

Mise au point

Médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique

Pro-resolving lipid mediators in allergic inflammation

C. Barnig*

Service de pneumologie, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 7 septembre 2015 ; accepté le 24 septembre 2015

Disponible sur Internet le 27 octobre 2015

Résumé

La résolution de l'inflammation est reconnue comme étant un processus actif impliquant plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires qui permettent le retour à l'état d'homéostasie. Une famille de médiateurs lipidiques possédant de puissantes fonctions dans les mécanismes endogènes de contre-régulation de l'inflammation et d'activation de la résolution du processus inflammatoire a été récemment identifiée. Ces médiateurs, appelés lipoxines, protectines, résolvines et marésines, sont formés localement au niveau du site de l'inflammation peu de temps après l'initiation de la réponse inflammatoire. Certains de ces médiateurs ont également démontré des rôles clés dans la réponse inflammatoire allergique chez l'animal. Il est également probable que ces médiateurs contrôlent l'intensité et la durée de cette réponse chez l'homme.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Inflammation ; Asthme ; Résolution ; Médiateurs lipidiques pro-résolvant ; Lipoxine ; Protectine ; Résolvine ; Marésine ; Acides gras polyinsaturés

Abstract

The resolution of inflammation is now recognized as an active process involving various cellular and molecular mechanisms which participate in the return to the state of homeostasis. A family of lipid mediators possessing potent functions in the endogenous mechanisms against regulation of inflammation and activation of the resolution of the inflammatory process was recently identified. These mediators, named lipoxin, protectin, resolvin, and maresin, are locally formed at the site of inflammation shortly after the initiation of an inflammatory response. Some of these mediators demonstrate key roles in the allergic inflammatory response in animals. It can be reasonably believed that these mediators also control the intensity and duration of the allergic response in humans.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Inflammation; Pro-resolving lipid mediators; Asthma; Lipoxin; Protectin; Resolvin; Maresin; Polyunsaturated fatty acids

1. Introduction

La réponse inflammatoire est habituellement une réponse physiologique de l'hôte à une agression d'origine exogène (cause infectieuse, traumatique...) ou endogène (par exemple ischémie-reperfusion...) [1]. Cette réponse inflammatoire a comme but de limiter l'agression et débute habituellement par

une phase d'initiation avec la libération précoce de différents médiateurs suite au signal de danger d'origine exogène ou endogène. Puis suit une phase d'amplification et d'entretien pendant laquelle il existe une mobilisation et une activation d'effecteurs. Cette étape implique un recrutement cellulaire, avec un afflux de leucocytes polymorphonucléaires, une activation des cellules résidentes des tissus agressés, et une libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. En conditions physiologiques, la réponse inflammatoire est suivie d'une phase de résolution, avec disparition des cellules inflammatoires et restauration de l'intégrité des tissus agressés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cindy.barnig@chru-strasbourg.fr

Jusqu'à récemment, il était admis que la fin de la réponse inflammatoire était un phénomène passif, lié à la seule diminution des médiateurs pro-inflammatoires. Il est maintenant reconnu que la résolution de l'inflammation est un processus actif et dynamique, régulé au niveau tissulaire qui débute dès la phase d'initiation de la réponse inflammatoire. Ainsi, des mécanismes cellulaires et moléculaires sont mis en jeu très précocement et tout au long de la réponse inflammatoire permettant de contre-réguler activement le processus inflammatoire et de restaurer l'homéostasie et l'intégrité fonctionnelle tissulaire [2].

Chez certaines personnes, la réponse inflammatoire peut être induite par une exposition à des antigènes étrangers habituellement inoffensifs comme les pollens ou les acariens de la poussière de maison, suite à une réponse immunitaire excessive et aberrante, appelée hypersensibilité allergique immédiate. Cette réponse allergique est initiée localement quelques minutes après l'activation des mastocytes par exposition à l'allergène via les immunoglobulines de type E (IgE). Les mastocytes vont libérer des médiateurs pro-inflammatoires comme l'histamine, des protéases (tryptase, chymase...), des protéoglycanes (héparine...), et des médiateurs lipidiques (PGD₂, LTC₄...) [3]. Ces médiateurs induisent en fonction du site de la réaction :

- une vasodilatation avec érythème ;
- une augmentation de la perméabilité vasculaire avec formation d'œdème ;
- une constriction des fibres musculaires lisses avec obstruction bronchique ;
- une augmentation de la production de mucus.

Sur le plan clinique, rhinite, conjonctivite, urticaire ou encore crise d'asthme seront observées le selon site de contact avec l'allergène.

Les médiateurs pro-inflammatoires précoces vont également coordonner le recrutement de cellules inflammatoires (éosinophiles, lymphocytes Th2, monocytes...) sur le site de la réaction initiale, quelques heures après l'exposition allergénique et une activation secondaire de cellules structurales locales (cellules épithéliales, fibroblastes...) [3]. Toutes ces cellules vont libérer de nombreux médiateurs pro-inflammatoires dont des cytokines notamment de type Th2 (IL-5, IL-13...), des chimiokines, des médiateurs lipidiques (prostaglandines...), des facteurs de croissance, des radicaux libres (anion superoxyde...)... et ainsi perpétuer la réponse inflammatoire allergique.

L'intensité et la durée de cette réponse inflammatoires allergique diffère en fonction de la persistance ou non du stimulus allergénique initial, mais également en fonction d'autres facteurs individuels qui restent peu étudiés à l'heure actuelle. Certaines personnes sensibilisées vont ainsi développer une réponse allergique tardive avec une rechute de symptômes cliniques quelques heures après une exposition allergénique unique alors que d'autres non [4].

2. Résolution de l'inflammation

Lorsque le stimulus initial s'arrête ou est contrôlé, la réponse inflammatoire se résout progressivement en quelques heures ou jours. Par contre, si la réponse inflammatoire persiste et/ou est excessive, elle peut être à l'origine de lésions de remodelage tissulaires irréversibles, avec au stade ultime l'installation d'une fibrose [5]. Cette absence de résolution de l'inflammation est ainsi observée dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques.

La résolution de l'inflammation est un processus actif, qui n'est pas uniquement médié par la décroissance de médiateurs pro-inflammatoires, mais qui dépend également de voies de signalisations précoces et de la production précoce de médiateurs anti-inflammatoires, contra-régulateurs et pro-résolvant [6] (Fig. 1). Ainsi, dès l'initiation de la réponse inflammatoire et jusqu'à la fin de la phase de résolution, différents mécanismes cellulaires et moléculaires qui s'intensifient tout au long de la réponse inflammatoire permettent un arrêt du recrutement des cellules inflammatoires et la phagocytose par les macrophages des cellules inflammatoires apoptotiques et des débris tissulaires afin de restaurer l'homéostasie des tissus agressés.

Parmi les molécules impliquées dans la résolution de l'inflammation, une famille de médiateurs lipidiques dérivés des acides gras polyinsaturés a été récemment identifiée. Ces médiateurs, appelés lipoxines, protectines, résolvines, marésines possèdent des fonctions clés dans les mécanismes endogènes de contre-régulation de l'inflammation et d'activation de la résolution [7,8].

3. Médiateurs lipidiques pro-résolvant

Cette famille de médiateurs lipidiques est générée à partir d'acides gras polyinsaturés (acides gras oméga-6 et oméga-3) et est formée localement au niveau du site de l'inflammation peu de temps après l'initiation de la réponse inflammatoire (Fig. 2) [9].

Les lipoxines (LX), notamment la LXA₄, ont été les premiers médiateurs lipidiques identifiés comme possédant des propriétés

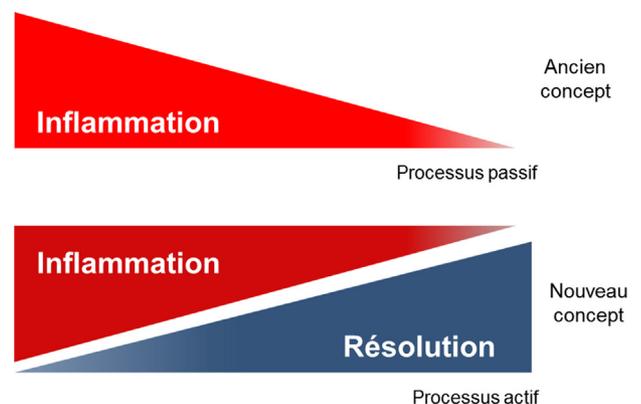


Fig. 1. Nouveau concept de la réponse inflammatoire. Dès l'initiation de la réponse inflammatoire, plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires favorisant activement le retour à l'état d'homéostasie démarrent et s'intensifient jusqu'à la fin de la phase.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3385843>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3385843>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)