

Interactions neuro-immunologiques – Bases cellulaires et moléculaires

Neuroimmunomodulation – Cellular and molecular mechanisms

C. Rolland-Debord^{a,*}, C. Morelot-Panzini^{a,b}, T. Similowski^{a,b}, C. Chenivesse^c

^a Inserm, UMRS1158 neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, Paris, France

^b Service de pneumologie, département R3S, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière–Charles-Foix, AP–HP, 75013 Paris, France

^c Service de pneumologie et immuno-allergologie, centre de compétence des maladies pulmonaires rares, université Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France

Reçu le 13 février 2017 ; accepté le 15 février 2017

Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Mots clés : Cytokines ; Médiateurs inflammatoires ; Potentiel d'action ; Système nerveux périphérique ; Système nerveux central

Keywords: Cytokines; Inflammatory mediators; Action potential; Peripheral nervous system; Central nervous system

Le système immunitaire et le système nerveux sont 2 systèmes de protection de l'organisme classiquement étudiés séparément auxquels on accorde les rôles respectifs de défense contre l'environnement et de transmission d'information. Des observations anciennes ont montré que les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 produites lors d'une stimulation du système immunitaire avaient des effets sur le système nerveux central (fièvre, anorexie, hyperalgésie...) [1]. Les médiateurs inflammatoires peuvent également agir directement sur le système nerveux périphérique en se liant à leurs récepteurs exprimés par les terminaisons nerveuses ou en modifiant l'activité des terminaisons sensorielles. L'ensemble de ces données suggère que les systèmes immunitaire et nerveux communiquent et se modulent mutuellement au cours d'une agression. Cet article a pour objectif de donner les bases cellulaires et moléculaires de l'interaction entre le système immunitaire et le système nerveux central et périphérique.

1. Du stimulus au symptôme

Les terminaisons des fibres sensibles communiquent avec l'environnement tissulaire par l'intermédiaire de récepteurs

et canaux ioniques sensibles à des stimulus chimiques ou physiques. L'excitation des récepteurs sensoriels induit une dépolarisation membranaire qui produit un potentiel générateur. Si l'amplitude du potentiel générateur dépasse un seuil critique (seuil de dépolarisation), il active des canaux sodium voltage-dépendant qui, à leur tour, produisent un potentiel d'action (signal électrique) dont la fréquence est proportionnelle à l'amplitude du potentiel générateur. Plus l'intensité du stimulus est élevée, plus l'amplitude du potentiel générateur est élevée et plus la fréquence des potentiels d'action est élevée. L'information est transmise sous forme de potentiels d'action le long des voies afférentes, est intégrée au niveau du système nerveux central grâce à l'activation de neurones centraux secondaires et par la libération de neurotransmetteur. L'intégration finale du signal au niveau cérébral produit une perception consciente appelée « sensation » dans le langage courant qui peut être une douleur, une dyspnée, un besoin de tousser, un prurit... Cette « sensation » induit une réponse comportementale : évitement, hyperventilation, toux, grattage...

2. Modulation du système nerveux périphérique par le système immunitaire

Les mastocytes sont situés à proximité de terminaisons nerveuses appelées fibres C qui sont des récepteurs sensoriels sensibles aux stimuli nociceptifs et à la température [2]. Au cours de la réaction allergique, certains médiateurs inflammatoires

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Adresse e-mail : camille.rolland-debord@aphp.fr (C. Rolland-Debord).

issus de la dégranulation mastocytaire comme la bradykinine ou l'histamine peuvent activer directement les fibres C en se fixant/en activant sur leur récepteur Transient Receptor Potential Vanilloïde 1 (TRPV1). L'ouverture du canal TRPV1 permet un influx d'ions sodium et calcium qui génère un potentiel générateur capable de produire un potentiel d'action. Les fibres C peuvent également être activées par la liaison de ses récepteurs Transient Receptor Potential cation channel A1 (TRPA1) par les médiateurs du stress oxydatif ou de la prostaglandine D2. Les médiateurs de la réaction allergique sont donc capables d'exciter les nerfs sensoriels indépendamment du stimulus « spécifique » des récepteurs.

Par ailleurs, certains médiateurs de la réaction allergique peuvent modifier l'excitabilité des terminaisons nerveuses sans induire de signal électrique. C'est le cas de la bradykinine ou des leucotriènes qui diminuent l'activité des canaux potassiques, augmentent la résistance (au sens électrique du terme) du nerf afférent aboutissant à une hyperexcitabilité électrique de la terminaison nerveuse. C'est également le cas de l'IL-1, dont les récepteurs sont exprimés par les neurones afférents, qui produit une augmentation durable de la conductance des canaux sodium et calcium voltages-dépendants, conduisant à une excitabilité neuronale accrue. Au niveau des ganglions neuronaux, les leucotriènes D4 après liaison à leur récepteur cystéine leucotriène 1 augmentent l'excitabilité du nerf afférent, ce qui conduit à une augmentation de la fréquence de décharge du potentiel d'action en réponse à un stimulus [3]. Les médiateurs de la réaction allergique sont donc capables de moduler la réponse électrique à un stimulus en modifiant l'excitabilité de la membrane au niveau de la terminaison nerveuse ou de la voie afférente.

3. Modulation du système nerveux central par le système immunitaire

Les cytokines libérées au cours d'une réaction inflammatoire circulent par voie hématogène et peuvent pénétrer dans le système nerveux central par diffusion au niveau des ventricules.

Elles peuvent alors moduler l'activité neuronale de plusieurs façons, de la régulation de l'expression génique à la modification de l'activité électrophysiologique [4].

Les récepteurs des cytokines sont présents sur les neurones et les cellules gliales entourant les neurones, les rendant sensibles à la signalisation des cytokines.

L'interaction des cytokines avec leurs récepteurs respectifs potentialise l'ouverture de récepteurs-canaux N-méthyl-D-aspartate (NMDA) situés sur les neurones. L'activation des canaux NMDA provoque l'afflux d'ion calcium. Le calcium va activer l'oxyde nitrique (NO). En pré-synaptique, le NO provoque une libération exagérée des neurotransmetteurs. En post-synaptique, le NO entraîne une hyperexcitation des neurones.

Des données récentes montrent enfin que certaines cytokines (IL-1 et TNF- α) influencent la plasticité neuronale, en modifiant la potentialisation à long terme. La potentialisation à long terme est un processus de renforcement synaptique qui correspond à une augmentation d'amplitude de la réponse

post-synaptique à la suite d'une intense activation de la synapse, faisant intervenir les récepteurs AMPA.

Les cytokines pro-inflammatoires peuvent être ainsi considérées comme des neuromodulateurs centraux en plus de leurs rôles de médiateurs inflammatoires.

4. Exemple de sensibilisation périphérique et centrale de la douleur par l'inflammation

Lors d'une inflammation périphérique, certaines molécules libérées à partir des tissus lésés comme les prostaglandines, cytokines, bradykinine activent directement les terminaisons des neurones sensoriels, on parle alors de sensibilisation périphérique de la douleur par l'inflammation. Le message nociceptif se propage aux neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. Au niveau de la corne dorsale, les fibres libèrent dans l'espace synaptique des peptides (substance P) et des acides aminés excitateurs (glutamate) qui activent leurs récepteurs post-synaptiques, responsable de la dépolarisation des neurones. La dépolarisation des neurones génère un potentiel d'action relayé au système nerveux central via les axones et induit la sensation de douleur [5].

La sensibilisation centrale de la douleur par l'inflammation correspond à la persistance de la douleur alors même que le message périphérique est atténué ou a disparu. Elle fait intervenir notamment les cellules gliales entourant les neurones, activées par les neurotransmetteurs de la douleur au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Les cellules gliales libèrent alors des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α). Les cytokines pro-inflammatoires vont stimuler directement les neurones de transmission de la douleur de la corne dorsale [6]. On assiste alors à une hyperexcitabilité des neurones pouvant aboutir au maximum à un dysfonctionnement neuronal global, perte des mécanismes inhibiteurs et accroissement de la douleur en intensité et dans le temps.

En conclusion, le système immunitaire peut activer le système nerveux et moduler sa réponse aux stimulus au niveau périphérique et central. Il peut donc modifier les informations transmises au cerveau et donc les symptômes induits par une réaction inflammatoire comme la réaction allergique. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'interaction entre le système immunitaire et le système nerveux ouvre de nombreuses perspectives thérapeutiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Sommer C, Petrusch S, Lindenlaub T, Toyka KV. Neutralizing antibodies to interleukin 1-receptor reduce pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. *Neurosci Lett* 1999;270:25–8.
- [2] Forsythe P, Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses. *Chem Immunol Allergy* 2012;98:196–221, <http://dx.doi.org/10.1159/000336523>.

- [3] Undem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1521–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.027>.
- [4] Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem* 2000;74:457–71.
- [5] Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med* 2005;257:139–55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01443.x>.
- [6] Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001;24:450–5.