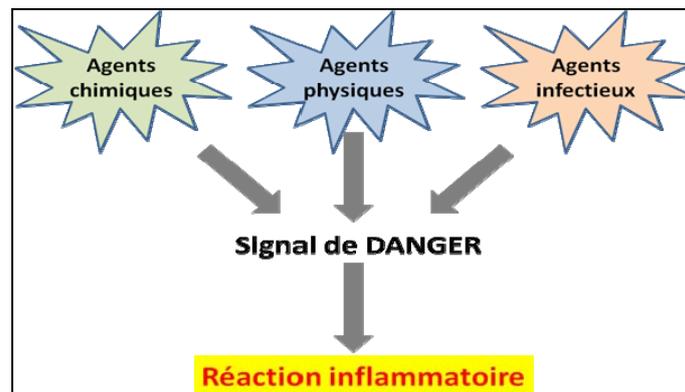


CHAPITRE 3 : MISE EN PLACE D'UNE REACTION INFLAMMATOIRE AIGUË

[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

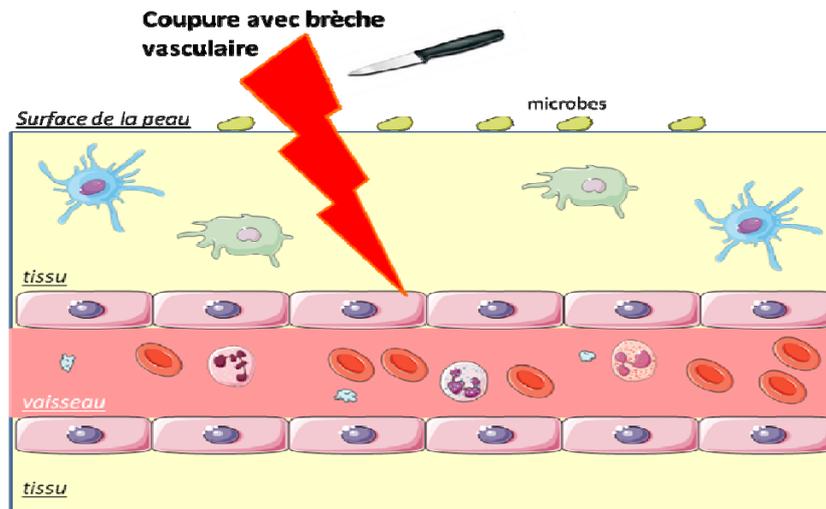
Quelle que soit la nature du stimulus, les manifestations de la réponse inflammatoire se ressemblent. Néanmoins, la nature des cytokines produites, l'intensité et la durée de ces manifestations pourront changer en fonction du stimulus.

[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

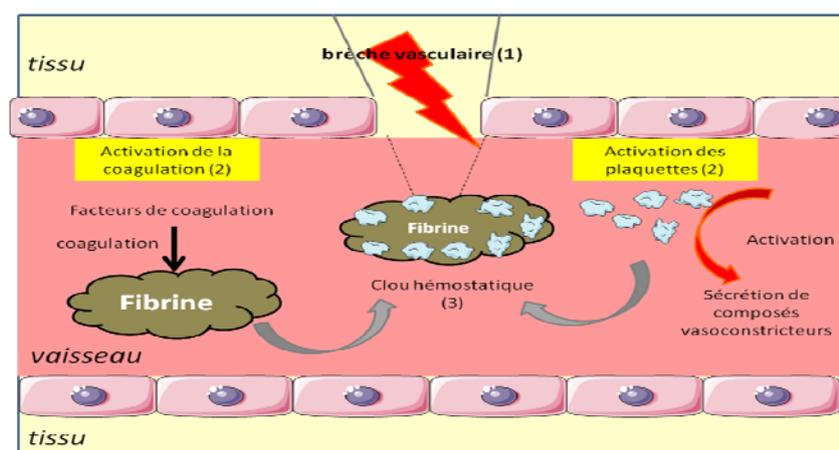
Légende :



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

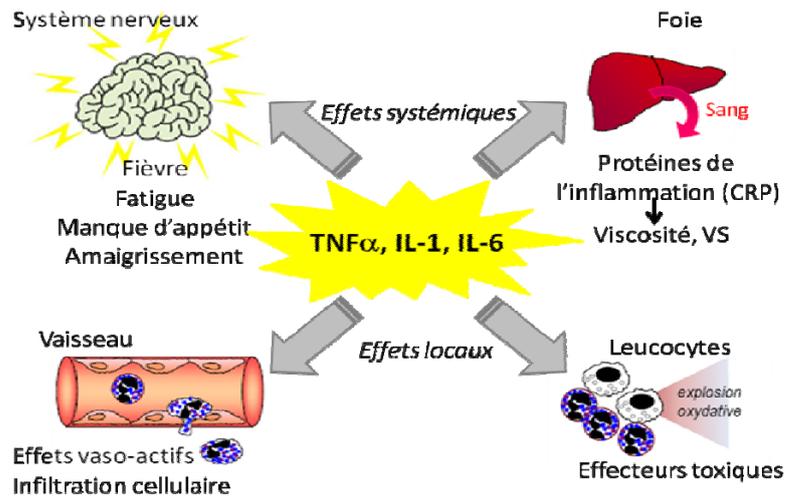
L'inflammation se déroule dans les **tissus vascularisés**, préférentiellement dans le tissu conjonctif[#]. Les tissus dépourvus de vaisseaux, comme le cartilage ou la cornée, sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète.

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.

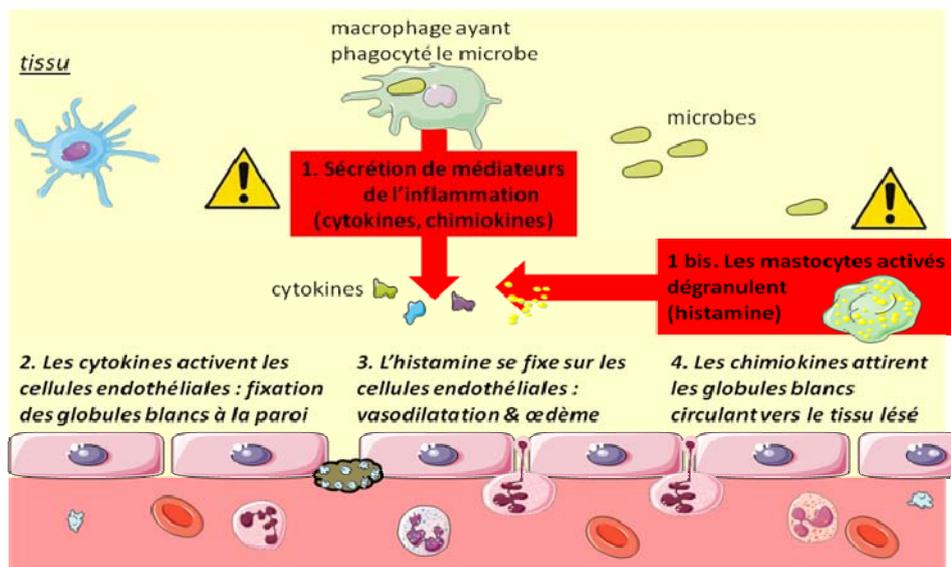
Suite à leur activation, les cellules résidentes sécrètent des messagers solubles (chimiokines, cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6) qui vont avoir plusieurs effets, notamment en local :

- 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

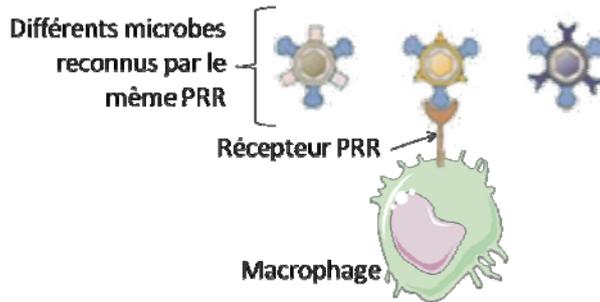
Pour revenir sur les signes cardinaux de l'inflammation, on peut les expliquer comme suit :

- 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**



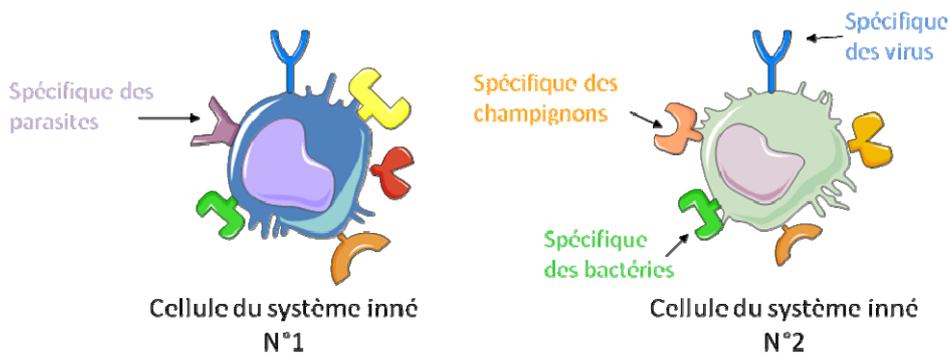
Comment les cellules résidentes reconnaissent-elles le microbe ?

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.

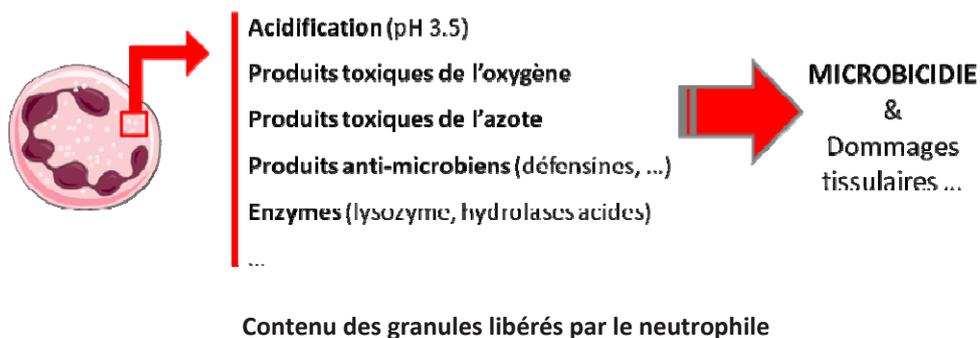
Légende : récepteurs de l'immunité innée multiples mais invariants :

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.



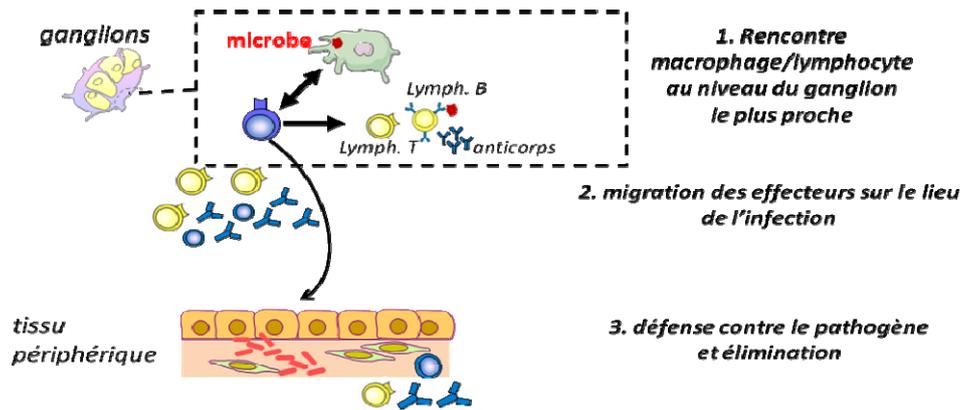
L'angiogénèse, pour qui ? Pour quoi ?

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

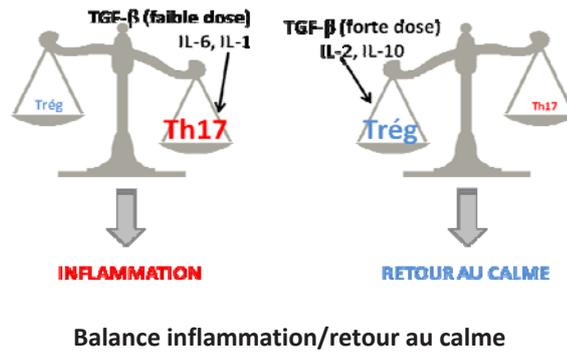
Si la neutralisation du pathogène a pu être réalisée grâce aux effecteurs du système immunitaire inné, le retour au calme est assuré par :

- 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.

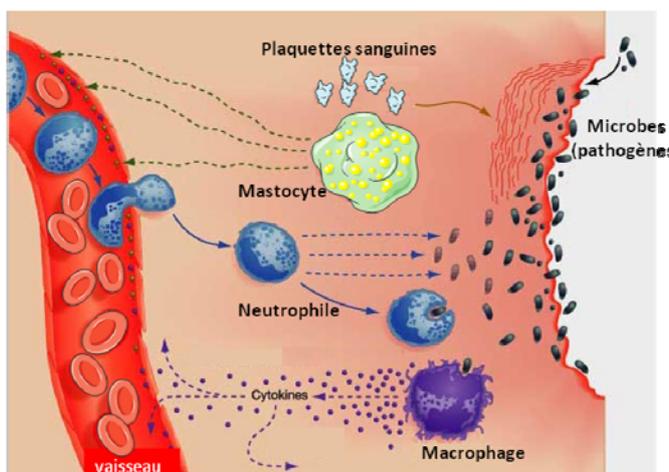


[4. EN RESUME]

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 ?

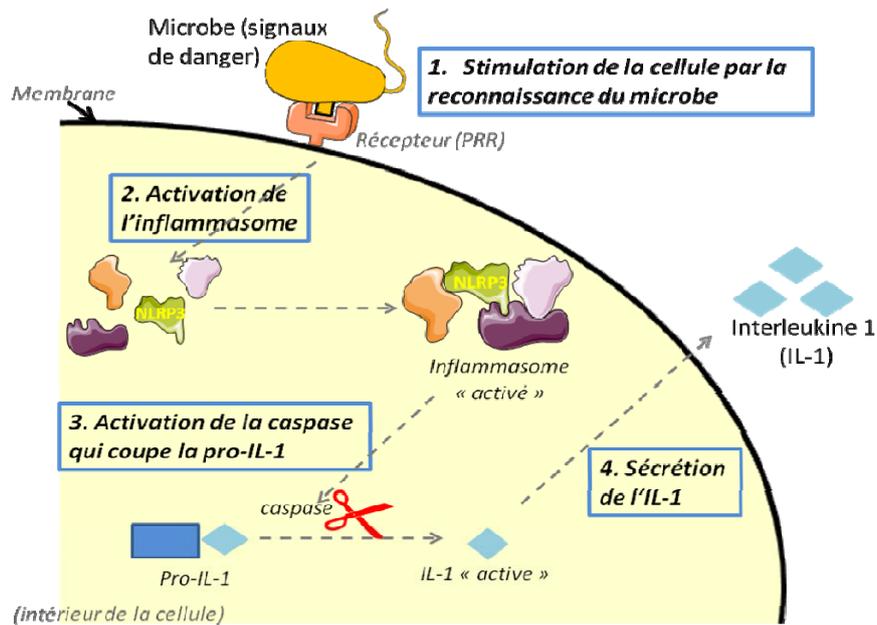
Le TNF- α (Tumor necrosis factor) a été décrit initialement en 1975 par un groupe de l'Institut Sloan-Kettering (New York, Etats-Unis) qui cherchait à comprendre comment l'activation des macrophages contrôlait le développement des tumeurs chez la souris. Depuis, plus de 70 000 articles ont été publiés 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

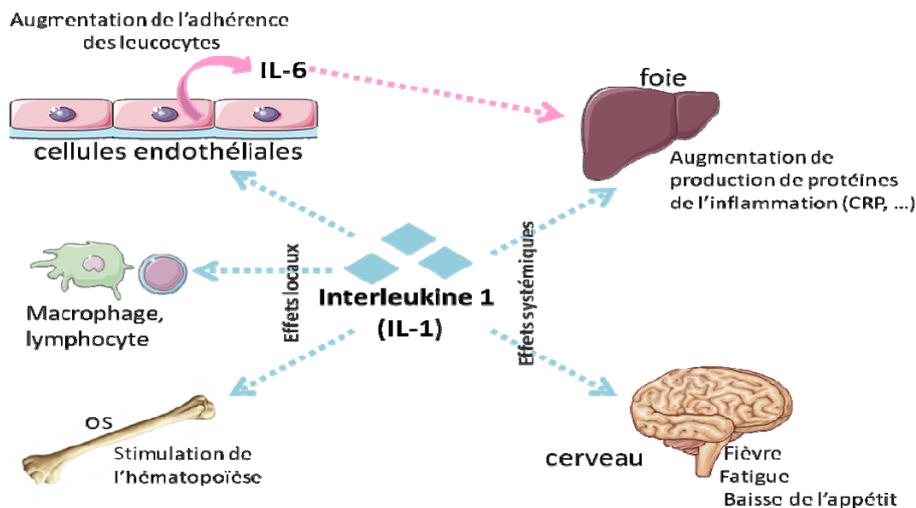
signaux de danger), une cascade d'évènements (*) est déclenchée et conduit à la libération de la forme active de l'IL-1.

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



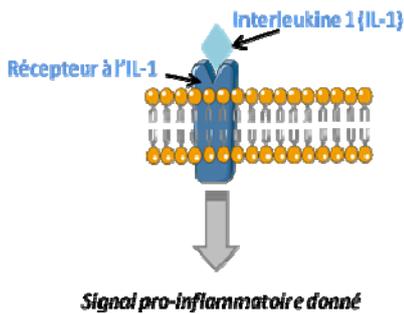
Sécrétion d'IL-1 suite à l'activation de la cellule par reconnaissance de microbe

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 :

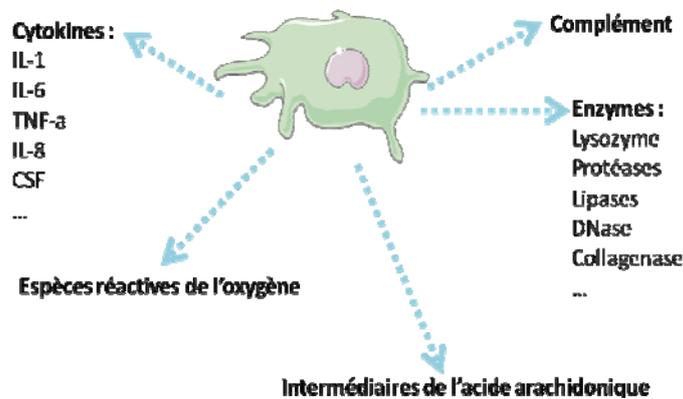
- adhésion (récepteurs aux intégrines) ;
- chimiotactisme (récepteurs aux chimiokines) ;
- sécrétion ou détection de cytokines (récepteurs aux cytokines) ;
- phagocytose (récepteurs PRR, reconnaissant des motifs de pathogènes, ...).

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 :

