

## Protéines de la réaction inflammatoire

R Engler

► **To cite this version:**

R Engler. Protéines de la réaction inflammatoire. Veterinary Research, BioMed Central, 1993, 24 (4), pp.337-343. <hal-00902134>

**HAL Id: hal-00902134**

**<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902134>**

Submitted on 1 Jan 1993

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Deuxième journée :****Animateur : JM Cavaillon (Institut Pasteur, Paris)**

– Cytokines et inflammation (*JM Cavaillon, Institut Pasteur, Paris*)

– L'inflammation chronique granulomateuse (*M Pepin, INRA-Tours*)

– Recruitment and migration of immunocompetent cells during the inflammatory process (*N Hogg, London*)

– Relations *in vivo* entre les concentrations et les effets : application aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (*PL Toutain, ENV-Toulouse*)

– La thérapeutique anti-inflammatoire : présent et futur (*I Delannoy, Schering-Plough Santé Animale, Levallois-Perret*)

Un article sur le sujet sera publié dans un prochain numéro de *Veterinary Research*.

– Conclusions : tendances de la recherche dans les domaines de l'inflammation (*JP Giroud, Cochin, Paris*)

**Présentation générale de l'inflammation.** AL Parodi (*Laboratoire d'anatomie pathologique, École nationale vétérinaire d'Alfort, 7, avenue du Général-de-Gaulle, 94704 Alfort cedex, France*)

L'introduction d'un agent agresseur – quelle que soit sa nature, qu'il soit endogène ou exogène – dans un organisme induit une perturbation dans l'équilibre qui, jusque-là, régnait entre ses constituants tissulaires. Cette perturbation s'exprime par des modifications à la fois vasculaires, cellulaires, intercellulaires et humorales. L'ensemble de ces perturbations, dites réactionnelles, constitue l'inflammation.

La diversité de l'expression clinique et lésionnelle de ces perturbations, fonction à la fois des caractères de l'agent pathogène, de la nature des tissus lésés, des spécificités de l'organisme, est à l'origine d'une grande variabilité apparente de l'inflammation.

En fait, au-delà de son extrême variabilité anatomo-clinique, la réaction inflammatoire apparaît comme une perturbation tissulaire, généralement passagère, obéissant à une séquence immuable de phénomènes humoraux, cellulaires et intercellulaires. Ce qui varie en fonction de la cause, ou encore de la localisation, ou encore de l'état du patient, c'est la prépondérance de telle ou telle des phases de cette séquence. La connaissance des perturbations intimes et des médiateurs biochimiques qui le commandent rend parfaitement compte de cette sorte de programmation immuable des événements.

Le déroulement de ce qu'il convient de dénommer la dynamique de la réaction inflammatoire, la cascade de médiateurs biochimiques qui en commandent le déroulement, leurs interrelations et leurs extinctions seront présentés.

Ces connaissances ont considérablement fait progresser la compréhension du phénomène inflammatoire. Elles ont permis de mieux le maîtriser en recherchant l'intervention plus spécifique de telle ou telle action thérapeutique ou préventive. Elles ont repoussé aussi la notion de finalité de la réaction inflammatoire qui avait imprégné la médecine de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Cependant, tout en se départissant de cette vision finaliste, on ne peut éviter d'être frappé par l'étonnante mobilisation des ressources tissulaires dont l'aboutissement restera, dans les cas heureux, l'élimination de l'agresseur et le retour, après ces perturbations, vers un nouvel équilibre. Cette situation de crise, généralement passagère, est finalement du domaine du biologique. Susceptible de débordements, elle est de ce fait parfois plus dommageable que l'agression initiale ne l'aurait été.

**Protéines de la réaction inflammatoire.**

R Engler (*UFR Biomédicale des Saints-Pères, université René-Descartes, 45, rue des Saints-Pères, Laboratoire des protéines de la réaction inflammatoire, 75270 Paris cedex 06, France*)

La réaction inflammatoire est une réaction de défense et d'adaptation de l'organisme à une agression tissulaire non spécifique. Cette réaction peut avoir plusieurs origines : bactérienne, virale, parasitaire, tumorale, traumatique (blessure, intervention chirurgicale), physique (brûlures, irradiations), nécrose tissulaire (infarctus),

immunologique (maladie auto-immune, rejet de greffe).

L'ensemble des perturbations biochimiques dû à une réaction inflammatoire est sur le plan systémique intimement lié à d'autres grandes fonctions, telles les voies d'activation du complément, la coagulation, la fibrinolyse, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-cortico-surrénalien.

La réponse inflammatoire peut être bénéfique. Mais souvent, le débordement de certains médiateurs entraîne un grand nombre de conséquences délétères, voire néfastes pour l'organisme.

### Réponses de l'organisme à une inflammation non spécifique (fig 1)

La réaction locale, siège de l'inflammation cliniquement caractérisée par la rougeur, la chaleur,

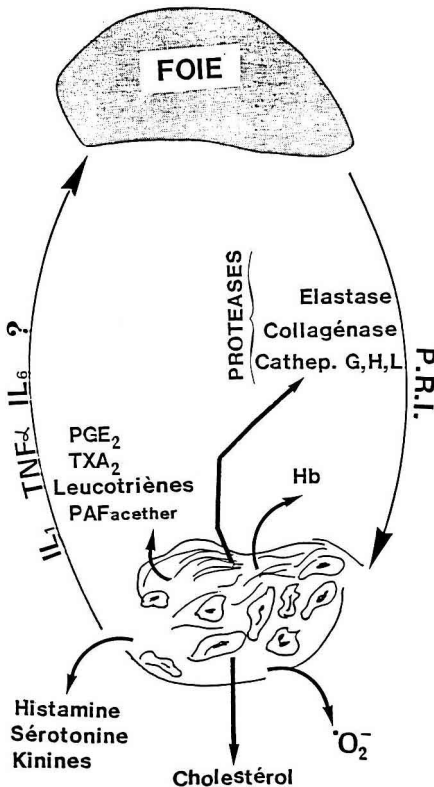


Fig 1. Schéma général d'une réaction inflammatoire.

la douleur, l'œdème secondaire à la vasodilatation veineuse, est la conséquence de processus cellulaires et biochimiques très complexes. En plus de nombreuses substances libérées localement, histamine, sérotonine, kinines, prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes, enzymes protéolytiques type élastase, cholestérol, triglycérides, ions superoxydes  $-O_2^-$ , à partir des macrophages activés par l'agent inflammatoire, sont sécrétés des médiateurs de nature protéique appelés cytokines. Les trois principales cytokines de la réaction inflammatoire (CRI) sont le *Tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), l'interleukine 1 (IL1) et l'interleukine 6 (IL6).

Ces cytokines, libérées dans la circulation, vont être responsables de la réponse systémique de la réaction inflammatoire, fièvre, hyperleucocytose, sécrétion d'ACTH et de cortisol, et augmentation de la concentration plasmatique d'un certain nombre de protéines d'origine hépatique appelées protéines de la réaction inflammatoire positives (PRI+). D'autres protéines, également d'origine hépatique, voient leur concentration plasmatique diminuer, ces protéines s'appellent protéines de la réaction inflammatoire négatives (PRI-).

Les PRI+ sont très différents d'un mammifère à un autre (tableau I).

Par exemple, les PRI+ majeures chez l'homme sont la C réactive protéine (CRP) et la sérum amyloïde A protéine (SAA), alors que chez le rat ce sont l' $\alpha 2$  macroglobuline ( $\alpha 2M$ ) et le T kininogène (T Kin), ce dernier n'existant pas ou n'étant pas exprimé chez l'homme, ni chez la souris, ni chez le lapin.

La biosynthèse des PRI est sous le contrôle des CRI et tout particulièrement de l'IL6 (Castell *et al*, 1989).

Le tableau II représente chez l'homme les concentrations plasmatiques usuelles, et après une réaction inflammatoire, des principales PRI+, ainsi que quelques propriétés.

La figure 2 représente la cinétique d'évolution de la concentration plasmatique des PRI+ chez l'homme au cours d'une réaction inflammatoire.

CRP et SAA ont une cinétique d'évolution rapide, alors que les autres  $\alpha 1GPA$  ( $\alpha 1$  glycoprotéine acide) encore appelée Om (orosomucoïde), Hp (haptoglobine),  $\alpha 1PI$  ( $\alpha 1$ protéinase inhibiteur) encore appelée  $\alpha 1AT$  ( $\alpha 1$  antitrypsine), Cp (céruleplasmine) et Fib (fibrinogène)

**Tableau I.** Concentration plasmatique de protéines chez différents mammifères après une réaction inflammatoire.

Protéines plasmatiques	Humain	Rat	Souris	Lapin
$\alpha_1$ GPA (Om)	++	+++	+	++
$\alpha_1$ PI ( $\alpha_1$ AT)	++	++	+	+
$\alpha_1$ AChy	++	***	+	?
$\alpha_1$ AP ( $\alpha_1$ CPI, T-kin)	***	+++	***	***
Hp	++	++	++	+++
Cp	+	+	+	+
$\alpha_2$ M	0	+++	0	0
Tf	-	-	-	+
Hpx	0	++	+	0
Fib	++	++	++	++
CRP	+++	+	0	+++
SAP	0	0	+++	0
SAA	+++	***	+++	?
Alb	-	-	-	-
PréAlb	-	-	?	-

+++ , ++ , + : augmentation; 0 : pas de changement; - : diminution; \*\*\* : n'existe pas;  $\alpha_1$ GPA:  $\alpha_1$  glyco-protéine acide (ou Om : orosomucoïde);  $\alpha_1$ PI :  $\alpha_1$ protéinase inhibiteur (ou  $\alpha_1$ AT :  $\alpha_1$  antitrypsine);  $\alpha_1$ AChy:  $\alpha_1$ antichymotrypsine;  $\alpha_1$ AP:  $\alpha_1$  Acute phase (ou  $\alpha_1$ CPI:  $\alpha_1$ cystéine protéinase inhibiteur ou T-kin: T-kininogène); Hp : haptoglobine; Cp : céruloplasmine;  $\alpha_2$ M :  $\alpha_2$ macroglobuline; Tf: transférine; Hpx: hémopexine; Fib: fibrinogène; CRP : C-réactive protéine; SAP : sérum amyloïde P composant; SAA : sérum amyloïde A protéine; Alb : albumine; PréAlb: préalbumine.

**Tableau II.** Protéines de la réaction inflammatoire.

Protéine	Concentration plasmatique (g/l)				
	Normal (adulte)	Réaction inflammatoire	Masse moléculaire	% glucides	Demi-vie
$\alpha_1$ GPA (Om)	0,4-0,8	1,2-2,5	44 000	40	3 j
$\alpha_1$ PI ( $\alpha_1$ AT)	2-2,5	4-6	54 000	12	3 j
$\alpha_1$ AChy	0,3-0,6	1-2	68 000	27	2 j
Hp	0,6-1,8	3-8	85 000 (Hp1-1)	19	3 j
Cp	0,2-0,5	0,8-1,2	132 000	7	4 j
Fib	2,5-4,5	6-10	340 000	4	5 j
CRP	< 0,006	0,030-0,400	125 000 (5 sous-unités)	0	6 à 10 h
SAA	< 0,010	0,05-1,00	12 000	0	6 à 10 h

$\alpha_1$ GPA:  $\alpha_1$ glyco-protéine acide (ou Om : orosomucoïde);  $\alpha_1$ PI :  $\alpha_1$  protéinase inhibiteur (ou  $\alpha_1$ AT :  $\alpha_1$  antitrypsine);  $\alpha_1$ AChy :  $\alpha_1$ antichymotrypsine; Hp : haptoglobine; Cp : céruloplasmine; Fib : fibrinogène; CRP : C-réactive protéine; SAA : sérum amyloïde A protéine.

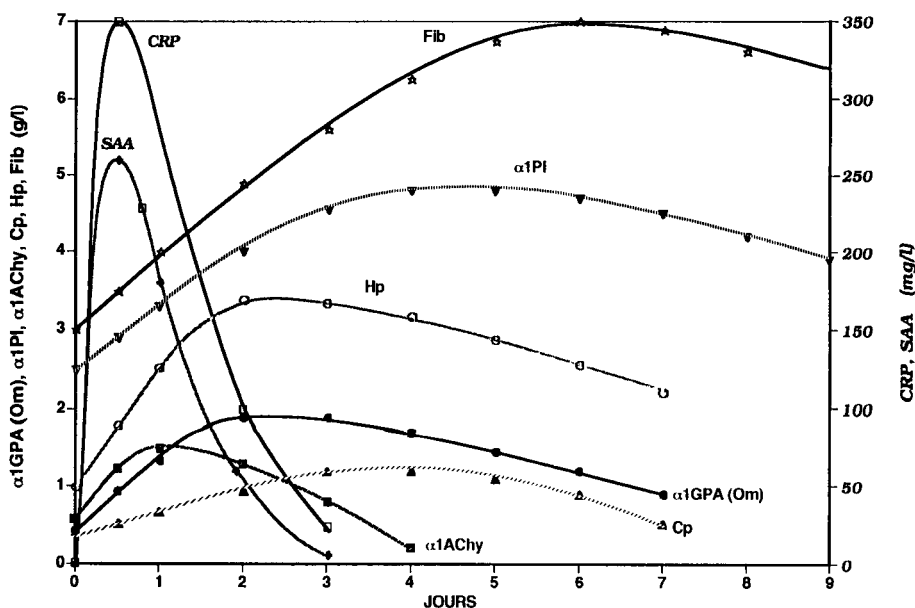


Fig 2. Cinétique d'évolution de la concentration plasmatique des protéines de la réaction inflammatoire.

ont une cinétique d'évolution lente. L' $\alpha$ 1AChy ( $\alpha$ 1antichymotrypsine) a une cinétique intermédiaire.

En se basant sur l'amplitude de variation de la concentration plasmatique au cours d'une réaction inflammatoire, Kushner (1982) a réparti les PRI+ en 3 catégories :

- augmentation de la croissance d'environ 50% : Cp, C<sub>3</sub> (fraction C<sub>3</sub> du complément);
- augmentation de la concentration de 2 à 4 fois :  $\alpha$ 1GPA,  $\alpha$ 1 PI, Fib, Hp;
- augmentation de la concentration de plusieurs centaines de fois : CRP, SAA.

Les PRI vont intervenir à la phase d'état de la réaction inflammatoire en exerçant de véritables fonctions de régulation métabolique (Engler, 1988). Ces fonctions résultent d'une interaction de ces protéines avec différents ligands. Les complexes PRI-ligands sont éliminés soit par le système réticuloendothélial, soit par l'hépatocyte.

Il s'ensuivra une inactivation de protéases; élastase par l' $\alpha$ 1PI, cathepsine G par l' $\alpha$ 1AChy;

la neutralisation de molécules toxiques, telle l'Hb par l'Hp; l'évacuation par la CRP de débris membranaires, leucocytaires ou cellulaires et de débris nucléaires, telle la chromatine.

L'interaction des PRI avec différents ligands issus du foyer inflammatoire est un exemple d'autorégulation physiopathologique montrant le rôle anti-inflammatoire des PRI.

### Exploration biochimique d'une réaction inflammatoire

#### CRP

Chez l'homme, cette exploration est basée sur le dosage immunochimique de différents marqueurs protéiques plasmatiques. La CRP reste jusqu'à ce jour le meilleur marqueur protéique de l'inflammation.

En effet, la CRP présente les caractéristiques essentielles suivantes :

- sans réaction inflammatoire, sa concentration plasmatique est à la limite du seuil de détection des techniques immunochimiques classiquement utilisées dans les laboratoires;

– au cours d'une réaction inflammatoire, l'élévation de sa concentration plasmatique est rapide, pouvant atteindre 0,05 g/l (4 h) et 0,6 g/l (24 h) après une affection bactérienne à Gram négatif;

– sa demi-vie biologique est brève, de 6 à 10 h. La CRP pourra ainsi être utilisée comme un «outil biologique» pour suivre l'efficacité d'une thérapeutique antibiotique ou anti-inflammatoire;

– son dosage immunochimique par immunonéphélométrie, voire immunoturbidimétrie, est rapide (30 min).

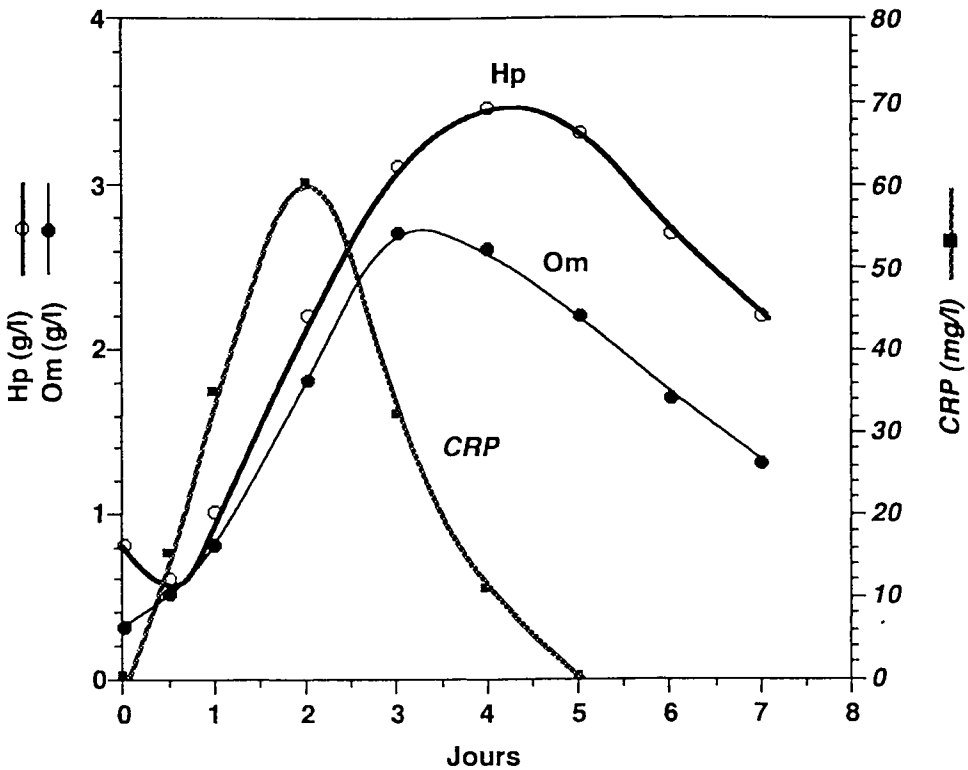
Mais la CRP associée au dosage de deux autres PRI+ de cinétique d'évolution de leur concentration plasmatique lente peut apporter encore davantage en médecine dans le cadre de son intégration dans un profil protéique inflammatoire ciblé : CRP - Hp - Om (Engler *et al*, 1982).

Le dosage simultané de la CRP, de l'Hp et de l'Om permet :

– de dater la réponse inflammatoire (fig 3) :

- CRP élevée, Hp normale, Om normale : c'est le début d'une réaction inflammatoire;
- CRP élevée, Hp élevée, Om élevée : c'est la phase d'état d'une réaction inflammatoire ou le passage à la phase chronique de l'inflammation;
- CRP basse, Hp élevée, Om élevée : c'est la phase de rémission d'une réaction inflammatoire;

– d'utiliser la CRP comme marqueur précoce pour détecter une réaction inflammatoire aiguë et l'Hp comme marqueur pour suivre l'évolution d'une réaction inflammatoire modérée, voire très modérée, évoluant à bas bruit et précédant les signes cliniques;



**Fig 3.** Cinétique d'évolution de la concentration plasmatique de la C-réactive protéine (CRP), de l'haptoglobine (Hp) et de l'orosomucoïde (Om) après une réaction inflammatoire sans complication (opération chirurgicale).

– de détecter par la dissociation des concentrations, basse d'Hp et élevée d'Om, l'association fréquente d'une hémolyse intravasculaire accompagnant l'inflammation.

### IL6

L'IL6, actuellement dosée par des méthodes immunoradiométriques et immuno-enzymologiques, représente la cytokine majeure de la réaction inflammatoire pour les raisons suivantes :

- c'est un marqueur préhépatique directement témoin de l'activation des macrophages;
- sa concentration plasmatique usuelle est < 10 pg/ml et peut s'élever jusqu'à 1 000 pg/ml dans certaines circonstances où prédomine une réaction inflammatoire aiguë;
- la cinétique d'évolution de sa concentration plasmatique est plus rapide que celle de la

CRP. Les valeurs maximales de l'IL6 sont atteintes en 3 à 4 h après une affection bactérienne et en 20-24 h après une intervention chirurgicale (fig 4);

– la demi-vie biologique de l'IL6 est très brève, de l'ordre d'une dizaine de minutes. Le retour très rapide à des valeurs normales de la concentration plasmatique de cette cytokine doit pouvoir être utilisé pour tester une antibiothérapie si l'inflammation est d'origine bactérienne;

– contrairement à l'IL1 et au  $TNF\alpha$ , il n'est pas connu d'antagoniste de récepteur de l'IL6;

– enfin, l'IL6 est le précurseur direct de la CRP. L'association de ces deux paramètres doit permettre de définir un nouveau profil ciblé inflammatoire, le profil protéique ciblé inflammatoire précoce (fig 5). Toutefois, l'exécution de ce profil protéique en pratique est tributaire d'un dosage

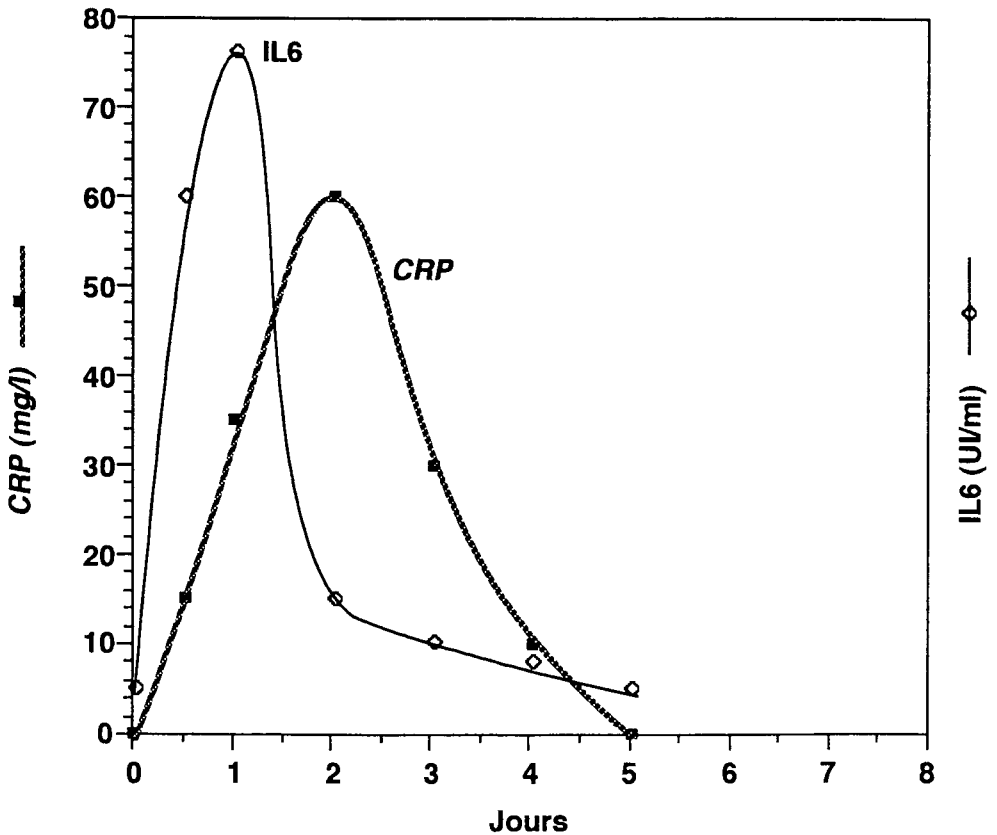
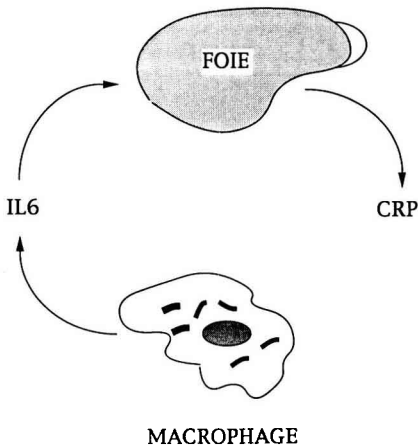


Fig 4. Cinétique des concentrations plasmatiques de la C-réactive protéine (CRP) et de l'interleukine-6 (IL6) après une réaction inflammatoire sans complication (opération chirurgicale).



**Fig 5.** Profil protéique ciblé inflammatoire précoce. Dosage simultané de la C-réactive protéine (CRP) et de l'interleukine-6 (IL6).

rapide de l'IL6, du même ordre de grandeur que celui de la CRP.

La détection de plus en plus précoce d'une réaction inflammatoire est devenue une priorité dans de nombreux cas cliniques et tout particulièrement en infectiologie, en parasitologie et au cours des rejets de greffes.

## Références

- Castell JV, Gomez-Lechon, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, Fabra R, Heinrich PC (1989) Interleukin 6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 242, 237-239
- Engler R (1988) Protéines de la réaction inflammatoire. Fonctions régulatrices. *Ann Biol Clin* 46, 336-342
- Engler R, Bienvenu J, Chopin N (1982) Recommandation de la Commission des protéines de la SFBC sur le choix et l'intérêt respectifs du dosage des protéines de la réaction inflammatoire. *Informations Scientifiques du Biologiste* 2, 171-174
- Kushner I (1982) The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 82, 39-48

**Activation monocytaire et ses conséquences sur la coagulation et la fibrinolyse.** J Soria <sup>1</sup>, SS Mirshahi <sup>1,2</sup>, C Soria <sup>2,3</sup> (<sup>1</sup> Laboratoire Sainte-Marie, Hôtel-Dieu, 75004 Paris; <sup>2</sup> INSERM U353, hôpital Saint-Louis, Paris; <sup>3</sup> Faculté mixte de médecine et de pharmacie, Rouen, France)

Les monocytes jouent un rôle important dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils contribuent à la défense contre les agents infectieux et contre les substances étrangères, mais ils interviennent également dans la genèse des processus inflammatoires en réponse à différents stimuli. Le syndrome inflammatoire entraîne différents processus cellulaires, telles la production de cytokines, médiateurs de l'inflammation, l'initiation de réactions protéolytiques en cascade, la phagocytose et la cytololyse.

La réponse cellulaire à un antigène entraîne une série de réponses :

- sélection, différenciation et prolifération de lymphocytes B entraînant la production d'anticorps;
- différenciation de lymphocytes T cytotoxiques pour les cellules infectées par des virus ou pour les cellules allogéniques;
- activation des cellules NK (*natural killer*);
- activation des monocytes conduisant à la génération de lésions inflammatoires.

Parmi les réponses monocytaires, l'induction d'une activité procoagulante a été observée. Elle est responsable de dépôts de fibrine souvent présents dans les réponses d'hypersensibilité retardée à un antigène. Cette activité procoagulante est liée à la synthèse *de novo* de facteur tissulaire (TF) (Edwards et Rickles, 1980).

### Activation des cellules vasculaires et activité procoagulante

#### Activation dépendante des T lymphocytes

La réponse cellulaire immunitaire nécessite la présentation aux lymphocytes T *helper* CD4+ de l'antigène localisé à la surface du monocyte et associé avec des molécules du système d'histocompatibilité de classe II. Cette présentation de l'antigène à cette classe de lymphocytes conduit à l'expression de différentes cytokines, qui à leur tour induisent une activation monocytaire,