



léculeaire, est en voie de développement [12]. De plus, nous espérons qu'avec l'utilisation de la microscopie à force atomique et l'application de senseurs nano-mécaniques, il sera possible de déterminer très rapidement la sensibilité aux antibiotiques des agents pathogènes isolés des hémocultures. Récemment, nous avons pu documenter que ces outils modernes peuvent être appliqués au culot d'hémoculture avec une excellente fiabilité, permettant la détection de la résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli* en moins de 20 minutes [13].

Conclusion

En conclusion, de nombreuses innovations ont permis d'améliorer l'iden-

tification précoce des agents de bactériémie ainsi que leur probable sensibilité aux antibiotiques. Dans un futur proche, grâce aux efforts dans le domaine R&D, nous pouvons espérer que la sensibilité aux antibiotiques puisse être également déterminée précocement, avec un impact significatif sur la prise en charge des patients souffrant de bactériémies, de sepsis et/ou d'infections endovasculaires.

Correspondance:
Gilbert.Greub@chuv.ch

Références

Vous trouverez la liste des références sur le site: www.sulm.ch/f/pipette → Numéro actuel (n° 3-2017).

Vincent Aubert¹

Autoimmunité et Inflammation

La réaction inflammatoire est la réponse de l'organisme à une agression de cause exogène (infectieuse) ou de cause endogène (immunologique). Des biomarqueurs sériques sont utilisés en pratique médicale pour l'aide diagnostique lors de syndromes inflammatoires. Cette revue souligne le rôle des cytokines pro-inflammatoire dans le cadre d'un exemple de maladie auto-immune comme l'arthrite rhumatoïde et illustre les conséquences des traitements biologiques sur certains marqueurs de l'auto-immunité.

La réaction inflammatoire

L'inflammation se manifeste par un ensemble de réactions cellulaires et moléculaires qui a pour but de défendre l'organisme. Elle s'exprime au niveau clinique par la triade bien connue de «calor, dolor et rubor». Après la phase d'initiation qui a permis, par chimiotactisme, l'infiltration des macrophages, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes sur le site de l'inflammation, les macrophages activés vont produire une gamme variée de cytokines comme l'interleukine 1 (IL-1B) et le TNF. Ces médiateurs contribuent à la mise en place d'une réponse élargie de l'inflammation en provoquant la libération d'une seconde vague de cytokines et de molécules cyto-stimulantes

(prostaglandines, les leucotriènes, le facteur d'activation plaquettaire, etc.). Sous l'influence de l'IL-1 et de l'IL-6, les cellules parenchymateuses hépatiques vont synthétiser les protéines dites de la phase aiguë (Figure 1).

La réaction inflammatoire conduit très rarement en elle-même à un diagnostic étiologique, mais constitue un examen de dépistage des maladies dites inflammatoires. Dans ce contexte, l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) est toujours un marqueur utile.

Parmi les protéines de la phase aiguë, celles répondant aux 5 critères auxquels un bon marqueur de l'inflammation doit répondre (Tableau 1) seront privilégiées. Ainsi, le dosage de la Protéine C Réactive (CRP) à la cinétique rapide est très utile dans le dépistage. Il est intéressant de noter que dans le Lupus Erythémateux Disséminé (LED), l'élévation de la CRP est

plus modérée, comparée à celle observée dans les pathologies infectieuses bactériennes.

Les médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation participent de manière hautement significative à l'explosion des symptômes cliniques, vasculaires et cellulaires qui constituent l'ensemble de la réaction inflammatoire. L'exacerbation de la réponse inflammatoire est associée à un excès de production des cytokines de l'inflammation. La présence d'IL-1β de même que de TNFα a été démontrée dans le liquide synovial prélevé chez des patients atteints de différents types d'arthrites. Le développement de la fibrose et de l'inflammation pulmonaire a également recours à la participation de l'IL-1β et du TNFα. D'autres états inflammatoires dont par exemple les patients souffrant de maladies inflam-

¹ Dr Vincent Aubert, PhD, FAMH, Chef du laboratoire de diagnostic du Service d'Immunologie et Allergie, CHUV, 1011 Lausanne

Autoimmunkrankheiten und Entzündung

Eine Entzündungsreaktion ist die Antwort des Körpers auf einen exogen (Infektion) oder endogen (immunologisch) bedingten Angriff. In der medizinischen Praxis werden Biomarker im Blutserum zur diagnostischen Unterstützung bei Entzündungssyndromen verwendet. In diesem Review werden die Rolle der proinflammatorischen Zytokine anhand des Beispiels der Autoimmunkrankheit rheumatoide Arthritis hervorgehoben und die Auswirkungen von Biological-Therapien auf bestimmte Autoimmunmarker aufgezeigt.

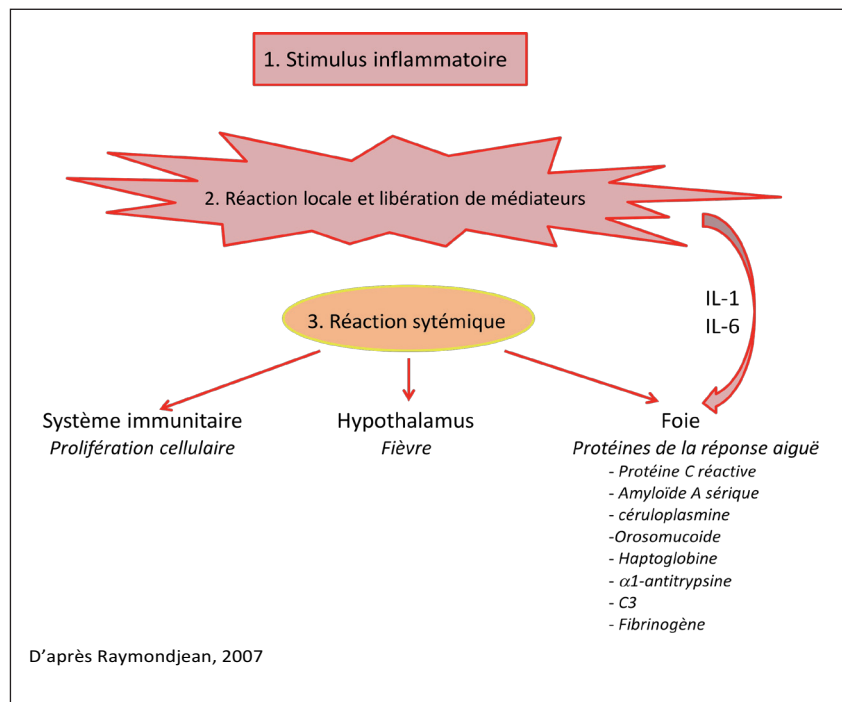


Figure 1: Déroulement de la réaction inflammatoire.

matoires du tube digestif (MICI) démontrent également la participation de ces cytokines. Cependant, l'IL-6 reste le meilleur marqueur systémique de tout processus inflammatoire.

Inflammation et arthrite rhumatoïde

L'arthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie chronique, systémique et inflammatoire, menant à la destruction des tissus cartilagineux et osseux, dans laquelle sont impliquées deux cytokines pro-inflammatoires majeures, l'IL-1 et le TNF α . En se fixant sur leurs récepteurs spécifiques, ces cytokines transmettent un signal d'activation à la cellule qui va synthétiser des enzymes protéolytiques, capables de détruire la matrice extracellulaire du cartilage. Deux biomarqueurs sont actuellement utilisés en routine dans le diagnostic de la PR: le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-CCP. La combinaison de ces 2 biomarqueurs offre la meilleure VPP, proche de 100%. Cependant, l'intérêt de doser l'anticorps anti-CCP réside dans sa spécificité élevée, sa capacité à diagnostiquer une PR de façon précoce et à prédire les formes agressives.

Du point de vue cellulaire, le lymphocyte T helper (T-CD4) se différencie, après activation, en l'une des trois sous-populations de T effecteurs (TH1, TH2, TH17) ou en T régulateur (Treg).

Sous l'influence de l'IL-1 β et de l'IL-6 produits par les macrophages et les cellules endothéliales, la cellule T helper va produire de l'interleukine 17 (IL-17). Le concept actuel de la pathogénie de la PR est en faveur d'une balance TH17/Treg et non plus TH1/TH2 [1]. La cellule TH17 sécrète donc l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire qui intervient dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires, dans l'angiogenèse, dans la prolifération et l'inflammation de la membrane synoviale [2], dans la résorption de l'os et dans la dégénérescence de la matrice extracellulaire. De manière plus générale, l'IL-17 contribue fortement à l'inflammation chronique observée dans les pathologies autoimmunes [3].

En résumé, les T effecteurs semblent résister à la régulation par les Treg et la pathogenèse de la PR serait liée à une dérégulation des voies anti-inflammatoires [4].

Les cytokines ciblées par la biothérapie sont principalement le TNF α , l'IL-1, l'IL-6 et plus récemment l'IL-17. Les médicaments biologiques anti-TNF les plus couramment utilisés sont l'Infliximab (Ac chimérique anti-TNF), l'Etanercept (récepteur soluble de TNF) et l'Adalimumab (anti-TNF humanisé). Tous ces agents neutralisent les TNF circulants et les TNF dans la synoviale. Ces différents médicaments «anti-TNF» peuvent induire des réponses

Tableau 1: Les 5 critères d'un bon marqueur de l'inflammation	
-	Dépendance exclusive de la réaction inflammatoire
-	Indépendance de la cause de l'inflammation
-	Cinétique rapide
-	Augmentation significative même si réaction inflammatoire modérée
-	Dosage précis

immunes avec production d'anticorps capables de diminuer voir bloquer leurs effets. C'est pourquoi il est recommandé de doser régulièrement le médicament, la présence d'anticorps anti-médicament ainsi que le TNF. Certains auteurs ont observé dans la PR que la bonne réponse au traitement était associée à une diminution significative des anticorps anti-CCP sans toutefois obtenir que ces anticorps ne se négativent totalement [5,6]. D'autres ont démontré à travers une méta-analyse qu'il n'y avait pas d'association entre le status des anticorps et l'évolution clinique sous traitement avec des biologiques [7].

Conclusion

Si les marqueurs classiques de l'inflammation sont bien connus et leurs dosages relativement aisés, il n'en est pas de même des cytokines décrites dans la pathologie de la PR ou d'autres maladies autoimmunes. Le dosage de panels de cytokines permettant d'établir des profils spécifiques de pathologies est un grand défi pour les laboratoires d'immunologie.

Correspondance:
Vincent.Aubert@chuv.ch

Références

Vous trouverez la liste des références sur le site: www.sulm.ch/f/pipette → Numéro actuel (n° 3-2017).