

Médiateurs non-cytokiniques de l'inflammation

Lipides, amines actives et neuropeptides

Luc de Chaisemartin

Service d'Immunologie « Autoimmunité , Hypersensibilités, Biothérapies », AP-HP,
Hôpital Bichat, Paris
INSERM UMRS 996, Université Paris-Saclay

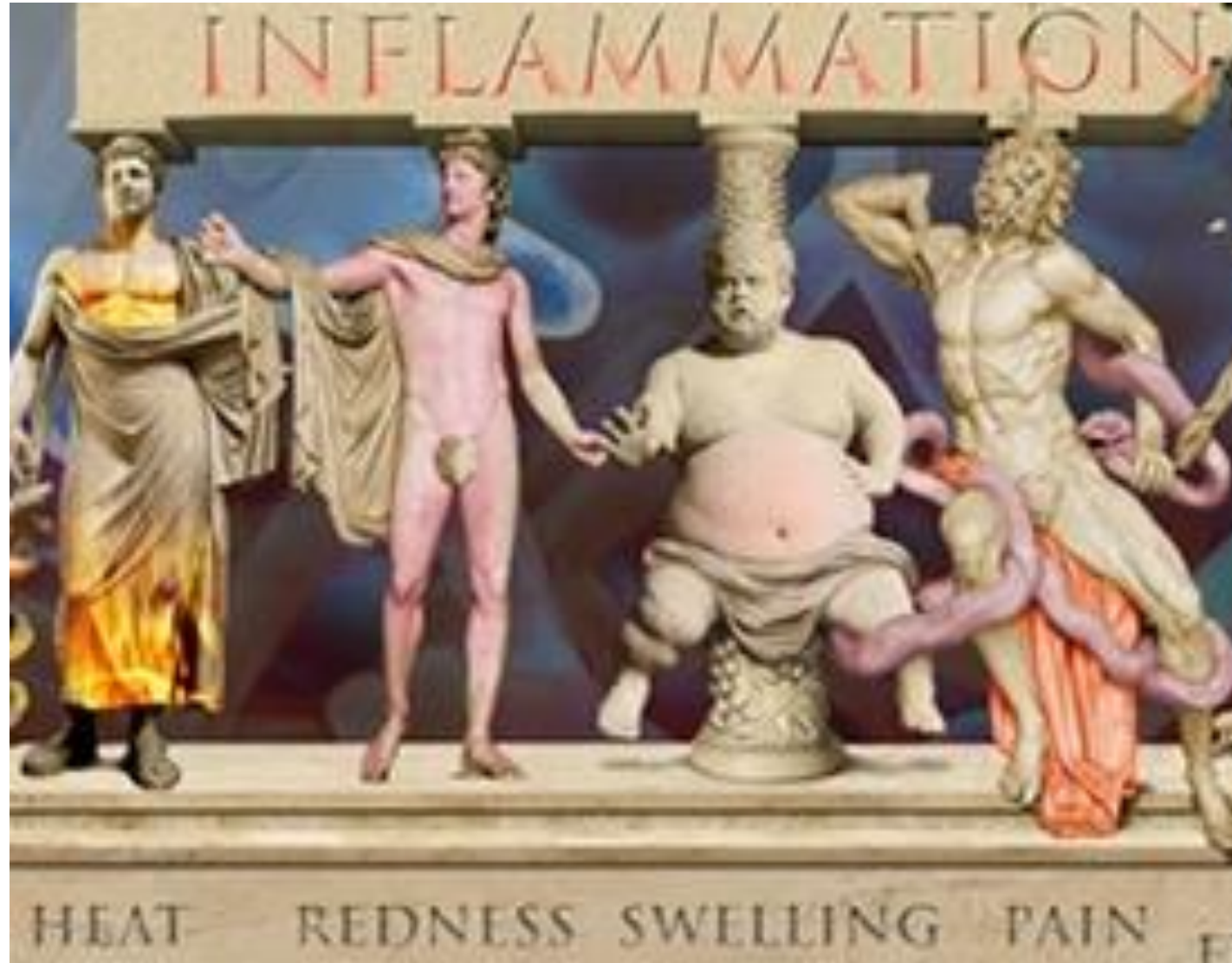
Plan

- I) Inflammation et médiateurs
- II) Inflammation neurogénique
- III) Amines actives
- IV) Médiateurs lipidiques

Inflammation

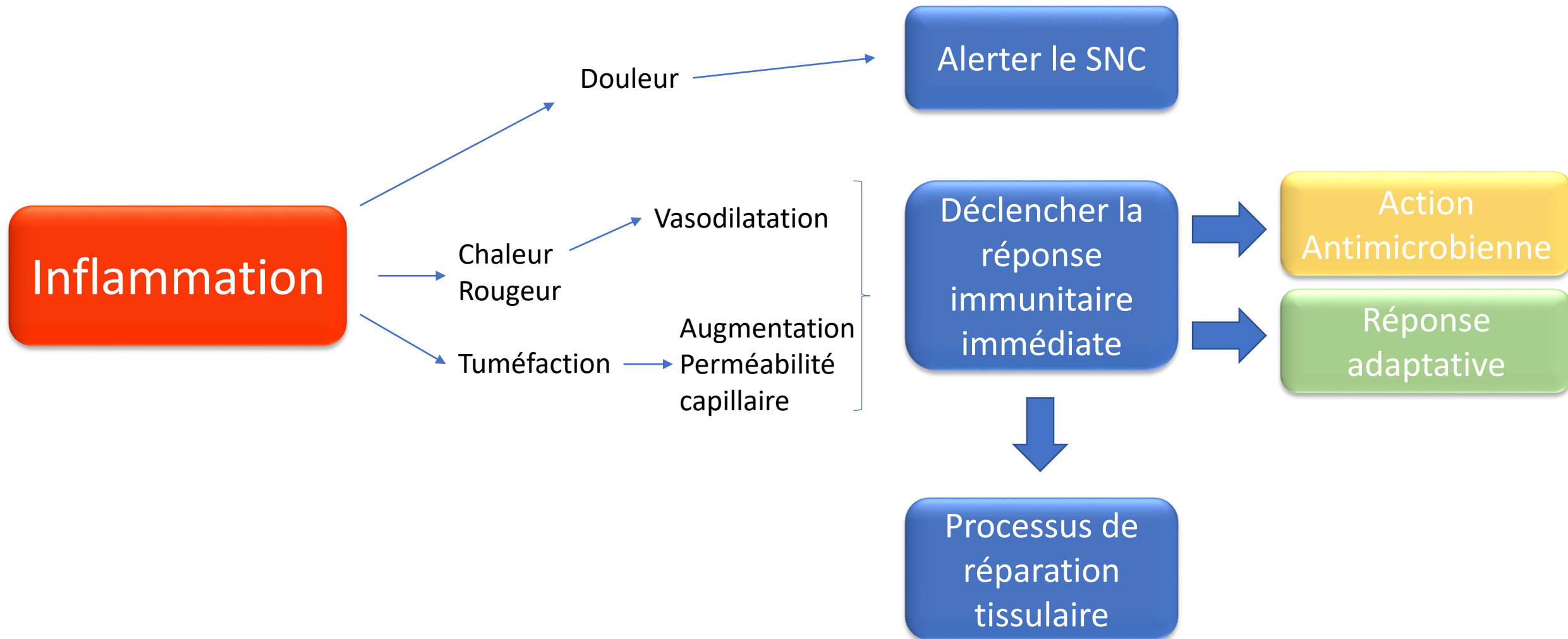
- Réaction de défense de l'organisme
- Immédiate
- Aigue/Chronique
- Locale/systémique

Symptômes

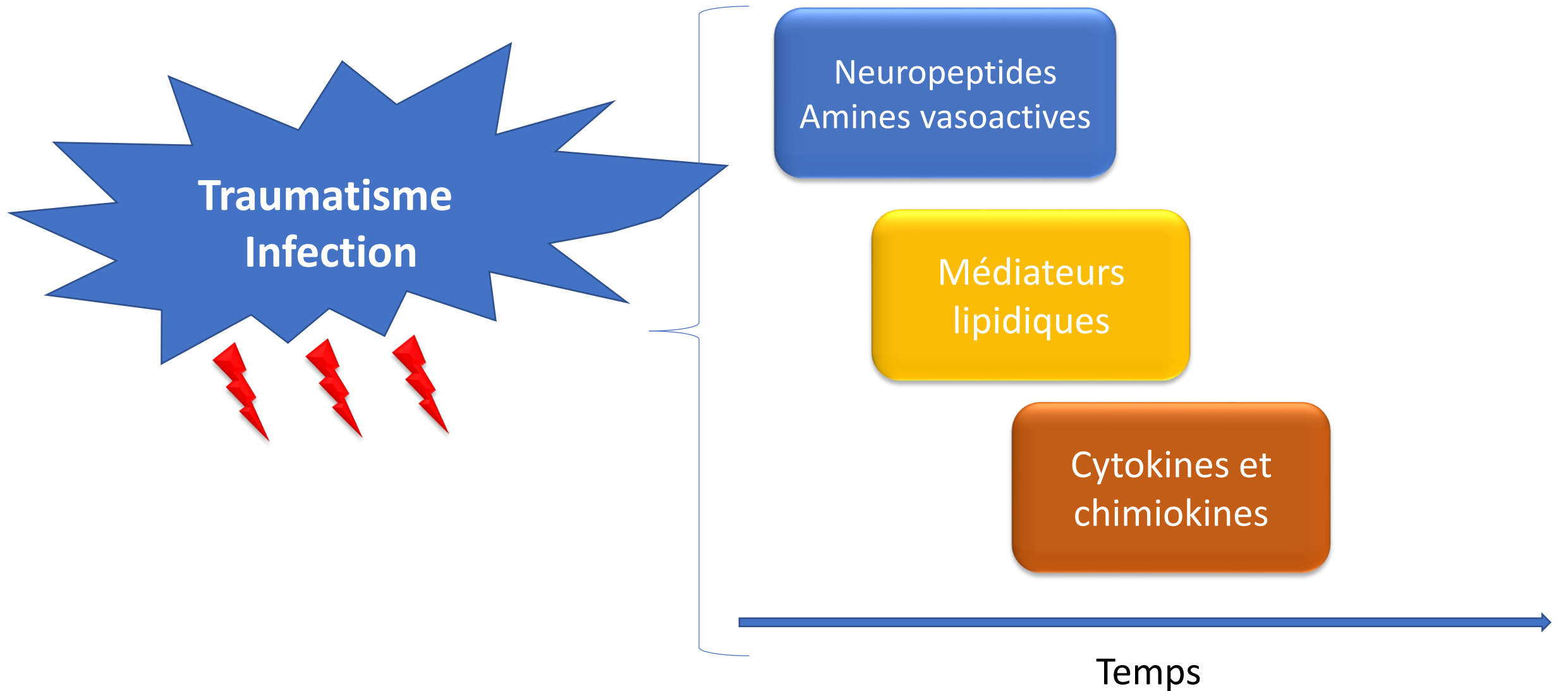


Chaleur Rougeur Tuméfaction Douleur

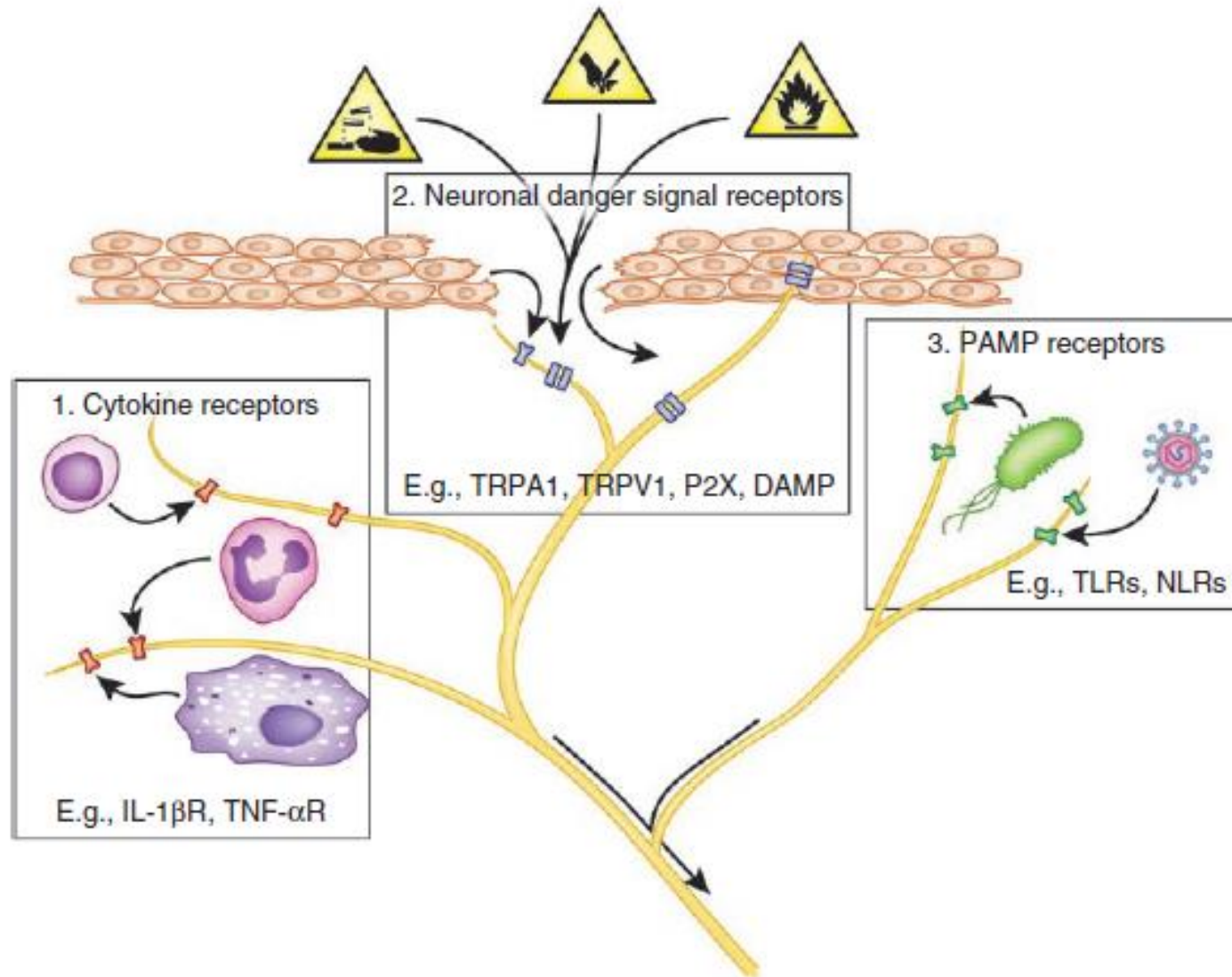
Rôles de la réponse inflammatoire



Médiateurs



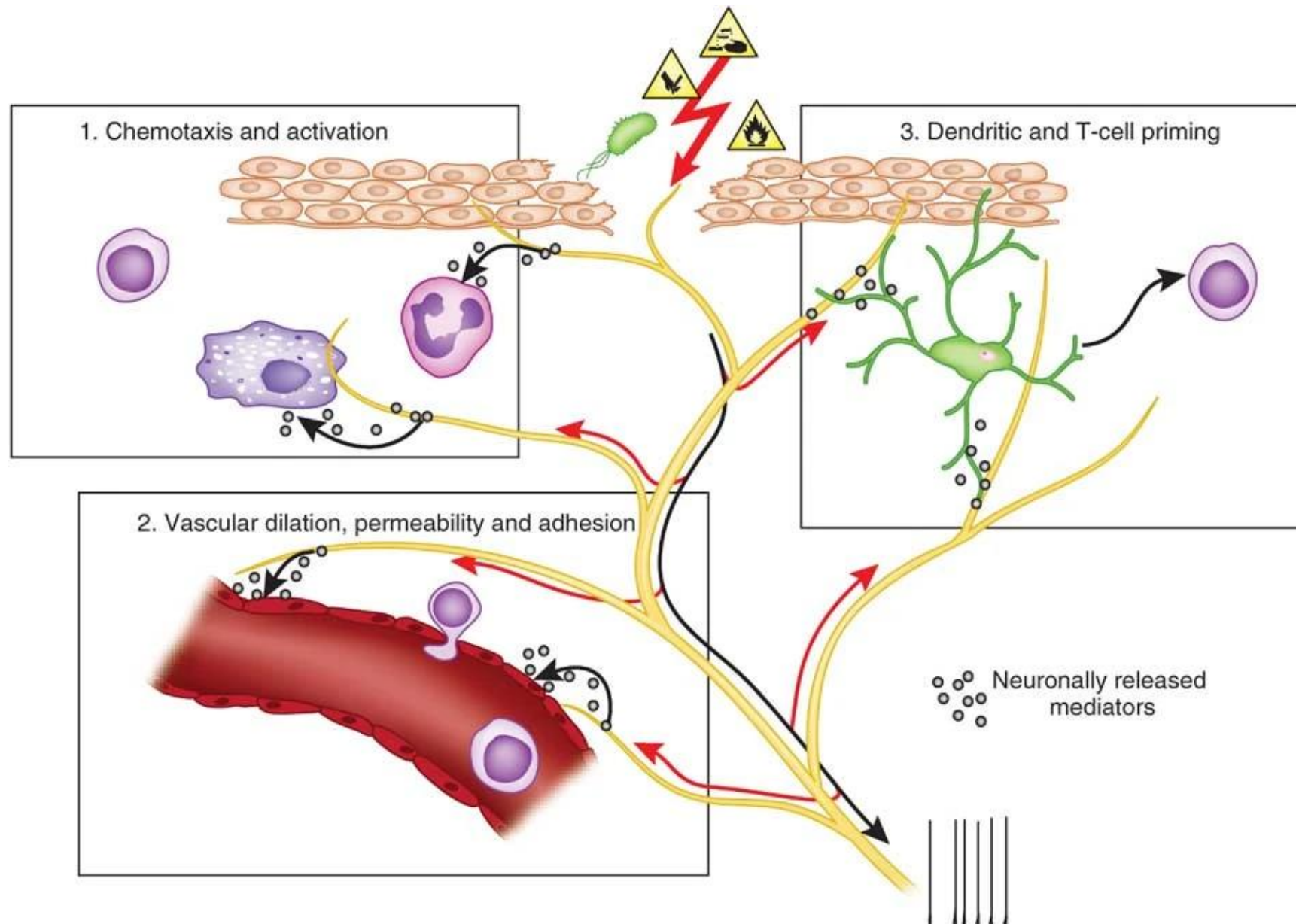
II) Réponse immédiate: inflammation neurogénique



Neuropeptides

- Peptides relargués par les neurones
- Signalent par les GPCR
- >100 peptides décrits
- CGRP, VIP, neuropeptide Y, ghrelin, neurokinine A et B, urotensin II, oxytocin, vasopressin, neurotensin, orexins, substance P, apelin...

Effets de l'inflammation neurogénique



Principaux neuropeptides

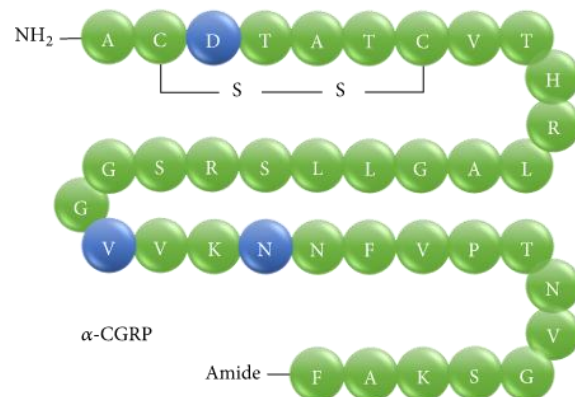
- Substance P

Substance P



- Douleur
- Perméabilité capillaire
- Dégranulation mastocytaire
- Chimioattractant

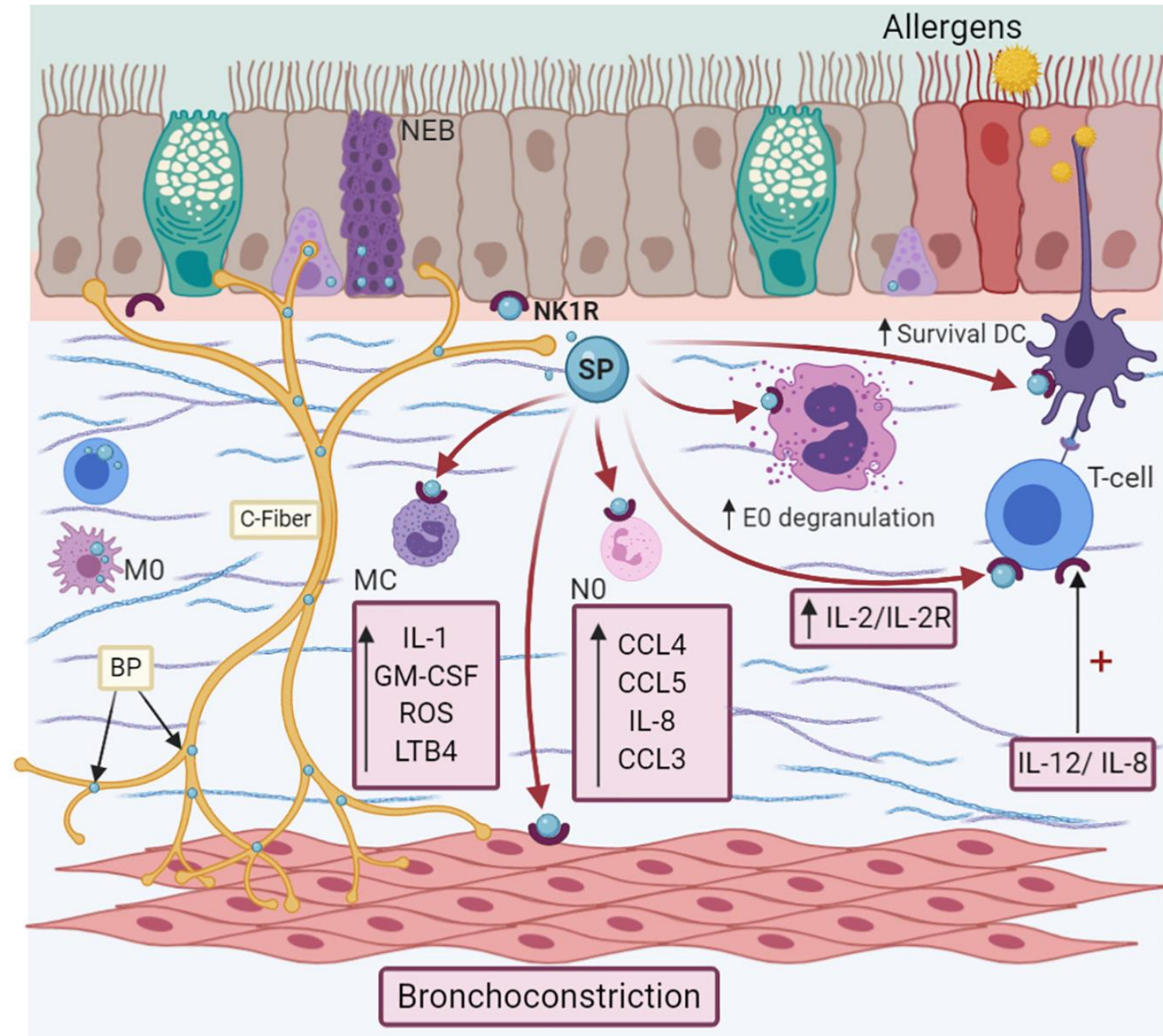
- Calcitonin gene related peptide (CGRP)



- Vasodilatation
- Activation des kératinocytes
- Migration des monocytes

Neuropeptides et allergie

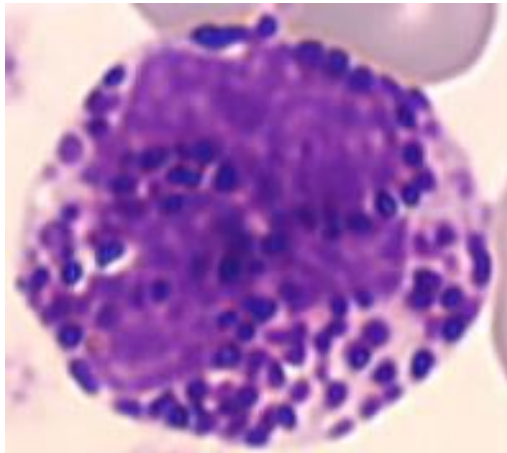
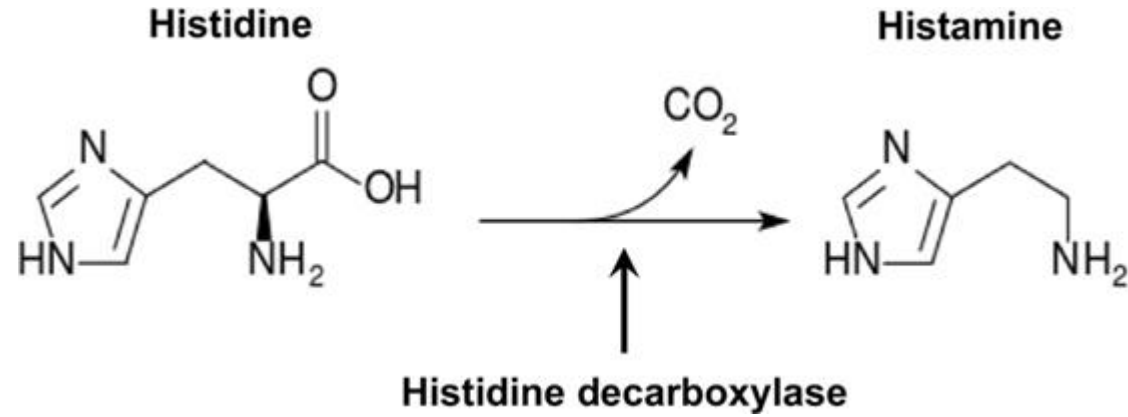
- Activation par les allergènes
- Bronchoconstriction
SP, CGRP, Neurokinine A
- Activation/recrutement
éosinophiles
- Dégranulation des mastocytes
(hémokinine-1)
- Orientation Th2 de la réponse
(CGRP)



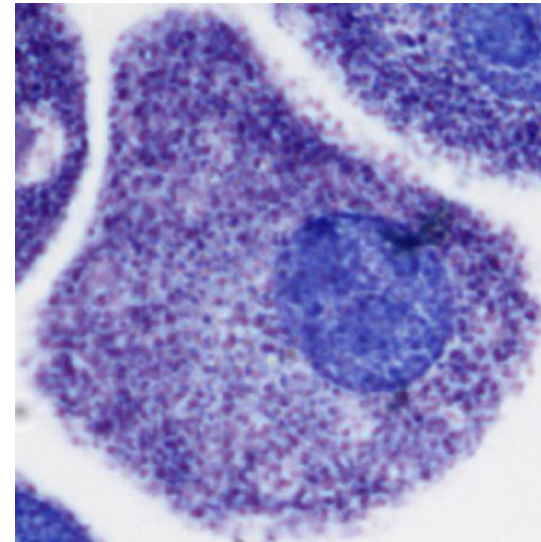
III) Amines actives

- Histamine → Mastocytes, basophiles
- Sérotonine → Plaquettes

Histamine



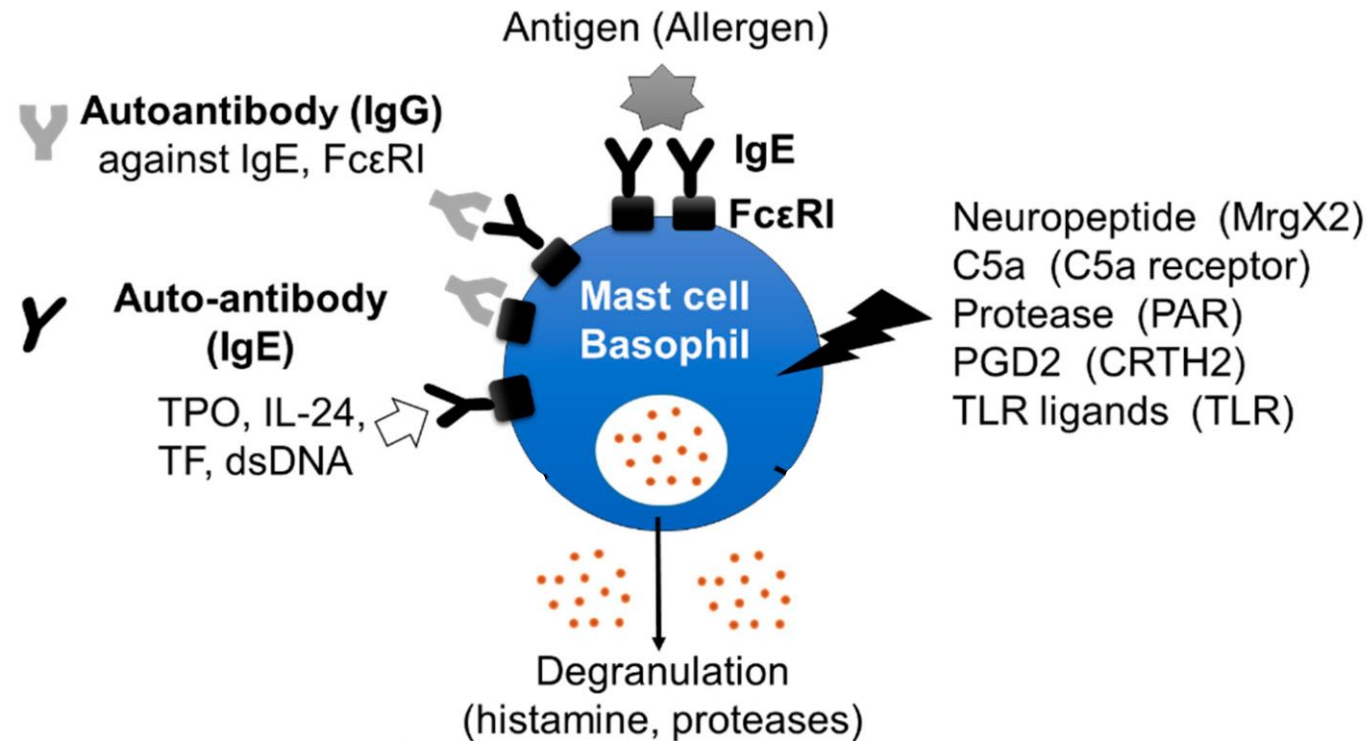
Basophiles



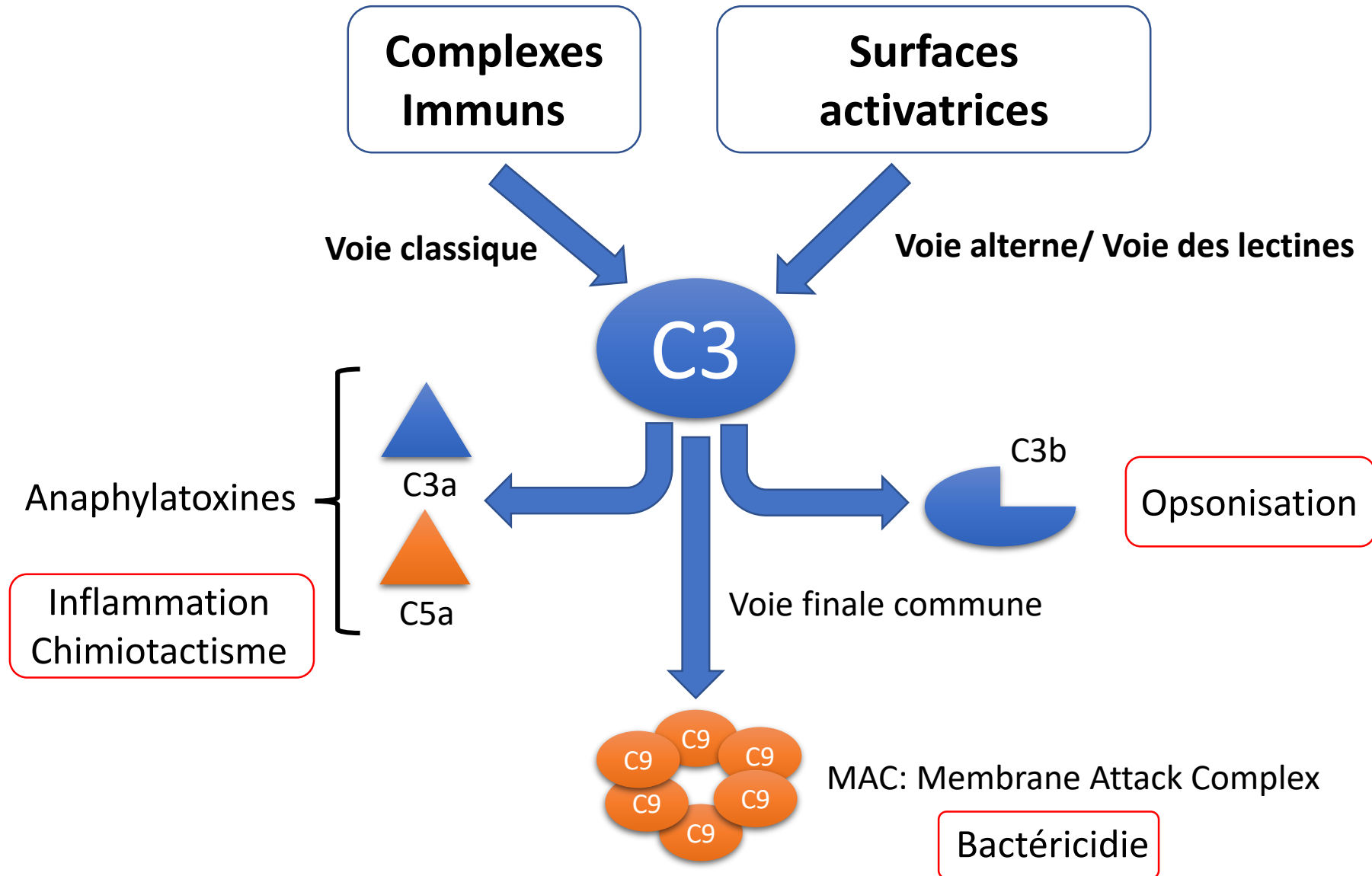
Mastocytes

Rôles pro-inflammatoires de l'histamine

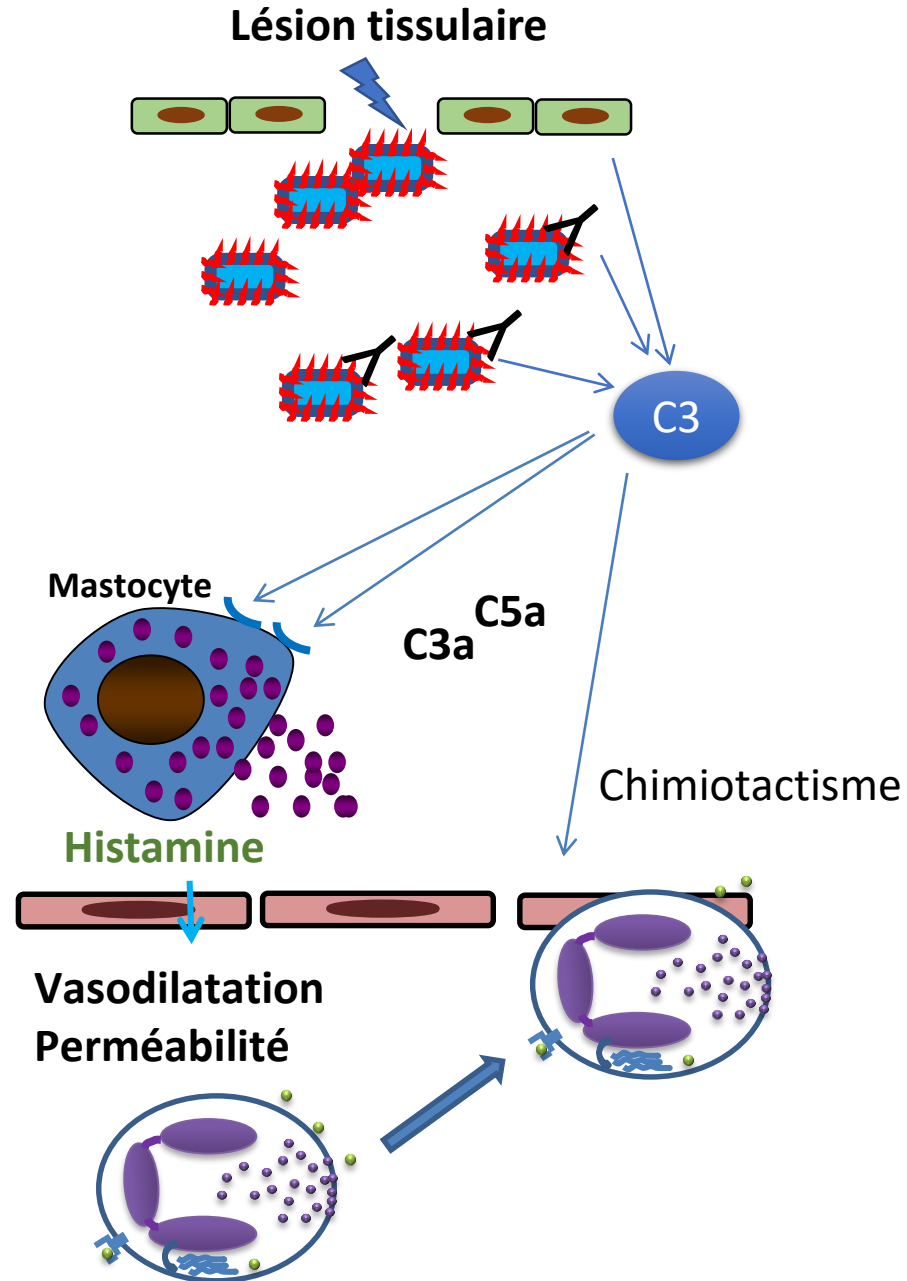
- Vasodilatation++
- Augmentation de la perméabilité capillaire
- Contraction des fibres musculaires lisses
- Prurit



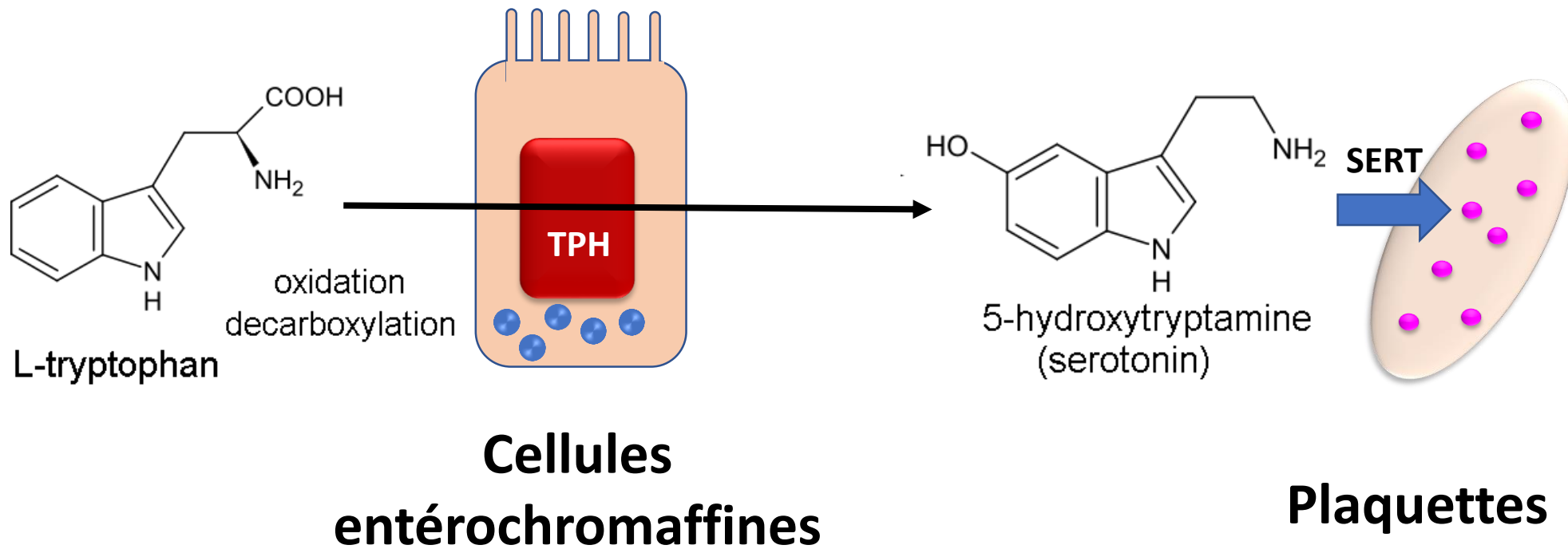
Autre voie de réponse rapide: Anaphylatoxines



Anaphylatoxines



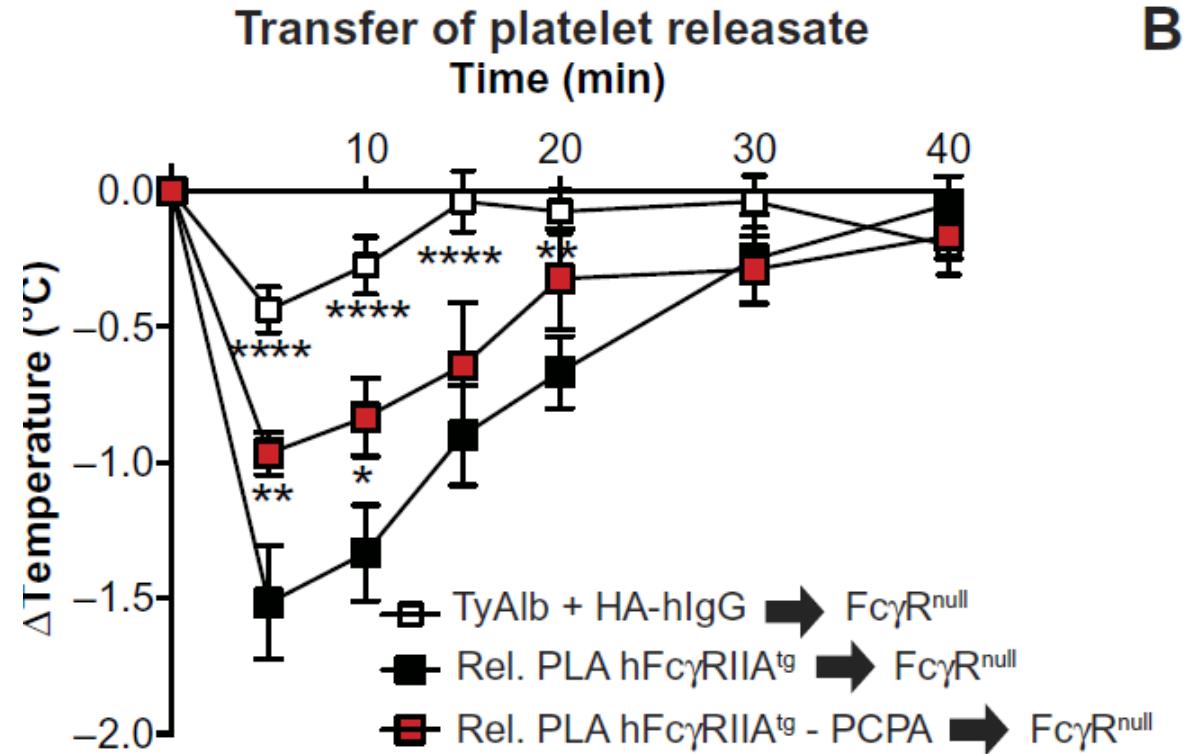
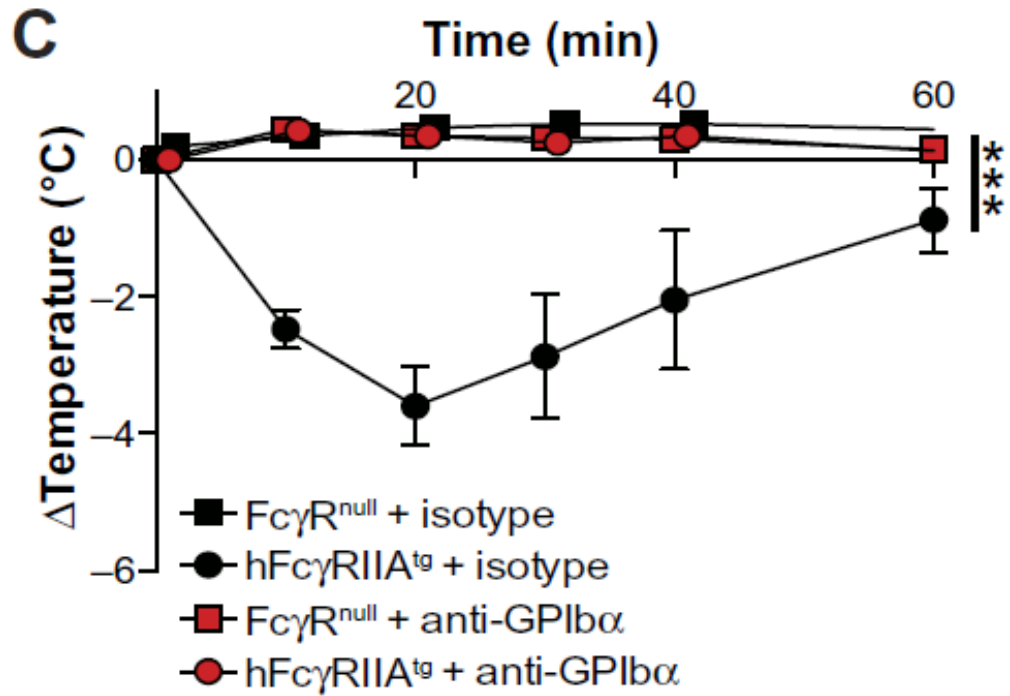
Sérotonine



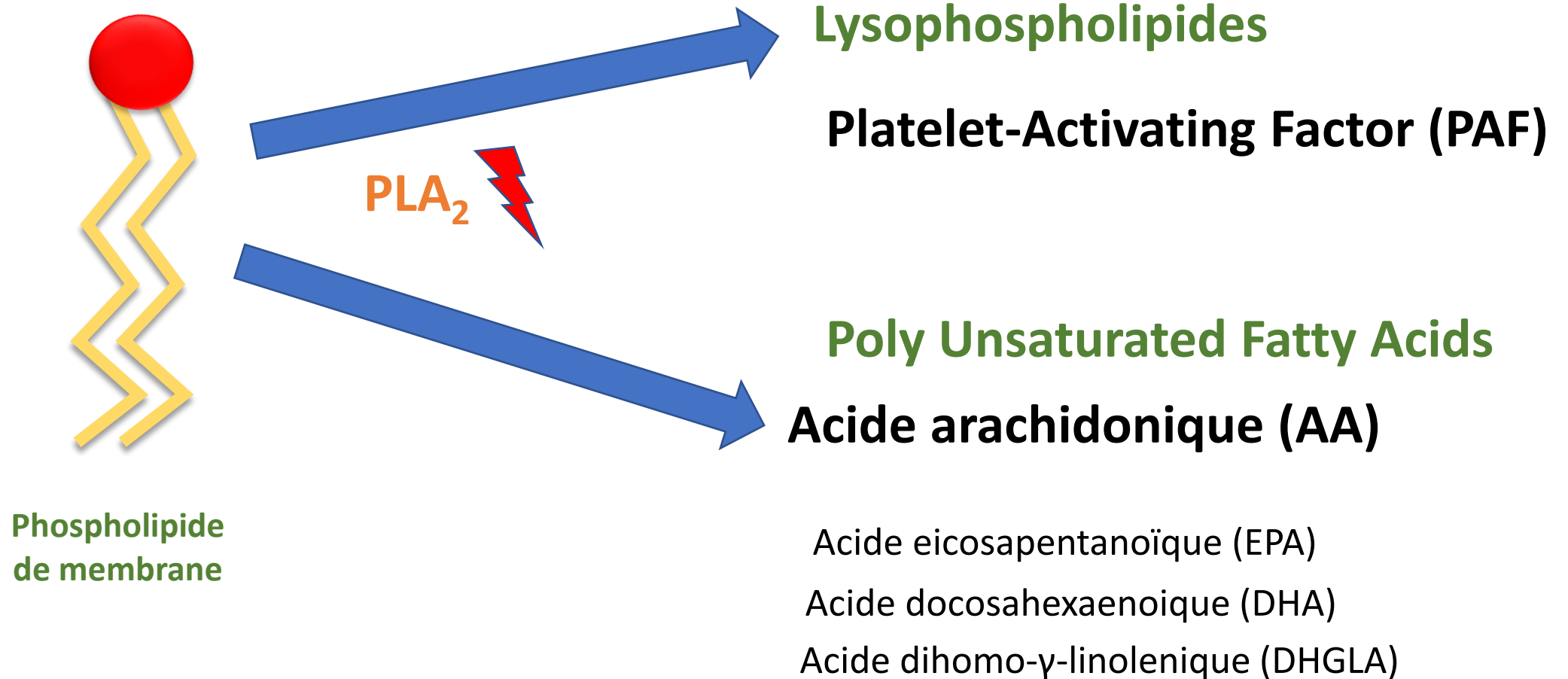
Rôles pro-inflammatoires de la sérotonine

- Divers (17 récepteurs) et complexes
- Suite à l'activation plaquettaire (brèche vasculaire, pathogène, CI...)
- **Vasculaires:**
 - Globalement plutôt vasodilatateur mais dépend du territoire
- **Chimiotactisme**
 - Neutrophile, éosinophiles, mastocytes...
- Favorise l'inflammation dans l'intestin
- Effets sur les cellules immunitaires dépendants du contexte

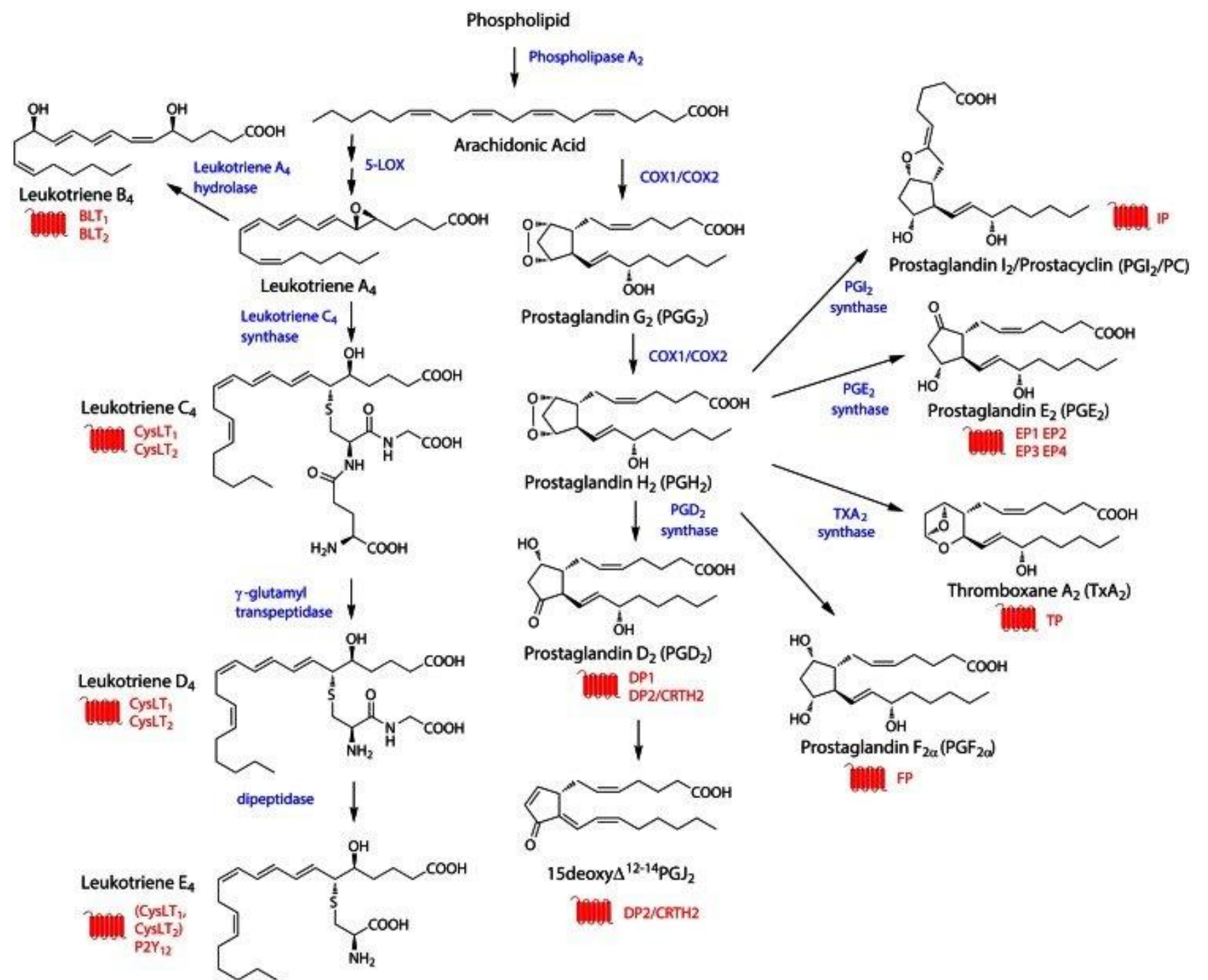
Rôle dans l'anaphylaxie?



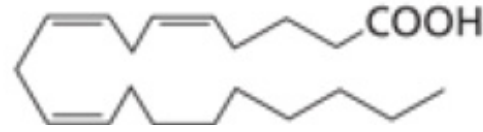
IV) Médiateurs lipidiques



Eicosanoïdes

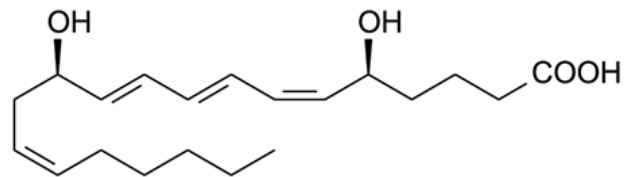


Synthèse des eicosanoïdes



Acide arachidonique

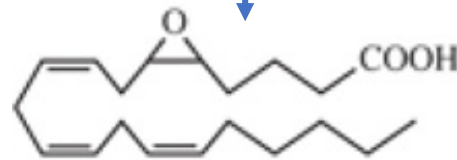
LOX



Leucotriènes

Lipoxines

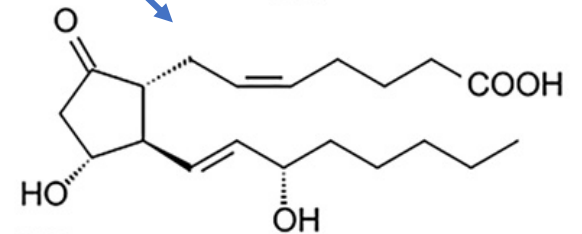
CYP450



diHydroxy (DiHETs)

Epoxy- (EETs)

COX



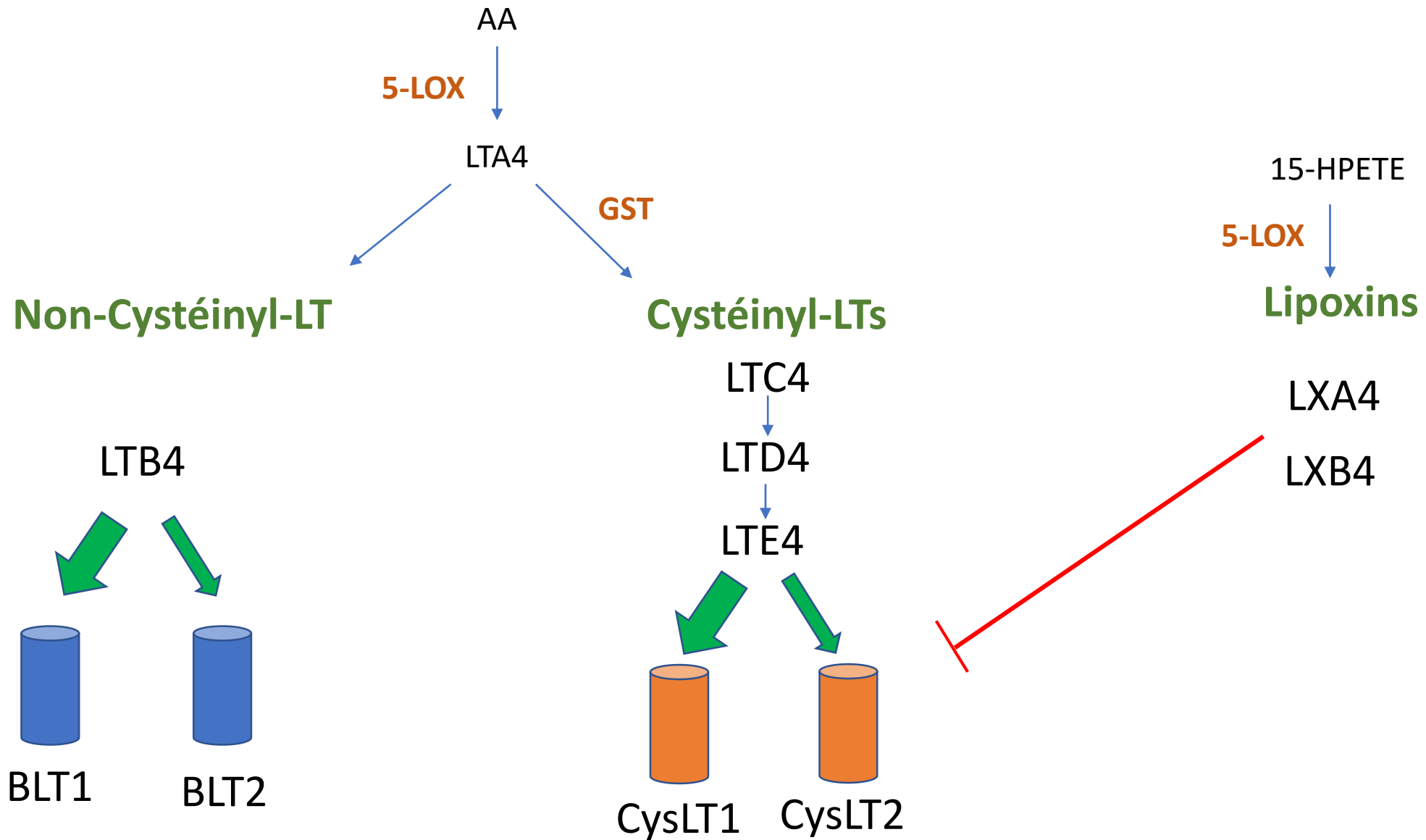
Prostaglandines

Thromboxanes

Les éicosanoïdes pro-inflammatoires

- LTB₄
- LTC₄-D₄-E₄
- PGD₂
- PGE₂

Les dérivés de la voie LOX



LTB4

- Un des **chimioattractants** les plus puissants pour :
 - neutrophiles++
 - monocytes/macrophages
 - LT
 - DC

Capable également d'activer les cellules myéloïdes

Produit par les neutrophiles, éosinophiles, mastocytes et macrophages

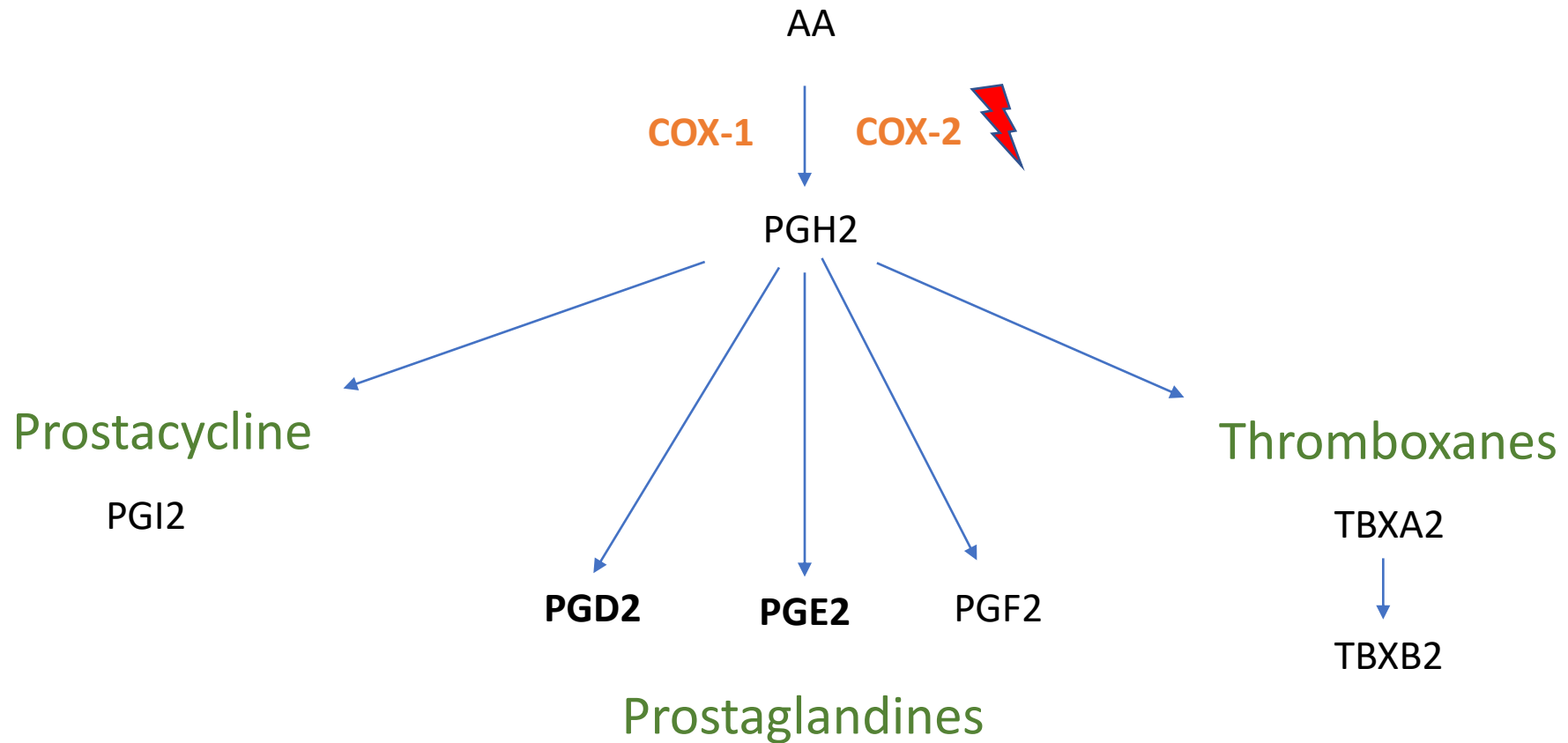
CysLT

- Produits par éosinophiles, mastocytes, macrophages
- Principalement **bronchoconstricteurs**
 - **CysLTR1**: cellules musculaire lisses bronchiques
 - CysLTR2: endothélium vasculaire
- Capables aussi d'attirer les éosinophiles

Pertinence en allergie:

- Médiateurs majeurs de l'asthme :
 - Augmentent la réaction inflammatoire (LTB4++)
 - Bronchoconstriction
 - Prolifération des cellules musculaires bronchiques et dépôt de collagène
- Hypersensibilité non-allergique aux AINS
 - Surproduction de CysLT par blocage des voies COX
- Rhinite allergique
 - Œdème
 - Infiltration de cellules inflammatoires
- Dermatite atopique
 - LTB4 recrute PN et LTh2
 - CysLT favorisent dépôt de collagène et fibrose

Les dérivés de la voie COX



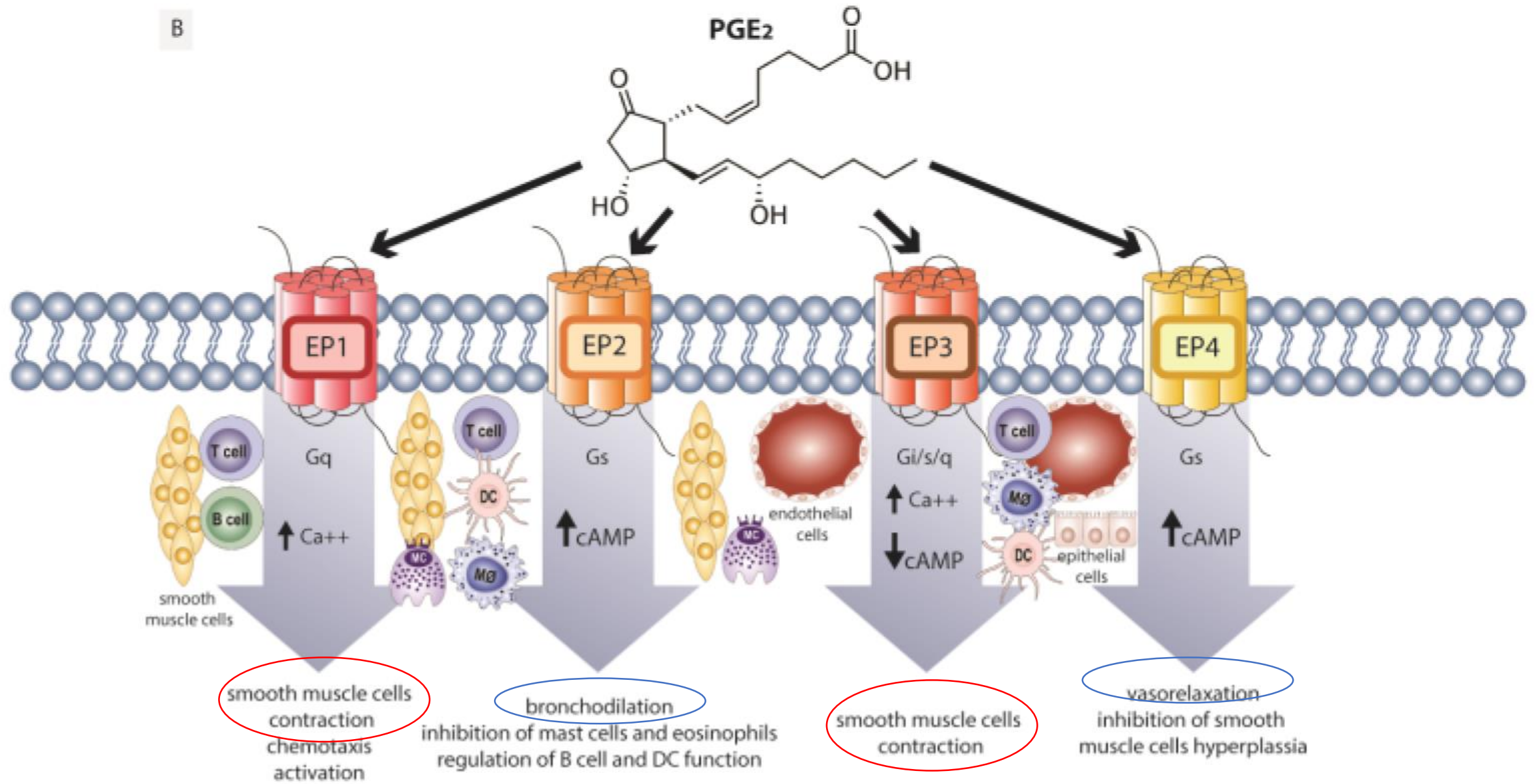
PGD2

- Principalement secrété par **les mastocytes**
- Actif sur les éosinophiles et basophiles, cellules endothéliales, macrophages, TH2, et ILC2. (DP1 et DP2/CRTH2)
- Chimiotactique, induit la dégranulation et la production de cytokines
- Rôle homéostatique dans de nombreux tissus

PGE2

- Principalement secrété par les monocytes/macrophages
- 4 récepteurs (EP1-4) présents sur de nombreux types cellulaires
- Effets opposés sur le tonus vasculaire et la contraction des cellules musculaires lisses
- Principalement anti-inflammatoire dans les réactions allergiques

B

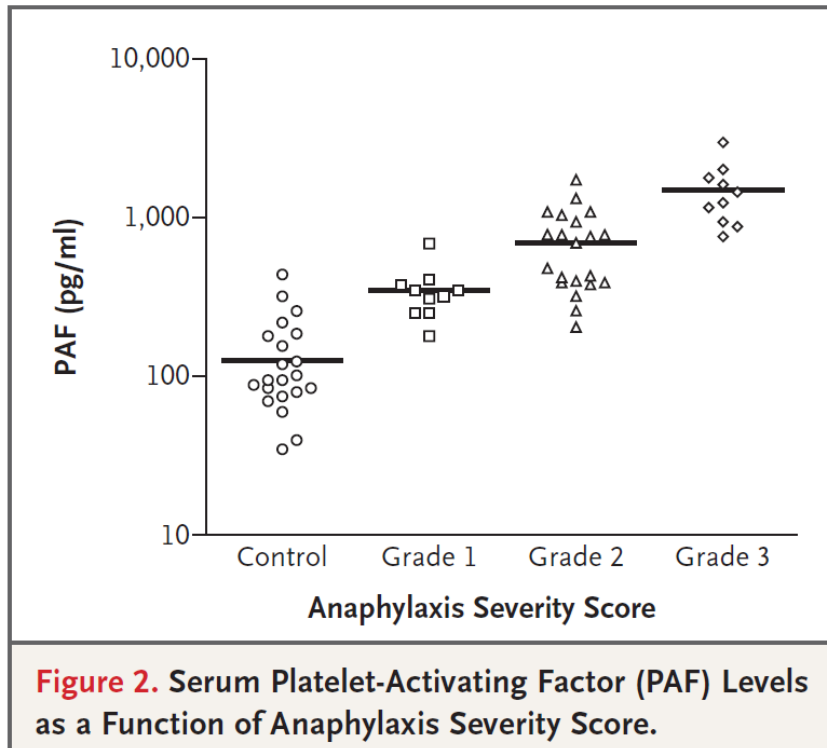


PAF

- Produit par les **neutrophiles**, les mastocytes, les basophiles
- Effet sur les plaquettes++: aggrégant
- Vasodilatateur puissant

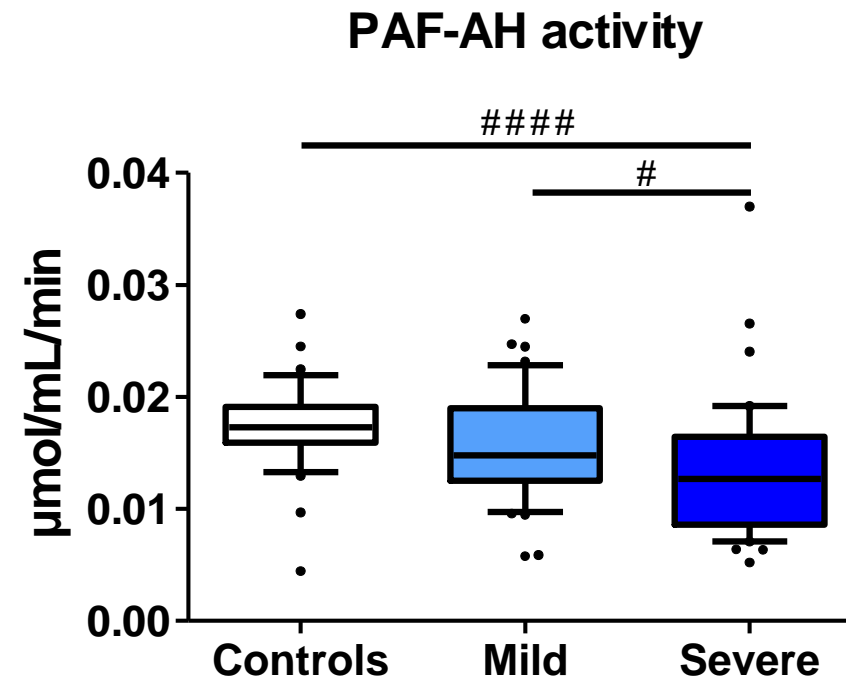
PAF et anaphylaxie

Anaphylaxie alimentaire



Vadas, NEJM 2008

Anaphylaxie peropératoire



Jönsson & de Chaisemartin, Science Transl Med 2019

Au-delà des LT et PG

D'autres enzymes et substrats produisent :

-acides lysophosphatidiques

-les endocannabinoïdes

-les isoprostanes

-les sphingosines phosphate

...

En résumé

- Les cytokines sont loin d'être les seules substances pro-inflammatoires
- Les neuropeptides, amines et lipides sont essentiels dans les phases très précoces de l'inflammation
- Ils sont la cible de nombreuses thérapies actuelles et en développement
- Les approches combinées sont sans doute les plus prometteuses

