



Séminaires Ketty Schwartz

Séminaires de formation destinés
aux associations de malades,
de personnes handicapées
et de leurs familles

INFLAMMATION ET MALADIES : clés de compréhension 2011-2012

Avec l'appui scientifique des Instituts thématiques multi-organisme :

- Circulation, métabolisme, nutrition
- Immunologie, hématologie, pneumologie
- Cancer

Conception, animation et rédaction

- **Marion Mathieu,**
Association Tous Chercheurs, Marseille
- **Annick Guimezanes,**
Chercheur en Immunologie, Inserm, Marseille

Coordination

Dominique Donnet-Kamel
Responsable Mission Inserm Associations

Marie-Ange Litadier-Dossou
Assistante de la Mission Inserm Associations

Table des matières

PREAMBULE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE.....	3
IMMUNOLOGIE : QUELQUES DATES CLES	4
CHAPITRE 1 : QU'EST-CE QUE L'INFLAMMATION ?.....	5
[1. L'INFLAMMATION : CONNUE DEPUIS QUAND ?]	5
[2. INFLAMMATION : BENEFIQUE OU NEFASTE ?]	6
CHAPITRE 2 : LE SYSTEME IMMUNITAIRE & SES ACTEURS.....	8
[1. NOTIONS DE « SOI » ET DE « NON SOI »]	8
[2. SYSTEME IMMUNITAIRE INNE ET SYSTEME IMMUNITAIRE ADAPTATIF]	8
[3. VUE D'ENSEMBLE DES ACTEURS DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET DE L'INFLAMMATION].....	11
CHAPITRE 3 : MISE EN PLACE D'UNE REACTION INFLAMMATOIRE AIGUË.....	16
[1. QUELS SONT LES FACTEURS DECLENCHANT L'INFLAMMATION ?]	16
[2. ILLUSTRATION : MISE EN PLACE D'UNE REPOSE INFLAMMATOIRE CONTRE UN PATHOGENE]	16
[3. MECANISMES DE REGULATION DE L'INFLAMMATION].....	23
[4. EN RESUME].....	24
[5. POUR APPROFONDIR : QUELQUES ACTEURS MAJEURS DE L'INFLAMMATION ET DE SA REGULATION]	25
CHAPITRE 4 : MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES ET/OU AUTO-IMMUNES	32
[1. INFLAMMATION AIGUË VERSUS INFLAMMATION CHRONIQUE ?]	32
[2. MALADIES GENETIQUES AUTO-INFLAMMATOIRES (MALADIES RARES)]	35
[3. MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES MULTIFACTORIELLES].....	37
CHAPITRE 5 : INFLAMMATION DANS D'AUTRES MALADIES CHRONIQUES.....	45
[1. ATHEROSCLEROSE]	45
[2. OBESITE/DIABETE DE TYPE 2]	47
[3. CANCER ET INFLAMMATION]	51
[4. MUCOVISCIDOSE].....	52
CHAPITRE 6 : TRAITEMENTS ET PISTES THERAPEUTIQUES.....	57
[1. TRAITEMENTS GENERAUX : LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET LES IMMUNOSUPPESSEURS]	57

[2. TRAITEMENTS PLUS CIBLES : LES BIOTHERAPIES]	60
[3. VUE GLOBALE ET PERSPECTIVE DE TRAITEMENTS]	63
GLOSSAIRE	65

Légende :



: complément d'informations

#

: terme défini dans le glossaire

PREAMBULE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Différentes espèces se côtoient dans un même environnement. Certaines peuvent s'ignorer, d'autres interagir en harmonie ou au détriment l'une de l'autre. L'Homme héberge quantités d'êtres microscopiques sur la peau, sur les muqueuses[#] constituant ainsi un écosystème avec un service d'entraide mutuelle. Par exemple, l'intestin abrite dix fois plus de bactéries qu'il n'y a de cellules[#] dans l'organisme : c'est ce qu'on nomme la flore commensale. Ces bactéries aident à l'assimilation des aliments et constituent une barrière naturelle contre la colonisation par d'autres microbes[#], possiblement pathogènes ceux-là. En effet, de très nombreux micro-organismes tentent constamment de nous envahir et, par détournement de notre fonctionnement normal à leur profit, peuvent provoquer des maladies.

Un système complexe s'est mis en place au cours de l'évolution pour nous protéger de ces microbes et maintenir l'intégrité de l'organisme : il s'agit du système immunitaire (SI). Sa fonction est de défendre l'organisme contre toute agression potentielle qu'elle provienne du milieu extérieur (microorganismes, mais aussi substances toxiques, éléments étrangers) ou qu'elle réside déjà dans l'organisme (cellules infectées ou tumorales). Le SI est un ensemble complexe d'organes, de cellules et de molécules qui assurent une surveillance en tout point de l'organisme. La détection d'éléments potentiellement dangereux doit être spécifique afin de protéger les éléments et les grandes fonctions de l'organisme. Cette détection spécifique conduit à la mise en place de mécanismes qui visent à neutraliser ou à éliminer l'intrus sans trop perturber l'organisme hôte. La réaction inflammatoire est la toute première réponse se produisant dans le tissu, suite à une agression, comme, par exemple, une infection par un microbe. Il s'agit d'un processus généralement bénéfique et essentiel pour l'organisme. Il permet la mise en place d'une réponse immunitaire, pour éliminer le microbe et réparer les tissus lésés. Tous les mécanismes effecteurs[#] mis en place sont puissants et doivent donc être régulés. En effet, une diminution de la surveillance immunitaire (immunodéficience) affaiblit la lutte contre les pathogènes alors que des réactions immunitaires exacerbées ou non contrôlées dans le temps entraînent des situations pathologiques comme l'allergie, l'auto-immunité ou l'inflammation[#] chronique.

Comprendre la mise en place d'une réponse inflammatoire (et plus généralement, une réponse immunitaire) est important pour cibler certains mécanismes du système immunitaire. Ceci permet de limiter les symptômes de ces maladies sans pour autant affecter trop fortement l'immunité des patients.

IMMUNOLOGIE : QUELQUES DATES CLES

- **1796** : Jenner, *Vaccination anti-variolique*
- **1850-60** : Cohnheim, Virchow, *Description de la réponse inflammatoire*
- **1876-1885** : Pasteur, Koch°, *Identification des microbes et vaccination*
- **1884** : Metchnikoff°, *Phagocytose*
- **1890** : Von Behring°, Kitasato, *Immunité humorale*
- **1897** : Erlich°, *Théorie sur l'apparition des anticorps*
- **1898** : Bordet°, *Découverte du complément*
- **1906-1910** : von Pirquet, *Allergie – Richet°*, *Anaphylaxie*
- **1906** : Landsteiner°, *Groupes sanguins*
- **1935-45** : Kendall°, Reichstein° et Hench°, *Propriétés anti-inflammatoires de la cortisone*
- **1937** : Gorer, *Découverte du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de la souris*
- **1953** : Mitchison, *Mécanisme de rejet d'allogreffe par une immunité cellulaire*
- **1956-60** : Burnet°, Medawar°, *Tolérance immunitaire*
- **1956** : Roitt et Doniach, *Auto-anticorps anti-thyroglobuline*
- **1957** : Isaacs, *Interféron*
- **1957** : Witebsky, *Autoimmunité*
- **1958-1961** : Porter°, Edelman°, *Structure des anticorps*
- **1958** : Dausset°, *Découverte du HLA (= CMH chez l'homme)*
- **1973** : Steinman et Cohn, *Découverte des cellules dendritiques*
- **1974** : Zinkernagel° et Doherty°, *Rôle du CMH dans la présentation des antigènes*
- **1975** : Milstein° et Köhler°, *Anticorps monoclonaux*
- **1976** : Tonegawa°, *Diversité du répertoire des anticorps*
- **1984** : Davis et Mak, *Structure des récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T (TCR)*
- **1987** : Bjorkman, Strominger et Wiley, *Cristallisation des molécules du CMH*
- **1986-1992** : Janeway, Hoffman et Beutler, *Spécificité du système immunitaire inné*
- **1994** : Matzinger, *La notion de « danger »*
- **1994** : *Les anti-TNF pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde*
- **1995-2000** : *Interactions entre système immunitaire inné et adaptatif*
- **2001** : *Identification des lymphocytes régulateurs T_{rég}*
- **2003** : *Identification des lymphocytes pro-inflammatoires Th17*
- **2005-2010** : *Rôle de la flore commensale (microbiome) dans la régulation du métabolisme et du SI*

°: ont obtenu le prix Nobel

CHAPITRE 1 : QU'EST-CE QUE L'INFLAMMATION ?

L'inflammation est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression. La fonction première de la réponse inflammatoire est :

- de détecter l'agent agresseur ;
- puis de l'éliminer ou de l'isoler du reste de l'organisme ;
- et de permettre, le plus rapidement possible, la réparation des tissus lésés.

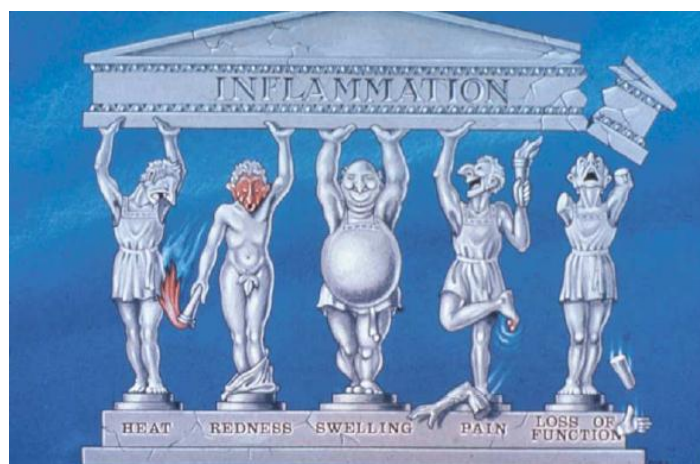
La réaction inflammatoire permet à certaines cellules du système immunitaire (les leucocytes ou globules blancs) ainsi qu'aux substances produites (anticorps[#], cytokines[#], complément[#]...) d'accéder rapidement au foyer infectieux.

[1. L'INFLAMMATION : CONNUE DEPUIS QUAND ?]

L'inflammation est connue depuis très longtemps, dès l'époque des Egyptiens ! Le docteur romain, Cornelius Celsus, l'avait définie il y a 2000 ans par les signes cardinaux suivants :

Rougeur, œdème, chaleur, douleur

Les bases physiologiques de ces signes cardinaux ont été révélées bien plus tard par Augustus Waller et Julius Cohnheim (milieu du XIX^e siècle), qui découvrirent la migration des leucocytes hors des vaisseaux sanguins, ainsi que d'autres changements vasculaires caractéristiques d'une réponse inflammatoire aiguë. En analysant des tissus vivants sous le microscope, Cohnheim observa la vasodilatation, la fuite du plasma, et la migration des leucocytes des vaisseaux sanguins vers les tissus inflammés. Ensuite, Rudolph Virchow ajouta, en 1858, un 5^{ème} signe cardinal à la description de l'inflammation, à savoir la *perte de fonction*. Comme pertes de fonction en cas d'inflammation chronique, on peut citer la difficulté à bouger une articulation ou la moins bonne assimilation intestinale.



Les 5 signes cardinaux de l'inflammation : chaleur (*heat*), rougeur (*redness*), œdème (*swelling*), douleur (*pain*) et perte de fonction (*loss of function*) (source : Lawrence T., et al., *Nature Reviews Immunology* 2, 787-795 , Octobre 2002)

Quelques années plus tard (fin du XIX^e siècle), Elie Metchnikoff découvrait la *phagocytose*, c'est-à-dire la capacité qu'ont certaines cellules du système immunitaire à *manger* d'autres cellules, notamment des microbes pour défendre l'organisme. Ce dernier a mis en particulier l'accent sur le *rôle bénéfique* de l'inflammation et a montré le rôle central de deux types cellulaires, les macrophages et les neutrophiles, aussi bien dans la défense contre des pathogènes que dans le maintien de l'intégrité de l'organisme.

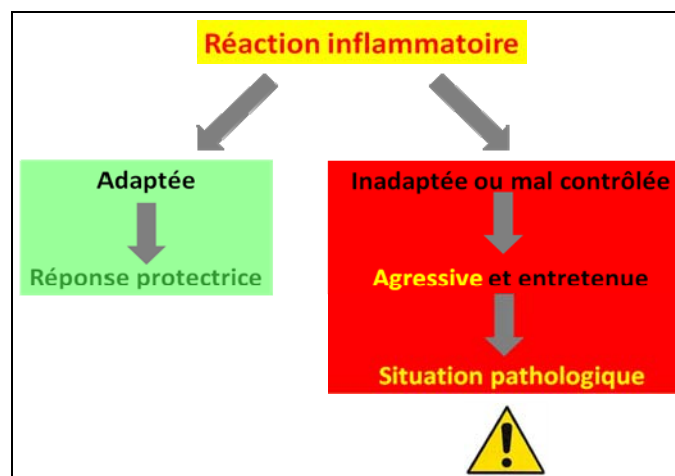
La difficulté à distinguer les aspects bénéfiques de l'inflammation et ses aspects néfastes a conduit le médecin et pathologiste Ludwig Aschoff, dès 1917, à abandonner la notion *globale* d'inflammation. Maintenant, on distingue l'inflammation aiguë de l'inflammation chronique comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

Les mécanismes généraux décrits présentaient l'inflammation comme une réaction standardisée et non spécifique contre une agression. Il a fallu attendre les années 80 et la découverte d'une certaine spécificité de la réponse inflammatoire en fonction du type d'agresseur pour qu'un regain d'intérêt se porte sur ce champ d'étude.

[2. INFLAMMATION : BENEFIQUE OU NEFASTE ?]

L'inflammation est une réaction généralement bénéfique pour l'organisme puisqu'elle lui permet de se défendre contre une agression et de réparer, dans un deuxième temps, le tissu lésé. On parle dans ce cas de réponse inflammatoire « *aiguë* ».

Mais si la réponse inflammatoire persiste dans la durée, on parle alors de réponse inflammatoire ou d'inflammation « *chronique* ». Dans ce cas, la réaction inflammatoire devient défavorable et doit être contrôlée à l'aide de médicaments.



Toutefois, même aiguë, la réaction inflammatoire peut prendre des proportions démesurées et conduire à de graves complications, c'est le cas par exemple du choc septique.

A retenir

Inflammation aiguë : réponse normale de l'organisme permettant, généralement, une protection et une réparation.

Inflammation chronique : réponse associée à un processus nocif et dégénératif.

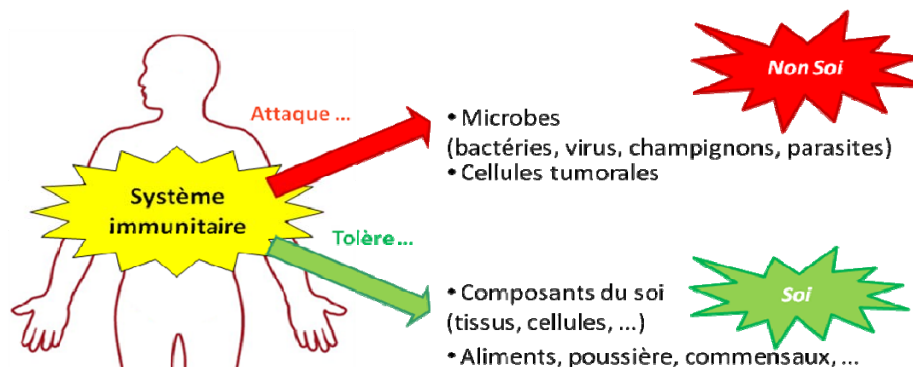
Avant de décrire en détail la réponse inflammatoire, nous allons présenter brièvement le système immunitaire, ses acteurs et plus particulièrement ceux de l'inflammation.

CHAPITRE 2 : LE SYSTEME IMMUNITAIRE & SES ACTEURS

[1. NOTIONS DE « SOI » ET DE « NON SOI »]

L'existence d'un système de défense de l'organisme était suspectée depuis des siècles : certains individus guérissaient de maladies qui en tuaient d'autres (peste, variole) et ces personnes semblaient protégées lors d'une deuxième exposition à la même maladie. Mis en évidence à partir de la fin du XIX^{ème} siècle, le système immunitaire était considéré alors uniquement comme un système de protection contre l'agression par des agents « étrangers » à l'organisme (appelé « non soi[#]»), en particulier les microbes responsables des maladies infectieuses (virus, bactéries, parasites, champignons, ...). Depuis, la connaissance du système immunitaire s'est affinée, et on sait maintenant qu'il est aussi impliqué dans la surveillance des tumeurs et dans l'intégrité du « soi ».

Quand il fonctionne correctement, le système immunitaire surveille l'écosystème que constitue l'individu, fait le ménage dans notre organisme pour nous débarrasser des déchets et des cellules mortes et surtout s'assure qu'aucun danger ne nous menace. Ainsi notre « soi », mais aussi les aliments, les poussières communes que nous respirons ou les petits commensaux qui vivent avec nous sont normalement tolérés car ils ne sont pas identifiés comme des sources de danger. En cas d'infection par un microbe ou en cas de modification du « soi », induite par un virus ou une tumeur (reconnu alors comme « non soi » par le système immunitaire), le système immunitaire se met en marche, notamment grâce à une réponse inflammatoire précoce, et implique autant d'acteurs que nécessaire pour éradiquer le « danger ». Puis s'en suit normalement un retour au calme.



Discrimination « Soi »/« Non soi » par le système immunitaire

[2. SYSTEME IMMUNITAIRE INNE ET SYSTEME IMMUNITAIRE ADAPTATIF]

2. 1. Système immunitaire inné

Le corps est protégé des agressions extérieures par de multiples barrières externes et internes, qui communiquent et se complètent. Des barrières physiques telles que la peau sont efficaces pour empêcher les poussières, la plupart des microbes et certains produits chimiques de pénétrer dans l'organisme. Au niveau des muqueuses qui constituent des zones d'échanges et des portes d'entrée du monde extérieur, on

rencontre en plus des liquides antiseptiques comme la salive ou le mucus intestinal. Cette protection est particulièrement efficace au niveau de la sphère oro-pharyngée (porte d'entrée des aliments et de l'air) et la sphère génito-urinaire. Dans l'intestin, de nombreux germes commensaux séjournent et se multiplient, assurant, par compétition, une barrière supplémentaire contre l'invasion par des micro-organismes pathogènes.

Que ce soit dans la peau ou les muqueuses, des cellules immunitaires (à savoir les cellules dendritiques et les macrophages[#]) assurent une surveillance et sont capables de détecter des éléments étrangers, de les ingérer (ce phénomène s'appelle la phagocytose[#]) afin de les détruire et de les présenter au système immunitaire adaptatif. Cette phagocytose est souvent aidée par divers produits tels que le complément qui est un ensemble de protéines[#] capables de recouvrir les microbes et d'activer les cellules phagocytaires. Cette activation entraîne la sécrétion de diverses substances solubles (messagers) qui ont la propriété d'attirer d'autres cellules en renfort. Les cellules phagocytaires activées peuvent ensuite migrer vers des organes spécifiques, comme les ganglions où va s'élaborer la réponse immune adaptative.

2. 2. Système immunitaire adaptatif

Au cours de l'évolution, un autre système immunitaire est apparu, plus adapté à l'intrus et qui complète efficacement la réponse innée, appelé *système immunitaire adaptatif*. Ce système adaptatif, qui met en jeu les lymphocytes[#] B[#] et T[#], est plus lent à se mettre en place mais il présente une grande spécificité et une capacité d'adaptation à la nature du pathogène. Il est également doté de mémoire, ce qui permet à l'organisme de mettre en place une réponse plus efficace et plus rapide lors d'une deuxième rencontre avec le même microbe.

On sait depuis une cinquantaine d'années que tout poisson qui possède une mâchoire a un système immunitaire adaptatif alors que les poissons sans mâchoire ne possèdent qu'un système immunitaire inné. Pourquoi les systèmes immunitaires d'espèces relativement proches (poisson avec ou sans mâchoire) ont-ils pu évoluer de façons si différentes? Parce qu'une mutation, apparue chez les poissons à mâchoire, a permis de multiplier les récepteurs capables de reconnaître les intrus. Cette mutation a présenté un tel avantage qu'elle a été conservée tout au long de l'évolution, et ce jusqu'aux mammifères !



Pourquoi les mammifères ont-ils besoin de défenses immunitaires particulièrement complexes ?

Il s’agit d’animaux à *sang chaud* ayant, généralement, une *durée de vie longue*. Or, des microbes comme les bactéries peuvent se multiplier très rapidement dans les organismes à sang chaud. D’autre part, les animaux vont rencontrer une multitude de microbes tout au long de leur vie et être éventuellement confrontés à plusieurs reprises au même microbe (d’où l’importance d’une mémoire immunologique). Ils doivent rester en bonne santé, tout particulièrement pendant les années de reproduction, afin de pouvoir assurer leur descendance et élever leur progéniture.

La vaccination qui a pour but de protéger la personne lors d’une future rencontre avec un microbe utilise cette mémoire du système immunitaire adaptatif. La vaccination consiste à injecter, éventuellement plusieurs fois, une forme atténuée du microbe pour déclencher une réponse qui sera mémorisée par l’organisme. Ainsi le système immunitaire d’une personne immunisée répondra plus rapidement et plus efficacement lorsqu’elle rencontrera ce microbe, et elle ne sera pas malade (exemple de la diphtérie et du tétanos contre lesquels nous sommes vaccinés).

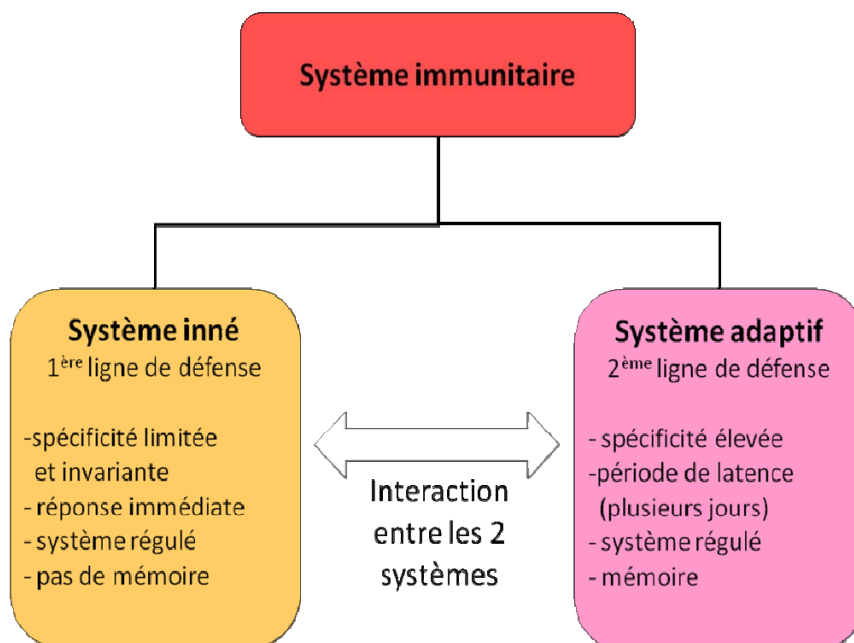


Schéma récapitulatif des caractéristiques et différences entre systèmes immunitaires inné et adaptatif

A retenir

Le **système immunitaire inné** permet une réponse **locale et rapide**, mais **peu spécifique**, aux intrusions de toute nature.

Le **système immunitaire adaptatif** permet une réponse **très spécifique** (adaptée au pathogène) mais plus lente à se mettre en place. Il est aussi doté de mémoire.

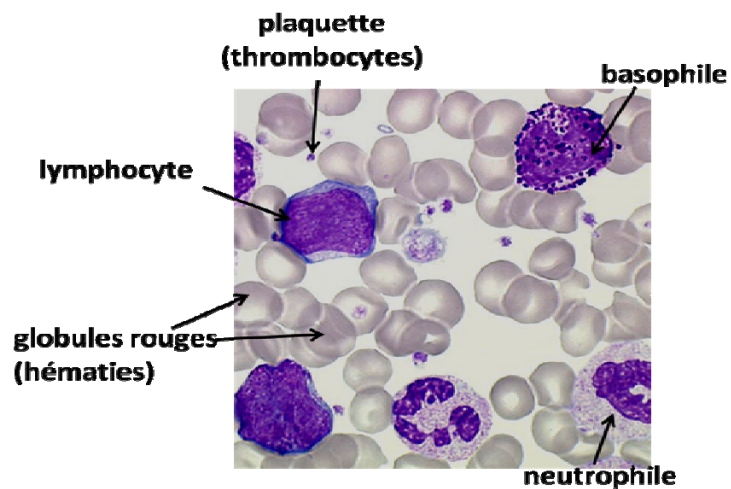
La **réponse inflammatoire** implique majoritairement le **système immunitaire inné** qui fonctionne de manière intégrée avec le système immunitaire adaptatif.

[3. VUE D'ENSEMBLE DES ACTEURS DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET DE L'INFLAMMATION]

Les réponses du système immunitaire sont assurées par :

- un ensemble de cellules : essentiellement les leucocytes ou globules blancs ;
- des messagers solubles, notamment les cytokines que ces cellules sécrètent de façon induite et contrôlée et qui leur permettent de communiquer entre elles.

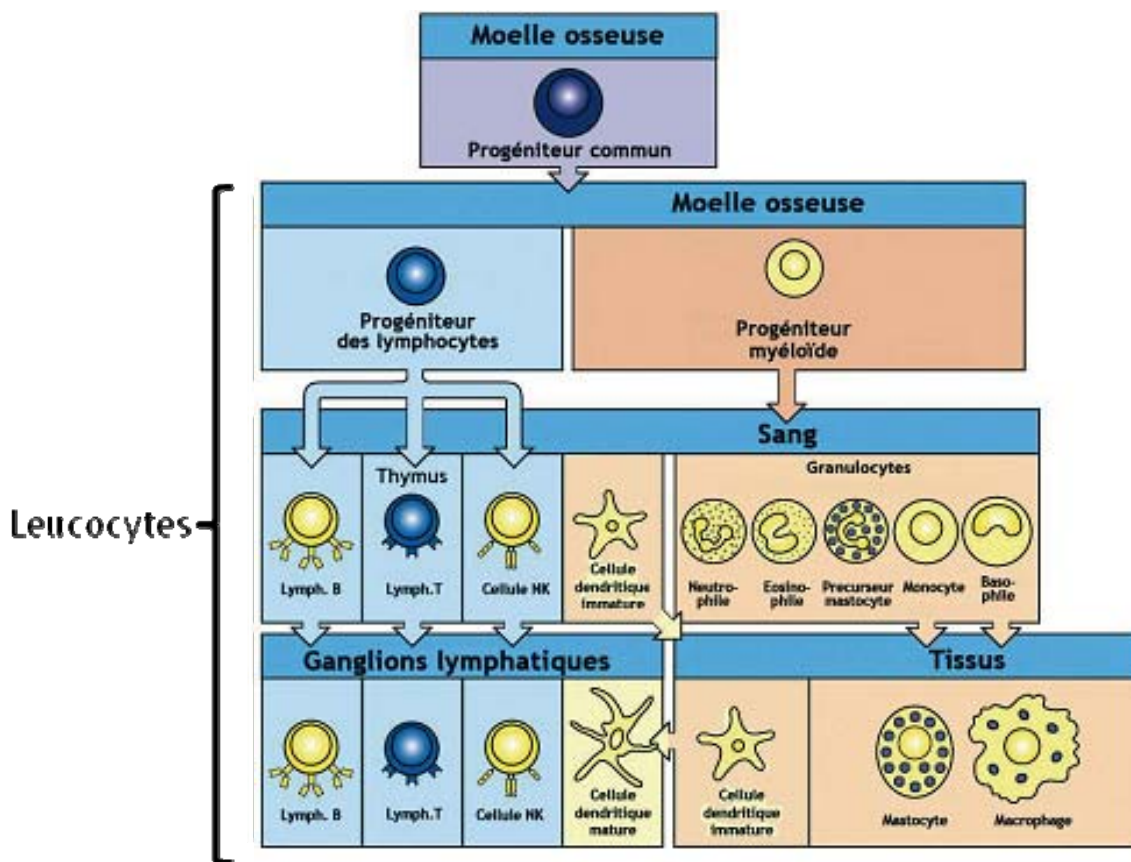
3. 1. Les cellules du système immunitaire



Frottis sanguin observé au microscope optique
(source : faculté de médecine – Angers)

Encart Hématopoïèse

Les cellules immunitaires comme toutes les cellules du sang ont une durée de vie courte et sont donc constamment renouvelées dans la moelle osseuse (attention : ne pas confondre moelle osseuse et moelle épinière qui, elle, est le siège du système nerveux !). Dans la moelle osseuse, on trouve des cellules que l'on appelle « cellules souches hématopoïétiques » : elles ont la capacité non seulement de se multiplier, mais aussi de générer de multiples types de cellules. Ainsi ces cellules souches sont capables de se spécialiser en globules rouges (ou hématies), en globules blancs et en plaquettes. Cette production est continue, intense et s'adapte aux besoins de l'organisme grâce à un système de régulation comprenant des facteurs solubles de croissance et de stimulation (cytokines).



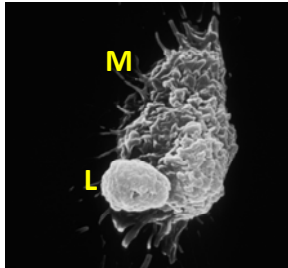
Origine commune des leucocytes d'après Figure 1-3, Immunobiology, 7 ed., ©Garland 2008)

La lignée des globules blancs contient deux types de cellules précurseurs : la lignée « myéloïde » (en orange dans le schéma ci-dessus) et la lignée « lymphoïde » (en bleu). La lignée myéloïde donne naissance aux cellules essentiellement impliquées dans l'immunité innée[#], telles que les monocytes[#]/macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes. Ces cellules colonisent ensuite les différents tissus de l'organisme (cellules résidentes) ou patrouillent dans le sang pour assurer la fonction de surveillance. La lignée lymphoïde, quant à elle, engendre essentiellement les cellules de l'immunité adaptative[#], à savoir les lymphocytes B et T.

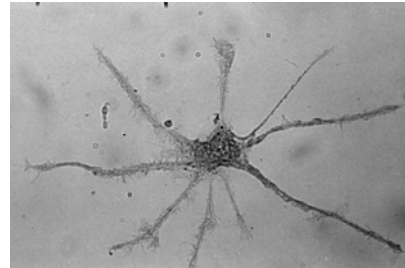
Zoom sur les cellules phagocytaires et les lymphocytes

Les cellules phagocytaires et les lymphocytes sont les acteurs cellulaires clé du système immunitaire :

- les cellules phagocytaires incluent notamment les macrophages et les cellules dendritiques[#]. Elles détectent le microbe, le « mangent », le détruisent ou le neutralisent. Elles présentent des morceaux de ce pathogène (appelés « antigènes[#] ») aux lymphocytes. Pour remplir leurs fonctions, elles sont aux endroits stratégiques où elles peuvent potentiellement rencontrer des microbes ou des particules : poumons, reins, foie, rate, peau, ...

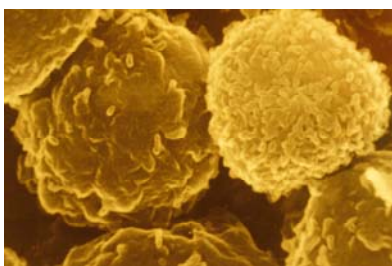


Macrophage (M) et lymphocyte (L)
(source : U277 - ©Inserm)



Cellule dendritique de la peau
(source : Schmitt Daniel - ©Inserm)

- Quant aux lymphocytes (B et T), ils sont pourvus de récepteurs capables de reconnaître les antigènes du « non soi » dangereux et de mettre en place une réponse adaptée. Les lymphocytes B, une fois activés, produisent les anticorps. Les lymphocytes T peuvent jouer plusieurs rôles : certains orchestrent la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T4), d'autres tuent des cellules infectées par un microbe (lymphocytes T8), des sous-populations de lymphocytes T4 activent la réponse inflammatoire (Th17) et d'autres interviennent dans la régulation de la réponse immunitaire et le « retour au calme » (lymphocyte T régulateurs ou T_{rég}).



Cellules de la moelle osseuse : lymphocytes mature et immature. Le lymphocyte mature (clair) présente de nombreuses villosités à sa surface. Il est entouré de lymphocytes immatures moins riches en villosités. x4000 (source : Dantchev Dimitri - ©Inserm)

Les cellules auxiliaires contrôlant l'inflammation

Comme nous avons commencé à le voir et comme nous le verrons plus en détail dans la suite du document, la fonction principale de l'inflammation est d'attirer, au niveau du tissu inflammé, des leucocytes et des médiateurs solubles du système immunitaire pour éradiquer le pathogène. La réaction inflammatoire met aussi en jeu d'autres acteurs que ceux mentionnés ci-dessus, à savoir les granulocytes (tels que les neutrophiles et les basophiles), les mastocytes et les plaquettes. Leurs rôles respectifs dans la réaction inflammatoire seront détaillés par la suite.

3. 2. Les cytokines, messagers solubles du système immunitaire

De nombreuses protéines solubles appelées cytokines (du grec « cyto », cellule et « kinos », mouvement) sont sécrétées par les cellules du système immunitaire.

A retenir

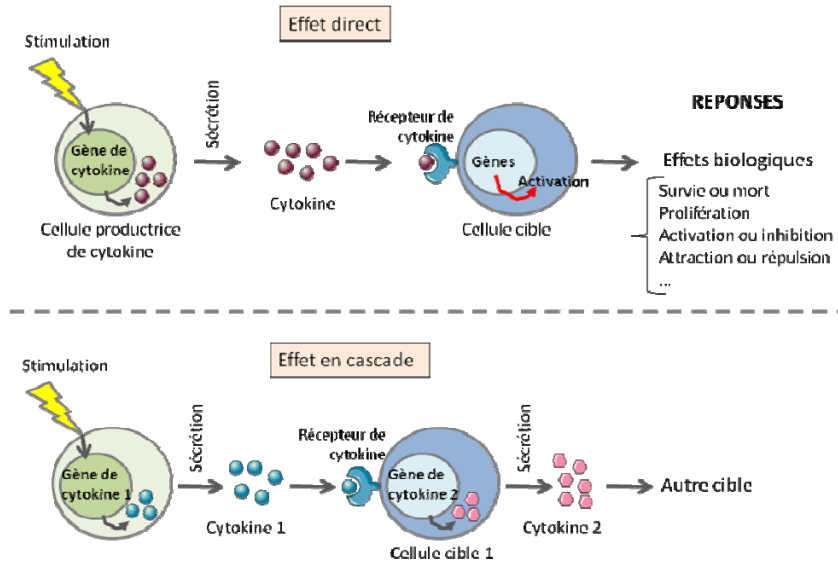
Les cytokines sont moins connues que les hormones. Cependant, elles sont **tout aussi essentielles à la communication entre nos cellules** ! Contrairement aux hormones qui agissent à distance via la circulation sanguine, les cytokines agissent **le plus souvent dans un environnement local**.

Ces cytokines peuvent agir soit sur les cellules qui les ont produites, soit sur des cellules voisines, soit à une distance proche. Elles ont pour vocation :

- d'attirer d'autres cellules (cytokines appelées dans ce cas chimiokines[#]) ;
- de faire multiplier des cellules (facteurs de croissance), notamment de faire se multiplier et se différencier les cellules souches de la moelle osseuse ;
- de faciliter les contacts de cellule à cellule (expression de molécules d'adhésion à la surface de la cellule) ;
- d'activer d'autres cellules à exercer des fonctions de destruction des microbes ou à produire à leur tour d'autres facteurs... (cas des interleukines[#], notées « IL ») ;
- ou au contraire de les inactiver (par exemple inhiber un lymphocyte T activé pour permettre ainsi le retour au calme du système immunitaire).

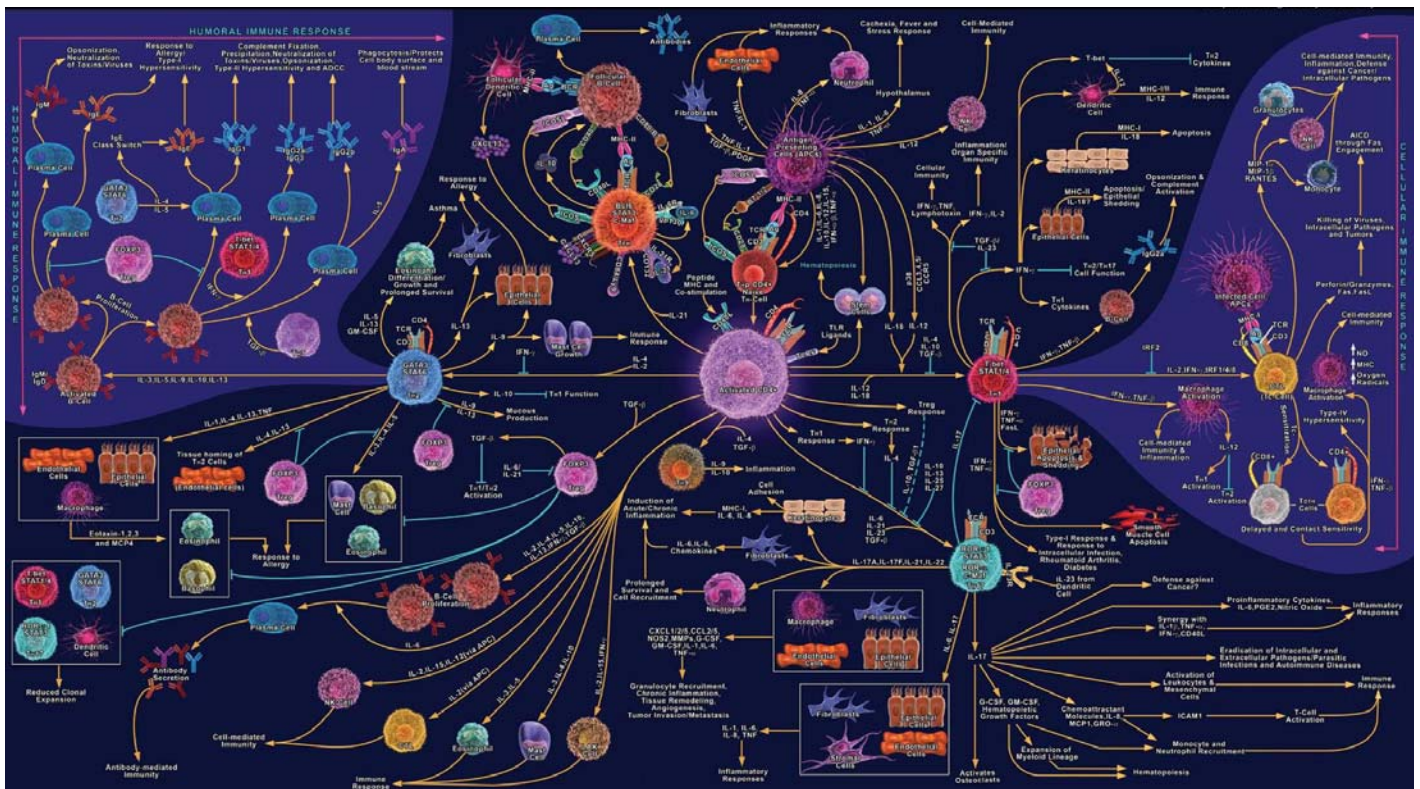
Les cytokines sont produites en petite quantité en réponse à l'activation de la cellule par un stimulus externe comme la présence d'un microbe. Les cytokines agissent en se fixant à des récepteurs sur leurs cellules cibles. Elles régulent la réponse inflammatoire, et plus largement, la réponse immunitaire et son efficacité.

Les cytokines représentent une très grande famille de messagers solubles, essentielles à la communication entre nos cellules : on peut citer comme exemple le TNF- α , les interleukines (notamment l'IL-1 et l'IL-17 qui jouent des rôles clés dans l'inflammation), les interférons, ...



Les cytokines : leur production est induite en réponse à un stimulus externe puis elles agissent en se fixant à des récepteurs hautement spécifiques

En dehors des cytokines, il existe d'autres messagers qui interviennent dans la réponse inflammatoire : les kinines, le complément, ... Ces messagers seront décrits dans le chapitre suivant.



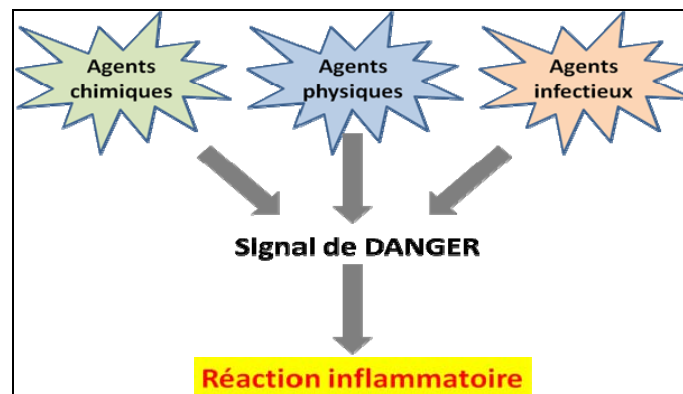
Un réseau simplifié de cellules et de messagers solubles... (source : www.biolegend.com)

CHAPITRE 3 : MISE EN PLACE D'UNE REACTION INFLAMMATOIRE AIGUË

[1. QUELS SONT LES FACTEURS DECLENCHANT L'INFLAMMATION ?]

Les facteurs qui déclenchent une réponse inflammatoire sont très variés. En voici une liste non exhaustive :

- infection par des micro-organismes (ex : bactéries, virus, parasites, champignons) ;
- agents physiques : traumatisme (ex : plaie) ou nécrose tissulaire (ex : infarctus), chaleur (ex : brûlure) ou froid (ex : gelure), radiations par des ultra-violetes (ex : coup de soleil) ou des rayons X, corps étrangers (ex : prothèse, poussières de silice, ...) ;
- agents chimiques (ex : caustiques, toxines, venins).



Exemples de facteurs déclenchant l'inflammation

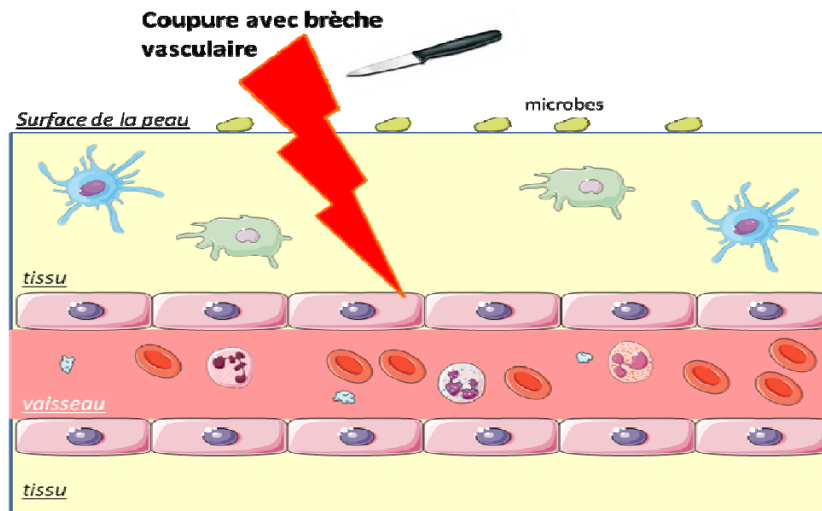
Quelle que soit la nature du stimulus, les manifestations de la réponse inflammatoire se ressemblent. Néanmoins, la nature des cytokines produites, l'intensité et la durée de ces manifestations pourront changer en fonction du stimulus.

[2. ILLUSTRATION : MISE EN PLACE D'UNE REponse INFLAMMATOIRE CONTRE UN PATHOGENE]

Trois séquences d'événements complexes et intriqués composent la réponse inflammatoire :

1. Une phase d'initiation (phase vasculaire) qui fait suite à un signal de danger d'origine soit extérieure (=exogène) ou intérieure (=endogène) et qui met en jeu une première série d'acteurs. Cette première phase varie en fonction du type d'agression (endogène, exogène) qu'a subi l'organisme ;
2. Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'autres acteurs ;
3. Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Dans ce paragraphe, nous prendrons l'exemple d'une plaie avec coupure (brèche vasculaire). Ceci va entraîner une réaction locale qui vise dans un premier temps à stopper l'hémorragie puis à recruter les cellules inflammatoires au niveau du tissu lésé, pour finir par réparer le tissu.



Cas d'une plaie avec coupure

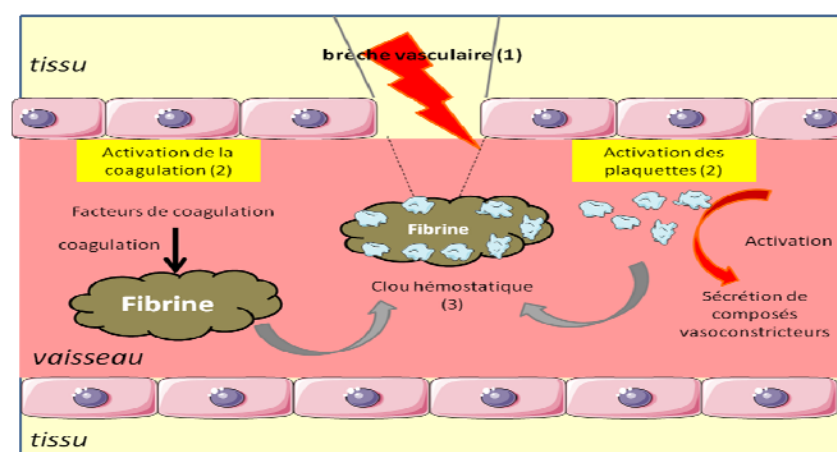
Légende :



2. 1. La phase d'initiation : phase vasculaire et activation des cellules résidentes

Activation des plaquettes et des premiers médiateurs solubles

Les plaquettes sont activées très rapidement : elles interviennent, avec l'aide de facteurs pro-coagulants présents dans le plasma, pour colmater la brèche et limiter l'accès des pathogènes à l'organisme. Les plaquettes activées libèrent aussi des protéines aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices (=rétrécissement du diamètre des vaisseaux) puissantes. L'activité de vasoconstriction est extrêmement brève et sert à limiter les « fuites » de sang.



Activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire

Très rapidement, un grand nombre de médiateurs solubles présents dans le sang sont activés (système du complément, système des kinines, ...). Leur but est de « donner l'alerte » rapidement et de recruter les cellules de l'immunité innée sur le lieu de l'inflammation.

Le système du complément joue un rôle important dans :

- la vasodilatation ;
- l'augmentation de la perméabilité vasculaire ;
- l'attraction des cellules circulantes vers le site lésé (=chimiotactisme).

Le système des kinines est responsable entre autres :

- de la perméabilité des vaisseaux ce qui va permettre aux cellules de l'immunité d'arriver au niveau du tissu ;
- mais aussi de la sensation de douleur grâce à leur interaction avec les neurones sensoriels qui sont des cellules jouant le rôle de « capteur de douleur ».

A retenir

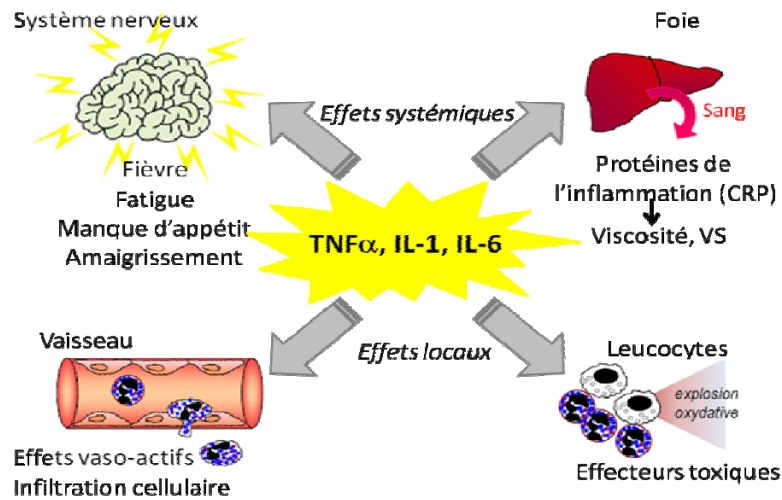
L'inflammation se déroule dans les **tissus vascularisés**, préférentiellement dans le tissu conjonctif[#]. Les tissus dépourvus de vaisseaux, comme le cartilage ou la cornée, sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète.

Activation des cellules résidentes au niveau du tissu lésé pour recruter des patrouilles circulantes

Il existe un peu partout dans les tissus, des cellules du système immunitaire inné appelées « cellules résidentes ». Il s'agit des macrophages et des cellules dendritiques. Ces cellules proviennent de la moelle osseuse et ont colonisé ensuite les différents tissus de l'organisme. Au niveau du tissu, elles sont les premières à être activées suite à la reconnaissance du microbe (voir encart sur « comment les cellules résidentes reconnaissent-elles le microbe ? » p. 20) et à donner l'alerte.

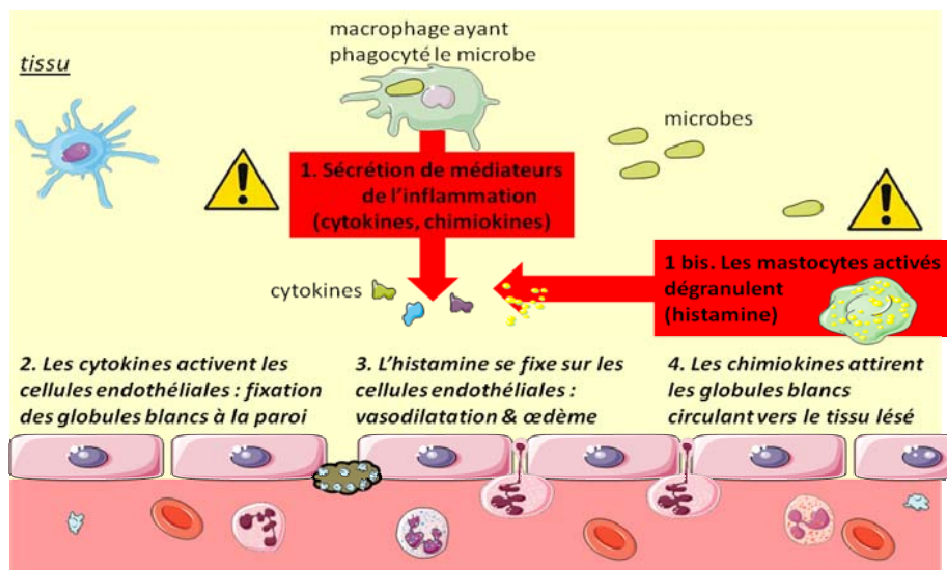
Suite à leur activation, les cellules résidentes sécrètent des messagers solubles (chimiokines, cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6) qui vont avoir plusieurs effets, notamment en local :

- attirer des cellules du système immunitaire inné circulant dans le sang, en particulier les neutrophiles ;
- favoriser l'adhésion de ces cellules aux vaisseaux ;
- perméabiliser les vaisseaux, ce qui permet le passage des cellules circulantes (neutrophiles, monocytes) du sang vers le tissu lésé.



Effets locaux et systémiques des cytokines produites par les macrophages
(CRP : Protéine C-réactive)

Un autre type cellulaire joue un rôle important dans la phase d'initiation : les mastocytes. Ils sont souvent situés près des vaisseaux sanguins, et certains de leurs médiateurs, l'histamine notamment, agissent sur les cellules des parois vasculaires. Il en résulte une vasodilatation et la formation d'un œdème local.



Vasodilatation et chimiotactisme induit par les messagers sécrétés par le mastocyte et le macrophage activé

A retenir

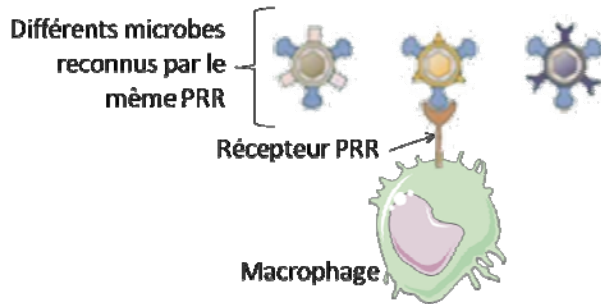
Pour revenir sur les signes cardinaux de l'inflammation, on peut les expliquer comme suit :

- Perméabilisation et dilatation des vaisseaux => **ROUGEUR / CHALEUR**
- Exsudation[#] plasmatique => œdème par distension des tissus => **GONFLEMENT**
=> forte pression sur les terminaisons nerveuses locales => **DOULEUR**
- Activation du système des kinines => **DOULEUR**



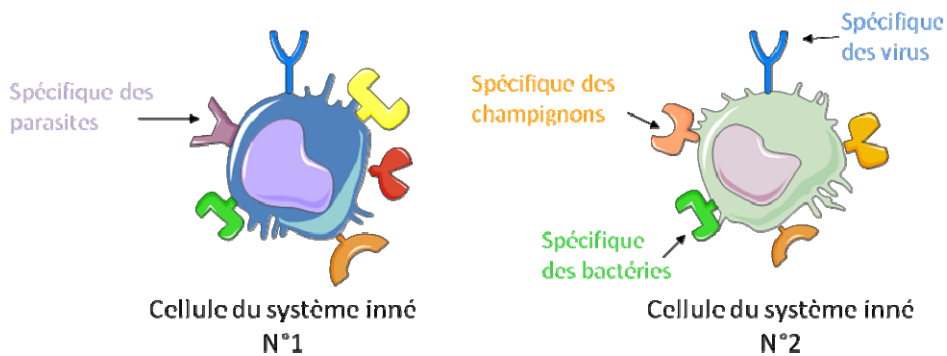
Comment les cellules résidentes reconnaissent-elles le microbe ?

Les cellules phagocytaires reconnaissent des « motifs » très conservés, appelés PAMP (pour Pathogen-Associated Molecular Pattern, en bleu sur le schéma ci-après) chez bon nombre de microbes (bactéries, champignons, virus) mais qui sont absents des cellules de l'hôte. Cette reconnaissance se fait via des récepteurs (en marron sur le schéma) appelés PRR (pour Pathogen Recognition Receptors), présents à la surface des cellules phagocytaires.



Reconnaissance des pathogènes par les cellules phagocytaires : les macrophages et les cellules dendritiques expriment des récepteurs reconnaissant des motifs présents à la surface de nombreuses bactéries mais absents des cellules de mammifères.

Il existe de nombreux récepteurs PRR à la surface d'une même cellule et chaque récepteur est capable de fixer de nombreux microbes porteurs d'un même motif (exemples : motif spécifique des parasites ou motif spécifique des virus). Ainsi avec un nombre restreint de récepteurs de spécificité large, chacun capable de reconnaître une classe de pathogènes, ces cellules peuvent reconnaître le monde microbien très varié.



Diversité des récepteurs des cellules du système immunitaire inné.

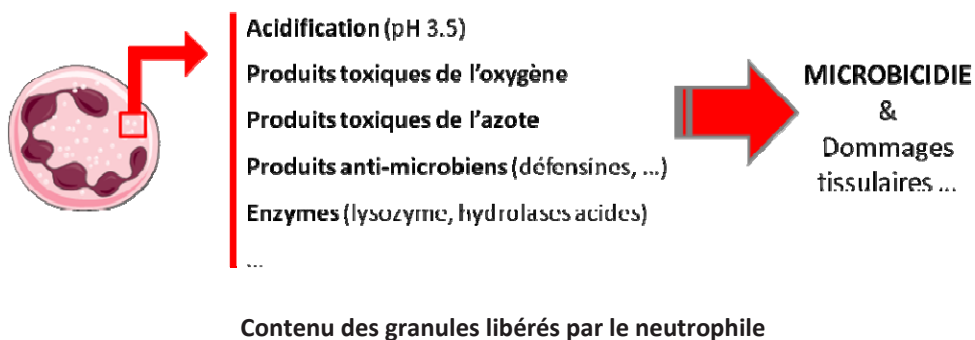
Légende : récepteurs de l'immunité innée multiples mais invariants :

2. 2. La phase d'amplification : Arrivée des patrouilles circulantes et activation des cellules au niveau du tissu lésé

Les neutrophiles sont les premières cellules circulantes à arriver au niveau du tissu lésé. Si les neutrophiles ne suffisent pas pour détruire les microbes, des monocytes/macrophages circulants, attirés par les chimiokines, vont venir en renfort sur le site lésé pour phagocyter les microbes et les débris cellulaires.

Dès leur arrivée sur le site lésé, les cellules du système inné sont activées soit par contact direct avec le pathogène, soit par la présence des cytokines sécrétées par les cellules résidentes. La reconnaissance des motifs microbiens par les neutrophiles et les macrophages conduit à la phagocytose et à la destruction d'une partie des microbes.

Les neutrophiles, après ingestion du microbe, produisent et déversent, au niveau du tissu lésé, des composés hautement réactifs (un peu comme de l'eau oxygénée !), contenus dans leurs granules : il s'agit de formes réactives de l'oxygène, de monoxyde d'azote et de peptides anti-microbiens.



A retenir

Ces composés n'ont pas la capacité de discriminer entre le microbe et les propres cellules de l'individu. Des dégâts collatéraux au niveau du tissu de l'individu sont donc, lors de cette étape, inévitables.

Ces tissus lésés, ainsi que des bactéries, des neutrophiles et des macrophages ayant phagocyté les bactéries, composent le pus qui signe une réaction inflammatoire efficace.

Les macrophages sécrètent aussi des facteurs de croissance et d'autres protéines servant à remodeler le tissu lésé.

Parallèlement, des macrophages ayant phagocyté des microbes migrent vers les ganglions lymphatiques où ils présenteront ultérieurement des fragments de ces microbes aux lymphocytes T (et notamment aux lymphocytes T4), pour initier une réponse plus ciblée et spécifique contre ce microbe. Cette réponse adaptative, qui s'installe en 2 à 5 jours, prendra la suite de la réponse innée si nécessaire.

2. 3. La phase de réparation tissulaire

La réaction inflammatoire doit être limitée dans le temps. Cette dernière phase de réparation dépend du degré de lésion au niveau du tissu et peut prendre 10 à 15 jours.

Dans le meilleur des cas, les microbes ont été éliminés par les neutrophiles, et éventuellement les macrophages. Les produits de dégradation et les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages qui vont sécréter des cytokines induisant la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à l'état normal nécessite une réparation des tissus lésés qui peut se faire :

- par les cellules endothéliales elles-mêmes (production de collagène, laminine,...) en cas de faibles dégâts ;
- par d'autres cellules, si l'atteinte est plus grave et des tissus détruits : les macrophages vont participer à la réparation des vaisseaux (angiogénèse) et les fibroblastes vont produire les protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine) pour permettre la reconstruction du tissu. Cette réparation tissulaire met l'angiogénèse au repos.



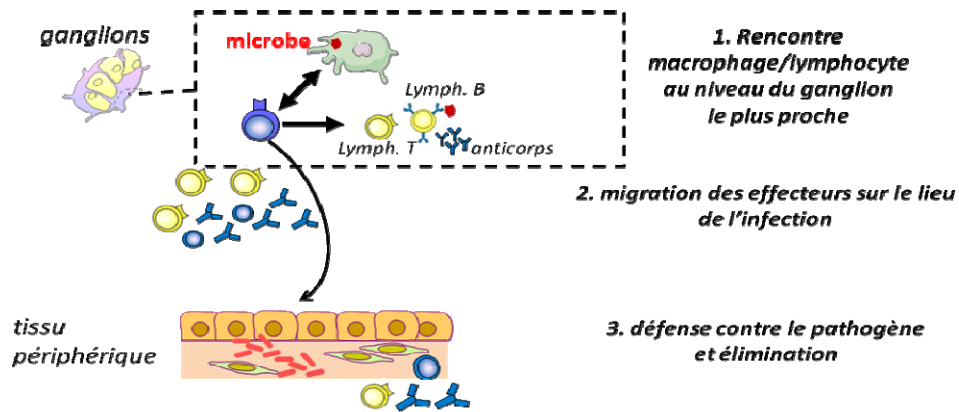
L'angiogénèse, pour qui ? Pour quoi ?

Après une blessure, l'angiogénèse (création de nouveaux vaisseaux sanguins) permet de restaurer le flux sanguin après réparation des tissus lésés. Cette néo-vascularisation normale est strictement régulée par des facteurs qui stimulent (tels que le VEGF) ou inhibent (par exemple l'angiostatine) l'angiogénèse en fonction de l'état des vaisseaux.

La production de nouveaux vaisseaux sanguins constitue un processus essentiel durant le développement d'un embryon et pendant le renouvellement de tissu lors de la grossesse ou de la cicatrisation d'une blessure. Une angiogénèse anormale peut être mise en rapport avec bon nombre de maladies : une angiogénèse insuffisante entraîne une adduction sanguine réduite vers les tissus (sclérose) alors qu'une angiogénèse exagérée peut faciliter une infection, ou la progression de tumeurs.

2. 4. Arrivée, si nécessaire, des effecteurs de l'immunité adaptative

Les macrophages, ayant phagocyté le pathogène, migrent jusqu'au ganglion le plus proche pour alerter les lymphocytes. Si la réaction inflammatoire persiste, ces lymphocytes activés repartiront vers le lieu de l'infection pour éradiquer le pathogène. La rencontre du macrophage avec les lymphocytes permet aussi la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B activés, qui contribuent à l'élimination du microbe par le système adaptatif.



Coopération entre systèmes immunitaires inné et adaptatif dans l'élimination d'un pathogène

[3. MECANISMES DE REGULATION DE L'INFLAMMATION]

3. 1. Neutralisation locale du pathogène

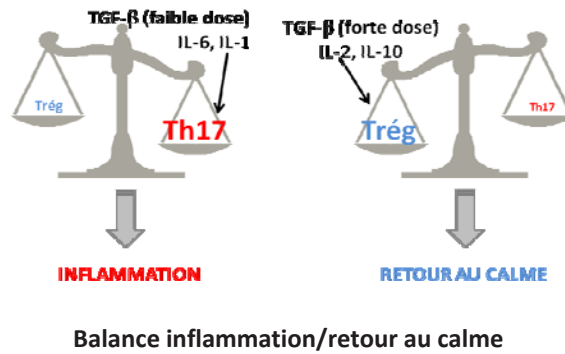
Si la neutralisation du pathogène a pu être réalisée grâce aux effecteurs du système immunitaire inné, le retour au calme est assuré par :

- la disparition du stimulus (par exemple, éradication du microbe) donc arrêt de la stimulation des cellules de l'immunité et de l'inflammation, qui entraîne la mort des cellules immunitaires sur le site initialement lésé ;
- la dégradation des messagers solubles de l'inflammation : ces composés ont une durée de vie courte, ils sont dégradés peu de temps après leur sécrétion. Enfin, ils sont produits seulement tant que le stimulus est présent ;
- le nettoyage local par phagocytose grâce aux macrophages résidents ;
- la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme le TGF- β et l'IL-10 ;
- la libération d'anti-protéases, d'anti-radicaux libres et anti-oxydants (GSH), d'anti-médiateurs lipidiques et glucocorticoïdes (sécrétion de cortisol par les surrénales).

3. 2. Neutralisation du pathogène via l'immunité adaptative

Si l'immunité adaptative a été activée, les anticorps et les lymphocytes T effecteurs qui ont été stimulés dans le ganglion migrent au niveau du tissu inflammé pour détruire les microbes. D'autre part, deux autres sous populations de lymphocytes T4, les Th17 et les T_{rég}, jouent un rôle clé dans la régulation de la réponse immunitaire :

- Th 17 est le lymphocyte qui entretient l'inflammation et complète ainsi le rôle des cellules du système immunitaire inné ;
- T_{rég} est le lymphocyte qui intervient plus tardivement et permet le retour au calme.

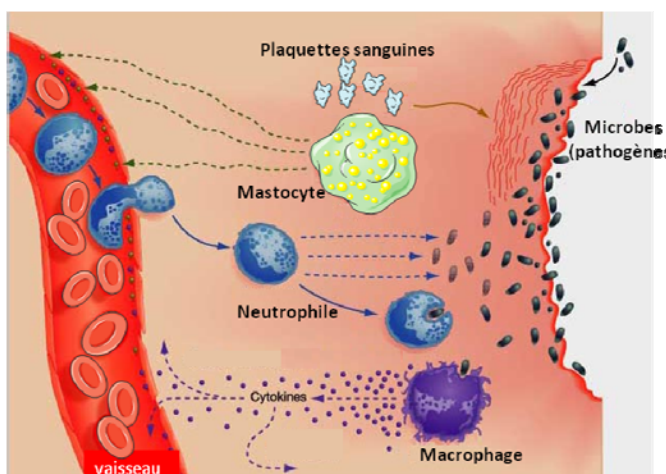


[4. EN RESUME]

La réaction inflammatoire aiguë (bénéfique) en bref :

- 1- coagulation grâce aux plaquettes et au fibrinogène (si blessure avec entrée de microbe)
- 2- activation des cellules résidentes par détection du microbe
- 3- arrivée des neutrophiles qui éliminent les microbes et attirent les monocytes/macrophages et sécrétion de médiateurs inflammatoires (IL-1, TNF α , ...)
- 4- migration des macrophages vers les ganglions pour présenter les antigènes aux lymphocytes
- 5- si la réaction locale a été efficace, retour au calme et réparation tissulaire
- 6- si nécessaire, l'immunité adaptative prend le relais (les lymphocytes migrent des ganglions vers la blessure) avant le retour au calme et la réparation tissulaire.

Chaque étape dure plus ou moins longtemps suivant l'intensité de la réponse inflammatoire.



1. Les bactéries entrent au niveau de la blessure.
2. Les plaquettes du sang relarguent des protéines pro-agrégantes sur le site de la blessure.
3. Les mastocytes sécrètent des facteurs jouant sur la vasodilatation et la vasoconstriction. Une fuite de sang, plasma et cellules se produit au niveau du tissu lésé.
4. Les neutrophiles sécrètent des facteurs capables de tuer et dégrader les pathogènes.
5. Les neutrophiles et macrophages éliminent les pathogènes par phagocytose.
6. Les macrophages sécrètent des cytokines pour attirer éventuellement les cellules de la réponse adaptative et pour activer les cellules impliquées dans la réparation tissulaire.
7. La réponse inflammatoire se poursuit jusqu'à l'élimination totale du pathogène et la réparation complète du tissu

Schéma récapitulatif de la réponse inflammatoire

[5. POUR APPROFONDIR : QUELQUES ACTEURS MAJEURS DE L'INFLAMMATION ET DE SA REGULATION]

5. 1. Zoom sur 3 cytokines de l'inflammation : TNF- α , l'IL-1 et l'IL-17

Le TNF- α

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire très importante. C'est le 1^{er} messenger soluble à être produit lors de la réaction inflammatoire. Il est produit surtout par les macrophages. Il exerce de nombreuses fonctions dans le déroulement de l'inflammation :

- en local, le 1^{er} rôle du TNF- α est d'attirer, sur le lieu de l'infection, les globules blancs (induction de molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales, production de chimiokines). Un autre rôle est d'aider à éliminer le pathogène (activation des systèmes microbicides des phagocytes, stimulation de la production d'IL-1 et d'IL-6, activation de certains globules blancs...). Un des effets de cette cytokine est d'activer (via sa fixation sur un récepteur présent à la membrane de ses cellules cibles) le facteur de transcription[#] NF- κ B qui active à son tour de nombreux gènes[#] impliqués dans la réponse inflammatoire.
- à distance, elle agit sur le système nerveux et le foie. En cas de production massive et généralisée de TNF- α , cela peut poser problème : la vasodilatation et la perméabilité vasculaire sont augmentées, ce qui peut conduire à un œdème généralisé et un choc septique.

Le TNF- α joue un rôle dans le développement de la maladie de Crohn ou de l'athérosclérose, ainsi que la polyarthrite rhumatoïde comme nous le verrons dans la suite du document.



Le TNF- α : connu depuis quand ?

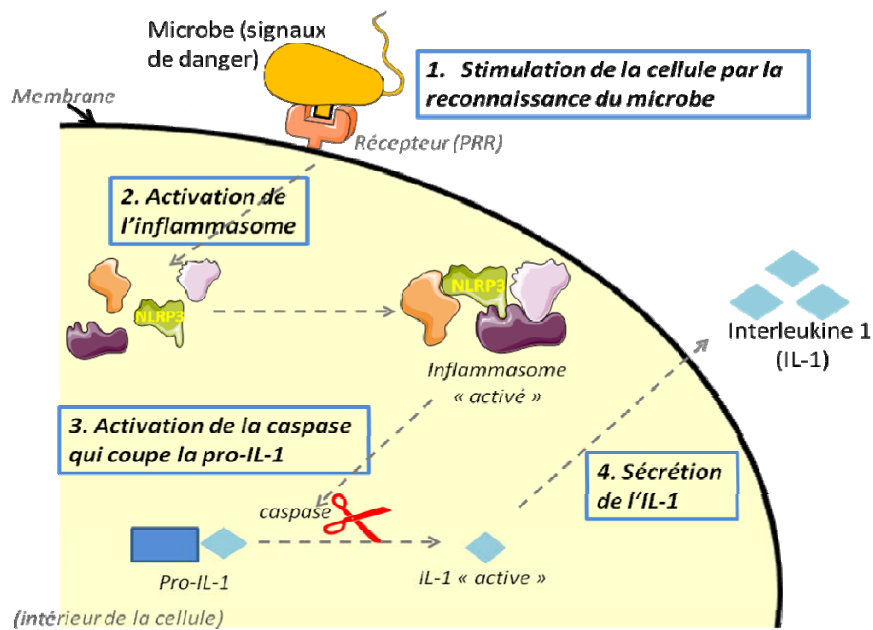
Le TNF- α (Tumor necrosis factor) a été décrit initialement en 1975 par un groupe de l'Institut Sloan-Kettering (New York, Etats-Unis) qui cherchait à comprendre comment l'activation des macrophages contrôlait le développement des tumeurs chez la souris. Depuis, plus de 70 000 articles ont été publiés sur cette cytokine (source : Pubmed), qui joue bien d'autres rôles que le contrôle anti-tumoral (rôles antibactérien et anti-infectieux notamment) !

L'IL-1

L'interleukine 1, IL-1, est une autre cytokine inflammatoire importante. Elle est produite surtout par les cellules de la lignée myéloïde (neutrophiles, monocytes/macrophages, cellules dendritiques, ...) et partage certaines de ses fonctions avec le TNF- α . Cette cytokine existe, au sein des cellules, sous la forme « immature » de pro-IL-1. Lorsque la cellule est stimulée (notamment par la détection d'un microbe ou de

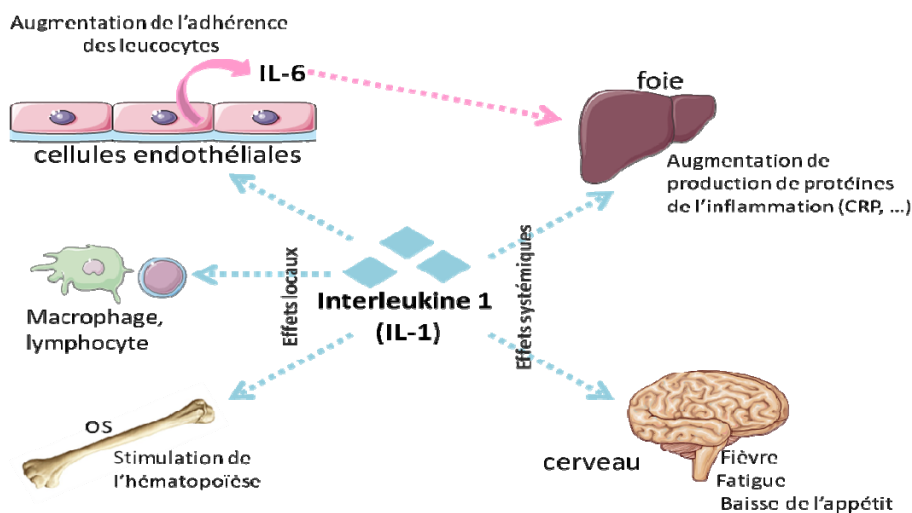
signaux de danger), une cascade d'évènements (*) est déclenchée et conduit à la libération de la forme active de l'IL-1.

(*) : Activation d'un complexe de protéines, l'inflammasome# qui active à son tour une autre protéine (caspase 1) capable de couper la pro-IL1.



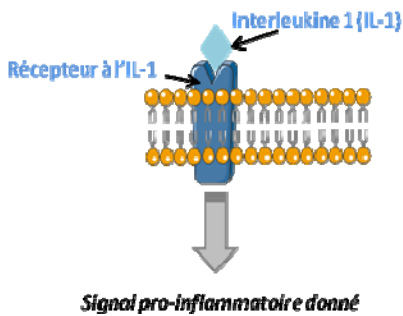
Sécrétion d'IL-1 suite à l'activation de la cellule par reconnaissance de microbe

Cette cytokine, une fois sécrétée par la cellule, a des effets très variés comme illustré sur le schéma ci-dessous (liste non exhaustive des effets) :



Liste non exhaustive des effets de l'interleukine-1 sur l'organisme

L'interleukine 1 agit en se fixant sur son récepteur (IL-1R) présent à la surface des cellules cibles.



Il existe, d'autre part, une forme soluble du récepteur à l'IL-1 (appelée IL-1RA) qui agit en compétition avec le récepteur (IL-1R) pour capter l'IL-1. La compréhension des rôles de l'IL-1 dans la réponse inflammatoire a conduit au développement de 3 médicaments qui visent soit l'IL-1, soit son récepteur comme nous le verrons dans le chapitre sur les traitements.

L'IL-17

Il existe en réalité une famille d'interleukines 17, nommées IL-17-A à F. Elles sont toutes impliquées dans l'inflammation mais sont sécrétées par différentes cellules du système inné (mastocytes, granulocytes, des lymphocytes NK, ...) et par certaines cellules du système adaptatif (lymphocytes Th17).

L'IL-17 fait partie des premières cytokines antimicrobiennes qui stimulent la réponse pro-inflammatoire :

- production de cytokines (chimiokines et interleukines (TNF, IL1, IL6, ...)) ;
- libération de peptides antimicrobiens (défensine, mucine) ;
- contribution à la cicatrisation (remodelage des tissus) ;
- régulation de la survie des lymphocytes pro-inflammatoires Th17.

Le rôle et la quantité des différents types d'IL17 varient suivant les pathologies comme indiqué dans le tableau ci-après. Néanmoins, certaines IL-17 (notamment IL-17A et IL-17F) pourraient être des cibles pharmaceutiques prometteuses dans certaines maladies auto-inflammatoires[#] et/ou auto-immunes[#].

	Maladies	Niveau d'expression
IL-17A	PR, MICI, Psoriasis, Athérosclérose	Elevé
IL-17B & IL-17D	Psoriasis	Réduit
IL-17C	Psoriasis	Elevé
IL-17E	MICI	Réduit
IL-17F	PR, MICI, Psoriasis	Elevé

Niveau d'expression des cytokines de la famille IL-17 dans certaines pathologies humaines
 Abréviations : PR=polyarthrite rhumatoïde, MICI= maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
 (source : Pappu et al, Immunology 2011)

5. 2. Zoom sur 2 cellules de l'inflammation : le macrophage M1 et lymphocyte Th17

Le macrophage

C'est un des globules blancs phare de la réponse inflammatoire. Il tient son nom de "gros mangeur" du grec (makros = grand, phagein = manger). Une de ses fonctions primaires est en effet, comme nous l'avons vu précédemment, de phagocyter des microbes mais aussi des débris cellulaires ou des cellules mortes.

En fonction de l'environnement rencontré dans les tissus, le macrophage évolue de façon différente : nous évoquerons ici le rôle du macrophage au début de la réaction inflammatoire (au niveau d'une plaie par exemple), quand il sécrète rapidement beaucoup de messagers solubles qui interviennent dans l'initiation, et la progression de la réponse. On parle alors de macrophage pro-inflammatoire (macrophage M1).

En fin de réaction inflammatoire, les macrophages participent à la résolution de la réponse inflammatoire et ont un rôle anti-inflammatoire dont nous parlerons plus loin (p. 31).

Le macrophage (avec la cellule dendritique) permet le lien entre systèmes immunitaires inné et adaptatif en présentant l'antigène au lymphocyte T.

D'un point de vue morphologique, les macrophages sont des cellules relativement grosses (5-50 μm), contenant beaucoup de granules, qui renferment à leur tour les composés nécessaires pour tuer ou digérer les microbes et autres débris. Les macrophages expriment, au niveau de leur membrane, beaucoup de récepteurs capables de stimuler des fonctions variées du macrophage :

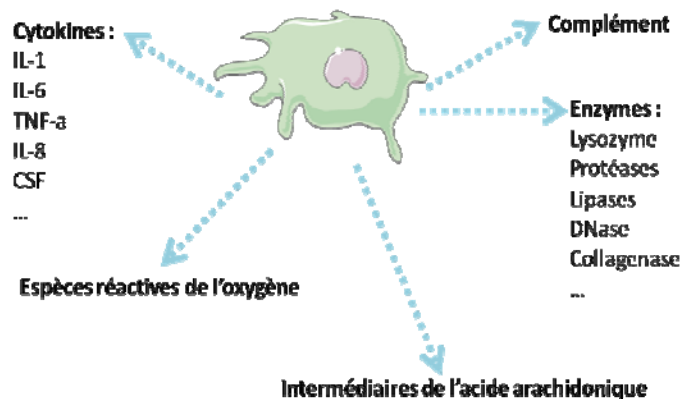
- adhésion (récepteurs aux intégrines) ;
- chimiotactisme (récepteurs aux chimiokines) ;
- sécrétion ou détection de cytokines (récepteurs aux cytokines) ;
- phagocytose (récepteurs PRR, reconnaissant des motifs de pathogènes, ...).

Les stimuli capables d'activer le macrophage sont très nombreux sur le site de l'inflammation et sont produits soit par le macrophage lui-même, soit par d'autres cellules présentes au niveau du tissu. Il est essentiel, pour le macrophage, de distinguer les cellules du « soi », non dangereuses, des cellules du « non soi » potentiellement dangereuses et à éliminer au cours du processus inflammatoire.

Grâce à ses récepteurs, le macrophage est capable de reconnaître un microbe recouvert d'anticorps (via son récepteur, FcR) ou de protéines du complément (via son récepteur CR). Cette reconnaissance permet une meilleure phagocytose, mais ne conduit pas exactement à la même réponse inflammatoire de la part du macrophage : suite à la phagocytose via le FcR, le macrophage va sécréter beaucoup de médiateurs pro-inflammatoires (formes réactives de l'oxygène, médiateurs lipidiques) alors que la phagocytose via les récepteurs CR conduit à une réponse plus faiblement pro-inflammatoire du macrophage.

Enfin, voici une liste, non exhaustive, des composés produits par le macrophage :

- enzymes : aident à la digestion des débris et des pathogènes. Par exemple, le lysozyme est sécrété en continu et en grande quantité par les macrophages. Il digère la paroi de certaines bactéries ;
- cytokines : agissent sur la multiplication, la différenciation,..., d'autres cellules, même si bon nombre de cytokines influencent le comportement du macrophage qui les a secrétées. La sécrétion des cytokines par les macrophages joue un rôle pivot dans l'orchestration de la réponse inflammatoire et, plus globalement, la réponse immunitaire. Le TNF- α est une des cytokines pro-inflammatoires majeures secrétées par les macrophages, mais il en existe bien d'autres ! La plupart d'entre elles agissent en synergie pour réaliser leur fonction. D'autre part, leur action peut dépendre du cocktail de cytokines environnantes ;
- certains composants du complément qui interviennent dans la destruction et/ou la phagocytose de cellules ;
- formes réactives de l'oxygène : ce sont des composés hautement réactifs et toxiques, capables de détruire les microbes, mais aussi, malheureusement, les cellules environnantes...
- dérivés de l'acide arachidonique : certains jouent un rôle dans la résolution de la phase inflammatoire (favorise la phagocytose des neutrophiles par les macrophages). D'autres, comme les prostaglandines, favorisent la fièvre ce qui limite la multiplication des microbes.



Liste, non exhaustive, des composés produits et éventuellement sécrétés par le macrophage

Jusqu'ici, nous avons vu que le rôle du macrophage dans l'immunité innée est de protéger l'organisme contre des microbes ou autres composés dangereux. Pour cela, les fonctions doivent être très étroitement régulées pour limiter les effets néfastes sur les tissus et l'emballement de la réponse inflammatoire. Dans la suite du document, nous verrons des exemples de dérèglements associés à des pathologies (comme l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, l'inflammation des poumons ou du tube digestif...).

Le lymphocyte Th17

Il s'agit d'une sous-population de lymphocytes T4, qui joue un rôle important dans la réponse adaptative contre les infections microbiennes et qui a également des propriétés pro-inflammatoires sur de nombreux types cellulaires, en particulier par la production de l'interleukine 17 (IL-17).

La différenciation des lymphocytes Th17 dépend de l'IL-6 et du TGF- β . En présence d'IL-23, les Th17 secrètent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-21, IL-22,...) et des chimiokines. L'IL-21 secrétée permet le maintien à long terme des Th17 et entraîne une baisse de sécrétion d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire, voir plus loin).

Ces cellules jouent un rôle essentiel au niveau de l'intestin, comme nous le développerons dans le paragraphe sur les MICI et la maladie de Crohn.

5. 3. Zoom sur 2 cytokines de régulation : IL-10 et TGF- β

L'IL-10

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire produite par les monocytes et certains lymphocytes T4. Elle a d'abord été décrite comme un facteur inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF, l'IFN- γ ou l'IL-2). Elle a en fait de multiples rôles dans la régulation de la réponse immune et est capable de diminuer la capacité stimulatrice des macrophages et cellules dendritiques. C'est la principale cytokine secrétée par les lymphocytes T régulateurs (T_{rég}, voir plus loin). Son action inhibitrice est due au blocage de l'action de NF- κ B, un facteur de transcription fondamental dans le métabolisme cellulaire.

L'analyse de souris dépourvues du gène de l'IL-10 a mis en évidence le rôle crucial de cette cytokine dans la régulation de l'immunité intestinale.

Le TGF- β

Le rôle du TGF- β dans la régulation de la tolérance immune a été mis en évidence par l'observation suivante : des souris déficientes en TGF- β développent un syndrome inflammatoire multiple, dû à une hyper-activation et hyper-prolifération des lymphocytes. Le TGF- β est en effet un inhibiteur de la division cellulaire dans les cellules normales. Cette cytokine est secrétée par de nombreux types cellulaires, dont les cellules dendritiques et les lymphocytes T.

Le TGF- β a également un rôle régulateur en stimulant la différenciation des lymphocytes T_{rég} (par augmentation du facteur de transcription spécifique FoxP3), qui produisent du TGF- β et de l'IL-10, qui les stimule à nouveau et maintient leur action régulatrice.

5. 4. Zoom sur 2 cellules régulatrices : le macrophage M2 et le lymphocyte T régulateur (T_{rég})

Le macrophage M2

En absence de stimulation (état "normal"), les macrophages résidents qui patrouillent dans la peau et les tissus du corps (foie, tissu adipeux, reins...) maintiennent le système immunitaire au repos. Ces macrophages ont une fonction anti-inflammatoire et sécrètent de nombreuses molécules régulatrices dont la cytokine IL-10. Ces macrophages anti-inflammatoires sont appelés macrophages M2. En fin de réponse inflammatoire, ce sont les macrophages M2 qui participent à la réparation des tissus lésés.

Le lymphocyte T_{rég}

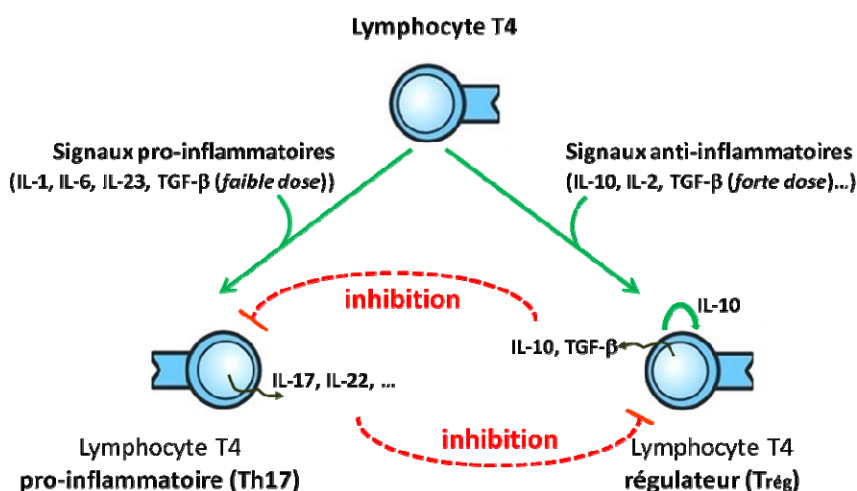
Il s'agit d'une sous-population de lymphocytes T4, qui joue un rôle important dans le maintien de la tolérance aux antigènes du soi et aux antigènes non dangereux. Ces lymphocytes T4 sont caractérisés par leur expression membranaire permanente du récepteur à haute affinité de l'IL-2 (CD25) et par le facteur de transcription FoxP3. Ces lymphocytes sont induits principalement en présence de TGF-β et d'IL-2.

Les lymphocytes T régulateurs inhibent les réponses des lymphocytes effecteurs ou les font entrer en apoptose, par différents mécanismes tels que :

- la consommation de l'IL-2 nécessaire à la prolifération des cellules T (compétition) ;
- la sécrétion de cytokines suppressives (IL-10, TGF-β, ...) ;
- ou la destruction des lymphocytes activés.

5. 5. Un exemple de régulation de la réponse immune/inflammatoire : Th17 et T_{rég}

Les lymphocytes pro-inflammatoires Th17 et les lymphocytes régulateurs T_{rég} ont des fonctions antagonistes, et jouent un rôle fondamental dans la régulation de la réponse inflammatoire et immunitaire. Leur différenciation et leur persistance font intervenir des réactions antagonistes : le développement des Th17 s'accompagne de l'inhibition des T_{rég}, et inversement. L'induction et le maintien de ces deux types de lymphocytes antagonistes sont étroitement régulés comme l'esquisse le schéma suivant :



CHAPITRE 4 : MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES ET/OU AUTO-IMMUNES

[1. INFLAMMATION AIGUË VERSUS INFLAMMATION CHRONIQUE ?]

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, le déroulement d'une réponse inflammatoire « normale » : c'est une réponse inflammatoire aiguë.

Que se passe-t-il lorsque cette inflammation perdure ? Il peut se produire les phénomènes suivants :

- hyperactivation des cellules inflammatoires ;
- sécrétion intense de médiateurs pro-inflammatoires ;
- défaut de retour au calme.

La réaction inflammatoire s'auto-entretient et devient chronique. La cause de l'inflammation n'est plus externe (blessure, infection) mais maintenue localement et entretenue par les médiateurs habituels qui échappent à la régulation.

1.1. Mécanisme de chronicité ?

Ce ne sont pas toujours les mêmes mécanismes qui sont mis en jeu :

- dans de rares cas, il peut y avoir persistance du stimulus inflammatoire (agent infectieux, physique ou toxique persistant) ;
exemple : cas des silicozes et des asbestoses (exposition à des particules de silice et d'amiante, respectivement).
- mais souvent, on a du mal à mettre en évidence le stimulus déclenchant (c'est le cas des maladies auto-immunes et inflammatoires). Il peut y avoir altération de la régulation du système immunitaire.

1.2. Spécificité de l'inflammation chronique : vue globale

- *Phase vasculaire & phase cellulaire* : contrairement à l'inflammation aiguë, les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent au lieu de se dérouler de façon séquentielle. La phase vasculaire est présente dans la plupart des inflammations chroniques : on observe à la fois une néovascularisation (reflet des processus de réparation tissulaire et de cicatrisation) et une hyperplasie (=prolifération) des vaisseaux de petite taille. Il y a généralement à la fois une augmentation du nombre des vaisseaux et de l'épaisseur de leur paroi (altération durable de la structure des vaisseaux). Le courant sanguin s'écoule alors plus lentement et favorise ainsi l'accumulation des globules blancs au niveau du foyer inflammatoire. Les lésions vasculaires sont tout particulièrement importantes dans le cas des vascularites inflammatoires ;
- *phases de destruction et de réparation* : aux phénomènes précédents s'associent très vite les phases de destruction et de réparation tissulaires. La destruction est due en grande partie à l'action

des nombreuses enzymes, présentes au niveau du foyer et sécrétées par les cellules de l'inflammation ou par les cellules du tissu lui-même. Souvent dans l'inflammation des articulations, on observe une contribution aussi bien des macrophages et des globules blancs polynucléaires de l'infiltrat de la membrane synoviale et des globules blancs polynucléaires du liquide synovial, que des cellules propres de l'articulation. En ce qui concerne la phase de réparation tissulaire, elle joue un rôle essentiel dans le cas de l'inflammation aiguë puisqu'elle permet le retour à un tissu sain, sans séquelle. Dans le cas d'inflammation chronique, cette réparation aboutit très rarement à une reconstitution à l'identique. On observe très souvent une fibrose[#] et des cicatrices, accompagnées éventuellement de séquelles fonctionnelles. Par exemple, dans le cas de l'inflammation hépatique chronique, on observe des lésions qui peuvent évoluer vers une cirrhose ;

- les macrophages sont au premier plan de l'inflammation chronique, alors que dans l'inflammation aiguë, ce sont les neutrophiles qui jouent un rôle central (au moins au début de la phase d'amplification) ;
- on observe, notamment dans le cas des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, la présence de lymphocytes T et de lymphocytes B (plasmocytes[#]), ce qui reflète la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative. Ceci aboutit à terme à la formation d'infiltrat macrophages/lymphocytes.

1.3. Le problème des poussées

L'inflammation chronique et les maladies inflammatoires sont généralement sujettes à des crises ou poussées, plus ou moins espacées pendant lesquelles les symptômes augmentent. Par exemple, le lupus se caractérise par l'alternance de périodes de poussées et de périodes de rémission. Durant les poussées, la maladie s'exacerbe : les symptômes s'aggravent et les analyses de sang révèlent la présence d'anticorps anormaux. Puis, les symptômes diminuent peu à peu et disparaissent totalement ou en partie. Les périodes de rémission peuvent durer des semaines, des mois, et même des années.

Suivant la maladie, les éléments déclencheurs sont différents, mais on peut lister :

- la fatigue, le stress, le surmenage, (à rapprocher de l'apparition du « bouton de fièvre » qui apparaît en cas de fatigue et révèle une diminution transitoire de la surveillance immunitaire) ;
- l'exposition au soleil ;
- la grossesse ou l'accouchement pour les inflammations chroniques sensibles à l'état endocrinien.

On ne connaît généralement pas le rôle exact de ces événements ni le mécanisme de déclenchement de la poussée.

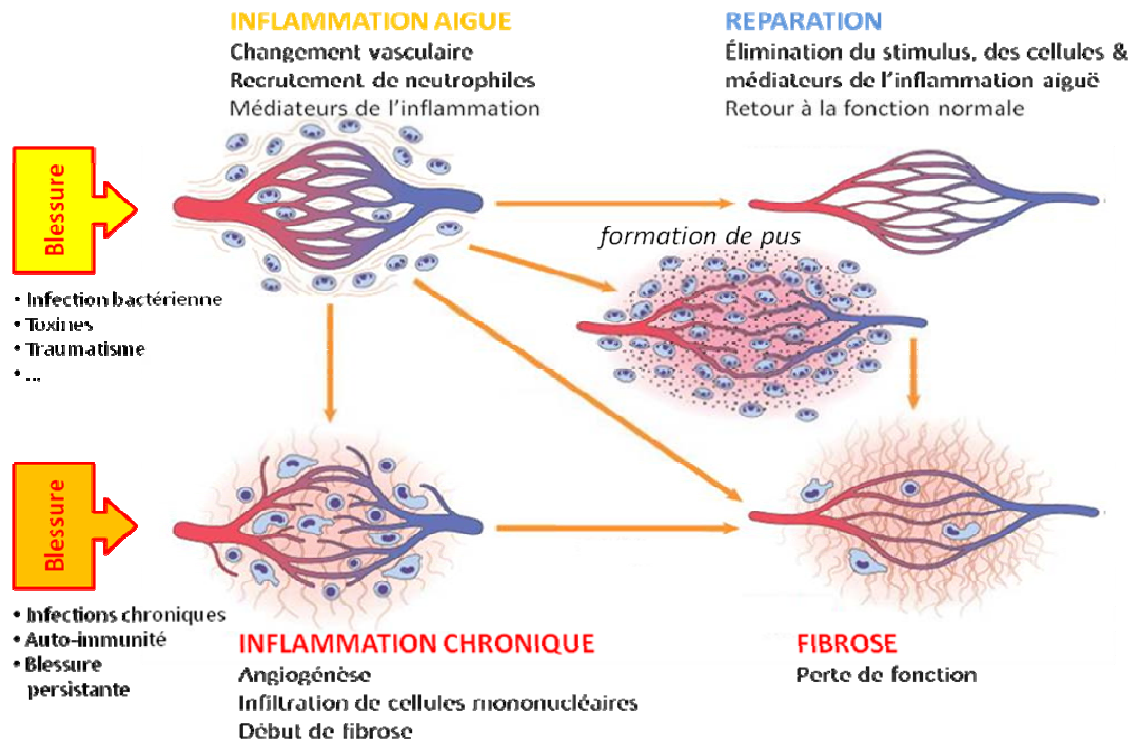


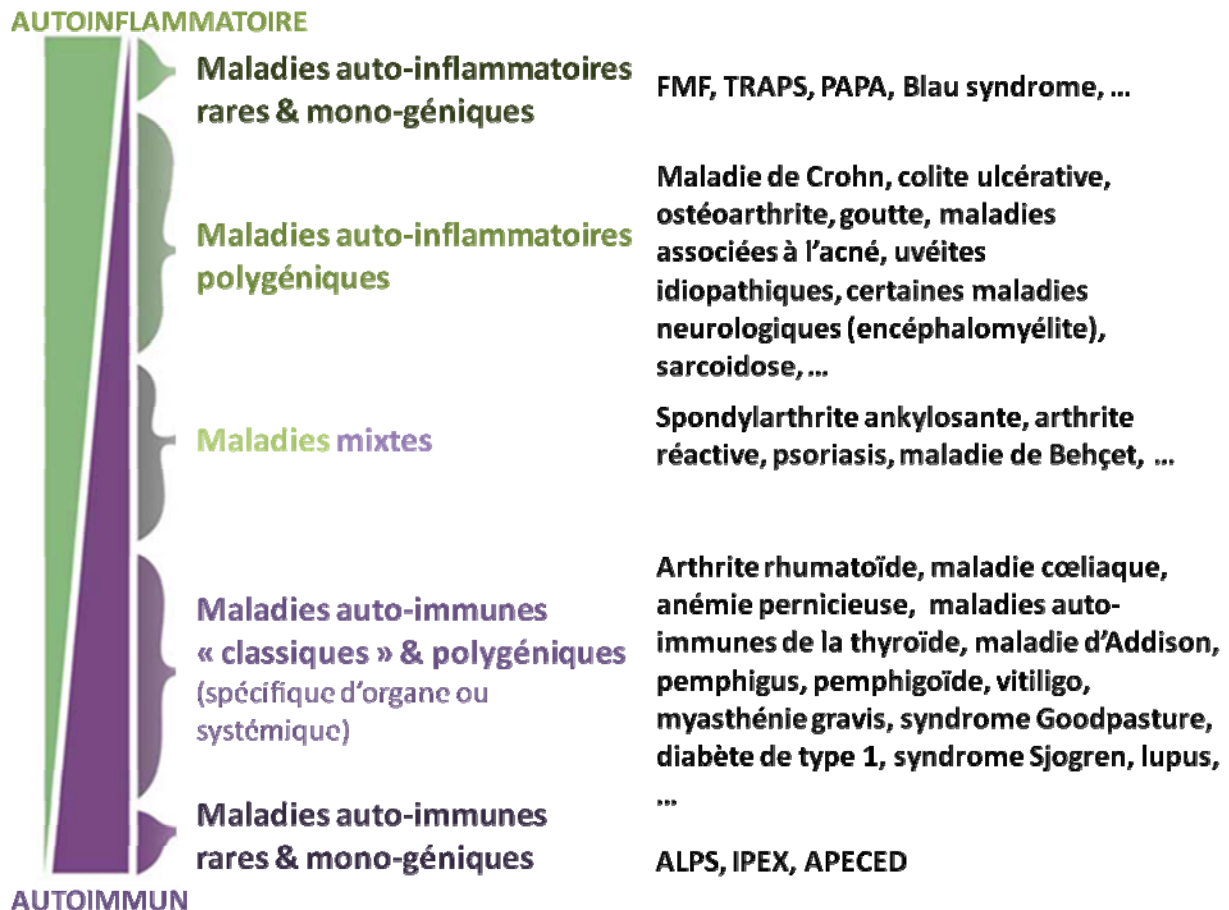
Schéma récapitulatif de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique

1. 4. Un point de sémantique dans la classification ...

On parle souvent de maladies inflammatoires ou auto-immunes :

- **L'auto-inflammation** correspond à l'inflammation dirigée contre le « soi ». Dans ce cas, c'est **l'immunité innée** qui joue un rôle prépondérant (activation de macrophages, neutrophiles, ..., conduisant à des dégâts tissulaires) ;
- **L'auto-immunité** signifie l'immunité dirigée contre le « soi ». Dans ce type de pathologies (diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto, lupus), un rôle prépondérant est donné à **l'immunité adaptative** (lymphocytes T et/ou B). La notion de maladie auto-immune[#] est aussi associée à la détection d'auto-anticorps[#] chez le patient.

Ceci étant, nous avons vu que l'immunité innée est étroitement liée à l'immunité adaptative et il est souvent très difficile de mettre telle ou telle pathologie dans une « case » fermée auto-immune ou auto-inflammatoire, comme le résume le schéma page suivante ...



Spectre des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires
(source : McGonagle D, McDermott MF, 2006, PLoS Med 3(8): e297)

[2. MALADIES GENETIQUES AUTO-INFLAMMATOIRES (MALADIES RARES)]

2. 1. Introduction

Le terme « auto-inflammation » a été utilisé initialement en 1999, suite à la découverte du syndrome TRAPS (« *TNF receptor-associated periodic syndrome* »), pour définir le groupe de maladies génétiques héréditaires caractérisées par des signes inflammatoires récurrents. Parmi les pathologies phares de ce groupe, on retrouve les fièvres récurrentes héréditaires. Ces dernières comprennent :

- La fièvre méditerranéenne familiale, FMF, (appelée en France avant « maladie périodique ») : la plus fréquente de ces fièvres ;
- Le syndrome périodique, récurrent, fébrile, associé à un dysfonctionnement du récepteur du TNF : TRAPS ;
- Les déficits en cryopyrine ou CAPS que nous aborderons dans le paragraphe suivant ;
- Le syndrome de fièvre avec hyper IgD (HIDS).

Chacune de ces maladies est causée par une mutation dans un seul des gènes impliqués dans l'immunité innée, et notamment dans les voies de signalisation ou d'activation des cytokines. Les gènes en cause dans ces maladies concernent directement ou indirectement les deux principales cytokines inflammatoires que sont le TNF- α et l'IL-1.

A noter

La compréhension de ces maladies purement auto-inflammatoires, maladies souvent rares, a permis d'élucider plusieurs des mécanismes impliqués directement dans le processus inflammatoire.

Ces maladies se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence d'auto-anticorps et de cellules auto-réactives (lymphocytes B ou T réagissant contre les propres constituants d'un individu). Elles sont caractérisées par des épisodes d'inflammation spontanée sans cause connue et qui sont récurrents et néfastes pour la personne.

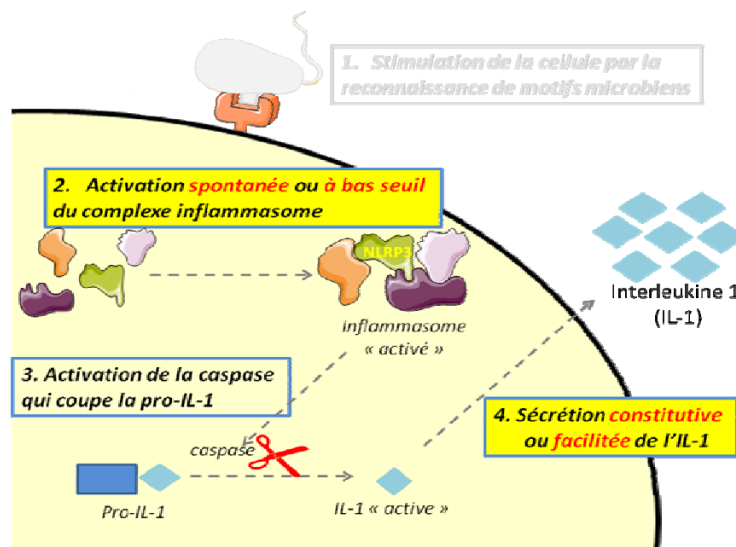
2. 2. Mécanismes impliqués dans les maladies auto-inflammatoires : exemple des déficits en cryopyrine

Les déficits en cryopyrine (appelés aussi CAPS) représentent un ensemble de troubles caractérisés par des réactions inflammatoires sans cause externe apparente. Les symptômes comprennent de fortes poussées de fièvre, des éruptions d'urticaire, des conjonctivites, des problèmes de vision et une surdité.

- La forme la plus bénigne, l'urticaire familial au froid ou syndrome FCAS (pour Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), se caractérise par l'éruption d'un urticaire suite à une exposition au froid, accompagnée de fièvre, frissons, raideur articulaire, conjonctivite et céphalées ;
- le syndrome de Muckle-Wells (MWS) est associé à des symptômes similaires, mais qui sont moins souvent induits par le froid et qui se produisent presque quotidiennement. Le syndrome MWS est souvent associé à une perte d'audition et parfois, à la formation de dépôts de protéine amyloïde A (SAA pour serum amyloid A), conduisant à une insuffisance rénale et la mort précoce ;
- enfin, la forme la plus grave de CAPS est le syndrome CINCA/NOMID (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease syndrome*) : elle est associée à une méningite chronique progressive, une perte progressive de la vision et de l'audition, un retard mental.

Initialement, ces troubles étaient considérés comme des entités distinctes. Mais il s'est avéré que ces 3 pathologies étaient causées par différentes mutations d'un gène unique (gène NLRP3/CLAS1 servant à fabriquer une des protéines constituant l'inflammasome) ! Les différentes mutations de la cryopyrine/NLRP3 conduisent soit à l'*assemblage spontané* de l'inflammasome soit à une *baisse de seuil d'activation* de NLRP3 pour former l'inflammasome. Ceci entraîne une sécrétion soit constitutive, soit facilitée de l'IL-1.

A l'époque de l'identification du gène NLRP3, sa fonction n'était pas encore connue mais on savait déjà que l'IL-1 contribuait à une augmentation de synthèse de la protéine SAA. Ceci a conduit à l'utilisation empirique, chez 2 patients atteints de syndrome MWS (avec des niveaux élevés de protéine SAA et la présence de dépôts), d'un médicament ciblant l'IL-1 (l'Anakinra, seul disponible sur le marché à cette époque). Une réduction spectaculaire des symptômes inflammatoires a été observée dans les heures qui suivirent la première injection d'Anakinra, et les niveaux de la protéine SAA ont été normalisés dans les 3 jours. Ce fut la première preuve du rôle clé de l'IL-1 dans le syndrome CAPS, ce qui depuis a été confirmé par des études avec les 3 médicaments anti-IL-1. Le mode d'action de ces médicaments est décrit dans le dernier chapitre.



Dysfonctionnement de la sécrétion d'IL-1 dans le cas des déficits en cryopyrine

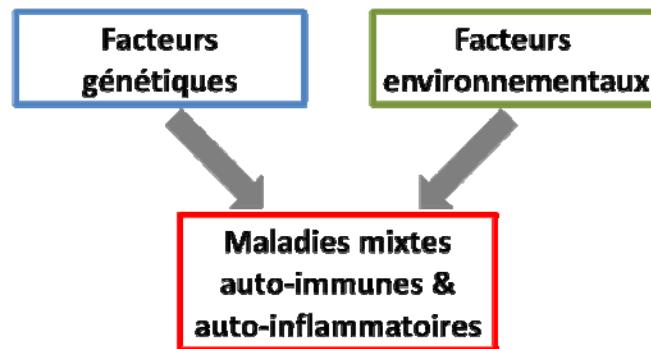
A noter

Les avancées qui ont été réalisées dans ce cadre montrent l'intérêt de travailler sur des maladies rares : le fait d'avoir travaillé sur les déficits en cryopyrine a permis de mieux comprendre le rôle de l'inflammasome et de l'IL-1, deux acteurs essentiels dans la réaction inflammatoire.

[3. MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES MULTIFACTORIELLES]

3. 1. Quels sont les facteurs hypothétiques (=étiologie) déclenchant de ces maladies ?

Dans la très grande majorité des cas, les maladies mixtes auto-immunes et auto-inflammatoires sont des maladies multifactorielles : c'est-à-dire qu'un ensemble de facteurs de risque génétiques et environnementaux contribuent à leur apparition. Les facteurs génétiques, à eux seuls, ne suffisent pas à déclencher la maladie. Des facteurs environnementaux comme des médicaments, des toxines, des infections, l'alimentation jouent aussi un rôle dans le déclenchement de la maladie, mais là encore, ne sont généralement pas suffisants à eux seuls.

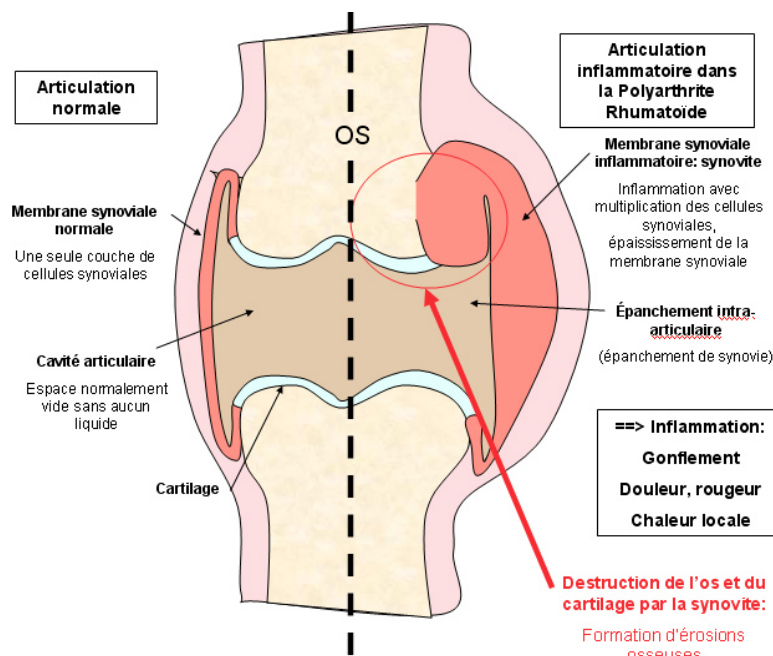


3. 2. Exemple de la polyarthrite rhumatoïde

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent : 0,5 à 1% de la population française en est touché, soit environ 300 à 600 000 personnes atteintes en France (et environ 2 millions en Europe).

Elle se caractérise par le développement d'une inflammation de la membrane synoviale (membrane qui tapisse l'articulation), appelée synovite rhumatoïde. Cette synovite peut entraîner des destructions articulaires plus ou moins importantes, plus ou moins rapides, la sévérité de l'atteinte articulaire étant très variable d'un patient à l'autre.



Comparaison d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (source internet)

Causes

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'organisme ne reconnaît plus un des éléments de l'articulation comme étant du « soi » et réagit contre lui. Le constituant de l'articulation reconnu comme étranger pourrait provenir du cartilage (collagène). Il s'agit d'une *maladie multifactorielle* dont les causes exactes ne sont pas encore connues.

✓ Facteurs environnementaux

- L'hypothèse d'une infection (virale ou bactérienne) déclenchante a été formulée mais n'a pas été démontrée formellement. Dans cette hypothèse, des microbes porteraient des molécules ressemblant à des molécules articulaires. Après avoir été activé par ces micro-organismes, le système immunitaire réagirait par erreur contre les structures des articulations (c'est ce qu'on appelle « réactions croisées » ou « mimétisme moléculaire »). Chez l'Homme, les soupçons se sont portés sur les mycobactéries, le virus Epstein-Barr et les rétrovirus comme HTLV, mais aucune preuve de l'implication de ces agents infectieux n'a été établie. Récemment, des germes provenant de la cavité buccale ont été incriminés dans le déclenchement de la maladie ce qui suggérerait qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire pourrait être un facteur de risque de la maladie ;
- les hormones semblent aussi jouer un rôle. En effet, la polyarthrite rhumatoïde touche plutôt les femmes, avec un sex-ratio en moyenne de 3 femmes atteintes pour un homme. D'autre part, la maladie se déclenche souvent chez les femmes au cours de la ménopause ou après un accouchement ;
- enfin, le rôle nocif du tabac a été aussi évoqué.

✓ Gènes de susceptibilité[#]

De nombreux gènes de susceptibilité ont été identifiés, parmi lesquels certains sont impliqués dans :

- l'immunité innée (certaines formes des récepteurs PRR de détection des motifs microbiens, ou certaines formes du récepteur de la cytokine TNF- α) ;
- l'immunité adaptative (gènes HLA[#], voir exemple ci-dessous).

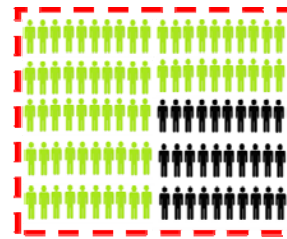
HLA-DR4 est un allèle de susceptibilité pour la polyarthrite rhumatoïde. Dans les schémas ci-dessous, les personnes porteuses de cet allèle sont en vert, les autres sont en noir. Sont encadrées en rouge, les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.

Que vous évoquent ces schémas ?



Population générale :

40% sont « HLA-DR4 », dont 2% atteints de PR
La majorité des personnes « HLA-DR4 » dans la population générale n'est pas atteinte de PR : être HLA-DR4 n'est pas suffisant pour avoir la PR



Personnes atteintes de PR :

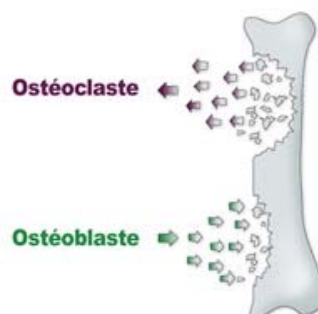
70 % des personnes atteintes sont « HLA-DR4 »
30% des personnes ne le sont pas. Être « HLA-DR4 » n'est donc pas nécessaire pour avoir la PR

A retenir

Ces gènes de susceptibilité ne sont donc ni nécessaires, ni suffisants au déclenchement de la maladie. Avoir un gène de susceptibilité ne rend pas malade mais augmente le risque d'avoir la maladie par rapport à la population générale !

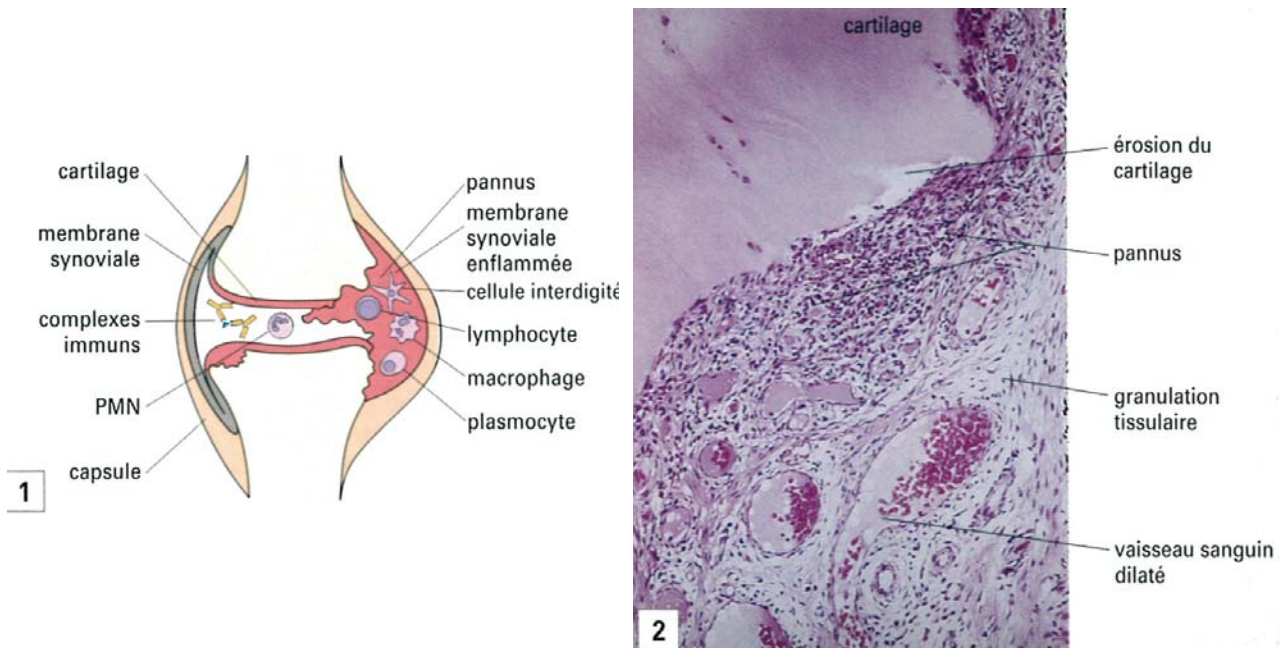
Mécanismes mis en jeu

- Les macrophages sont hyper-activés : ils produisent massivement des enzymes (aggrecanases et métallo-protéases matricielles) qui dégradent le cartilage articulaire et les os, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF α). Le macrophage active aussi directement les cellules de la membrane synoviale qui vont sécréter de l'IL-1 et du TNF- α . Ceci va contribuer à la chronicité de l'inflammation.
- l'IL-6 favorise la prolifération et la différenciation des ostéoclastes. Ces cellules sont à l'origine de la destruction du cartilage ;



Les ostéoclastes contribuent à la destruction du cartilage et des os alors que les ostéoblastes ont un effet réparateur

- enfin, dans le liquide synovial, on retrouve de nombreuses chimiokines qui amplifient la réponse inflammatoire.



Histopathologie de l'arthrite rhumatoïde : en cas d'arthrite rhumatoïde, on trouve un infiltrat inflammatoire dans la membrane synoviale, qui s'hypertrophie et forme un « pannus » (1 et 2). Celui-ci couvre et finalement érode le cartilage et l'os. Des macrophages, des neutrophiles (PMN) et des complexes immuns (complexes anticorps-antigènes) sont présents dans l'espace articulaire. D'après Figure 20-20, Immunologie, 7 ed. (©Elsevier).

Traitements

Les agents modulant le TNF- α ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Ces traitements sont abordés dans le dernier chapitre du fascicule.

3. 3. Exemple de la maladie de Crohn

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, mais le plus souvent le côlon et l'iléon. Elle peut s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...).

En France, la maladie de Crohn touche environ une personne sur mille. Même si la maladie de Crohn peut survenir à tout âge – il existe notamment des cas pédiatriques –, elle est le plus souvent diagnostiquée à un âge entre 20 et 30 ans.

Le statut particulier du tube digestif ...

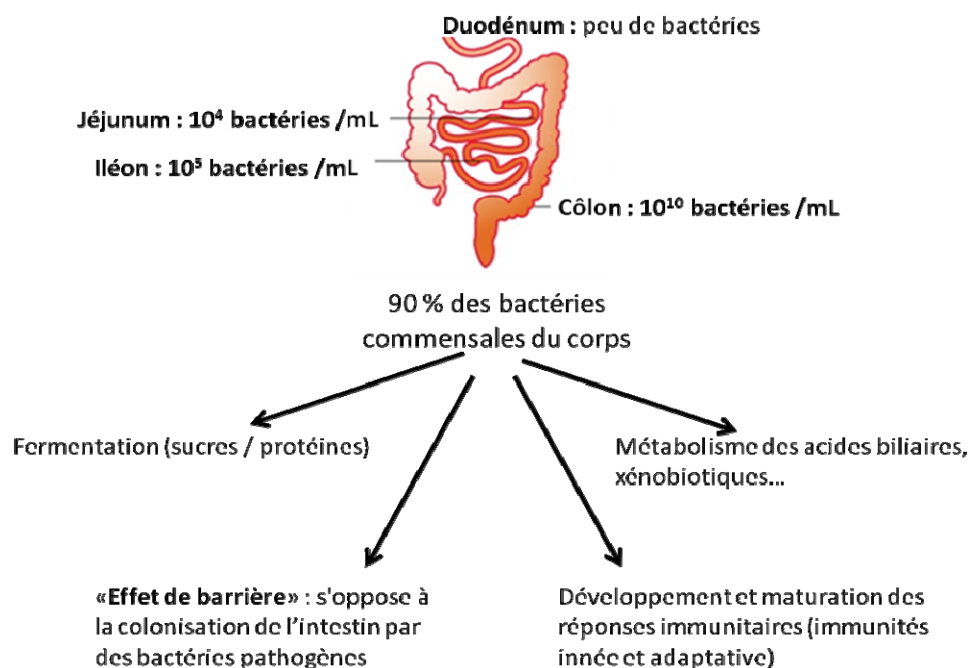
Le tube digestif (et notamment l'intestin) jouent plusieurs fonctions :

- digestion des aliments ;
- absorption de nutriments ;

- tout en maintenant une barrière contre l'environnement extérieur... En effet, l'épithélium intestinal représente une surface d'environ 100 m² en contact permanent avec l'environnement extérieur !

De nombreuses bactéries sont normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains. Elles constituent les « flores commensales » résidentes. Celles-ci participent activement au maintien de la santé. La flore digestive est la plus abondante. Elle varie en fonction des différents segments du tube digestif : la flore colique est extrêmement variée et abondante puisqu'elle comprend 10¹⁰-10¹² bactéries/gr. Cette flore est habituellement stable et remplit de multiples fonctions bénéfiques :

- synthétise la vitamine K ;
- aide à l'absorption des aliments ;
- prévient par son équilibre la prolifération de bactéries commensales potentiellement dangereuses (*Clostridium difficile*) et gêne la colonisation par des bactéries pathogènes (*Salmonelle*, *Shigelle* ou *Campylobacter*) par « effet de barrière » ;
- participe au développement et à la maturation des réponses immunitaires (immunité innée et immunité adaptative). Cette dernière fonction peut paraître surprenante mais chaque espèce possède des bactéries spécifiques induisant l'immunité intestinale ! Les bactéries commensales, contrairement aux bactéries pathogènes, induisent une tolérance en activant majoritairement les lymphocytes T_{rég} (par des mécanismes encore mal compris).



Intestins, flore bactérienne associée et effets de cette flore
 (source : <http://www.st2s-casteilla.net/bph/nutrition/11-physiologie-de-la-digestion/88-les-bacteries-du-tube-digestif.html>)

Causes

Les causes de la maladie de Crohn sont encore inconnues. Il s'agit dans tous les cas d'une maladie multifactorielle, avec une composante environnementale et une composante génétique.

✓ Facteurs environnementaux

- Le rôle nocif du tabac a été clairement établi ;
- le rôle d'un facteur alimentaire a souvent été évoqué mais jamais confirmé ;
- il en est de même quant au rôle d'un agent infectieux, viral ou bactérien. La flore bactérienne résidente dans l'intestin joue certainement un rôle ;
- il ne s'agit pas d'une maladie « psychosomatique » même si des facteurs psychologiques peuvent moduler l'évolution de la maladie de Crohn, comme c'est le cas pour beaucoup d'autres maladies auto-immunes et auto-inflammatoires ;
- d'autres facteurs environnementaux ont été suspectés dans le déclenchement de la maladie (sédentarité, consommation excessive de saccharose, ...).

✓ Gènes de susceptibilité

Tous ne sont pas connus mais certains gènes de susceptibilité ont été identifiés :

- le rôle du gène NOD2/CARD15 dans la maladie de Crohn a été mis en évidence en 2001 simultanément par deux équipes indépendantes. Ce gène code pour un récepteur intracellulaire du type des PRR (voir encart p. 20), qui « détecte » les bactéries présentes dans la cellule : il intervient donc dans le déclenchement de la réponse de l'immunité innée. Il joue aussi un rôle dans la mort cellulaire (appelée « apoptose »), via l'activation du facteur de transcription NF- κ B. Il est exprimé majoritairement dans les monocytes/macrophages ;
- d'autre part, certaines mutations dans les gènes codant pour certains récepteurs PRR de l'immunité innée (TLR4 et TLR5), impliqués dans la reconnaissance bactérienne, ont été associées à la maladie de Crohn ;
- à l'inverse, certaines mutations du récepteur à l'IL-23 semblent avoir un effet protecteur.

Mécanismes mis en jeu

Des hypothèses ont été formulées pour expliquer les dérèglements observés dans la maladie de Crohn :

- la mutation du gène NOD2 entraînerait une mauvaise reconnaissance de certaines bactéries, ce qui entraînerait une persistance de l'agresseur et un entretien de la réponse inflammatoire.

Par ailleurs, le rôle du gène NOD2 sur l'apoptose a peut-être un lien avec l'observation de granulomes[#]. Cette hypothèse vient tout récemment d'être confortée par l'observation de mutations spécifiques du même gène NOD2/CARD15 dans une autre maladie granulomateuse : le syndrome de Blau (maladie auto-inflammatoire) ;

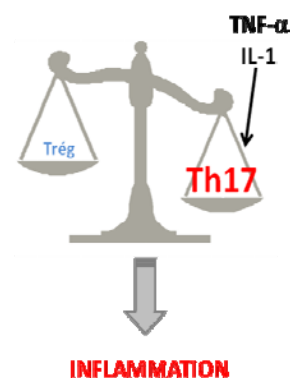
- rôle de l'IL-23 et de l'IL-17 : ces cytokines semblent jouer un rôle primordial dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et notamment dans la maladie de Crohn. L'IL-23 est une cytokine synthétisée par les cellules dendritiques activées, les monocytes et les macrophages. Des souris modifiées génétiquement, sur-exprimant constitutivement l'IL-23, développent une inflammation multi-viscérale rapidement létale. Les activités pro-inflammatoires de l'IL-23 semblent essentiellement liées à sa capacité à activer les lymphocytes Th17, qui vont sécréter à leur tour de l'IL-17. En plus de ses effets sur les lymphocytes Th17, l'IL-23 peut activer les cellules de l'immunité innée en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α) par les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques et contrôler ainsi leur fonction de barrière immunitaire à la flore commensale.

Cette observation a conduit à prendre l'IL-23 comme cible thérapeutique. Des anticorps dirigés contre la sous-unité de l'IL-23 (anticorps anti-p40) ont été testés et ont donné de bons résultats.

Remarque : les mêmes observations (production trop élevée des cytokines IL-23 et IL-17) sont retrouvées dans le cas du psoriasis. Le traitement par anticorps anti-p40 a donné aussi des résultats très prometteurs.

Dans tous les cas, on observe, dans la maladie de Crohn, une dérégulation du système immunitaire muqueux :

- production trop élevée de médiateurs pro-inflammatoires (interleukines et chimiokines) ;
- recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines via la surexpression de molécules d'adhésion ;
- déséquilibre entre les lymphocytes pro-inflammatoires Th17 et les lymphocytes T_{rég}.



Traitements

Il n'existe pas de traitement permettant de guérir la maladie de Crohn. L'objectif du traitement est de contrôler l'inflammation, de corriger les insuffisances alimentaires et de soulager les symptômes. Pendant les périodes de rémission, il est souvent nécessaire de suivre un traitement d'entretien pour diminuer la fréquence des rechutes et limiter la progression des lésions. Les différents types de médicaments sont abordés dans le dernier chapitre de ce fascicule.

CHAPITRE 5 : INFLAMMATION DANS D'AUTRES MALADIES CHRONIQUES

Nous avons décrit dans le chapitre précédent des maladies connues comme maladies auto-inflammatoires, avec ou sans auto-immunité associée. Dans ce chapitre, nous décrirons quelques pathologies qui n'étaient initialement pas classées comme maladies inflammatoires mais dans lesquelles l'inflammation joue un rôle dans les symptômes associés.

Pour les maladies métaboliques, nous prendrons comme exemple l'athérosclérose, l'obésité et le diabète de type 2 insulino-résistant dont l'analyse actuelle a mis en évidence le rôle de l'inflammation chronique dans le maintien du trouble métabolique. Le cas particulier du cancer sera évoqué ensuite. Enfin, dans le cas de la mucoviscidose, maladie génétique rare, l'inflammation chronique est largement responsable des atteintes pulmonaires.

[1. ATHEROSCLEROSE]

1.1. Introduction

L'athérosclérose est une maladie chronique et multifactorielle (facteurs génétiques et environnementaux). Elle se caractérise par l'accumulation de cholestérol dans la couche interne de la paroi des artères, entraînant la formation de cellules spumeuses (=macrophages gonflés de gouttelettes de graisse) et l'apparition de la plaque d'athérosclérose.

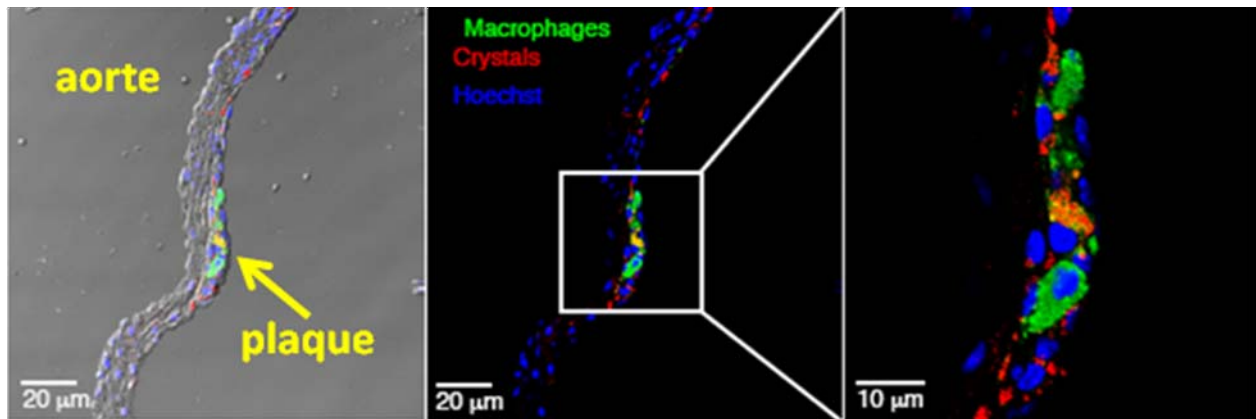
C'est une maladie inflammatoire dont l'origine est une modification du transport du cholestérol dans la circulation sanguine : les HDL (High Density Lipoproteins), connues sous le nom de « bon cholestérol », récupèrent le cholestérol en excès et le ramènent au foie où il est transformé avant d'être éliminé. Les LDL (Low Density Lipoproteins), appelées aussi « mauvais cholestérol », transportent le cholestérol du foie vers toutes les cellules. Quand cette belle machine se dérègle, les LDL s'accumulent et contribuent à la formation des plaques qui bouchent les artères lorsque la plaque se fissure et que se forme un caillot sanguin.

Le dépôt de lipides entraîne une inflammation locale et la sécrétion de chimiokines qui attirent des monocytes qui adhèrent également à la paroi artérielle. L'inflammation entraîne la mort de cellules, et donc l'accumulation de débris qui contribuent au développement de la plaque.

1. 2. Mécanismes mis en jeu

Une des étapes cruciales de l'athérogénèse est représentée par l'infiltration des monocytes dans la membrane interne des artères, où ils se différencient en macrophages. En situation normale, les leucocytes circulant n'adhèrent pas aux parois artérielles, mais en présence de cholestérol, les cellules endothéliales secrètent des facteurs d'adhésion qui retiennent les leucocytes au niveau du dépôt de lipides.

L'accumulation de lipides, le maintien de monocytes et leur différenciation en macrophages contribuent à augmenter la taille du dépôt et à maintenir une inflammation locale.

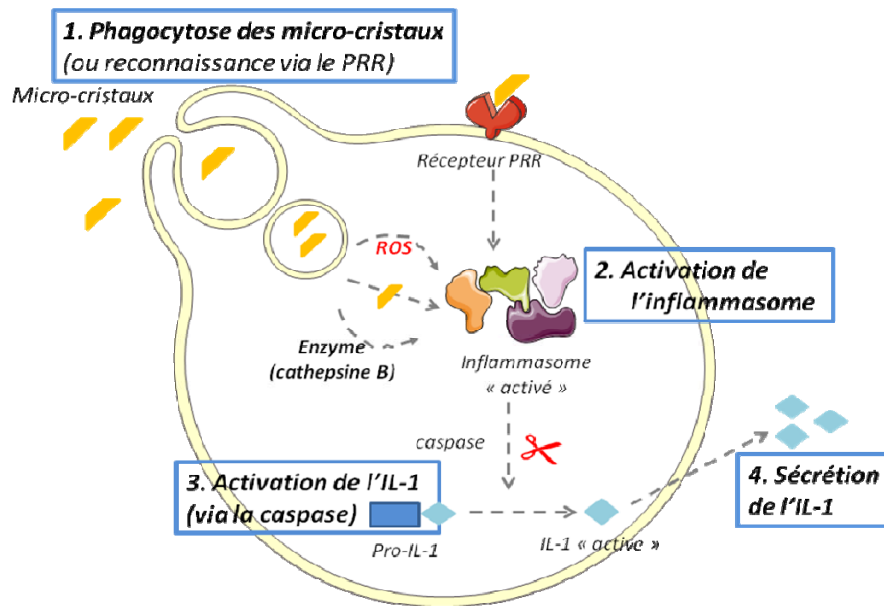


Plaques d'athérosclérose au niveau de l'aorte de souris suite à 2 semaines de régime riche en graisses.

Les macrophages sont marqués par fluorescence en **vert**, les cristaux de cholestérol en **rouge**, et les noyaux de toutes les cellules (macrophages et cellules de l'artère) en **bleu** (source : Duwell P. et al., Nature (2010), 464 : 1357). La couleur **orangée** indique un macrophage contenant des cristaux de cholestérol.

D'autre part, la phagocytose de cholestérol par les macrophages stimule l'inflammasome (voir p. 26) soit directement, soit après libération d'enzymes telles que la cathepsine B et des dérivés oxygénés (ROS) (figure ci-après). Cette inflammation entraîne la maturation de l'IL-1 et sa sécrétion, ce qui maintient l'inflammation. Cette situation pathologique entraîne un déséquilibre en faveur d'une population de macrophages pro-inflammatoires de type M1 au détriment de la population de macrophages M2 anti-inflammatoire, ce déséquilibre maintenant l'inflammation.

Le même mécanisme est en jeu dans le cas de la goutte où les microcristaux de sels d'acide urique provoquent l'activation de l'inflammasome et la libération d'IL-1 qui entretient l'inflammation. Il semble que ce modèle soit généralisable à toutes les situations où des particules sont phagocytées par les macrophages : la petite taille des cristaux et des poussières provoque une inflammation intracellulaire. On retrouve cette inflammation dans la silicose et l'asbestose.



Mécanismes d'activation de l'inflammasome par les microcristaux

Les microparticules, en particulier les microcristaux d'urate de sodium (responsables de la goutte), ou de cholestérol, silice, amiante peuvent activer l'inflammasome par plusieurs mécanismes : après interaction avec les récepteurs membranaires (PRR), ou après leur phagocytose par désorganisation des « sacs » les contenant et libération d'enzymes (cathepsine B) et des dérivés oxygénés (ROS).

Le rôle central joué par l'IL-1 dans l'inflammation induite par ces particules en fait une cible thérapeutique de choix. Les antagonistes de l'IL-1 diminuent l'inflammation des neutrophiles et des macrophages, et ils ont été utilisés avec succès dans le traitement de la goutte.

[2. OBESITE/DIABETE DE TYPE 2]

2.1. Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie chronique et multifactorielle non auto-immune (contrairement au diabète de type 1), souvent associée à l'obésité. Il est caractérisé par une hyperglycémie liée à une inflammation chronique à bas bruit qui favorise l'infiltration des tissus adipeux par des macrophages, et également par des lymphocytes T.

La diminution de la sensibilité à l'insuline (insulino-résistance) rend l'insuline moins efficace dans son contrôle de la glycémie (taux de sucre circulant dans le sang). Les cellules β pancréatiques répondent à cette résistance en augmentant leur masse et leur sécrétion d'insuline. Si cette hyper-sécrétion ne suffit pas à compenser l'insulino-résistance, les personnes présentent une hyperglycémie modérée et sont dans un état pré-diabétique. En absence de traitement (activité physique à ce stade), la persistance de l'hyperglycémie induit une réponse inflammatoire, qui augmente à nouveau l'hyperglycémie et modifie le métabolisme grasseux.

L'insulino-résistance est souvent associée à l'obésité, à l'âge et à l'inactivité physique, mais certains insulino-résistants ne deviennent jamais diabétiques car les cellules β de leur pancréas réussissent à compenser durablement cette insulino-résistance (1/3 seulement des patients insulino-résistants développent une hyperglycémie chronique évoluant vers un DT2). Les raisons de cette hétérogénéité sont actuellement inconnues.

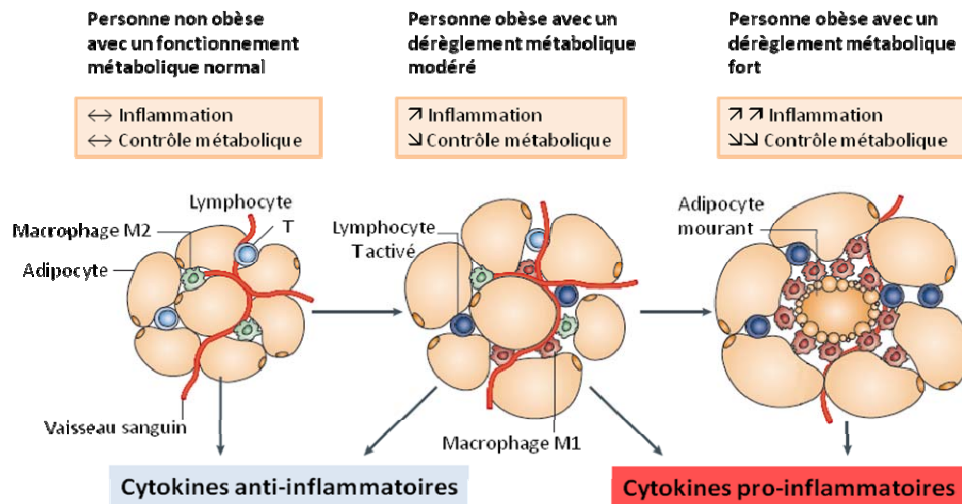
Le DT2 a des conséquences métaboliques importantes à long terme et favorise les complications cardiovasculaires (athérosclérose), vasculaires (rétinopathies...), pulmonaires...

2.2. Mécanismes

Inflammation et insulino-résistance sont associées, sans que l'on sache discerner qui a commencé. Mais des marqueurs inflammatoires sont présents (CRP, fibrinogène, protéine SAA, chemokines) et des niveaux élevés d'IL-1, d'IL-6 et de CRP sont des facteurs prédictifs de l'évolution vers un DT2. Plusieurs mécanismes ont été décrits, ils peuvent agir isolément mais se renforcent mutuellement.

A l'origine de l'insulino-résistance associée à l'obésité, il y aurait un excès de graisses au niveau du tissu adipeux viscéral, responsable de la libération d'une grande quantité d'acides gras libres et de l'augmentation du taux de lipides sanguins (lipotoxicité). Leur passage par le foie favorise la synthèse des triglycérides et la production de glucose qui stimule à son tour la sécrétion d'insuline. Le taux de lipides élevé favorise leur utilisation comme source d'énergie, aux dépens du glucose circulant, dont le taux reste élevé dans le sang et stimule à nouveau la production d'insuline. L'augmentation des taux de lipides et de sucres dans le sang sont toxiques et entretiennent l'inflammation.

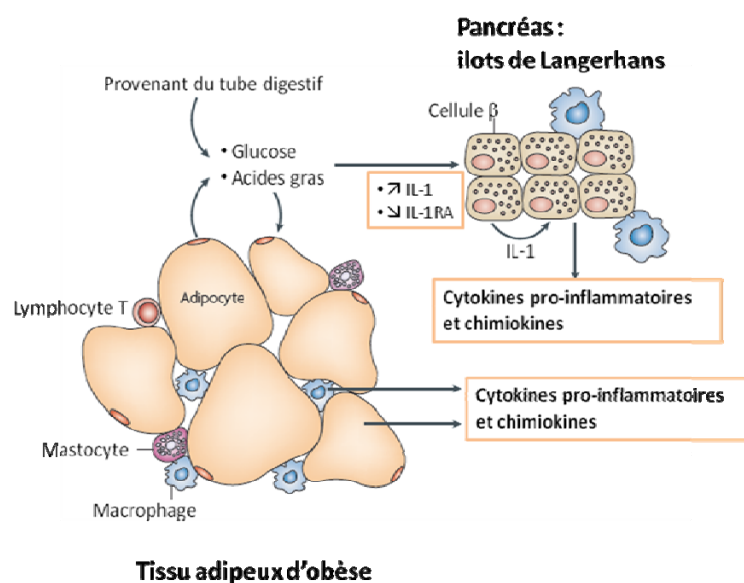
La fonction du tissu adipeux ne se limite pas au stockage des lipides, il sécrète de nombreux facteurs qui participent au métabolisme des graisses (adiponectine, leptine) et influent sur la différenciation des macrophages infiltrant (cytokines). Dans les conditions normales, le tissu adipeux contient principalement des macrophages anti-inflammatoires (de type M2) sécrétant de l'IL-10 et de l'arginase-1. En situation d'obésité, les adipocytes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires qui contribuent à l'infiltration de macrophages pro-inflammatoires (de type M1) sécrétant eux-mêmes des cytokines pro-inflammatoires telles que $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 ... La mort d'adipocytes, par hypoxie, contribue également à la stimulation des macrophages M1.



Modification du tissu adipeux au cours de la prise de poids
 (source : Ouchi N. et al., Nature Reviews Immunology (2011) 11 : 85-97)

Dans le diabète de type 2 (DT2), il n’y a pas d’implication directe (au moins au début) des lymphocytes T, contrairement au diabète de type 1. Il s’agit plutôt d’un état inflammatoire lié à la forte concentration d’IL-1, caractérisé par une hyperglycémie chronique. L’IL-1 est sécrétée par les macrophages M1 et aussi par les adipocytes (via la stimulation de l’inflammasome) et l’hyperglycémie stimule aussi la production d’IL-1 par les cellules β elles-mêmes.

Cette hyper-sécrétion d’IL-1 stimule la sécrétion continue d’insuline par les cellules β et peut avoir un effet toxique direct sur les cellules β du pancréas. Inflammation et résistance à l’insuline se renforcent donc mutuellement par une boucle de régulation.



Développement de l’inflammation dans le diabète de type 2
 (source : Donath M.Y. et al., Nature Reviews Immunology (2011) 11 : 98-107)

Mécanismes régulateurs :

- L'adiponectine a un effet «anti-insulino-résistance » et anti-athérosclérose : il a été observé que lors d'une perte de poids chez l'obèse, on récupère la sensibilité à l'insuline et le taux d'adiponectine sérique est augmenté. Inversement, la diminution du taux sérique d'adiponectine s'accompagne d'insulino-résistance.
- Les adipocytes sécrètent également de l'IL-1 RA, un antagoniste naturel de l'IL-1R (voir p. 27). La concentration sérique d'IL-1RA est élevée dans les cas d'obésité et de pré-diabète et reflète la réponse de l'organisme pour contre-balancer l'élévation du taux d'IL-1.
- L'implication de cellules du système adaptatif (lymphocytes T8 et T régulateurs) est également évoquée dans cette régulation.

2.3. Traitements

Une nutrition hypocalorique associée à une activité physique permet généralement de contrôler l'hyperglycémie chronique sans apport d'insuline si l'état pré-diabétique est diagnostiqué suffisamment tôt pour éviter une destruction importante des cellules β du pancréas.

Il a été décrit que l'activité physique avait une action anti-inflammatoire, que l'on mesure dans le sang par :

- la diminution des taux de triglycérides, de LDL et de CRP circulante ;
- et l'augmentation des concentrations de molécules anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le récepteur IL-1RA (anti-IL1).

Cette activité anti-inflammatoire s'accompagne d'une modification du métabolisme du tissu adipeux : réduction de l'infiltration par les macrophages pro-inflammatoires M1 au profit des macrophages M2, et sécrétion d'adiponectine (qui diminue l'insulino-résistance) et de cytokines anti-inflammatoires.

L'utilisation d'anticorps anti-TNF ou anti-IL1 (voir chapitre 6) pour réguler l'inflammation chronique sont aussi des pistes thérapeutiques possibles. Plusieurs essais cliniques concernant des anti-TNF ont été réalisés dans le cas du diabète de type 2. Ces composés ont réussi à réduire la quantité de protéine C réactive (CRP) chez les patients mais n'ont pas amélioré le contrôle de la glycémie. Dans le cas des essais cliniques utilisant des anti-IL1, les résultats sont bien plus encourageants : ces composés corrigent la résistance à l'insuline et restaurent sa production, permettant un meilleur contrôle de la glycémie. De plus, l'action bénéfique des anti-IL-1 se maintient plusieurs mois après une injection unique d'anticorps. Cette action prolongée est sans doute liée à un double effet de blocage :

- par effet direct sur l'IL-1 ou son récepteur suivant l'anticorps utilisé ;
- par arrêt de l'auto-activation de la production d'IL-1 par manque d'IL-1 circulante.

Ces études fournissent ainsi une preuve clinique que l'IL-1 joue un rôle central dans l'inflammation chronique associée au diabète de type 2.

[3. CANCER ET INFLAMMATION]

La transformation de cellules normales en cellules tumorales est liée à une succession de modifications génétiques conduisant à la prolifération de cellules qui échappent aux mécanismes habituels de contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire. L'hypothèse d'un lien entre cancer et inflammation a déjà été émise dès le XIX^{ème} siècle, par Rudolf Virchow après l'observation que les tumeurs apparaissent souvent en présence d'une inflammation chronique.

Cette observation a été un peu oubliée, mais elle est revenue en force à la lumière d'analyses épidémiologiques montrant qu'une inflammation chronique augmente le risque de cancer et que des traitements anti-inflammatoires sont associés à une protection contre certains cancers (notamment le cancer du sein et du côlon). Cependant, la relation « cancer-inflammation » ne se limite pas à ce risque accru de développement de cancers. Il est actuellement établi qu'un composant inflammatoire est associé à la croissance tumorale, et qu'il ne s'agit pas seulement d'un facteur de risque mais plutôt d'un détournement du système immunitaire par la tumeur au profit de son maintien et de sa croissance.

Ainsi, l'inflammation chronique :

- aide à la prolifération et à la survie des cellules cancéreuses (via la sécrétion de cytokines) ;
- favorise l'angiogénèse, et ainsi, aide à la croissance des cellules cancéreuses (plus de nutriments disponibles pour la tumeur).

Cependant une « bonne » réponse anti-tumorale peut également être stimulée pendant la thérapie anticancéreuse : il faut pour cela trouver la stimulation optimale pour passer d'un environnement favorable à la tumeur (inflammation chronique et macrophages M2) à un microenvironnement inhibant la croissance tumorale en stimulant une réponse inflammatoire « aiguë » mettant en jeu des cytokines inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6, IFN) et les macrophages de type M1.

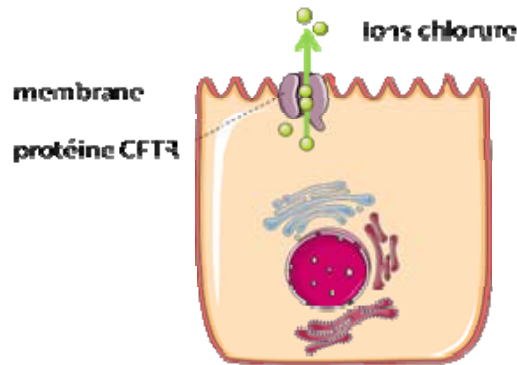
[4. MUCOVISCIDOSE]

4. 1. Introduction

La mucoviscidose (fibrose kystique ou « *cystic fibrosis* » pour les anglo-saxons) est une maladie monogénique rare. Le gène impliqué dans cette maladie permet la synthèse de la protéine CFTR ("*Cystic Fibrosis Transmembranous Conductance Regulator*"). Cette protéine est exprimée à la membrane des cellules épithéliales des organes ou tissus suivants :

- poumons (arbre trachéo-bronchique)
- intestin
- appareil génital
- pancréas
- rein
- glandes sudoripares

La protéine CFTR joue le rôle d'un canal à ion chlorure : elle permet la sortie d'ions Cl^- de la cellule épithéliale vers l'extérieur. CFTR régule aussi le fonctionnement d'autres canaux ioniques.



Représentation schématique d'une cellule épithéliale exprimant la protéine CFTR

Plus de 1500 mutations dans le gène CFTR ont été identifiées chez des patients atteints de mucoviscidose, avec une mutation retrouvée en majorité (délétion[#] ΔF508). Les mutations conduisent soit à l'absence de production de la protéine, soit à un mauvais adressage à la membrane, soit à la production d'une protéine non fonctionnelle ou en trop faible quantité. Ces modifications de la protéine CFTR conduisent à une anomalie du transport à travers la membrane du chlore et de l'eau, et par conséquent, à la *production de sécrétions déshydratées et visqueuses*.

MUCO-	VISCI-	(D)OSE
= mucus	= visqueux	= maladie

Etymologie du mot mucoviscidose

La mucoviscidose est donc une maladie génétique due à la modification de la protéine CFTR. Cependant, une grande partie des symptômes est liée à une inflammation des organes : les malades ont des atteintes multi-viscérales, respiratoires, digestives, ... Dans la suite de ce chapitre, nous ne traiterons que les atteintes pulmonaires qui sont étroitement liées à un phénomène inflammatoire chronique.

4. 2. Le poumon : un statut particulier

Le poumon est un organe largement ouvert sur le milieu extérieur : la membrane alvéolaire est en effet la surface la plus grande du corps en contact avec l'environnement extérieur ! De même que la peau et le tube digestif, le poumon est continuellement exposé aux agressions extérieures (particules inhalées, microbes...), avec les 10 000 litres d'air que nous inhalons chaque jour.

Le maintien de l'intégrité de la muqueuse pulmonaire est assuré par un ensemble d'éléments régulés comprenant :

- une barrière mécanique ;
- des composants du système immunitaire inné ;
- des composants du système immunitaire adaptatif.

Barrière mécanique et nettoyage mucociliaire

Les cellules de l'épithélium pulmonaire représentent une barrière mécanique contre l'entrée de microbes dans l'organisme. Elles ont aussi la capacité de sécréter de nombreuses cytokines qui agissent en recrutant ou en activant des cellules phagocytaires pour éradiquer des microbes ou des cellules infectées. Ces cellules ont à leur surface des cils qui ont la capacité de bouger. D'autre part, l'épithélium respiratoire est recouvert d'un tapis de mucus produits par les glandes et certaines cellules spécialisées. Les microbes et les particules de poussière y adhèrent. Grâce aux battements des cils, le mucus et son contenu sont continuellement poussés vers le pharynx, où ils sont déglutis ou expectorés. La vitesse de déplacement du mucus dans la trachée est de l'ordre de 5 mm/min et dans les bronchioles terminales de 0,5 mm/min.

Cellules de l'immunité

Les particules inhalées les plus grosses restent dans les voies aériennes supérieures, alors que les plus petites ($\leq 1\mu\text{m}$), comme les bactéries ou les particules virales, peuvent parvenir aux alvéoles. Elles interagissent alors avec des composés solubles présents dans les fluides alvéolaires et avec les macrophages alvéolaires, qui représentent 95% des globules blancs présents dans cet espace aérien (chez l'Homme). Les macrophages sont donc les cellules phagocytaires sentinelles au niveau du poumon.

Ils ont une très forte activité de phagocytose et sont capables d'ingérer tout type de particule inhalée et qui a atteint l'espace alvéolaire. Dans le cas de bactéries ingérées, les macrophages vont produire et sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci vont initier une réponse inflammatoire locale conduisant au recrutement des neutrophiles présents dans le réseau de capillaires pulmonaires vers l'espace alvéolaire. Les macrophages alvéolaires vont aussi jouer un rôle dans l'activation du système immunitaire adaptatif. Bien qu'il s'agisse de cellules présentatrices d'antigène peu « efficaces », les macrophages vont amener ces morceaux de microbes (antigènes microbiens) au niveau des ganglions lymphatiques les plus proches. Ces

morceaux de microbes seront alors captés par des cellules dendritiques spécialisées et présentés aux lymphocytes capables d'initier une réponse immunitaire adaptative.

Composés solubles anti-microbiens

De nombreux composés aux propriétés antimicrobiennes sont sécrétés par des glandes submucosales ou des cellules épithéliales. Ces composés se retrouvent au niveau du poumon, notamment dans le mucus. On peut citer :

- le lysozyme qui est capable de lyser la membrane d'un grand nombre de bactéries ;
- les défensines qui sont de petites protéines (=peptides) sécrétées par les globules blancs et les cellules épithéliales ;
- la lactoferrine qui fixe fortement le fer et l'exclut ainsi du métabolisme de la bactérie ;
- les anticorps et notamment les IgG qui peuvent se fixer sur les microbes et contribuer à leur élimination par les cellules du système immunitaire.

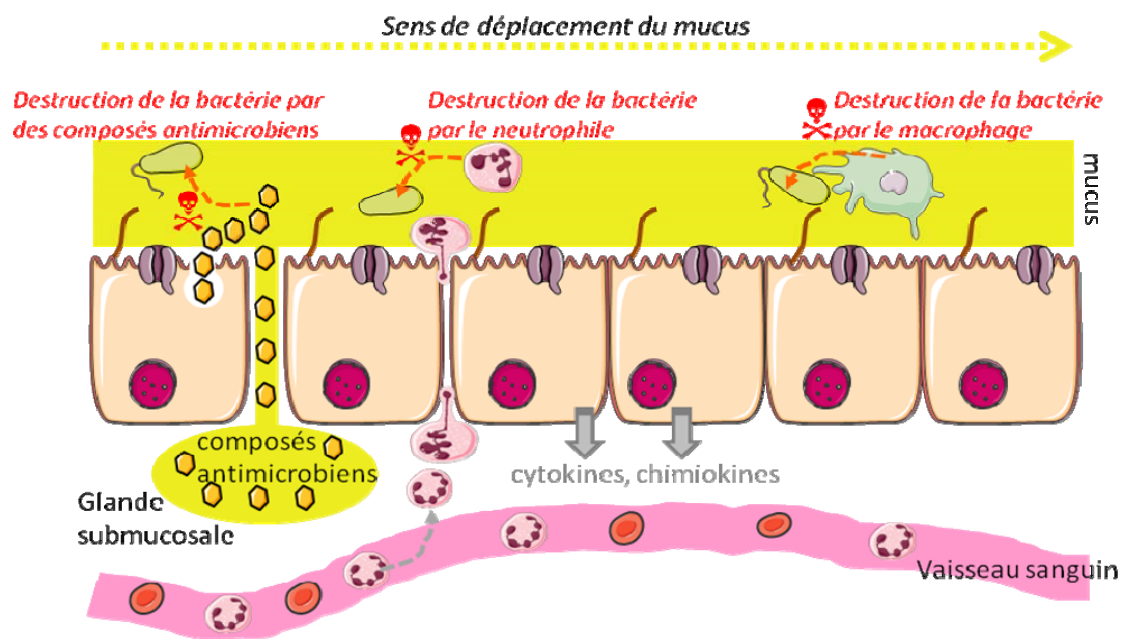


Schéma récapitulatif des réponses antimicrobiennes « normales » au niveau du poumon

A l'état normal, de nombreux mécanismes sont en place pour réguler la réponse immunitaire et assurer ainsi l'intégrité des structures pulmonaires. Dans le cas de la mucoviscidose, certaines régulations sont modifiées et favorisent l'inflammation comme nous le décrivons ci-après.

4. 3. Mucoviscidose et inflammation du poumon

Nettoyage mucociliaire déficient lié à un mucus trop épais

Lorsque le mucus est trop épais, les cils n'arrivent plus à bouger pour déplacer le mucus et réaliser le nettoyage mucociliaire. Les bronchioles sont obstruées par le mucus épais et visqueux, qui est propice à la croissance des microbes. Cela conduit à des infections à répétition dues à des germes opportunistes et à une inflammation chronique du poumon.

Cellules de l'immunité

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'impact des mutations de CFTR sur les cellules de l'immunité innée et sur leur fonctionnement :

- tout d'abord, la vitesse de migration des neutrophiles pourrait être ralentie à cause de la grande viscosité du mucus : cela laisserait le temps aux bactéries de proliférer et éventuellement de former des biofilms (regroupement de bactéries adhérant entre elles et à une surface) ;
- le mucus épais et la forte multiplication bactérienne pourrait conduire à un environnement pauvre en oxygène, favorisant la mort des neutrophiles et d'autres cellules comme les cellules épithéliales. La mort de ces cellules conduit au relargage de leur ADN[#] dans le mucus, ce qui contribue très fortement à augmenter la viscosité du milieu... D'ailleurs, un des traitements utilisés chez les patients atteints de mucoviscidose est le Pulmozyme®, qui est une DNase (enzyme dégradant l'ADN) : ce composé diminue la viscosité du mucus, via la destruction de l'ADN contenu dans les sécrétions des patients ;
- enfin, la protéine CFTR est aussi exprimée au niveau de la membrane de certains compartiments (les lysosomes et phagosomes) retrouvés à l'intérieur des cellules épithéliales et des macrophages. Ces compartiments interviennent dans le retraitement des déchets, et notamment des microbes ingérés dans le cas du macrophage. La protéine CFTR jouerait un rôle dans l'acidification de ces compartiments. Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, ce défaut d'acidification des lysosomes conduirait à une mauvaise dégradation des bactéries phagocytées par les macrophages.

Composés antimicrobiens mal sécrétés ou inactivés

Plusieurs hypothèses concernant les composés antimicrobiens ont été émises :

- les sécrétions visqueuses, produites dans le cas de mutations de la protéine CFTR, pourraient aussi obstruer les glandes submucosales et conduire à une baisse de sécrétion de composés antimicrobiens ;
- certains composés antimicrobiens pourraient être inactivés par la forte teneur en sel du mucus.

Pathogène principal dans le cas de la mucoviscidose : *Pseudomonas aeruginosa*

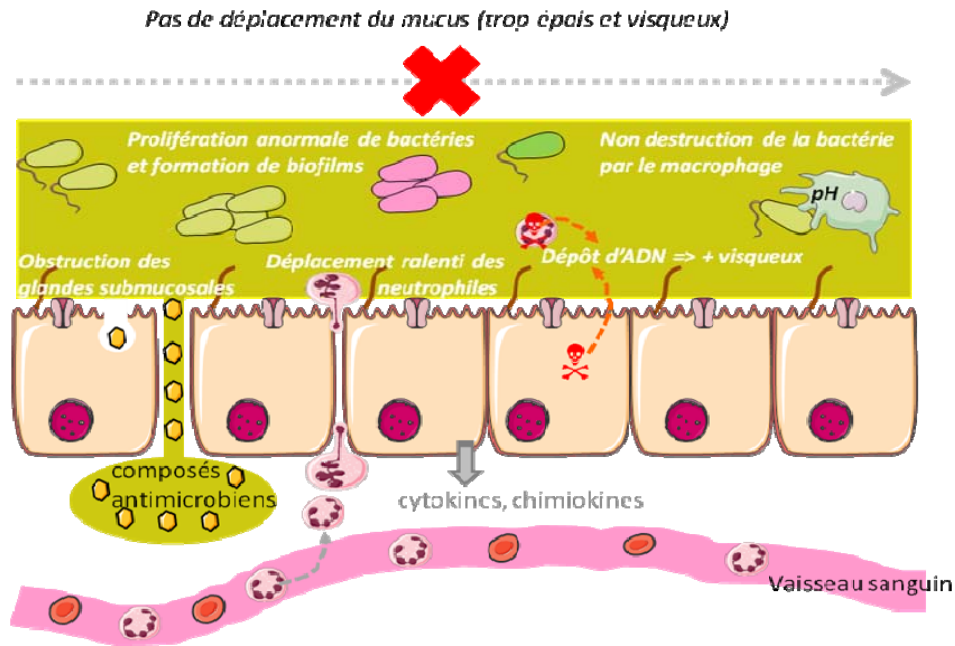


Schéma récapitulatif des dysfonctionnements de la réponse antimicrobienne (au niveau du poumon) dans le cas de la mucoviscidose (source : Döring G. and Gulbins E., Cellular Microbiology (2009) 11(2), 208-16)

4. 4. Traitements

Les soins de la mucoviscidose sont multiples et quotidiens. Ils permettent de faciliter l'évacuation du mucus et la digestion. Leur suivi rigoureux est essentiel pour l'état de santé du patient, notamment pour prévenir les aggravations. Les soins consistent à :

- améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation ;
- identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires.

Cette prise en charge de l'atteinte broncho-pulmonaire consiste en :

- une kinésithérapie respiratoire ;
- aérosol-thérapie et traitements inhalés : Bronchodilatateurs, DNase (=dégrade l'ADN pour fluidifier le mucus), antibiotiques, corticoïdes inhalés, sérum salé hypertonique à 7 % ;
- traitement de la colonisation ou de l'infection par antibiothérapie ;
- traitements associés non systématiques (prescription au cas par cas) : anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes (per os et/ou inhalés), bronchodilatateurs de courte et de longue durée d'action, ...

CHAPITRE 6 : TRAITEMENTS ET PISTES THERAPEUTIQUES

[1. TRAITEMENTS GENERAUX : LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET LES IMMUNOSUPPRESSEURS]

Les glandes surrénales secrètent de l'hydro-cortisol qui participe au retour au calme en fin de réponse inflammatoire normale. Dans le cas de réaction inflammatoire chronique, on utilise différents types d'anti-inflammatoires : les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

1. 1. Les corticoïdes

La corticothérapie par voie générale constitue le traitement de première intention de nombreuses maladies inflammatoires, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires puissantes et de son effet immunosuppresseur[#] global. Il s'agit des traitements prescrits en première ligne pour calmer l'inflammation en cas de crise. Les choix du médicament et de sa voie d'administration dépendent de l'intensité des symptômes et de leur localisation dans le système digestif.



Comment ce médicament a-t-il été découvert ?

En 1940, Philip Hench observe que, lorsque des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont enceintes, leur état s'améliore. Reliant cette observation au fait que les glandes surrénales sont plus actives pendant la grossesse (on savait déjà à l'époque que le cortisol était une hormone normalement synthétisée par les glandes surrénales), il entreprend avec Kendall une étude sur les effets de la cortisone sur la polyarthrite rhumatoïde.

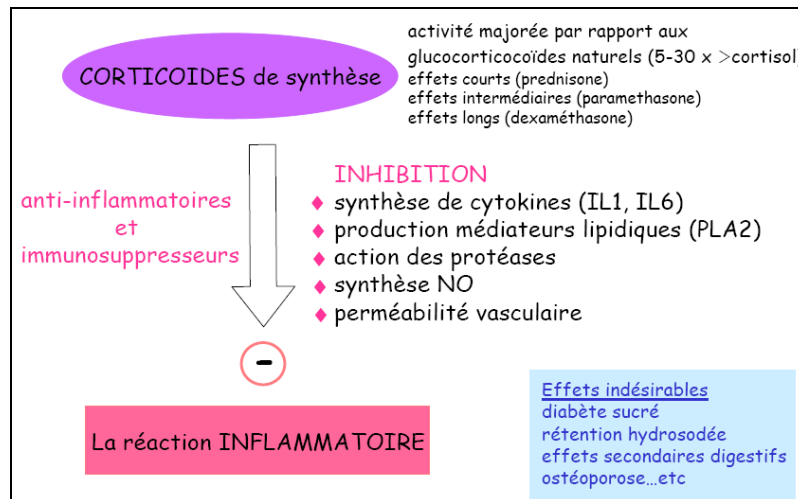
La découverte de la cortisone a été présentée la 1ère fois en avril 1949, le premier jour du congrès international de rhumatologie à New York. Le rhumatologue Philip Hench a présenté à l'ensemble de ses collègues une malade impotente en raison de l'importance de ses rhumatismes. Le quatrième jour du congrès, les mêmes congressistes étaient stupéfaits de retrouver la malade qui était libre de tous ses mouvements. Le Docteur Hench lui avait administré pour la 1ère fois de la cortisone.

Les effets de l'hormone sont donc spectaculaires : le premier médicament efficace contre les maladies rhumatismales vient d'entrer dans la pharmacopée. Kendall, Reichstein et Hench reçurent en 1950 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur découverte.

Les corticoïdes agissent globalement sur l'inflammation et sur le système immunitaire. Certaines des actions des corticoïdes sont résumées ci-dessous :

- inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α) ;
- inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T et B ;
- inhibition de l'expression de certaines molécules d'adhésion (servant à recruter, à partir du sang, sur le site d'infection, les cellules circulantes) intervenant dans l'inflammation et l'immunité innée;
- diminution de la perméabilité vasculaire, empêchant l'afflux des leucocytes.

Les « bolus » (= injection rapide et brève dans le sang) de corticoïdes (méthylprednisolone) ont deux avantages : le premier est d’obtenir une maîtrise rapide de l’inflammation ; le second de réduire la dose totale cumulée des corticoïdes. Les « bolus » entraînent une diminution rapide et transitoire de certaines cytokines pro-inflammatoires comme l’IL-1, une diminution du nombre de lymphocytes T, ...



(source : «Réaction inflammatoire» de Prin L., Hachulla E., Hennache B., Bonnotte B., Dubucquoi S., Abbal M., Faure G., Bouletreau P.)

1. 2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L’aspirine entre dans cette classe de médicaments : ce composé a été inventé il y a 150 ans environ par Felix Hoffman !

Les AINS ont un effet anti-inflammatoire en agissant sur le métabolisme des prostaglandines : ils inhibent les enzymes Cox1 et Cox2, qui transforment l’acide arachidonique en prostaglandines (PG). Cox-1 est exprimé en continu et assure un niveau de base des PG. A l’opposé, la synthèse de Cox-2 est stimulée par certaines cytokines pro-inflammatoires (notamment le TNF et l’IL-1), en réponse à une infection ou une inflammation. Cox-2 augmente la synthèse des PG pro-inflammatoires.

Comme l’estomac est protégé par les prostaglandines (sécrétées par la Cox-1), les AINS augmentent le risque d’ulcère. L’idéal théorique serait des AINS qui ne bloqueraient que Cox-2 et qui auraient donc moins d’effets indésirables (irritation ou ulcération de la muqueuse gastro-intestinale) puisqu’ils maintiendraient la production de prostaglandines gastriques protectrices... Il en existe qui ont d’ailleurs permis de réduire les effets gastro-intestinaux indésirables. Néanmoins, il existe d’autres effets indésirables des AINS, et en particulier une toxicité cardiovasculaire. Cette toxicité, présente avec tous les AINS, est peut-être plus importante avec les inhibiteurs spécifiques de la Cox-2 (ou coxibs), ce qui limite les indications à cette nouvelle famille d’AINS, notamment chez les personnes à risque élevé de thrombose. Ces composés peuvent être utilisés dans le traitement de l’arthrite, et pourraient aussi diminuer le risque de cancer du côlon chez les personnes à haut risque.

Important : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, car ils peuvent aggraver les symptômes ou déclencher une crise aiguë !



Antidouleurs ou anti-inflammatoires ?

Les médicaments « antidouleur » modulent la transmission et l'intégration de l'influx nerveux par les récepteurs de la douleur. Prescrits en fonction de l'intensité de la douleur, ils comprennent les antipyrétiques (médicament contre la fièvre comme le paracétamol) et les opioïdes (médicament agissant sur des récepteurs antidouleur ou inhibant la recapture des ligands stimulant les récepteurs à la douleur, comme la morphine, la codéine ou le tramadol). On trouve en pharmacie des médicaments en vente libre sous l'appellation « antalgique » qui sont en fait des anti-inflammatoires (comme l'ibuprofène) : attention aux contre-indications qui sont les mêmes que pour les AINS prescrits par ordonnance !

Ils peuvent agir (cas de l'aspirine) ou non (cas du paracétamol) sur l'inflammation : les anti-inflammatoires sont des antidouleurs, mais les antidouleurs ne sont pas forcément des anti-inflammatoires !

1. 3. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs comprennent le cyclophosphamide (Endoxan®), le méthotrexate (MTX®), l'azathioprine (Imurel®), la ciclosporine (Néoral®) et le MMF (CellCept®) :

- le cyclophosphamide est largement utilisé en hématologie et en cancérologie. Il est prescrit aussi dans les formes graves de maladies auto-immunes menaçant le pronostic vital ou le fonctionnement d'un organe noble comme le cœur, le rein, le cerveau ou le poumon (généralement formes graves de maladies auto-immunes systémiques). Il peut être utilisé aussi en seconde intention lorsque la maladie est cortico-résistante ou devient cortico-dépendante. Ce composé fait partie de la famille des moutardes azotées (voir ci-dessous) et il agit directement sur l'ADN en « soudant » les brins d'ADN entre eux : ceci empêche ces brins d'ADN de se séparer, empêchant ainsi sa réplication, et dès lors la division des cellules. Son action s'exerce donc de manière prépondérante sur les cellules en train de se multiplier : le cyclophosphamide diminue la prolifération des lymphocytes (diminution des lymphocytes T, baisse de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B) ;



Découverte fortuite des effets des moutardes azotées (gaz de combat)

En décembre 1943, un navire américain, le « John E. Harvey » a coulé avec dans ses soutes, 100 tonnes de nitrogen mustards, produits dérivés du gaz moutarde (gaz utilisé par les Allemands pendant la première guerre mondiale).

On s'est alors très vite aperçu que les rescapés dont la peau et les poumons avaient été brûlés par le gaz, présentaient également une forte diminution du nombre de leurs globules blancs. Informé de cet accident, Frédéric Philips et Alfred Gilman ont alors étudié in vitro ces moutardes azotées et ont montré une inhibition des divisions cellulaires, et une action toxique sur le noyau des cellules en division.

Depuis ces composés sont largement utilisés en chimiothérapie et en hématologie.

- le méthotrexate est prescrit dans certaines connectivites, notamment dans les myopathies inflammatoires et dans la polyarthrite rhumatoïde. C'est aussi un anti-inflammatoire : il altère la réponse chimiotactique des neutrophiles et inhibe l'activité des lymphocytes T4. Il s'agit du médicament de première intention dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde en prise orale ou sous-cutanée hebdomadaire ;
- l'azathioprine est un bloqueur du cycle cellulaire. Ce médicament est souvent prescrit (de même que le 6-mercaptopurine (6-MP, Purinethol®) dans le cas de la maladie de Crohn ;
- la ciclosporine est une molécule extraite d'un champignon. Elle a comme principale propriété d'interagir avec des constituants intracellulaires mis en jeu dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T. Elle est très largement utilisée en transplantation d'organes et est utilisée, en seconde intention, dans les formes graves de maladies auto-immunes.

Certains traitements immunosuppresseurs peuvent induire un risque infectieux, ainsi qu'un risque de cytopénie sanguine (diminution du nombre de cellules sanguines), justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse !

[2. TRAITEMENTS PLUS CIBLES : LES BIOTHERAPIES]

2.1. Introduction

La connaissance des mécanismes de l'inflammation permet d'envisager de cibler plus directement des acteurs de la réaction inflammatoire afin de limiter, autant que possible, les effets secondaires des traitements.



Les biothérapies, qu'est-ce que c'est ?

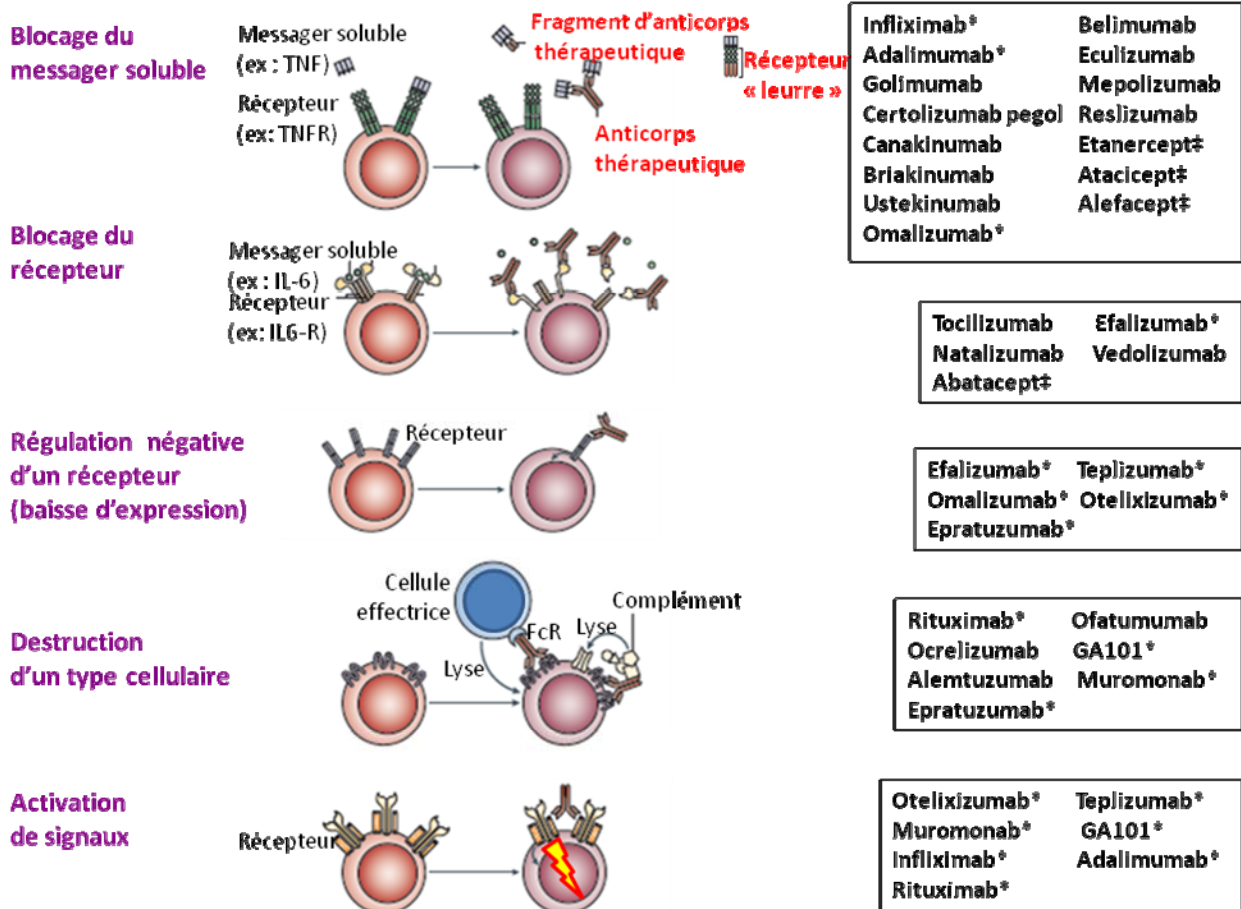
Les biothérapies ne sont pas des thérapies « bio » !... Ce terme regroupe les thérapeutiques qui utilisent des tissus (thérapie tissulaire), des cellules (thérapie cellulaire), ou des composés issus du vivant comme l'ADN (thérapie génique) ou les protéines.

Le terme « biothérapie » s'oppose au terme « chimiothérapie » qui correspond aux traitements qui utilisent des substances chimiques (aspirine, cortisone, ciclosporine ...).

Les biothérapies utilisées pour traiter l'inflammation agissent de différentes façons :

- certaines ciblent un type de cellules (exemple : le Rituximab (Mabthera®) qui cible le lymphocyte B, ou l'abatacept (Orencia®) qui cible le lymphocyte T) ;
- d'autres cibles les cytokines ou leurs récepteurs (exemples : le tocilizumab (Actemra®) qui cible le récepteur de l'IL-6).

Le schéma ci-après liste différents modes d'action et les composés thérapeutiques associés.



Mode d'action des anticorps thérapeutiques * : anticorps avec plusieurs mécanismes d'action

(source: Chan A.C. and Carter P.J. Nature Reviews Immunology vol. 10, May 2010)

Comme nous l'avons vu tout au long du document, les cytokines jouent un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires et la réponse immunitaire. Elles constituent donc une cible idéale pour les traitements contre l'inflammation. On peut utiliser :

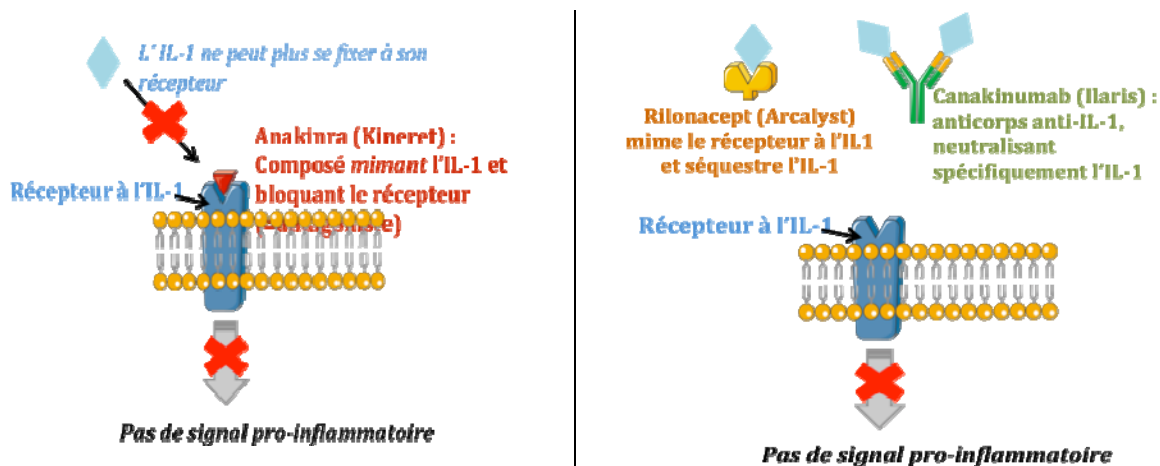
- la cytokine elle-même (dans le cas de cytokines inhibitrices comme l'IL-10) ;
- des inhibiteurs naturels (il existe par exemple un inhibiteur naturel de l'IL-1, l'IL-1RA voir p. 27)
- des anticorps dirigés contre les cytokines ou leur récepteur pour limiter leur action.

Plusieurs pistes thérapeutiques ont été développées pour cibler les principales cytokines participant à l'inflammation telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF α . Comme exemples, nous présenterons les biothérapies anti-IL-1 et anti-TNF α .

2.2. Exemple des anti-IL-1

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire très active produite notamment par les macrophages. La molécule appelée IL-1-RA est produite par les cellules qui synthétisent l'IL-1 : il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1, c'est-à-dire qu'il se lie à l'IL-1 et bloque, par compétition, la liaison de l'IL-1 à son récepteur et donc son effet biologique. L'IL-1 RA a été découvert en 1985 et le premier essai clinique date de 1994. Ce médicament a été essayé avec succès au cours de l'arthrite juvénile idiopathique, de la maladie de Still de l'adulte, du syndrome de Schnitzler, et fait l'objet d'études de phase II dans les maladies auto-inflammatoires.

Les médicaments actuellement sur le marché visent soit l'IL-1, soit son récepteur comme schématisé ci-dessous :



L'anakinra peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde pour compléter l'action du méthotrexate mais son effet est en général nettement inférieur aux anti-TNF ce qui explique le faible nombre de patients traités avec ce médicament. L'Ilaris est, quant à lui, utilisé dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (voir paragraphe sur les maladies purement auto-inflammatoires, p. 35).

2.3. Les anti-TNF α

Les agents modulant le TNF α ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Ces biothérapies, dont les premiers essais cliniques furent publiés en 1993 dans la polyarthrite rhumatoïde, ont pu être élaborées grâce à une meilleure connaissance immuno-pathologique de cette maladie. Différents travaux ont en effet donné au TNF α un rôle central dans la réaction inflammatoire au sein du tissu synovial (dans les articulations) et il a donc été logique de le proposer comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. Des anticorps anti-TNF alpha sont maintenant couramment utilisés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et de la maladie de Crohn.

Trois possibilités pour neutraliser cette cytokine : diminuer sa production, le neutraliser après sa production ou bloquer ses cibles.

Ceci peut être réalisé :

- à l'aide d'anticorps qui se lient au TNF α et l'empêchent ainsi d'agir. L'un des premiers, l'infliximab (Remicade), est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn sévère et de la spondylarthrite ankylosante. L'adalimumab (Humira®), comme l'infliximab, est un anticorps dirigé contre le TNF α . Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Enfin, le certolizumab (Cimzia) et le golimumab (Simponi®) sont des anticorps anti-TNF α plus récents ;
- à l'aide de récepteurs solubles qui jouent le rôle de leurre pour le TNF α produit par le patient : ces récepteurs solubles fixent le TNF α et l'empêchent d'agir. Le médicament agissant comme récepteur soluble est l'éta nercept (Enbrel). Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de certains psoriasis et de la spondylarthrite ankylosante.

[3. VUE GLOBALE ET PERSPECTIVE DE TRAITEMENTS]

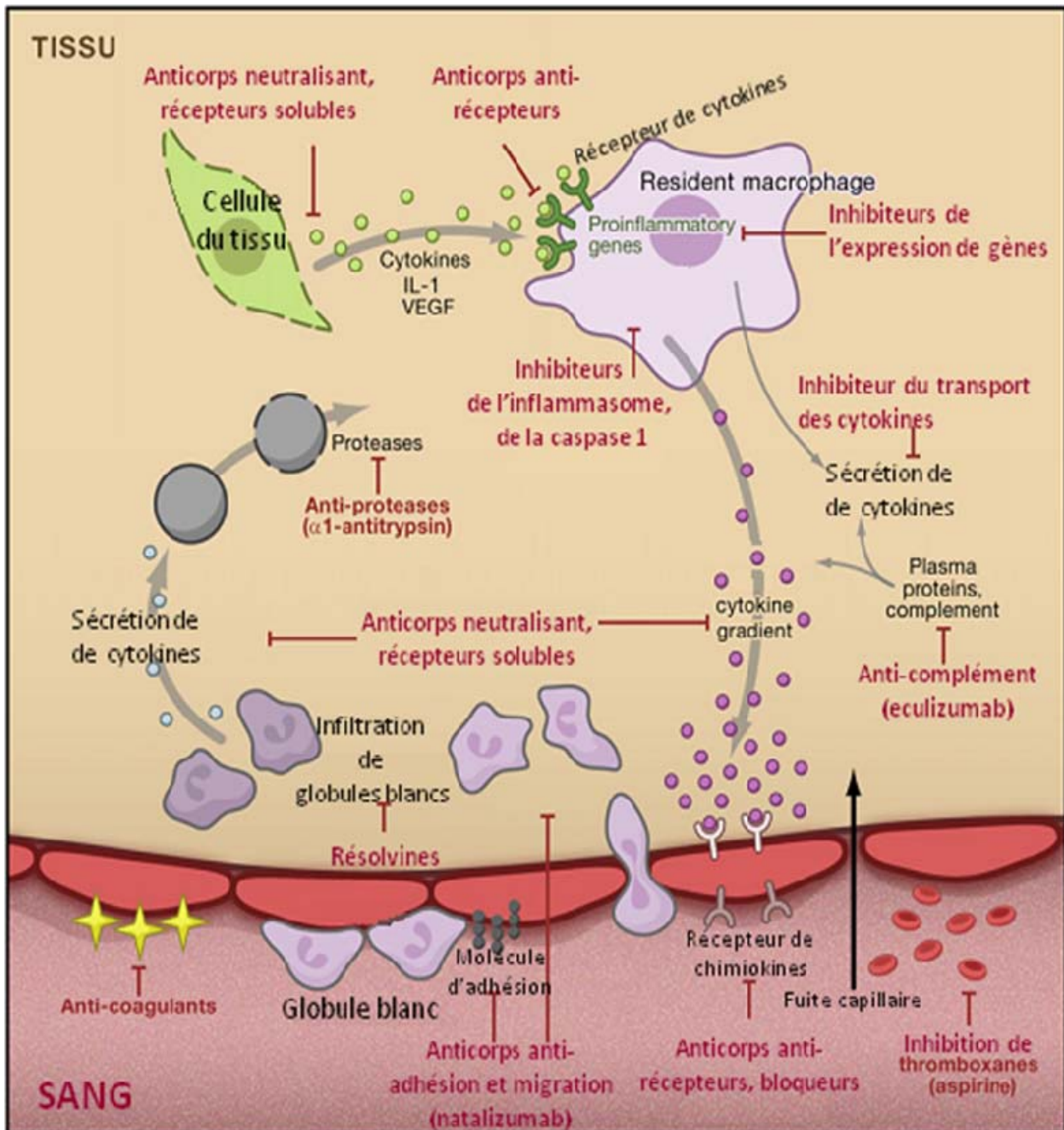
En plus des inhibiteurs de cytokines ou de récepteurs de ces cytokines, plusieurs composés sont, ou seront au cours des prochaines années, des cibles prometteuses pour réduire l'inflammation. On peut citer :

- les molécules d'adhésion qui sont exprimées au niveau des cellules des vaisseaux et permettent aux globules blancs de « s'accrocher » ;
- l'inflammasome et la caspase 1 qui permettent l'activation de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 et sa sécrétion ;
- le système du complément ;
- d'autres protéines qui interviennent dans les mécanismes d'activation dans la cellule elle-même, telles que :
 - les kinases (exemples : kinases p38 et Rho) qui régulent l'activation de nombreuses protéines au sein de la cellule ;

- les facteurs de transcription (comme NF-κB) intervenant dans la régulation de gènes pro-inflammatoires ;

• ...

Toutes ces cibles sont résumées dans le schéma ci-après.



Processus inflammatoire et points d'inhibition possibles par des agents anti-inflammatoires

(source : Dinarello C.A., Cell (2010) 140 : 935-950)

INFLAMMATION ET MALADIES [CLES DE COMPREHENSION] *GLOSSAIRE*

[Rédaction]

- Annick GUIMEZANES, Chercheur en immunologie, CIML (Luminy)
- Marion MATHIEU, Formatrice à Tous Chercheurs, Inmed (Luminy)
- Jean THIMONIER, Formateur à Tous Chercheurs, Inmed (Luminy)

[Avec l'aide de]

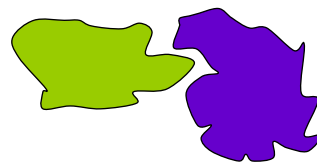
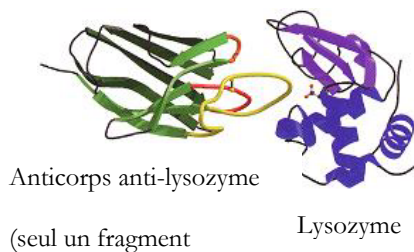
- Frédérique FORQUET, Maître de conférences, CIML (Luminy)



ADN (acide désoxyribonucléique) : l'ADN est une très grosse molécule qui est le support de l'hérédité. Il contient toute l'information génétique pour faire un organisme. L'ADN est organisé en double hélice (deux brins complémentaires) et constitué de nucléotides. L'ADN est empaqueté de façon très compacte, sous forme de chromosomes.

Allèle : une des versions d'un gène, portée par l'un des deux chromosomes. Les différents allèles d'un gène se différencient par leur séquence d'ADN. Par exemple, pour la couleur des yeux, il existe les allèles "bleu", "vert", "marron". Autre exemple, pour les gènes HLA B, il existe de très nombreux allèles, par exemple HLA B3 ou HLA B27 (ce dernier conférant une susceptibilité accrue à la spondylarthrite ankylosante, entre autres).

Anticorps : protéine (appelée aussi immunoglobuline, Ig, lorsque l'anticorps est sous forme soluble et non lié à la membrane d'une cellule) produite par les lymphocytes B et qui se lie de façon très spécifique à une molécule particulière, appelée antigène. Un anticorps dirigé contre un antigène X est appelé anticorps anti-X (voir schéma ci-dessous).



L'anticorps se lie au lysozyme car il a une forme complémentaire, un peu comme une clé et une serrure

Chez tout individu, il existe des milliers d'anticorps différents, chacun d'entre eux présentant un site de liaison à l'antigène unique. Les anticorps sécrétés assurent différentes fonctions, notamment la neutralisation des antigènes, l'activation du complément, la stimulation de la phagocytose et la destruction des microbes.

Antigène : Initialement, ce terme s'appliquait à toute molécule qui induisait la production d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B. Ce terme est maintenant étendu à toute molécule qui est reconnue de façon spécifique par un anticorps ou un récepteur d'antigène des lymphocytes T ou B. Il s'agit le plus souvent de protéines ou de peptides (fragments de protéines).

Auto anticorps : anticorps spécifique d'un antigène du soi. Les auto antigènes peuvent provoquer des lésions cellulaires et tissulaires, et sont produits en excès dans différentes maladies auto immunes, comme le lupus érythémateux disséminé.

Auto immune (maladie) : maladie provoquée par une rupture de tolérance au soi, entraînant une réponse du système immunitaire contre les antigènes du soi et déclenchant des lésions cellulaires et tissulaires. Les maladies auto immunes peuvent être spécifiques d'organes (par exemple le diabète de type I) ou systémique (par exemple le lupus érythémateux disséminé).

Auto inflammatoire (maladie) : maladie provoquée par le maintien d'une inflammation chronique, en raison de défaut de régulations du processus inflammatoire, par anomalie quantitative ou qualitative (par ex. mutations de l'inflammasome) des acteurs de la réaction inflammatoire.

Cellule : unité de base du vivant. Nous sommes faits d'environ 50 000 milliards de cellules. Il en existe quelques centaines de types différents (neurone, cellule cardiaque, globule rouge, cellule musculaire ...).



Cellules musculaires



Cellule d'oignon



Neurones

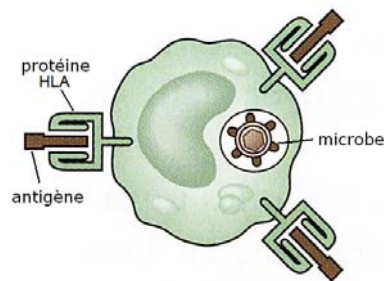


Globule rouge

Exemples de cellules (en moyenne : cellule animale de 10 à 30 μm ; cellule végétale de 50 à 100 μm)

Cellule dendritique : c'est une cellule « professionnelle » de la présentation des antigènes à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

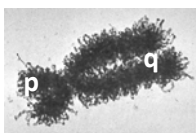
Cellule présentatrice d'antigène (CPA) : cellule présentant à sa surface des antigènes (correspondant à des fragments de protéines), en association avec des protéines HLA. Seuls les lymphocytes T reconnaissant cet antigène particulier s'y lieront et seront activés. Les cellules dendritiques et les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes.



Représentation schématique d'une cellule présentatrice d'antigène.

Les antigènes présentés à la surface de la cellule sont des fragments de protéines du microbe.

Chimiokine (appelée aussi **chémokine**) : substance produite par les cellules de l'immunité innée et adaptative qui a la propriété d'attirer d'autres cellules de l'immunité (=effet chimiotactique). Les chimiokines font partie de la famille des cytokines.



Chromosome : forme très condensée (aspect de fins bâtonnets) que prend l'ADN (enroulé autour de protéines pour former la chromatine) pendant la division cellulaire. Il est composé de 2 bras, un bras long (noté q) et un bras court (noté p) (voir caryotype). Le nombre et la forme des chromosomes sont caractéristiques d'une espèce donnée.

Complément : ensemble de protéines présentes dans le sang et les fluides corporels et qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire. Lorsque le complément est activé (par des complexes antigène-anticorps ou par d'autres agents tels que les enzymes protéolytiques), il tue les bactéries ou autres micro-organismes.

De plus, son activation conduit à la libération de peptides susceptibles d'augmenter la perméabilité vasculaire, la libération d'histamine et d'attirer les globules blancs. La fixation du complément aux cellules cibles améliore également leur phagocytose par les globules blancs.

Complexe Immun : ce sont des complexes formés par l'association d'antigènes et d'anticorps qui peuvent former des structures circulantes ou se déposant dans les tissus.

Cytokines : protéines produites par des cellules de l'immunité et jouant le rôle de médiateur pour transmettre un message qui peut être activateur ou inhibiteur. Elles interviennent dans bon nombre de réactions immunitaires et inflammatoires.

Les plus connues sont les interleukines (IL), les interférons (IFN), les facteurs de nécrose des tumeurs (TNF), les facteurs de croissance (TGF) et les chimiokines.

Délétion : perte d'un fragment d'ADN.

Effecteur : cellule ou composé ayant une action biologique.

Exsudation : libération, à partir des vaisseaux vers un tissu, d'un liquide contenant des cellules et des quantités importantes de protéines.

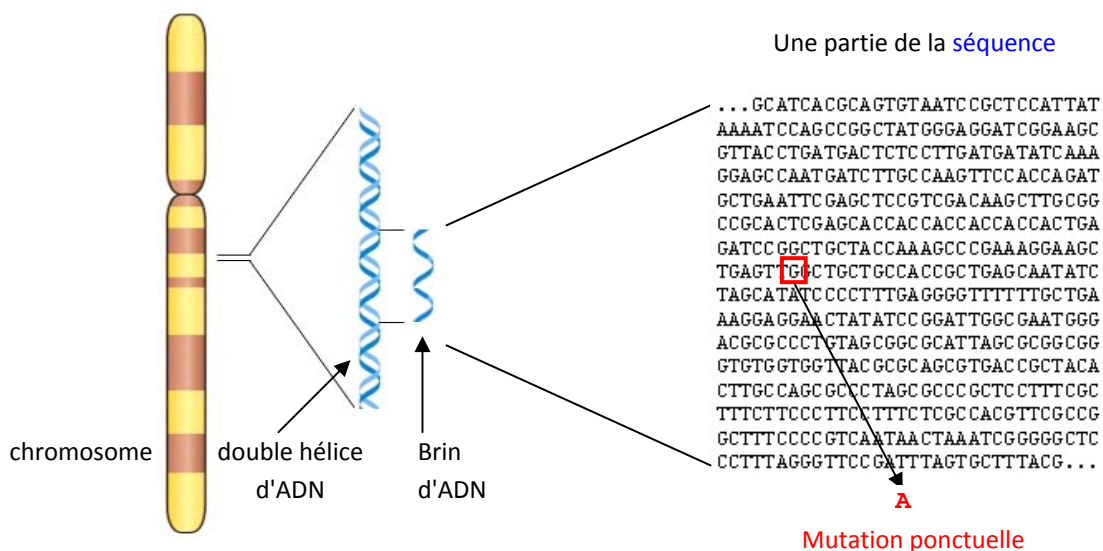
Facteur de transcription : protéine capable de se fixer sur l'ADN, à proximité d'un gène, pour l'activer.

Fibrose : transformation fibreuse de certains tissus à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif (tissu de soutien et de remplissage). Généralement, la fibrose intervient dans la dernière phase de l'inflammation chronique.

Gène : ce terme recouvre plusieurs définitions. Dans son sens premier, un gène correspond à un fragment d'ADN qui est transmis des parents à leurs enfants et qui constitue une unité d'information génétique. Dans son sens moderne, un gène contient l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine ou d'autres molécules (comme l'ARN), qui sont essentielles à la croissance et au fonctionnement d'un organisme.

Ex: gène de l'hémoglobine, gène de l'insuline.

La taille d'un gène varie de quelques centaines de paires de bases à 2,5 millions de paires de base pour le gène de la dystrophine (DMD)!



Gène de susceptibilité (il serait plus correct de dire un allèle de susceptibilité...) : c'est un gène, qui, combiné à l'action d'autres facteurs (génétiques, environnementaux) peut être responsable d'une maladie. Un gène de susceptibilité pour une maladie ne pourra pas à lui seul causer l'affection, toutefois sa présence augmente le risque pour l'individu de développer la maladie.

Génome : ensemble des gènes d'un organisme. Ex. : le génome de l'homme, le génome de la levure.

Granulome : tumeur de nature inflammatoire constituée de tissu conjonctif particulièrement riche en vaisseaux et pénétrée par des cellules de diverses natures (leucocytes, plasmocytes, ...). Le granulome n'est pas spécifique d'une maladie en particulier.

HLA : les protéines HLA (pour *Human Leucocyte Antigen*) sont des protéines essentielles aux réactions immunitaires : leur fonction essentielle est de présenter des antigènes aux lymphocytes T.

Elles sont codées par plusieurs groupes de gènes dont les gènes de classe I (gènes A, B, C) et les gènes de classe II (gènes DP, DQ et DR). L'ensemble de ces gènes est regroupé au niveau du chromosome 6p21 chez l'homme. Ces gènes sont extrêmement polymorphes, c'est à dire qu'il existe un très grand nombre d'allèles pour chacun d'entre eux.

Immunité adaptative : c'est l'immunité capable de s'adapter aux variations rapides d'un « agresseur ». Cette immunité repose sur les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Immunité innée : c'est l'immunité archaïque, présente de la mouche à l'homme (et aussi dans les plantes, les méduses...), capable de façon programmée d'éliminer un agresseur par une réaction inflammatoire. Cette défense comprend une phagocytose ("digestion" de l'agresseur) et libération de différents médiateurs anti-microbiens (enzymes, radicaux libres...) et de substances vaso-actives et chimiotactiques qui amplifient la réponse inflammatoire. Ce système repose sur des cellules phagocytaires (cellules dendritiques, macrophages, polynucléaires, mastocytes).

Il s'agit de la réponse la plus précoce mise en œuvre par l'organisme pour se défendre contre un agresseur.

Immunosuppresseurs : On appelle immunosuppresseurs des médicaments utilisés pour inhiber ou prévenir l'activité du système immunitaire. On les utilise :

- pour prévenir le rejet de greffe d'organes et de transplantés (par exemple moelle osseuse, cœur, rein, foie) ;
- pour traiter les maladies auto-immunes ou les maladies susceptibles d'être d'origine auto-immune (exemple : arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn).

Inflammation : première réaction de défense immunitaire qui met en jeu l'immunité innée. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires, on parle d'inflammation aiguë. Cependant, l'inflammation peut être néfaste si elle persiste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène ou de sa persistance, on parle alors d'inflammation chronique.

Inflammasome : ensemble de protéines qui reconnaissent des molécules bactériennes et déclenchent la sécrétion d'IL-1. La stimulation de l'inflammasome NLRP3 (ou cryopyrine) active la Caspase-1, qui va induire la maturation de la pro-interleukine 1 (pro-IL-1) en IL-1 active. Les NLRs sont des « récepteurs » intracellulaires qui détectent les motifs moléculaires associés aux signaux dangers (DAMPs ou danger-associated molecular patterns). Des mutations de différents inflammasomes sont à l'origine de plusieurs maladies auto-inflammatoires (FCAS, CINCA, Fièvre périodique).

Interleukine : ce sont des petites substances (protéines) produites par les cellules de l'immunité (globules blancs) pouvant transmettre un message immunitaire important, ce qui est sa signification étymologique (message inter-leucocytes, c'est-à-dire entre les globules blancs). Il existe aujourd'hui une trentaine d'interleukines connues, portant chacune un numéro qui lui est propre. Les interleukines font partie de la famille des cytokines. Une même interleukine peut avoir des appellations différentes car elle peut avoir été découverte par différentes équipes de chercheurs mais actuellement des comités internationaux ont pour mission d'homogénéiser la nomenclature en ne retenant qu'une appellation.

Pour les interleukines, on peut citer deux d'entre elles qui sont d'importance dans les maladies inflammatoires :

- l'interleukine 1 (IL-1) est un médiateur de l'inflammation qui est aussi capable d'induire la destruction du cartilage et de l'os dans certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ;

- l'interleukine 6 (IL-6) est aussi une puissante cytokine de l'inflammation mais qui a de nombreuses autres actions.

Lymphocytes : variété de globules blancs qui intervient dans la réponse immunitaire de l'organisme. Il existe deux sortes de lymphocytes : les lymphocytes B (production d'anticorps) et les lymphocytes T. Chaque lymphocyte est spécifique d'un seul antigène c'est-à-dire qu'il n'est activé que par un seul antigène.

Lymphocyte B : c'est la cellule de l'immunité adaptative dont la fonction essentielle est de produire des anticorps mais elle exerce aussi d'autres fonctions immunitaires, notamment de présentation de l'antigène.

Lymphocyte T : c'est une des cellules de l'immunité adaptative, avec le lymphocyte B. Ses fonctions comprennent les réponses cytotoxiques contre des cellules infectées et tumorales, les actions de coopération notamment avec un lymphocyte B et les actions de régulation qui permettent d'éviter que le système lymphoïde ne devienne auto-agressif. Cette cellule lymphoïde se caractérise par un récepteur à l'antigène appelé TCR (T cell receptor) et par différentes structures dont le CD3.

Lymphocytes T auxiliaires (appelés aussi "helper" ou T4) : ce sont des lymphocytes T, présentant le marqueur CD4 à leur surface, et dont les fonctions effectrices sont de stimuler les macrophages par la production de cytokines ou à coopérer avec les lymphocytes B. Certains lymphocytes T participent à l'inflammation (Th17) et secrètent de l'IL-17. Une autre population particulière de LT CD4 est appelée régulatrice (T reg). Elle est indispensable pour maintenir une homéostasie (=équilibre de fonctionnement) du système immunitaire et pour éviter l'apparition de lymphocytes auto-réactifs.

Lymphocytes T cytotoxiques : ce sont les lymphocytes T capables de détecter des cellules infectées ou tumorales exprimant des antigènes particuliers. Ces lymphocytes T présentent le marqueur de surface CD8 et ils exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes dépendants ou non des anticorps.

Macrophage : cellule phagocytaire tissulaire dérivée des monocytes sanguins. Elle joue des rôles importants dans diverses réponses immunitaires. Les macrophages sont activés par les produits microbiens ou d'autres substances comme les cytokines. Les macrophages activés phagocytent et détruisent les micro-organismes, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et présentent des antigènes aux lymphocytes T (on les qualifie donc de cellules présentatrices d'antigènes). Enfin les macrophages peuvent adopter différentes morphologies selon les tissus.

Maladie auto-immune : c'est un groupe de maladies caractérisées par une réaction immunitaire "excessive" dont tout ou une partie est dirigé contre les structures de notre propre organisme (appelées constituant du "soi"). Les dérèglements qui induisent cette réaction auto-immune sont multiples, associant des facteurs génétiques "intrinsèques" et des événements "extrinsèques" (infection virale ou toxique, médicamenteux, ...) : il s'agit de maladies multifactorielles. La nécessité d'associer plusieurs facteurs pour déclencher la maladie explique qu'elle peut débuter de 5 à 85 ans.

Microbe : tout organisme microscopique (invisibles à l'œil nu). Il en existe plusieurs types (pathologies associées donnée en exemples) : les bactéries (abcès, certaines angines, infection urinaire, turista ...), les champignons (candidoses, ...), les parasites (toxoplasmose, paludisme...) et les virus (herpès, rougeole, grippe...).

Monocyte : type de cellule sanguine circulante dérivée de la moelle osseuse qui est le précurseur des macrophages tissulaires. Les monocytes sont recrutés activement dans les sites inflammatoires, où ils se différencient en macrophages.

Muqueuse : Membrane qui tapisse certaines cavités de l'organisme (tube digestif, appareil respiratoire, organes génitaux) et qui sécrète du mucus.

Organes lymphoïdes primaires : voir « Système lymphoïde central ».

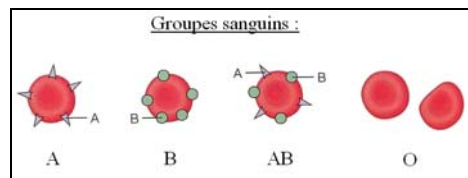
Organes lymphoïdes secondaires : voir « Système lymphoïde périphérique ».

Phagocytose : Mécanisme qui permet à certaines cellules spécialisées (comme les macrophages) l'ingestion de particules étrangères telles que des bactéries, des débris cellulaires, des poussières... La phagocytose a un rôle important dans la fonction immunitaire, c'est en effet un moyen de défense de l'organisme, notamment lors d'infections bactérienne et parasitaire.

Plasmocyte : c'est un lymphocyte B mature activé par son antigène dont la fonction est de produire des anticorps.

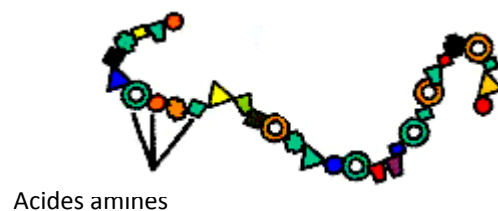
Polymorphisme de l'ADN : variations (mutations) naturelles des séquences d'ADN au sein d'une population. Ces variations à elles seules ne causent pas de maladies (sinon on parle de mutation délétère), mais peuvent contribuer, en fonction de l'environnement, à une certaine susceptibilité à des maladies. Par exemple, le polymorphisme B27 du gène HLA B est associé à une susceptibilité accrue à la spondylarthrite ankylosante chronique.

Autre exemple : polymorphisme ABO pour le groupe sanguin, qui correspond à la présence de marqueurs spécifiques à la surface des globules rouges (marqueurs A ou B). Il existe 4 types de groupes sanguins : A (marqueur A), B (marqueur B), AB (marqueurs A et B à la fois), O (absence de marqueur)



Protéine : Les protéines sont des molécules essentielles dans la constitution et le fonctionnement de tous les êtres vivants. Chaque protéine est formée d'un enchaînement différent d'acides aminés, codé par un gène. La séquence d'acides aminés de la protéine est dictée très simplement de la séquence en nucléotides du gène (voir code génétique).

On peut comparer les protéines à des ouvrières spécialisées, dans la mesure où elles assurent presque toutes les types de fonctions d'un organisme.



Représentation schématique d'une protéine

Exemples de fonctions exécutées par des protéines :

Les **protéines de défense** : lorsque nous souffrons d'une infection virale ou bactérienne, notre système immunitaire va produire des protéines, appelées des **anticorps**, qui vont reconnaître ces virus ou ces bactéries et permettre leur élimination.

Les **protéines de transport** : les globules rouges (ou hématies) circulant dans le sang sont remplis d'une protéine, l'**hémoglobine**, qui transporte l'oxygène que nous respirons, des poumons vers d'autres organes.

Les **protéines structurelles** : ces protéines assurent le maintien et la cohésion de nos tissus. L'une d'elles, le **collagène**, joue un rôle important dans la structure de nos os, de nos cartilages et de notre peau.

Les **enzymes** : ce sont des protéines qui permettent des réactions chimiques. Par exemple, lors de la digestion, les aliments qui se trouvent dans notre estomac et notre intestin sont coupés par des enzymes, dont certaines sont appelées **protéases**, en petites unités assimilables par notre organisme.

Soi et Non Soi : on désigne par "soi" l'ensemble des antigènes issus de l'organisme. Au contraire le "non soi" désigne l'ensemble des antigènes étrangers à l'organisme (par exemple fragments de microbes, virus, pollen ... présents à l'intérieur du corps). Voir tolérance.

Système lymphoïde central : système comportant les organes lymphoïdes centraux c'est-à-dire le thymus (dans lequel s'effectue l'éducation des lymphocytes T immatures) et la moelle osseuse (dans laquelle s'effectue l'éducation des lymphocytes B immatures).

Système lymphoïde périphérique (ou secondaire) : ce système comprend la rate, les ganglions et le tissu lymphoïde associant muqueuses (appelées MALT) dans lequel s'effectue l'activation des lymphocytes T et B qui sont venus les coloniser après leur éducation dans les organes lymphoïdes centraux (thymus et moelle osseuse).

Tissu conjonctif : tissu de soutien relativement solide et plus ou moins fibreux dont le rôle consiste à protéger les organes qu'il entoure.

Tolérance (du système immunitaire) : on appelle tolérance l'ensemble des mécanismes qui évitent que notre système immunitaire ne nous attaque pas lui-même. En effet, nous avons dans notre corps des lymphocytes auto-réactifs (dirigés contre des antigènes du « soi »), mais le système immunitaire les maintient inactifs ou « silencieux ». Les maladies auto-immunes découlent d'une rupture de tolérance vis-à-vis d'un ou de plusieurs antigènes du « soi ».

La réaction inflammatoire est la première réponse qui se produit dans le tissu, suite à une agression, comme, par exemple, une infection par un microbe, des radiations ou une brûlure. Il s'agit généralement d'un processus bénéfique et essentiel pour l'organisme. C'est en effet grâce à l'inflammation qu'une réponse immunitaire efficace peut se mettre en place (permettant, par exemple, d'éliminer le microbe) et que les tissus lésés peuvent être réparés. Cependant, cette inflammation peut-être néfaste si elle est inadaptée ou mal contrôlée. Dans ce cas, la réaction inflammatoire est agressive et entretenue ce qui conduit à une inflammation chronique et pathologique.

Le but de ce séminaire sera, dans un premier temps, de donner les clés de compréhension sur les médiateurs de l'inflammation et leur régulation. Dans un deuxième temps, nous parlerons des dérégulations de la réponse inflammatoire : nous illustrerons ceci avec le cas des maladies auto-inflammatoires, comme la fièvre méditerranéenne familiale, et des maladies mixtes (auto-immunes / auto inflammatoires) comme la polyarthrite rhumatoïde. Nous aborderons dans une troisième partie la composante inflammatoire, souvent à bas bruit et mal repérée, de pathologies diverses telles le diabète, l'obésité, l'athérosclérose et la mucoviscidose ou le cancer. Le point sur les pistes thérapeutiques sera fait tout au long de la journée.

Remarque : nous ne traiterons pas, lors de ce séminaire, des maladies allergiques et notamment de l'asthme.

Comité éditorial

Pr Francis BERENBAUM, Chef du Service de Rhumatologie, Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie Paris VI, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP ; Michel CHIGNARD, U874, Institut thématique multi-organisme Immunologie, Hématologie, Pneumologie (Itmo IHP) ; Jérôme GALLON, U872, Institut thématique multi-organisme Cancer (Itmo Cancer) ; Alain TEDGUI, U970, Institut thématique multi-organisme Circulation, Métabolisme, Nutrition (Itmo CMN) ; Caroline DREUILLET et Roger PICARD, Fondation Arthritis ; Nathalie GRIVEL, Chargée de mission à l'Itmo CMN ; Armelle RÉGNAULT, Chargée de mission à l'Itmo IHP ; Corinne SEBASTIANI, Chargée de mission à l'Itmo Cancer ; Marion MATHIEU, Association Tous Chercheurs, Annick GUIMEZANES, Chercheur en Immunologie, Inserm, Marseille ; Dominique DONNET-KAMEL, Responsable de la Mission Inserm Associations.

Calendrier

Mercredi 28 septembre 2011

Jeudi 20 octobre 2011

Vendredi 18 novembre 2011

Vendredi 2 décembre 2011

Jeudi 9 février 2012

Inscriptions

www.associations.inserm.fr

<http://extranet.inserm/associations-de-malades>
ou par courrier, à l'aide du bulletin ci-joint

Lieu de la formation

Inserm, 101 rue de Tolbiac, Paris 13^e - Métro Olympiades (ligne 14)