

ÉDITORIAL

DE L'INFLAMMATION AIGÜE AUX MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

SCHÉEN AJ (1)

L'inflammation fait partie des processus réactionnels de défense dont dispose l'organisme pour répondre aux agressions de tout genre, et donc, pour assurer le maintien de l'intégrité du «soi». Son existence est connue depuis l'Antiquité, moment où les signes cardinaux «*rubor, tumor, calor et dolor*» – c'est-à-dire rougeur, gonflement, chaleur et douleur – avaient déjà été remarquablement décrits du point de vue sémiologique. L'approche scientifique de l'inflammation n'a cependant véritablement débuté qu'au XIX^{ème} siècle. Ce sont les travaux *princeps* sur les mécanismes de l'infection bactérienne, en particulier ceux de Paul Ehrlich sur la réaction antigène-anticorps («*magic bullets*») et ceux de Elie Metchnikoff sur la phagocytose, qui ont été à la base des premières recherches de pointe concernant l'inflammation. Les travaux du premier ont démontré l'importance de l'immunité humorale tandis que ceux du second ont identifié les mécanismes de base de l'immunité cellulaire, et les deux chercheurs ont été récompensés, conjointement, par le prix Nobel de médecine en 1908. Depuis lors, les connaissances concernant la réaction inflammatoire ont connu une croissance phénoménale avec, notamment, l'identification des multiples médiateurs à la fois cellulaires (macrophages, mastocytes, polynucléaires, lymphocytes, éosinophiles, ...) et humoraux (complément, histamine, prostaglandines, leucotriènes, interleukines, et l'ensemble des chémokines et cytokines dont l'emblématique «*tumor necrosis factor-alpha*» ou TNF- α), mais aussi avec la meilleure compréhension de leurs interactions complexes (1, 2). Les recherches se poursuivent, aboutissant à de nouvelles découvertes, comme le décrit un article récent de la revue Science (3). Ces progrès successifs ont abouti au développement de nouveaux médicaments anti-inflammatoires, dont ceux faisant appel à la biothérapie (les anticorps monoclonaux anti-TNF- α en ont été les pionniers), capables d'influer sur l'histoire

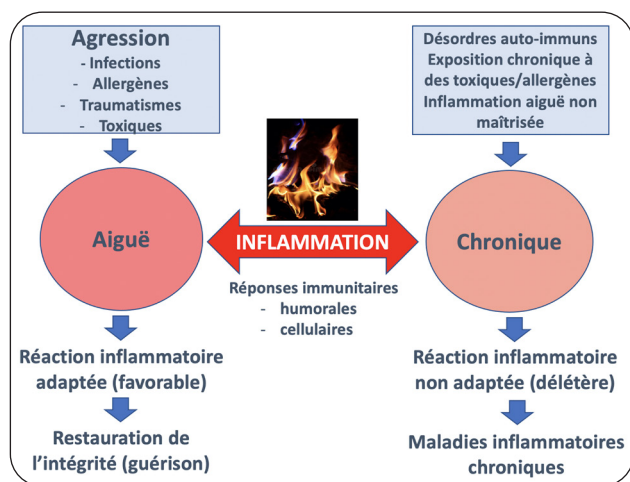
naturelle de nombreuses maladies inflammatoires chroniques.

La réaction inflammatoire classique évolue généralement en trois phases : d'abord, une phase de latence, qui correspond à la reconnaissance de l'agent déclenchant par l'organisme; ensuite, une seconde phase dite d'activation ou d'amplification, coïncidant avec l'apparition des signes visibles de la réaction inflammatoire en relation avec des phénomènes vasculaires (vasodilatation, augmentation de la perméabilité, œdème) et cellulaires (mastocytes, neutrophiles, macrophages, ...); et, enfin, une troisième phase débouchant sur la résolution du processus et donc la guérison, comme c'est le cas dans l'inflammation aiguë, avec, parfois, l'évolution vers une fibrose, la formation d'une cicatrice, voire d'un granulome. Dans certains cas, cependant, le processus de résolution s'avère imparfait, débouchant, alors, sur un phénomène auto-entretenu et une inflammation chronique (4).

Le concept général d'inflammation peut être décliné sous différents aspects. Citons, par exemple, les notions d'immuno-inflammation, d'auto-inflammation et de maladies auto-immunes. L'immuno-inflammation est un processus ubiquitaire qui concerne donc tous les tissus et qui fait intervenir à la fois l'immunité innée (il s'agit d'une réponse non spécifique, qui agit en ne tenant pas compte du type d'agresseur qu'elle combat; elle constitue la première ligne de défense face à une infection) et l'immunité adaptative (ou acquise : contrairement à l'immunité innée, cette dernière est spécifique de l'agent qui l'a induite dans le passé) (5). Les maladies auto-inflammatoires comportent un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par une réaction excessive du système immunitaire inné à l'encontre de substances qui sont (normalement ou anormalement) présentes dans l'organisme. Ce concept d'auto-inflammation s'oppose aux maladies auto-immunes car, à l'inverse de ces dernières, il n'y a pas d'anticorps dirigés contre les constituants du soi. Bien souvent, les maladies auto-inflammatoires ont une origine génétique et touchent préférentiellement les enfants ou les jeunes adultes dans un contexte familial. Quant aux maladies auto-immunes, elles sont la conséquence d'une anomalie de fonctionnement du système immu-

(1) Rédacteur en Chef, Revue Médicale de Liège, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Distinction entre les caractéristiques d'une inflammation aiguë et d'une inflammation chronique



nitaire caractérisée par la production d'anticorps dirigés contre les propres cellules du malade (le «soi») et aboutissant à une inflammation chronique. On distingue les maladies auto-immunes dites spécifiques d'organe qui vont se définir par l'atteinte d'un seul organe (pancréas endocrine dans le diabète de type 1) et celles non spécifiques d'organe, qui se caractérisent par une atteinte plus diversifiée (polyendocrinopathies auto-immunes). Les manifestations cliniques seront variables d'un individu à l'autre, dans leurs localisations, leur intensité et/ou leur apparition au cours du temps.

L'évolution de l'inflammation peut être suivie par des biomarqueurs (tests inflammatoires, dont la C-réactive protéine est devenue le maître-achat en pratique clinique). Leur amplitude permet d'évaluer la sévérité de la maladie sous-jacente et leur diminution ultérieure permet d'apprécier la bonne réponse au traitement proposé et de confirmer l'évolution favorable. Leur interprétation ne doit pas se faire de façon indépendante mais bien, idéalement, en parfaite concertation avec l'évaluation clinique qui reste primordiale.

L'inflammation a, depuis toujours, joué un rôle crucial en pathologie. Alors que l'intérêt premier concernait l'inflammation aiguë, en particulier liée à une infection bactérienne, l'intérêt médical s'est progressivement déplacé vers l'inflammation chronique (Figure 1) (5, 6). Cette évolution s'explique par le fait que l'antibiothérapie a permis de juguler nombre d'infections bactériennes, permettant une guérison relativement rapide dans une majorité de cas. *A contrario*, une meilleure connaissance de nombreuses maladies chroniques a mis en évidence un rôle cru-

cial, mais longtemps méconnu ou sous-estimé, d'une inflammation de bas grade. L'éventail des maladies où une inflammation chronique joue un rôle non négligeable est impressionnant, non seulement par le nombre de telles pathologies, mais aussi par leur apparente diversité (Tableau I). En effet, tous les organes et tissus sont susceptibles d'être confrontés à une réaction inflammatoire *a minima*, déclenchée soit par une agression extérieure, soit par une réaction intérieure inappropriée. Cette inflammation passe à chronicité et entrave le bon fonctionnement de l'organe, voire, dans certains cas, aboutit à une destruction cellulaire massive et définitive.

Des pathologies sont connues de longue date pour leur composante inflammatoire majeure. C'est le cas, par exemple, de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou de la rectocolite ulcéro-hémorragique, du psoriasis, etc. D'autres pathologies ont vu leur composante inflammatoire reconnue plus récemment, même s'il est, à présent, bien démontré qu'elle y joue un rôle déterminant. C'est le cas de l'asthme, de la dermatite atopique ou de la sclérose en plaques. D'autres, enfin, ont une composante inflammatoire restée longtemps insoupçonnée mais qui ne fait plus de doute actuellement. C'est le cas, entre autres pathologies, de l'athérosclérose, du diabète de type 2 associé à l'obésité abdominale, ou encore, de la «Non-Alcoholic Fatty Liver Disease» (NAFLD). Le cancer est également intimement associé à une réaction inflammatoire, que celle-ci favorise l'oncogénèse ou, inversement, qu'elle apparaisse secondairement à la tumeur.

Au cours des dernières années, un intérêt particulier s'est porté sur le microbiote, d'abord et surtout intestinal, bien que d'autres organes (poumons, peau, ...) soient également concernés, et ses relations avec l'inflammation de bas grade (7). Une dysbiose, caractérisée par un déséquilibre entre les bactéries exerçant une action positive et celles exerçant une action négative, aboutit à une réaction inflammatoire chronique susceptible de contribuer à déclencher et perpétuer diverses pathologies, et pas seulement des maladies digestives.

Tout récemment, la COVID-19 a mis en lumière les effets néfastes d'une réaction inflammatoire démesurée contre l'infection virale au SARS-CoV-2, liée à ce qu'il est convenu d'appeler un «orage cytokinique» (8). Cette inflammation massive aboutit à des complications microvasculaires (endothélite, thromboses) responsables d'une évolution péjorative, pouvant être fatale. Diverses approches pharmacologiques ont été

Tableau I. Liste non exhaustive de quelques grandes pathologies d'organes avec une composante inflammatoire (dont certaines sont détaillées dans ce numéro thématique)

Organes / Tissus	Pathologies
Articulations	Polyarthrite rhumatoïde Spondylarthrite ankylosante Pseudo-polyarthrite rhizomélique
Intestin	Maladie de Crohn Rectocolite ulcéro-hémorragique
Foie	Hépatites Stéatohépatite (NASH)
Pancréas	Pancréatite Diabète de type 1
Poumons	Asthme Bronchopneumopathie chronique obstructive
Reins	Glomérulonéphrites
Système nerveux	Sclérose en plaques Polynévrites, Guillain-Barré
Tissu adipeux	Obésité viscérale, diabète de type 2
Thyroïde	Thyroïdites
Artères	Athérosclérose, artérites
Endomètre	Endométriose
Peau	Psoriasis Dermatite atopique
Tout type	Cancer
Greffe d'organes	Rejet chronique Maladie du greffon contre l'hôte
Infectiologie	COVID-19
Divers	Maladies auto-inflammatoires monogéniques

NASH : « Non-Alcoholic Steatohepatitis »

tentées pour la juguler, mais c'est finalement la dexaméthasone qui a donné les meilleurs résultats et est devenue un des piliers du traitement.

Ce numéro thématique traitera d'abord de divers aspects fondamentaux de l'inflammation, puis envisagera quelques grandes pathologies d'organes emblématiques, pour terminer par les nouveautés concernant les traitements anti-inflammatoires, dont les biothérapies. Nous remercions tous les auteurs qui ont apporté leur contribution à ce numéro et espérons que le lecteur trouvera à la fois plaisir et intérêt à le parcourir.

BIBLIOGRAPHIE

- Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;**1843**:2563-82.
- Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 2018;**9**:7204-18.

- Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses. *Science* 2021;**374**:1070-5.
- Schett G, Neurath MF. Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. *Nature Commun* 2018;**9**:3261.
- Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing «the epidemic» of chronic diseases. *Front Med* 2018;**5**:316.
- Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 2019;**25**:1822-32.
- Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: an overview. *Int J Environ Res Public Health* 2020;**17**:7618.
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;**383**:2255-73.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Rédacteur en Chef de la Revue Médicale de Liège, CHU Liège, Belgique.
Email : Andre.Scheen@chuliege.be