

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.

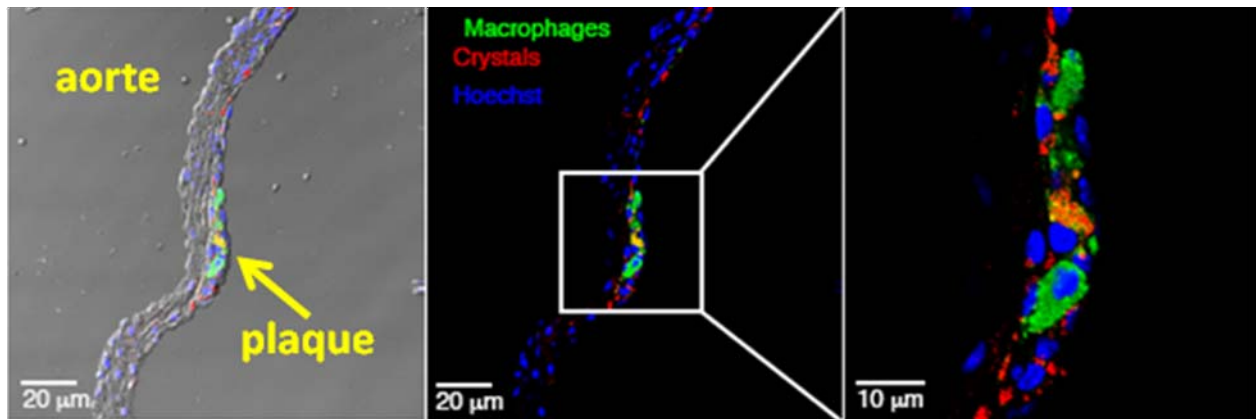
C'est une maladie inflammatoire dont l'origine est une modification du transport du cholestérol dans la circulation sanguine : les HDL (High Density Lipoproteins), connues sous le nom de « bon cholestérol », récupèrent le cholestérol en excès et le ramènent au foie où il est transformé avant d'être éliminé. 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.

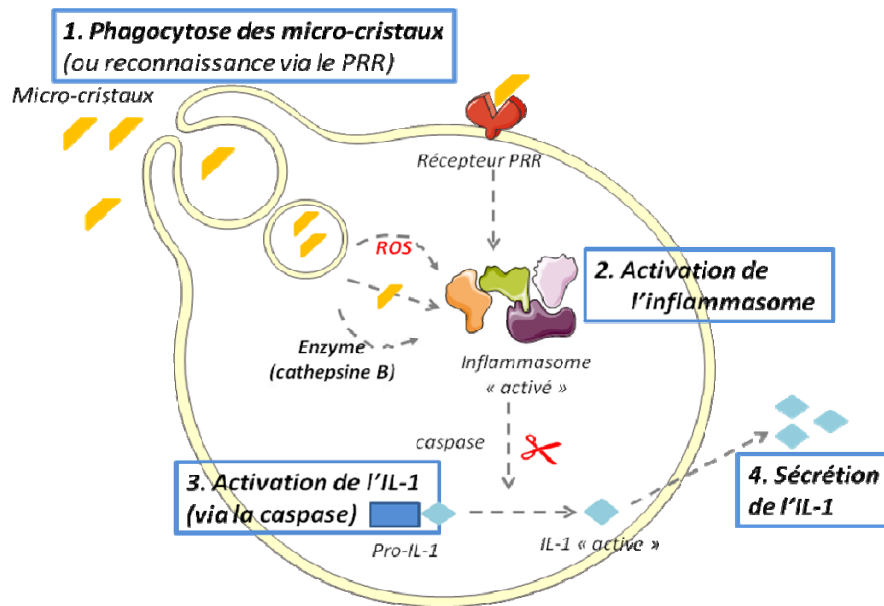


Plaques d'athérosclérose au niveau de l'aorte de souris suite à 2 semaines de régime riche en graisses.

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.

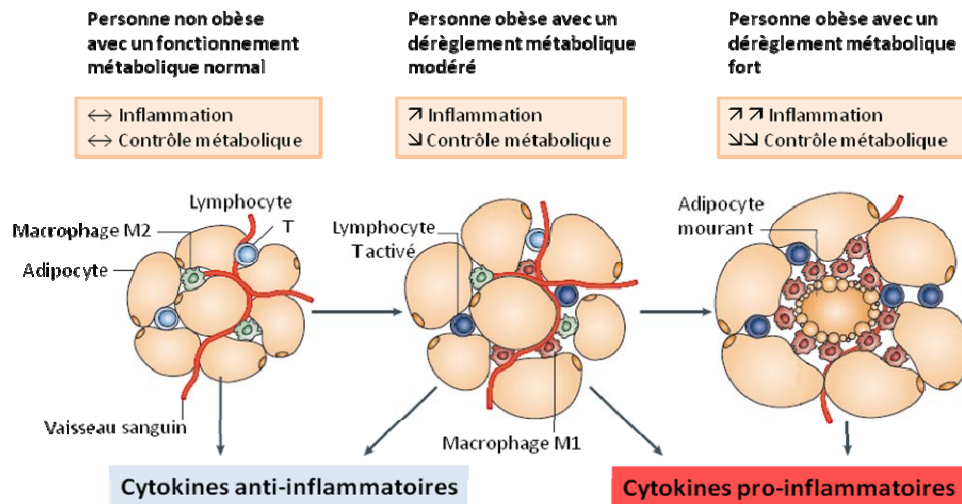
Le DT2 a des conséquences métaboliques importantes à long terme et favorise les complications cardiovasculaires (athérosclérose), vasculaires (rétinopathies...), pulmonaires...

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.

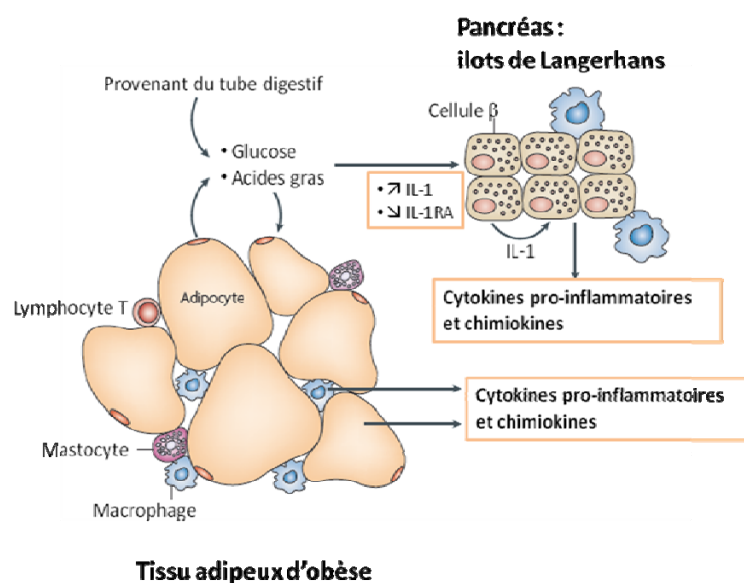
La fonction du tissu adipeux ne se limite pas au stockage des lipides, il sécrète de nombreux facteurs qui participent au métabolisme des graisses (adiponectine, leptine) et influent sur la différenciation des macrophages infiltrant (cytokines). Dans les conditions normales, le tissu adipeux contient 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.

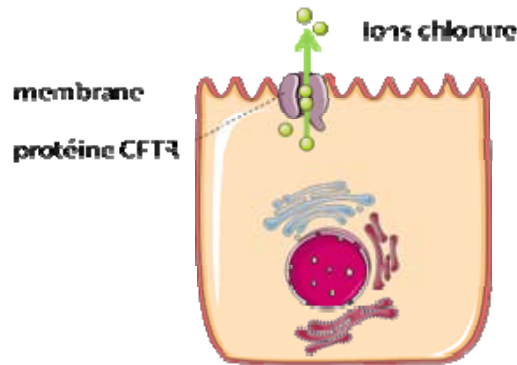
[4. MUCOVISCIDOSE]

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.

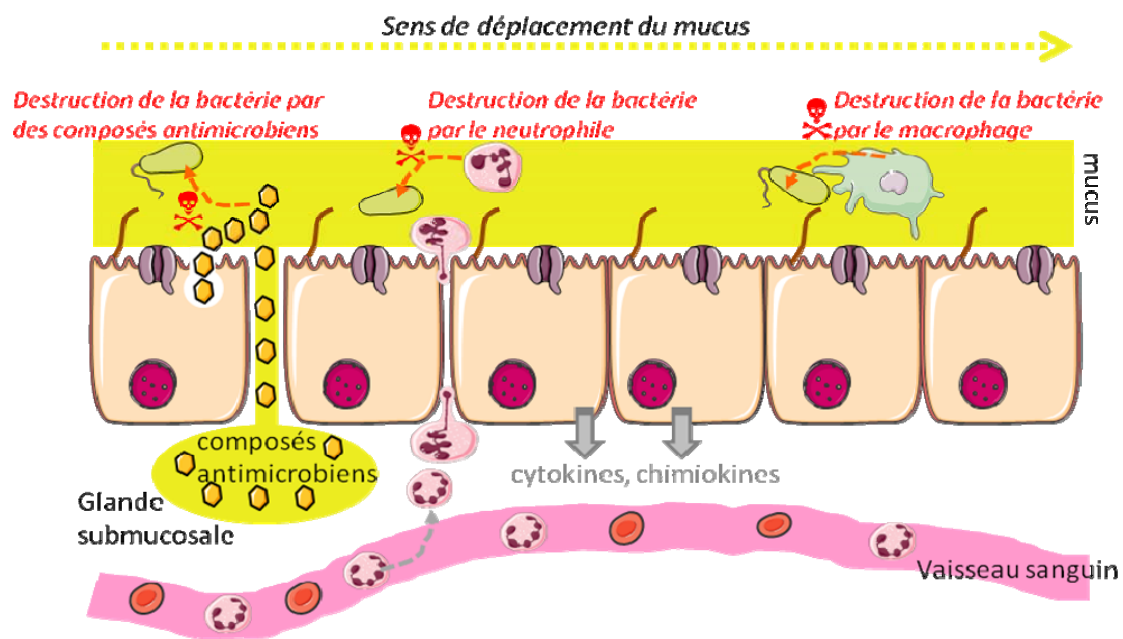


Schéma récapitulatif des réponses antimicrobiennes « normales » au niveau du poumon

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*

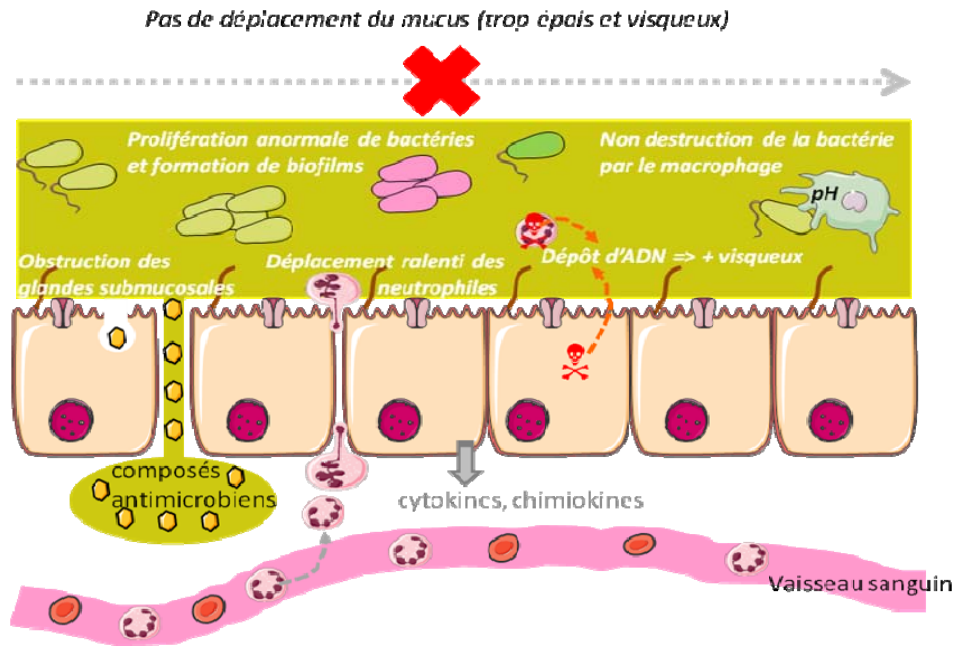


Schéma récapitulatif des dysfonctionnements de la réponse antimicrobienne (au niveau du poumon) dans le cas de la mucoviscidose (source : Döring G. and Gulbins E., Cellular Microbiology (2009) 11(2), 208-16)

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, ...