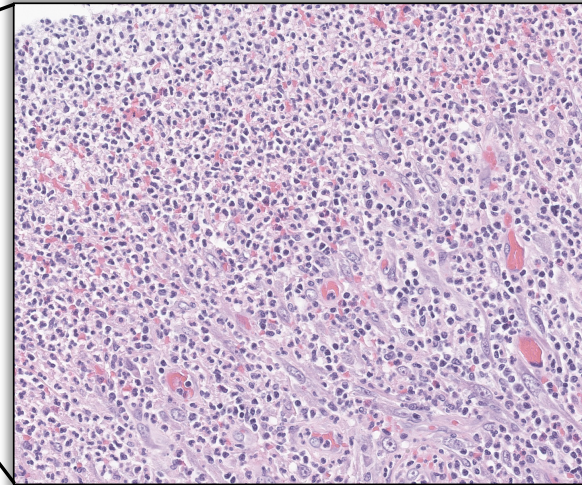
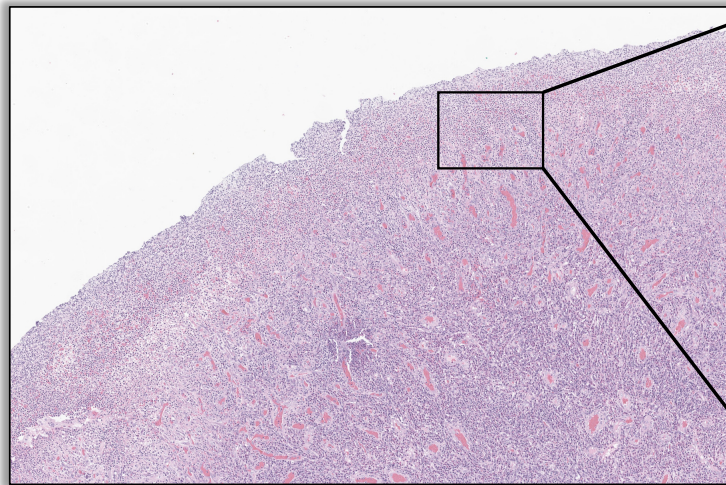
- Patiente de 76 ans, **colectomie droite** pour un **adénocarcinome du colon il y a 30 ans**, présente aux urgences avec des symptômes d'**occlusion intestinale**.
- **Scanner (CT), colonoscopie** : masse de 3 cm au niveau de l'anastomose iléo-transverse.  
**Récidive?**
- Biopsie : pas d'évidence de tumeur
- Sub-occlusion → indication d'une **résection chirurgicale...**

# Cas clinique



Polype de 3 cm,  
coupe transversale

# Histologie: pseudo-tumeur inflammatoire

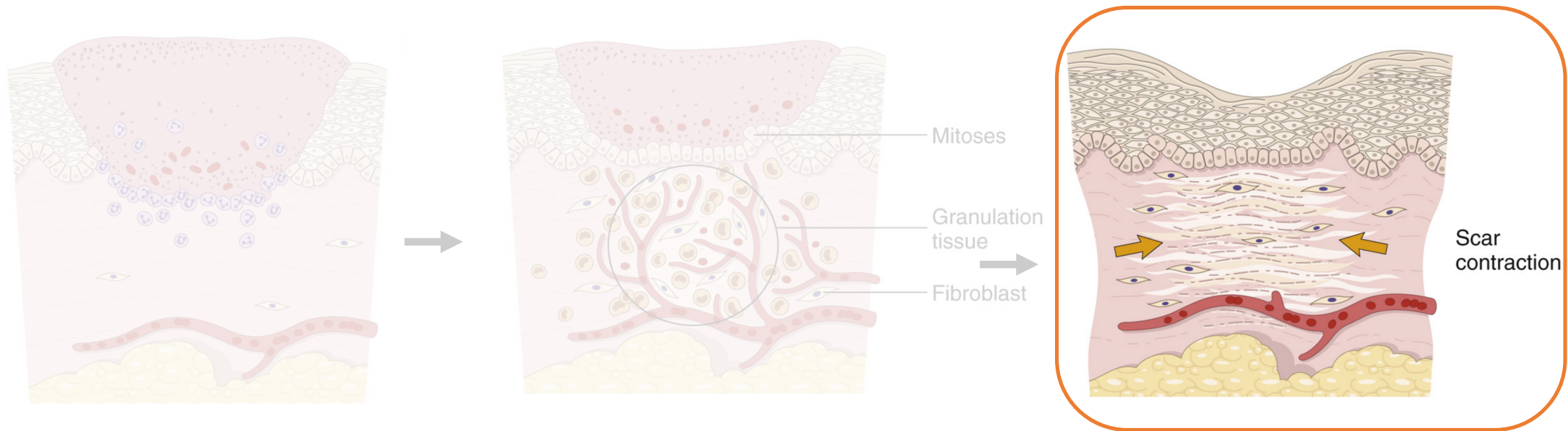


Le polype :

- **Production excessive de tissu de granulation**
- *Cause : irritation et inflammation de longue durée de la muqueuse aux anastomoses*

**Absence de récurrence !**

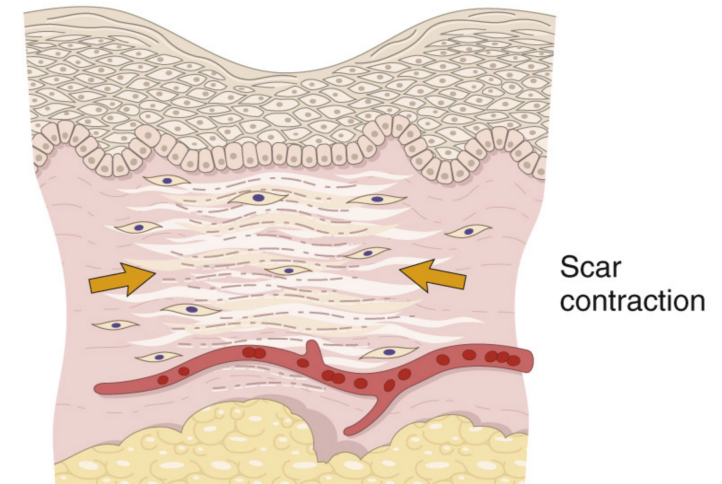
# Cicatrisation par deuxième intention



Modifié de Robbins and Cotran : Pathologic Basis of Disease, 2021.

# Déposition et remodelage de tissu conjonctif

- Rôle :
  - augmenter la **résistance de la cicatrice** (70-80% du normal)
- Comment :
  - Induit par des cytokines et des facteurs de croissance, (PDGF, FGF-2 et **TGF- $\beta$** ), sécrétés par les macrophages (M2), les lymphocytes et les mastocytes
  - Des **fibroblastes** prolifèrent et **déposent la matrice extracellulaire** (ECM; p.ex. collagène)
  - **Maturation**: dépôt progressif d'ECM et régression vasculaire -> cicatrice avasculaire solide
  - **Myofibroblastes** : contraction de la cicatrice



# Excessive déposition d'ECM : Chéloïde et cicatrice hypertrophique

chéloïde



Vaccin contre la variole

<https://dermnetz.org/>



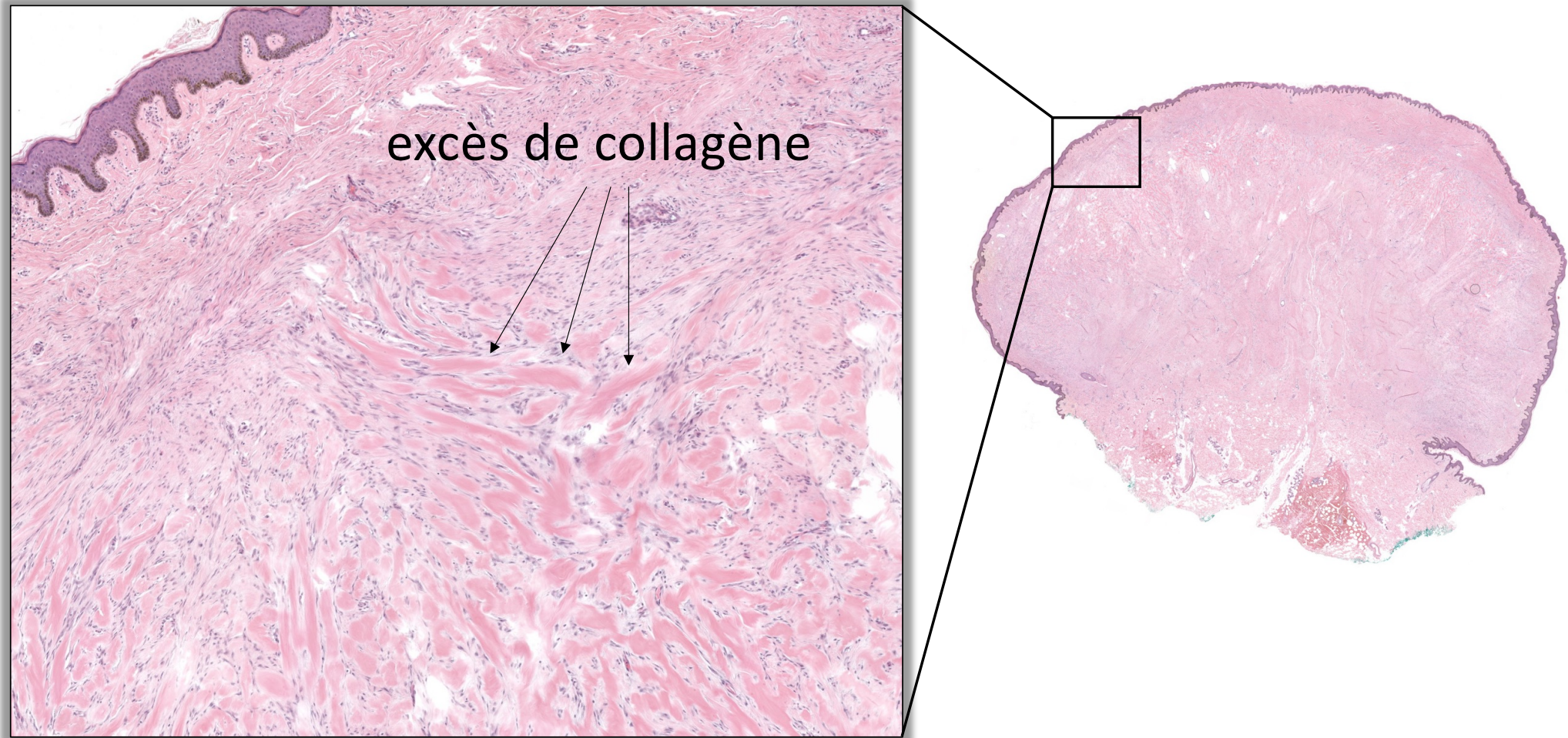
Piercing dans l'oreille



plaie

*cicatrice  
hypertrophique*

# Chéloïde

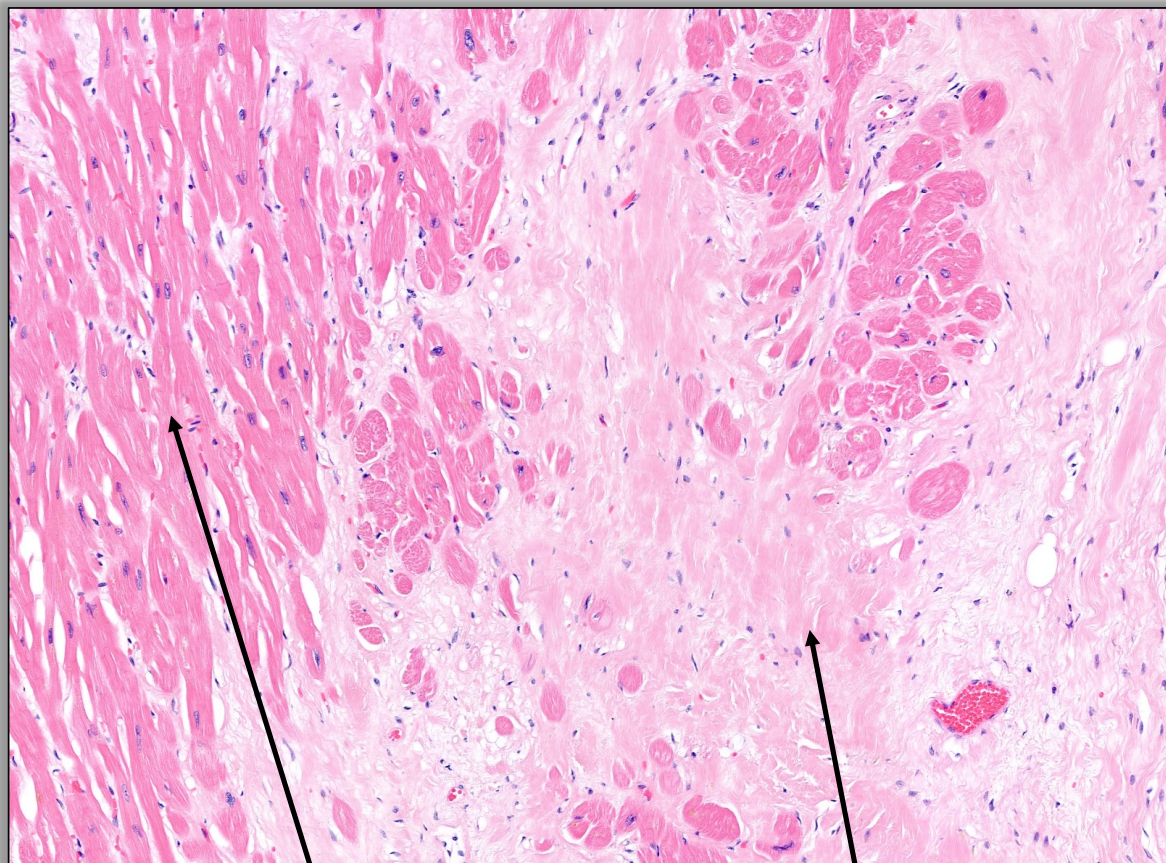


# Excessive déposition d'ECM : cicatrice hypertrophique vs. chéloïde

- Cicatrice hypertrophique :
  - confinée au site de la lésion et peut régresser avec le temps
- Chéloïde:
  - s'étendent au-delà des limites de la lésion initiale et ne régressent pas,
  - peut apparaître des mois ou des années après la cicatrice initiale
  - cause inconnue:
    - génétique
    - inflammation systémique
    - tension augmentée dans la cicatrice → inflammation perpétué

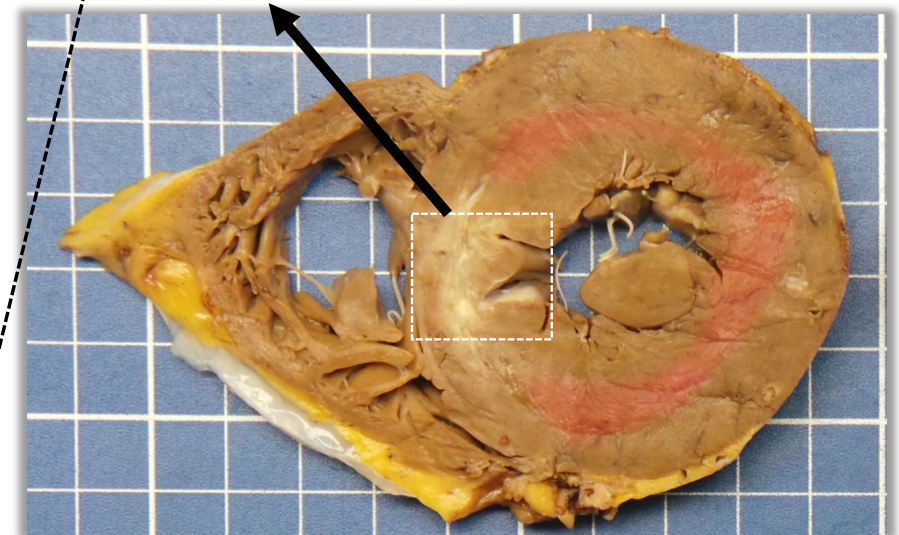
Remplacement tissulaire par une fibrose  
dans d'autres organes

# Remplacement par fibrose des tissus permanents: *cicatrisation après infarctus du myocarde*

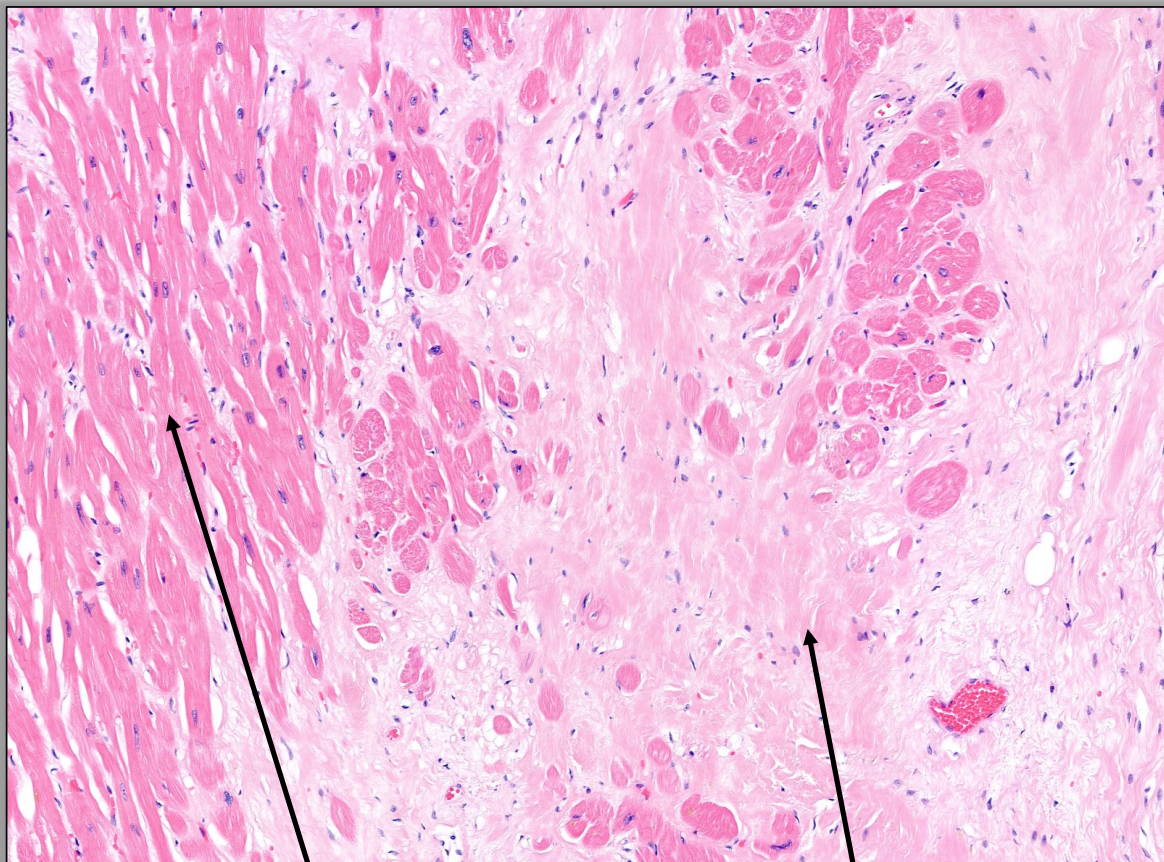


*Myocarde (viable)*

*Fibrose (remplacement du myocarde nécrosé)*



# Remplacement par fibrose des tissus permanents: *cicatrisation après infarctus du myocarde*

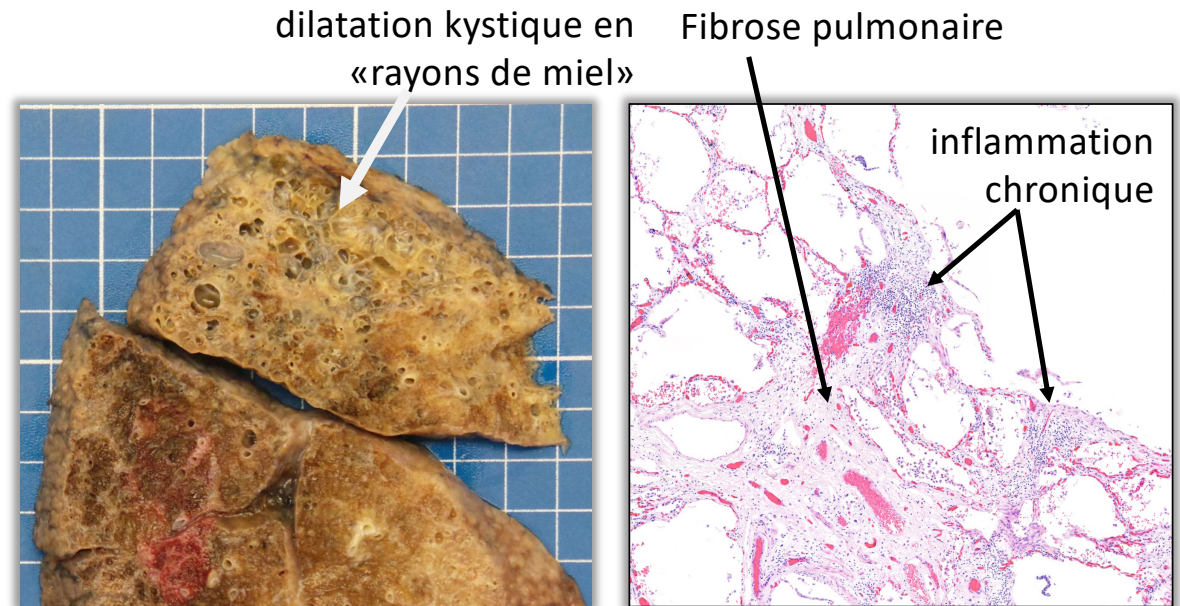
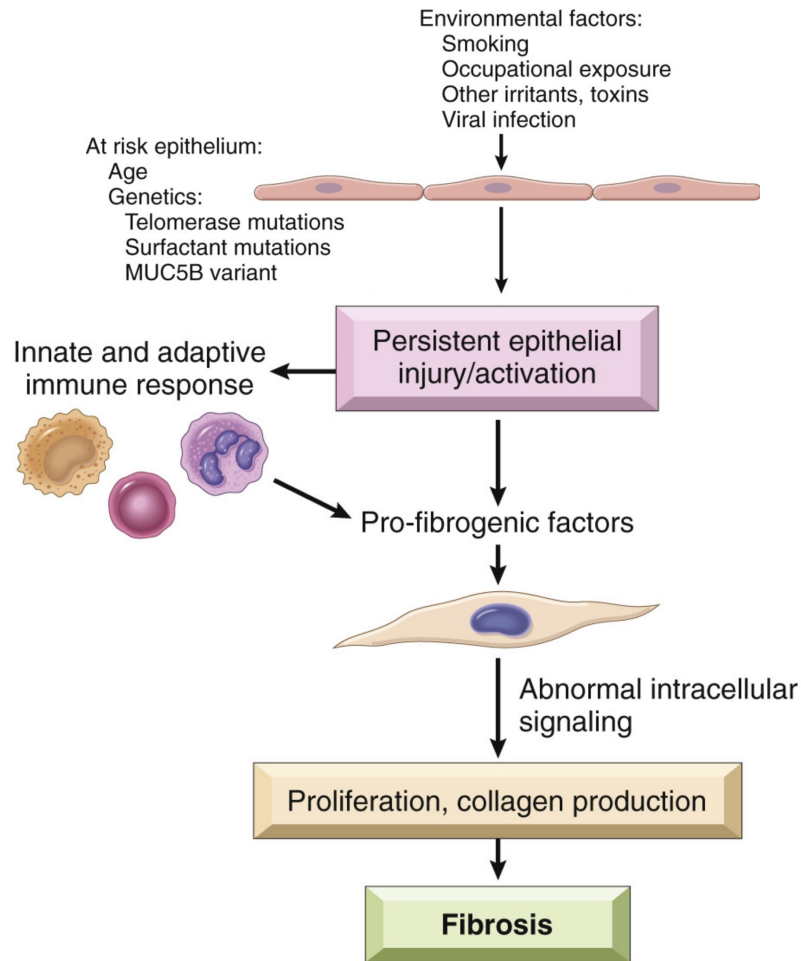


*Myocarde (viable)*

*Fibrose (tissu conjonctif)*

- **Infarctus** : nécrose des cardiomyocytes
- **Tissu permanent** : les cardiomyocytes matures ne peuvent pas proliférer ni se régénérer
- La nécrose induit une inflammation dont la résolution est par la formation d'une **cicatrice fibreux (= fibrose focale) du myocarde**
- Perte de fonction obligatoire

# Remplacement par fibrose des tissus permanents: *Fibrose pulmonaire idiopathique*



*inflammation → fibrose de l'interstitium → perte de fonction  
(perte de surface respiratoire et rigidité)*

# Take home messages

- Le but de l'inflammation est d'éliminer les pathogènes et de restaurer la fonction tissulaire -> la résolution de l'inflammation est cruciale
- La résolution de l'inflammation est un processus actif, plus qu'une réponse anti-inflammatoire :
  - apoptose des neutrophiles, éférocytose, M1-M2 switch, ILC2
  - le passage de médiateurs pro-inflammatoires à des médiateurs anti-inflammatoires et "pro-resolving mediators",
- La cicatrisation dépend du tissu lésé, le caractère de la lésion tissulaire et de l'individu
- L'inflammation non résolue peut entraîner une cicatrice excessive ou fibrose, une perte de fonction et, éventuellement, une dysfonction des organes.

Merci pour votre attention!

Questions ?