

■■■ **Une nouvelle discipline : l'« ostéo-immunologie ».** Espion ou potentat, le lymphocyte T contrôle tout dans l'organisme... Deux articles dans *Nature* [1] et *J Clin Invest* [2] confirment son emprise dans deux situations très différentes associées à une résorption osseuse : l'arthrite inflammatoire et la ménopause. Le lymphocyte T souffle à la fois le chaud et le froid : en effet, il exprime RANK-L (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) aussi appelé OPGL (ligand de l'ostéoprotégérine) qui, après liaison au récepteur RANK de l'ostéoclaste en stimule la différenciation et l'activation (*m/s 1999, n° 8-9, p. 990*). Mais il synthétise aussi l'interféron (IFN)- γ , qui tempère l'action précédente. L'équilibre est subtil : en cas d'activation lymphocytaire, par exemple dans une arthrite auto-immune, RANK-L et IFN- γ sont toutes deux augmentées, mais, si RANK-L accroît logiquement la résorption osseuse en stimulant la différenciation et l'activation des ostéoclastes, l'IFN- γ s'y oppose, comme le confirme l'augmentation des dégâts osseux chez les souris invalidées pour le gène du récepteur de l'IFN γ . Or les deux molécules agissent de concert sur TRAF6 (*tumor necrosis factor receptor-associated factor*), intermédiaire unique dans la voie de signalisation de RANK-RANK-L qui mène à NF- κ B et JNK. L'action de l'IFN γ requiert celle de RANK, mais, en cas d'excès, l'IFN- γ intervient et TRAF-6 serait préférentiellement dirigé vers le protéasome, limitant son action sur les ostéoclastes. Le second modèle qui implique le lymphocyte T dans la résorption osseuse est celui d'un déficit œstrogénique chez la souris ovariectomisée, qui crée une situation proche de celle qui prévaut après la ménopause. Le déficit en œstrogènes entraîne une augmentation du TNF- α , conséquence de l'augmentation du nombre de lymphocytes T que de celle de la synthèse de TNF- α par les cellules. En se fixant à la sous-unité p55 de son récepteur sur les monocytes, le TNF- α accroît la synthèse de M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*) qui à son tour accélère la différenciation des macrophages en ostéo-

clastes. Ces modifications ne se produisent pas si les expériences sont réalisées chez des souris dépourvues de lymphocytes T, prouvant l'intervention directe des lymphocytes. Quel casse-tête quand la même cellule doit, pour faire le bien (réaction immune), créer son propre garde-fou contre le mal (la perte osseuse) !

[1. Tagayanagi H, *et al. Nature* 2000 ; 408 : 600-4. (See news and views, p. 535.)]

[2. Cenci S, *et al. J Clin Invest* 2000 ; 106 : 1229-37.]

■■■ **Le rôle immunomodulateur des statines.** Les statines sont des molécules inhibitrices de l'HMG-CoA réductase largement utilisées en thérapeutique comme hypolipémiants. Les essais cliniques à large échelle ont montré que l'utilisation de ces molécules est associée à une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. Une étude récente [1] a révélé des propriétés immunomodulatrices des statines. En effet, les statines, et surtout l'atorvastatine, diminuent l'expression des molécules du CMH de classe II induite par l'interféron γ sur les cellules endothéliales humaines et les macrophages. Cet effet s'accompagne d'une inhibition de la prolifération des lymphocytes T allogéniques. L'expression des molécules du CMH de classe II est restaurée en présence de L-mévalonate, produit du HMG-Coa sous l'effet de l'enzyme non inhibée, confirmant le rôle spécifique des statines. L'expression des molécules du CMH de classe II, constitutive par les cellules dendritiques ou les lymphocytes B, n'est pas inhibée, ce qui suggère que l'effet inhibiteur des statines ne concerne que l'induction de l'expression de ces molécules. Ceci a conduit les auteurs à étudier la régulation et l'expression des gènes du CMH de classe II en présence de statines. Le facteur CIITA, qui contrôle l'expression de ces molécules, est lui-même sous le contrôle de différents promoteurs activés selon les conditions physiologiques et les types cellulaires. Une diminution de

l'induction de l'ARNm de CIITA en présence de statine a été mise en évidence. Au niveau transcriptionnel, l'effet des statines est spécifique du promoteur IV, et l'on n'observe aucun effet sur les promoteurs I et III, responsables de l'expression constitutive des molécules du CMH de classe II. L'effet immunomodulateur des statines pourrait expliquer le rôle de ces molécules dans l'athérosclérose par le biais d'une action anti-inflammatoire associée à leur effet hypocholestérolémiant. D'autre part, la diminution de l'expression des molécules du CMH de classe II par les statines pourrait avoir un rôle dans l'activation lymphocytaire T *in vivo* et dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Ceci devrait être évalué dans différentes situations cliniques comme les transplantations d'organe, les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde ou diabète de type I). Cependant, l'utilisation de ces molécules à large échelle n'a pas permis pour l'instant de mettre en évidence un effet délétère des statines chez les patients en termes d'augmentation de la susceptibilité aux infections.

[1. Kwak B, *et al. Nat Med* 2000 ; 6 : 1399-402.]

