



HAL
open science

Inflammation de bas grade : impact dans les maladies cardiovasculaires et prévention micronutritionnelle

Amalia Lemarchand

► **To cite this version:**

Amalia Lemarchand. Inflammation de bas grade : impact dans les maladies cardiovasculaires et prévention micronutritionnelle. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03432647

HAL Id: dumas-03432647

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03432647>

Submitted on 17 Nov 2021

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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**INFLAMMATION DE BAS GRADE : IMPACT DANS LES MALADIES
CARDIOVASCULAIRES ET PRÉVENTION MICRONUTRITIONNELLE**

Présentée par
Amalia LEMARCHAND

**Soutenue publiquement le 16/12/2020
devant le jury composé de**

Mr BOULOUARD Michel	Professeur des universités physiologie, pharmacologie – Université de Caen	Président du jury
Mme LÉGER Marianne	Maitre de conférence physiologie, pharmacologie – Université de Caen	Examineur
Mr DÉSSERT Patrick	Pharmacien d'officine – Pharmacie Désert à Bourgvallées	Examineur

Thèse dirigée par Michel BOULOUARD

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier mon « chef », Mr Désert, pour m'avoir transmis sa passion pour le métier de pharmacien et m'avoir fait découvrir le passionnant domaine de la micronutrition. Toutes ces années à ses côtés ont été extrêmement enrichissantes, humainement et professionnellement. Je ne pouvais pas espérer meilleur mentor.

Je remercie également Mr Boulouard pour l'aide qu'il m'a apportée dans l'écriture de cette thèse, sa réactivité et ses encouragements.

Enfin, je souhaite remercier mes proches :

Alexis, merci de m'avoir encouragé pendant ces dernières semaines d'écriture confinées, et surtout, de me supporter chaque jour

Lou, tu me dépasseras bientôt mais tu resteras toujours la meilleure des petites sœurs

Maman, l'amour mère-fille triomphera toujours

Papa, merci pour ton écoute et nos rires partagés

Mon petit Papi, je te dédie cette thèse.

INTRODUCTION	- 10 -
<u>I – L’INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS GRADE</u>	- 11 -
A – L’INFLAMMATION AIGUË	- 11 -
1) Généralités	- 11 -
2) Déroulement d’une réaction inflammatoire	- 11 -
3) Les cellules de l’inflammation	- 13 -
B – L’INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS GRADE ⁽¹⁰⁾	- 17 -
1) Définition	- 17 -
2) Causes	- 17 -
3) Conséquences	- 18 -
4) Résumé global	- 19 -
C – INFLAMMATION AIGUË VS INFLAMMATION DE BAS GRADE	- 19 -
<u>II – DÉBUT ET CAUSES DE L’INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS GRADE.....</u>	- 21 -
A – GÉNÉRALITÉS SUR L’INTESTIN.....	- 21 -
1) L’écosystème intestinal	- 21 -
2) La barrière intestinale.....	- 25 -
B – HYPERPERMÉABILITÉ INTESTINALE ET DYSBIOSE	- 26 -
1) Hyperperméabilité intestinale.....	- 26 -
2) Dysbiose	- 27 -
3) Endotoxémie.....	- 28 -
4) Résumé.....	- 28 -
C – INFLAMMATION DES TISSUS ADIPEUX VISCÉRAUX	- 29 -
1) Généralités	- 29 -
2) Hypoxie des adipocytes.....	- 31 -
3) Lipoperoxydation	- 32 -
4) Résumé	- 34 -
D – PROCESSUS MOLÉCULAIRE DE L’INFLAMMATION DE BAS GRADE -	- 35 -
1) Infiltration immunitaire.....	- 35 -
2) Macrophages et récepteurs de l’immunité	- 36 -
3) « Toll-like » récepteurs - 4.....	- 37 -
4) Production de cytokines par les M1	- 40 -
5) Résumé	- 43 -
<u>III – IMPACT DE L’INFLAMMATION DE BAS GRADE DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.....</u>	- 45 -
<u>A – ATHÉROSCLÉROSE</u>	- 45 -
1) Définition	- 45 -
2) Facteurs de risques	- 47 -
3) Symptômes	- 47 -
B – COMPRENDRE L’ATHÉROSCLÉROSE	- 48 -
1) Constitution de la paroi artérielle	- 48 -

2) Origine de la plaque d'athérome : le cholestérol.....	- 49 -
C – FORMATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROME	- 51 -
1) Initiation.....	- 51 -
2) Déclenchement de l'inflammation	- 52 -
3) Progression de la plaque d'athérome.....	- 54 -
4) Notion de plaque d'athérome vulnérable	- 54 -
D – RÔLE DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE DANS LA FORMATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROME	- 56 -
1) Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.....	- 56 -
2) L'activation de voies de signalisations pro-inflammatoires.....	- 57 -
3) Conséquences de l'activation de voies de signalisations inflammatoires.....	- 58 -
4) Résumé.....	- 60 -
<u>IV – PRÉVENTION MICRONUTRITIONNELLE</u>	<u>- 62 -</u>
A – LA MICRONUTRITION	- 62 -
1) Définition	- 62 -
2) Les compléments alimentaires	- 63 -
B – CICATRISATION INTESTINALE.....	- 63 -
1) La glutamine	- 64 -
2) Maintien de l'intégrité intestinale	- 64 -
3) Apport de glutamine	- 66 -
C – MODULATION DU MICROBIOTE.....	- 67 -
1) Probiotiques.....	- 68 -
2) Prébiotiques.....	- 69 -
D – ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE	- 69 -
1) Rôle de la glutamine.....	- 70 -
2) Le rôle bénéfique des oméga 3	- 70 -
3) Apport alimentaire en oméga 3	- 72 -
4) Apport d'oméga 3 via les compléments alimentaires.....	- 73 -
E – ALIMENTATION ANTI-OXYDANTE.....	- 73 -
1) Rôle de la glutamine.....	- 74 -
2) Conséquences d'un apport élevé en sucre	- 74 -
3) Superoxyde dismutase : rôle des vitamines et minéraux	- 75 -
F – RÉSUMÉ	- 77 -
<u>CONCLUSION</u>	<u>- 78 -</u>

Liste des abréviations

PNN : polynucléaire neutrophile
LT : lymphocyte T
CPA : cellule présentatrice d'antigènes
CRP : protéine C-réactive
CRP-us : CRP ultrasensible
LPS : lipopolysaccharides
CLS : « crown-like structure »
M1 : macrophages de type 1
M2 : macrophages de type 2
PRR : « pattern recognition receptors »
TLR : « toll-like receptors »
DAMP : « damage associated molecular pattern »
PAMP : « pathogen associated molecular pattern »
LDL : « low-density lipoprotein »
TNF-alpha : « tumor necrosis factor – alpha »
IL : interleukine
IF : interféron
kDa : kilo dalton
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
TVP : thrombose veineuse profonde
EP : embolie pulmonaire
SPF : Santé Publique France
FDR : facteurs de risque
AIT : accident ischémique transitoire
AVC : accident vasculaire cérébral
IDM : infarctus du myocarde
MEC : matrice extracellulaire
LEI : limitante élastique interne
CMLs : cellules musculaires lisses
LEE : limitante élastique externe
HDL : « high-density lipoprotein »
NF-kappa-B : « nuclear factor kappa-B »
V-CAM : « V-cell adhesion molecule »
I-CAM : « I-cell adhesion molecule »

MAPKs : « mitogen-activated protein kinases »
STAT : « signal transducers and activators of transcription »
GLA : acide gamma-linoléique
DGLA : acide dihomo-gamma-linoléique
AA : acide arachidonique
COX : cyclo-oxygénases
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
PGE2 : prostaglandine de type 2
TXA2 : thromboxane de type 2
PGI2 : prostacyclines de type 2
ALA : acide alpha-linoléique
EPA : acide éicosapentaénoïque
DHA : acide docosahexanoïque
Étude INCA : étude individuelle nationale de consommations alimentaires
HSPs : « heat shock proteins »
mTOR : « mammalian target of rapamycin »
SODs : superoxyde dismutases
Cu : cuivre
Zn : zinc
Mn : manganèse

Liste des figures et des tableaux

- Figure 1 – Déroulement d'une réaction inflammatoire aiguë
- Figure 2 – Vue microscopique de polynucléaires neutrophiles
- Figure 3 – Vues microscopiques de monocytes et de macrophages
- Figure 4 – Vue microscopique de lymphocytes T
- Figure 5 – Activation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes
- Figure 6 – Causes et conséquences de l'inflammation de bas grade
- Figure 7 – Les 3 parties de l'écosystème intestinal
- Figure 8 – Les différentes couches de l'intestin grêle
- Figure 9 – Contrôle des substances absorbées par l'intestin : la fonction de barrière intestinale
- Figure 10 – Système immunitaire intestinal
- Figure 11 – Schéma récapitulatif du fonctionnement de l'écosystème intestinal
- Figure 12 – Impact de la dysbiose et de l'hyperperméabilité intestinale dans l'initiation d'une réaction immunitaire
- Figure 13 – Constitution du tissu adipeux
- Figure 14 – Les différents types d'acides gras
- Figure 15 – Corrélation entre l'inflammation et tissu adipeux hyperplasique
- Figure 16 – Réaction de lipoperoxydation
- Figure 17 – Initiation de l'inflammation de bas grade
- Figure 18 – Les LPS dans la paroi bactérienne
- Figure 19 – Reconnaissance des LPS par TLR-4, cascade intracellulaire et production de molécules inflammatoires
- Figure 20 – Activité autocrine et paracrine
- Figure 21 – Activité endocrine
- Figure 22 – Représentation schématique de l'action des chimiokines dans le recrutement des leucocytes
- Figure 23 – Mécanisme de l'inflammation de bas grade
- Figure 24 – Extrait du rapport du groupe d'étude de la classification des lésions d'athérosclérose – OMS 1957
- Figure 25 – Les différentes couches de la paroi artérielle
- Figure 26 – Structure du cholestérol
- Figure 27 – Structure du LDL-cholestérol
- Figure 28 – Formation de stries lipidiques sur la paroi artérielle
- Figure 29 – Initiation de la formation de la plaque d'athérome

Figure 30 – Étapes de la formation de la plaque d'athérome

Figure 31 – Formation de la plaque d'athérome vulnérable et rupture

Figure 32 – Activation de la voie de signalisation du facteur de transcription NF-kappa-B

Figure 33 – Régulation du facteur de transcription NF-kappa-B

Figure 34 – Schéma récapitulatif de l'impact de l'inflammation de bas grade dans l'athérosclérose

Figure 35 – Structure de la glutamine

Figure 36 – Les différentes actions de la glutamine

Figure 37 – Complément alimentaire : ÉQUILIBRE DIGEST

Figure 38 – Complément alimentaire : Lactibiane tolérance

Figure 39 – Métabolisme des acides gras polyinsaturés

Tableau 1 – Différences majeures entre inflammation aiguë et chronique de bas grade

Tableau 2 – Cellules de l'intestin : répartition et fonction

Tableau 3 – Différences majeures entre macrophages de type 1 et de type 2

Tableau 4 – Symptômes cliniques et complications de l'athérosclérose en fonction des artères atteintes

Tableau 5 – Les différentes familles d'acides gras

Tableau 6 – Aliments riches en certains vitamines et minéraux

INTRODUCTION

L'inflammation dite de bas grade se caractérise par une inflammation systémique chronique de « bas bruit », sans symptômes cliniques majeurs, créant un fond inflammatoire général. Elle est maintenant reconnue comme étant un facteur de risque et un facteur aggravant d'un panel de pathologies bien connues et largement répandues comme les maladies cardiovasculaires, les maladies métaboliques, les cancers, etc. Nous nous intéresserons dans cet écrit aux maladies cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité mondiale.

L'intérêt porté à cette inflammation s'est avéré grandissant ces dernières années en raison, comme nous venons de le voir, du nombre important de pathologies impliquées, ainsi que des causes avérées de cette inflammation. En effet, il apparaît que notre mode de vie actuel, et notamment notre alimentation, est en grande partie responsable de l'apparition de l'inflammation de bas grade, par différents mécanismes qui seront détaillés dans la suite de cette thèse. Le retentissement de cette inflammation sur l'état de santé général de la population est tel, qu'il me semble indispensable en tant que professionnel de santé, de mettre l'alimentation au cœur de la prise en charge globale de nos patients. C'est pourquoi j'ai décidé d'axer ma thèse sur cette inflammation chronique.

Nous verrons dans la première partie de cet écrit, les différences observées entre l'inflammation aiguë et l'inflammation de bas grade, les causes et conséquences de cette dernière ainsi que son mécanisme d'action. La seconde partie sera dédiée à l'étude de l'impact de l'inflammation de bas grade dans les maladies cardiovasculaires en se concentrant sur une pathologie répandue et responsable de nombreuses complications, l'athérosclérose. Enfin, nous décrirons dans une dernière partie, comment le pharmacien d'officine peut, par des conseils micronutritionnels, participer à la prévention de l'inflammation de bas grade chez ses patients.

I – L'INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS GRADE

A – L'INFLAMMATION AIGUË

1) Généralités

L'inflammation est un processus physiologique de réaction de protection de l'organisme face à une agression (blessure, infection, allergies,...). Il s'agit d'un système de défense naturel où l'organisme reconnaît, détruit et élimine les substances qui lui sont étrangères. Ce système met en jeu des cellules immunitaires, des médiateurs chimiques pro ou anti-inflammatoires permettant la destruction des agents agresseurs et la réparation des cellules lésées du corps. Lorsque cette réaction est adaptée, contrôlée et limitée dans le temps, elle est indispensable et protectrice pour l'organisme.

Le processus d'inflammation aiguë est physiologique et essentiel à notre organisme pour permettre de lutter face aux diverses agressions extérieures. On retrouve souvent 4 symptômes essentiels à cette inflammation aiguë :

- La douleur
- La rougeur
- La chaleur (locale +/- générale avec de la fièvre)
- L'œdème

Les causes de l'inflammation sont variées. Elle peut faire suite à une infection, un traumatisme ou bien être une réponse à un agent physique, une substance irritative, etc.

2) Déroulement d'une réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire aiguë se déroule en trois phases : une phase vasculo-exsudative, une phase cellulaire et une phase résolutive.

a) Phase vasculo-exsudative

La phase vasculo-exsudative correspond à une vasoconstriction locale des vaisseaux au niveau du site inflammatoire. Cette vasoconstriction réflexe va être rapidement suivie d'une vasodilatation et d'une augmentation de la viscosité sanguine.

La vasodilatation des vaisseaux va permettre une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique (passage de liquide plasmatique à travers la paroi des vaisseaux), œdème local et formation de fibrine.

b) Phase cellulaire

La phase cellulaire est la seconde phase de la réaction inflammatoire classique. Elle correspond à un afflux extravasculaire de cellules de l'inflammation. On va retrouver des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles puis des macrophages.

Ces cellules vont permettre la phagocytose et la destruction de l'agent pathogène. Le foyer inflammatoire va, petit à petit, être nettoyé par l'élimination des débris cellulaires et tissulaires par les macrophages.

c) Phase de résolution

La phase de résolution va correspondre à l'apoptose des polynucléaires neutrophiles. Il s'agit d'une mort physiologique de ces cellules après qu'elles aient exercé leur rôle.

d) Résumé du déroulement de la réaction inflammatoire

La synthèse du déroulement de la réaction inflammatoire est reportée dans la figure 1 ci-dessous.

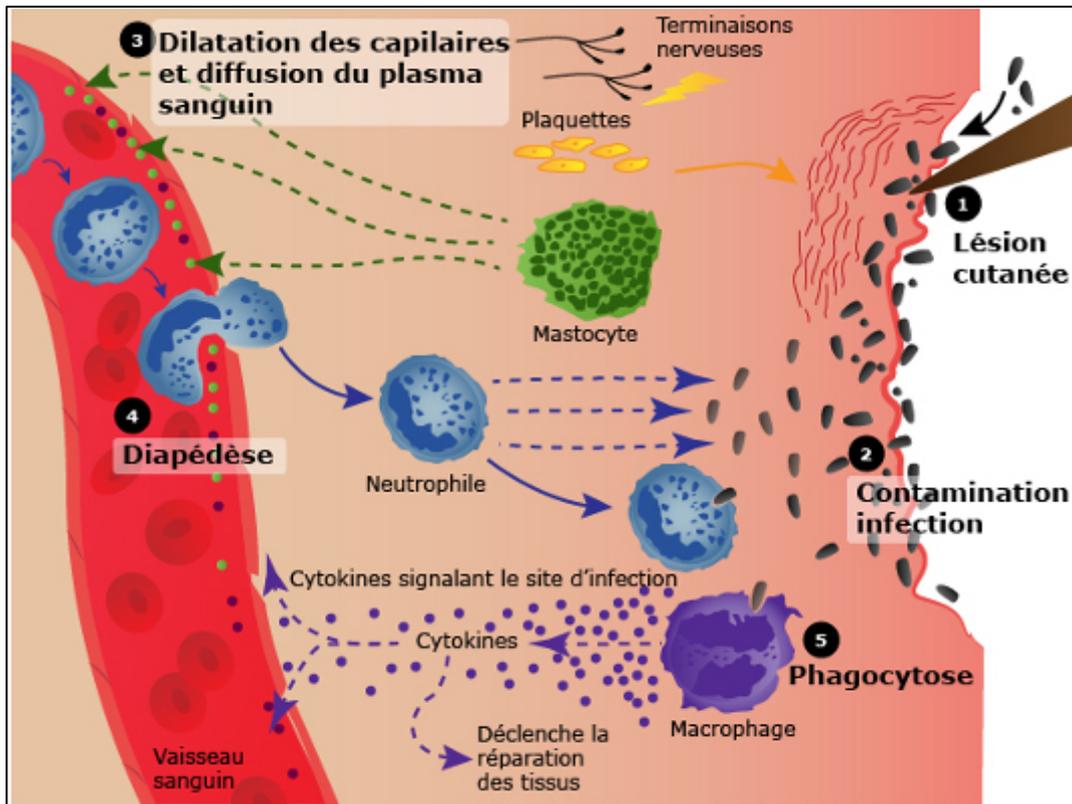


FIGURE 1 – Déroulement d'une réaction inflammatoire aiguë ⁽¹⁾

3) Les cellules de l'inflammation

Les cellules de l'inflammation peuvent-être divisées en deux grands types de cellules : les cellules sanguines circulantes et les cellules résidentes tissulaires.

Parmi les cellules sanguines circulantes, on retrouve : les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les polynucléaires éosinophiles, les basophiles, les plaquettes, les lymphocytes et les plasmocytes.

Les cellules résidentes tissulaires correspondent quant à elles aux macrophages, histiocytes, mastocytes, fibroblastes et aux cellules endothéliales.

Pour la compréhension de la suite de cet écrit, nous allons décrire quelques types de cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.

a) Les polynucléaires neutrophiles (PNN) ⁽²⁾

Les PNN, vus au microscope dans la figure 2, font partie des leucocytes (globules blancs). Leurs maturation et prolifération sont contrôlées par des facteurs de croissance.

Comme nous l'avons vu précédemment, ils vont être recrutés dans la phase cellulaire de la réaction inflammatoire aiguë. Leur action va passer par des récepteurs chimiotactiques. Il s'agit de la migration des PNN vers le site de l'infection par sécrétion de molécules par des cellules de l'inflammation déjà présentes (ex : monocytes).

Les polynucléaires neutrophiles vont reconnaître spécifiquement des motifs se trouvant à la surface des microorganismes pathogènes, cette reconnaissance va permettre l'activation du processus de phagocytose. Il s'agit de l'ingestion des pathogènes et de leur destruction.

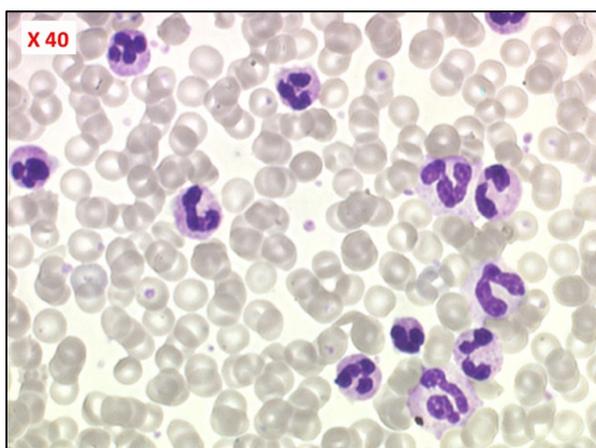


FIGURE 2 – Vue microscopique de polynucléaires neutrophiles ⁽³⁾

b) Les monocytes et macrophages ⁽⁴⁾

Les macrophages sont la forme différenciée des monocytes. Ces derniers se transforment en macrophages lorsqu'ils migrent dans les tissus en raison d'une inflammation.

Les monocytes et les macrophages sont des phagocytes, ils peuvent donc comme les PNN vus précédemment, phagocyter des microorganismes pathogènes.

Les macrophages peuvent être activés après rencontre avec un pathogène, un produit de dégradation tissulaire ou encore après liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs membranaires. L'activation des macrophages va avoir deux conséquences :

- Tout d'abord, une phagocytose lente et incomplète. Des peptides seront stockés dans des vacuoles du cytoplasme du macrophage, appelées

phagosome. La phagocytose se terminera par présentation de ces peptides aux lymphocytes T.

- La seconde action des macrophages après leur activation va être la libération de produits de sécrétion qui vont intervenir dans le processus inflammatoire (fractions du complément, enzymes, cytokines...). Les cytokines (ex : interleukine-6, TNF- α) sont des glycoprotéines solubles qui agissent comme médiateurs intercellulaires, elles réagissent avec des récepteurs membranaires spécifiques situés à la surface des cellules cibles, permettant l'activation de cellules immunitaires et leur recrutement au niveau du site inflammatoire.

La figure 3 représente une vue microscopique de monocytes et de macrophages.

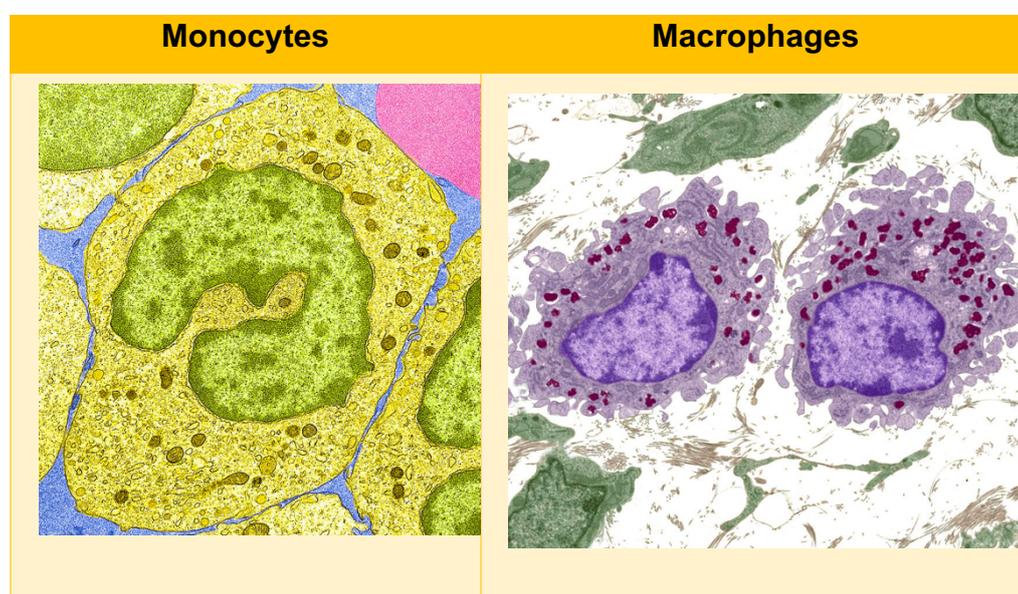


FIGURE 3 – Vues microscopiques de monocytes et de macrophages ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

c) Les lymphocytes « T » ⁽⁷⁾

Les lymphocytes sont des cellules de l'immunité faisant partie de la famille des leucocytes (globules blancs). On distingue deux familles principales qui se différencient par les récepteurs situés à leur surface : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Nous pouvons voir dans la figure 4 un lymphocyte en vue microscopique.

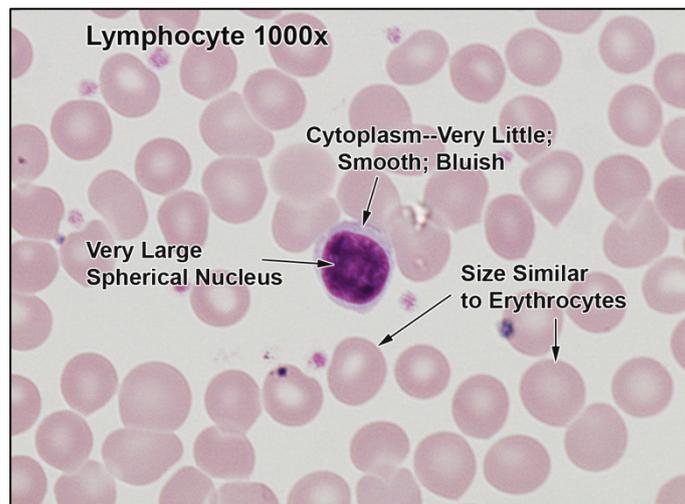


FIGURE 4 – Vue microscopique de lymphocytes T ⁽⁸⁾

Les lymphocytes T sont des cellules de l'immunité cellulaire impliquées dans la réponse immunitaire adaptative. La plupart du temps, en cas d'infection, le pathogène est phagocyté et détruit sans spécificité. On parle alors d'immunité innée non adaptative. Dans le cas de la réponse immunitaire impliquant des lymphocytes T, la réponse immunitaire va être qualifiée d'adaptative. En effet, ces lymphocytes sont activés par liaison de peptides antigéniques présentés par des cellules présentatrices d'antigènes aux récepteurs à antigènes situés sur leur surface. Cette liaison va tout d'abord permettre le déclenchement d'une réponse spécifique en fonction du peptide antigénique reconnu, mais aussi une protection de l'organisme contre une infection ultérieure par ce même pathogène grâce à la mémoire immunitaire engendrée lors d'une première rencontre.

Il existe différentes cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les macrophages. Comme nous l'avons vu précédemment, le macrophage sera activé après rencontre avec un pathogène entraînant une phagocytose incomplète. Les peptides antigéniques ou produits de dégradation de cette phagocytose seront présentés aux lymphocytes T afin de terminer la destruction du pathogène. La reconnaissance du peptide par les récepteurs à antigènes de la surface du lymphocyte T, représentée dans la figure 5, va entraîner une augmentation de la réponse immunitaire par :

- L'activation et la production de facteurs favorisant les propriétés bactéricides et de phagocytose de l'organisme en stimulant les cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires neutrophiles...)

- La production d'un nombre important de cytokines permettant l'amplification de la réponse immunitaire (activation de cellules immunitaires et recrutement au niveau du site inflammatoire)

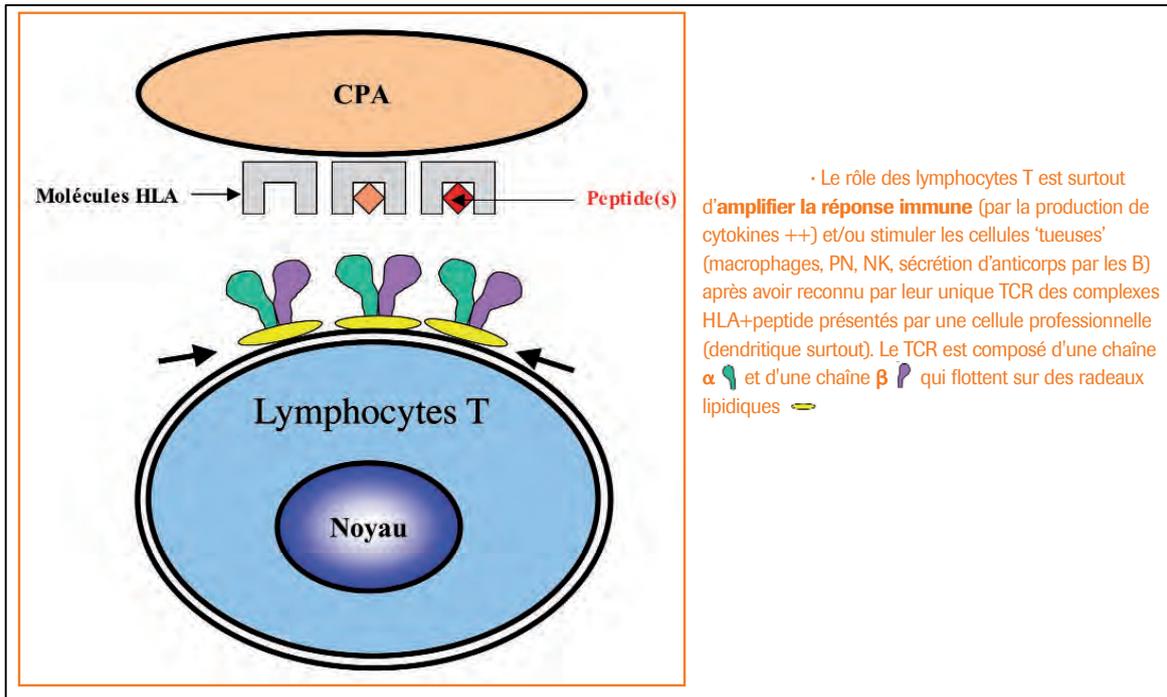


FIGURE 5 – Activation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes ⁽⁹⁾

B – L'INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS GRADE ⁽¹⁰⁾

1) Définition

L'inflammation de bas grade est une inflammation chronique et systémique « sourde », ayant une évolution lente et progressive. Elle se différencie de l'inflammation aiguë par son déroulement général et sa durée dans le temps. Cette inflammation chronique peut-être comparée à un bruit de fond inflammatoire.

Une des caractéristiques majeures de l'inflammation de bas grade va être l'expression par les tissus atteints d'un taux élevé de facteurs inflammatoires, notamment des cytokines circulantes, sans pour autant présenter d'altération ou de perte de leur fonction primaire.

2) Causes

Les causes de l'apparition de l'inflammation de bas grade sont multiples et parfois compliquées à déterminer.

On y retrouve :

- Présence de multiples petits foyers infectieux méconnus
- Obésité, surcharge pondérale, syndrome métabolique et insulino-résistance
- Perturbations intestinales : dysbiose et hyperperméabilité intestinale
- Mode de vie : sédentarité, alcool, stress, tabac et nutrition occidentale (excès de sucre, de produits transformés...)
- Allergies, intolérances
- Âge

Parmi les causes possibles de début d'inflammation chronique de bas grade, nous détaillerons par la suite celles qui semblent être majoritaires (la surcharge pondérale, les perturbations intestinales et le mode de vie) et sur lesquelles le rôle de conseil au comptoir sera essentiel. Ces conseils seront décrits dans la dernière partie de cette thèse via la prévention micronutritionnelle.

3) Conséquences

Cette inflammation va avoir plusieurs conséquences sur l'état de santé de l'individu. Ce « bruit de fond inflammatoire » peut, au fur et à mesure, favoriser et/ou amplifier la plupart des maladies chroniques actuelles dites aussi « maladies de civilisation ».

Les « maladies de civilisation » sont des pathologies qui se développent de plus en plus dans notre société actuelle à cause de notre mode de vie (mauvaise hygiène de vie, sédentarité, mode de vie occidental) et de l'industrialisation en général (dégradation des conditions de vie avec notamment une pollution excessive...)

L'inflammation de bas grade est ainsi considérée comme étant un facteur aggravant de ces pathologies :

- les maladies cardio-vasculaires
- les maladies métaboliques (le diabète de type II et l'obésité)
- les cancers
- les maladies auto-immunes
- la dépression
- les maladies neurologiques et neuropsychiatriques (Alzheimer, Parkinson, troubles bipolaires)...

4) Résumé global

Ainsi, comme le résume la figure 6, les causes de l'inflammation de bas grade sont multiples et celle-ci va avoir des conséquences sur un vaste panel de pathologies en les aggravant ou en favorisant leur apparition.

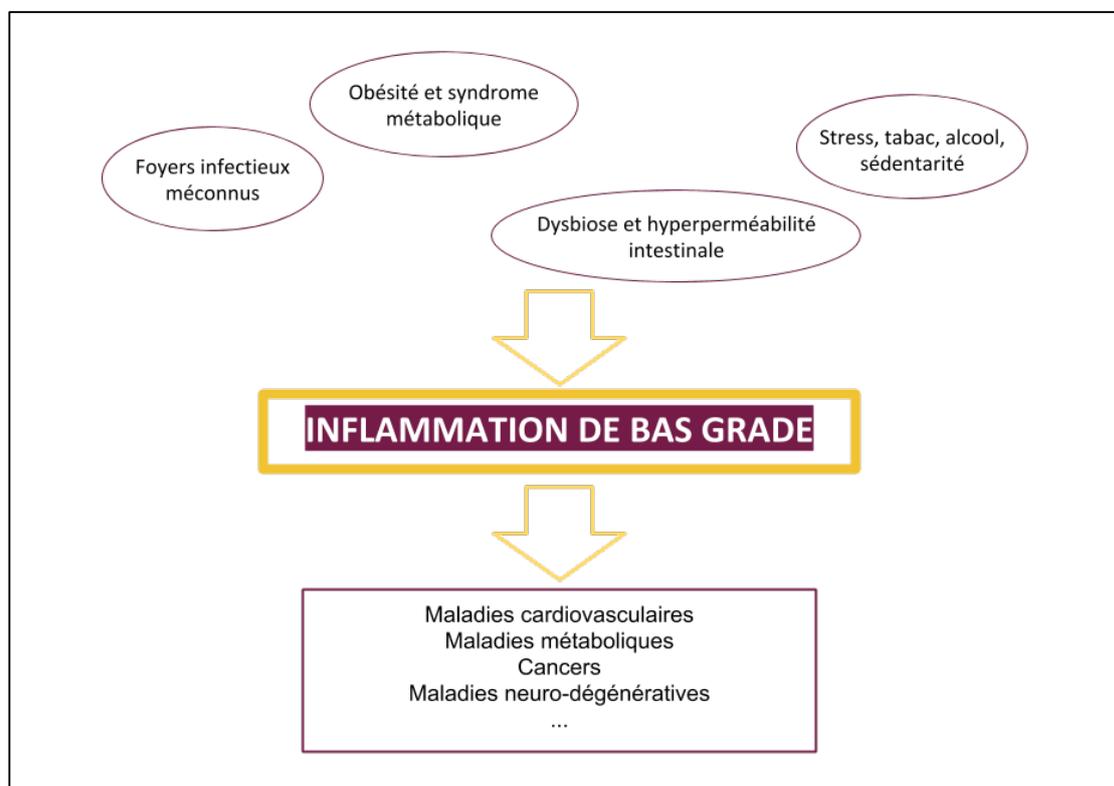


FIGURE 6 – Causes et conséquences de l'inflammation de bas grade

C – INFLAMMATION AIGUË VS INFLAMMATION DE BAS GRADE

L'inflammation chronique de bas grade va présenter des différences majeures avec l'inflammation aiguë.

La première différence repose sur la durée de l'inflammation, qui, dans le cas d'une inflammation aiguë va être de courte durée alors que l'inflammation de bas grade est une inflammation dite « chronique », elle va se développer lentement.

La seconde différence réside dans les signes cliniques de l'inflammation. Comme nous avons pu le voir, l'inflammation aiguë se caractérise par 4 grands signes cliniques que sont la rougeur, la chaleur, l'œdème et la douleur. Dans le cadre de l'inflammation de bas grade, on ne retrouve aucun signe clinique direct et clairement identifiable. C'est pour cela que l'on parle d'inflammation « silencieuse ».

Le déroulement de ces deux types d'inflammation va également différer. Dans le cadre d'une inflammation aiguë les phases s'enchainent avec une phase résolutive. Le principe de l'inflammation chronique étant qu'elle ne résolve pas d'elle-même, la dernière phase n'existera pas. De plus, les deux premières phases (phase vasculaire et phase cellulaire) de l'inflammation aiguë vont coexister dans le cadre de l'inflammation de bas grade.

La dernière différence entre ces deux inflammations va être le retentissement biologique. Le marqueur principal biologique dans le cadre d'une inflammation va être la « C-reactive protein » ou CRP. Il s'agit du dosage de la protéine C-réactive, protéine synthétisée par les hépatocytes au cours d'une réaction inflammatoire sous l'influence de différents médiateurs eux mêmes impliqués dans l'inflammation (notamment les cytokines). Cette CRP est un marqueur non spécifique de l'inflammation aiguë. Dans le cas d'une inflammation aiguë, les taux de CRP sont souvent compris entre 20 et 500 mg/L sachant qu'un taux physiologique doit se situer en dessous de la barre des 6 mg/L. Lors d'une inflammation de bas grade, la CRP étant faible il faudra la doser par une méthode ultrasensible, on parlera alors de CRP-us (CRP ultrasensible). En effet, le dosage de la CRP pour des taux < 8,5 mg/L n'est pas assez fiable. La CRP-us, au cours de l'inflammation de bas grade, se situe aux alentours de 2 à 5 mg/L. On considère qu'une valeur > 3 mg/L associe un risque élevé de maladies cardiovasculaires. ⁽¹¹⁾

	INFLAMMATION AIGUË	INFLAMMATION DE BAS GRADE
Durée	Brève	Longue (chronicité)
Signes cliniques	Rougeur, chaleur, œdème et douleur	Aucun signe clinique direct
Déroulement	3 phases successives : vasculaire, cellulaire et résolutive	2 phases concomitantes : vasculaire et cellulaire. Absence de phase résolutive
CRP	Taux élevé : 20 à 500 mg/L	Taux faible mais constant : 2 à 5 mg/L

Tableau 1 : Différences majeures entre inflammation aiguë et chronique de bas grade

II – DÉBUT ET CAUSES DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS GRADE

A – GÉNÉRALITÉS SUR L'INTESTIN

1) L'écosystème intestinal ⁽¹²⁾

L'intestin est un organe du corps humain mesurant de 3 à 6 mètres de long. Il est impliqué dans le processus de digestion finale consistant au démontage enzymatique des macromolécules contenues dans l'alimentation afin de permettre la résorption des nutriments. Cette résorption consiste au transfert des nutriments de la lumière intestinale vers la muqueuse en passant à travers la barrière épithéliale de l'intestin. Le rôle de l'intestin va également être de faire le tri entre les nutriments à absorber et les molécules pathogènes à éviter.

L'intestin est considéré comme un écosystème. La définition d'un écosystème est la suivante : il s'agit d'un « ensemble dynamique d'organismes vivants qui interagissent entre eux et avec le milieu dans lequel ils vivent ». L'écosystème intestinal, schématisé en figure 7, est constitué de 3 éléments essentiels dont nous allons détailler les caractéristiques :

- La muqueuse intestinale
- Le microbiote intestinal
- Le système immunitaire intestinal

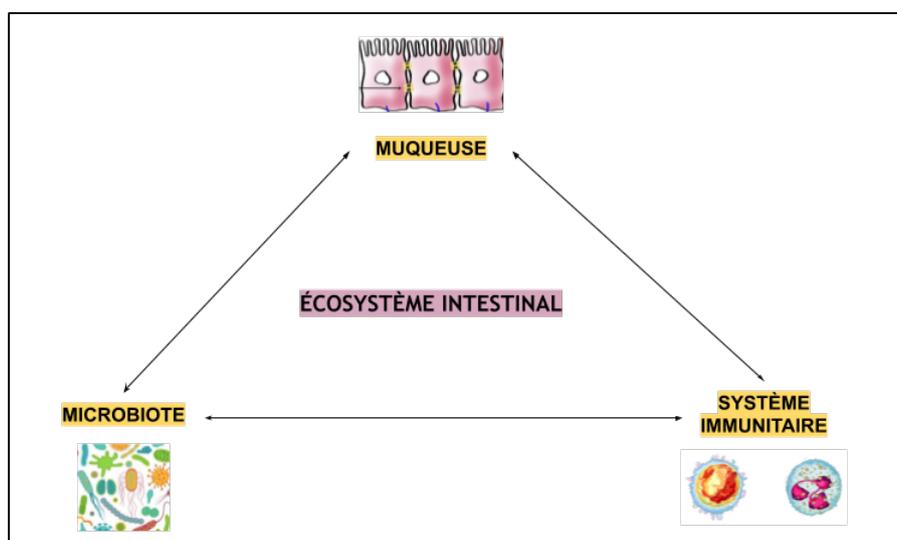


FIGURE 7 – Les 3 parties de l'écosystème intestinal

a) La muqueuse intestinale ⁽¹³⁾

Histologiquement, la paroi de l'intestin est composée de différentes couches (figure 8). La muqueuse est la couche la plus profonde de l'intestin, elle est composée de nombreuses villosités permettant l'augmentation de la surface de contact avec le bol alimentaire (environ 300 mètres carrés) et une plus grande résorption des nutriments.

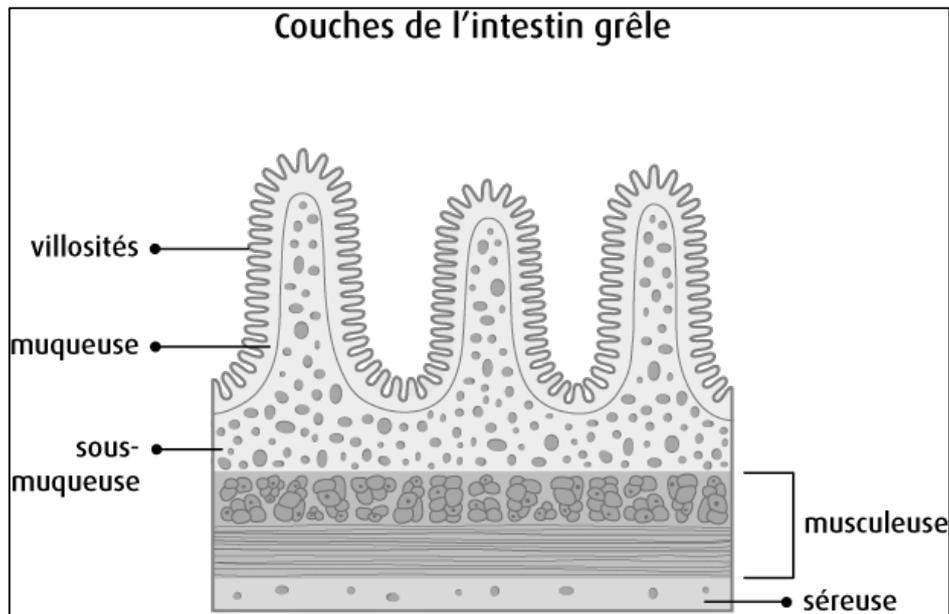


FIGURE 8 – Les différentes couches de l'intestin grêle ⁽¹⁴⁾

L'épithélium intestinal correspond à la couche de cellules recouvrant la muqueuse de l'intestin. Il s'agit d'un épithélium simple unistratifié composé de différents types de cellules ayant des rôles distincts (tableau 2)

Entérocytes	Cellules majoritaires (> 80%)	Fonction d'absorption des nutriments
Cellules en gobelet	Cellules caliciformes ou cellules à mucus	Fonction de sécrétion du mucus
Cellules entéroendocrines	Situées au niveau des villosités	Production hormonale
Cellules de Paneth	Situées au fond des cryptes	Cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes (lysosyme, phospholipase A2)

Tableau 2 : Cellules de l'intestin : répartition et fonction.

Ces cellules sont reliées entre elles par des jonctions dites « jonctions serrées » constituées de protéines (claudines, occludines, zonuline, JAM-1) permettant le contrôle des substances absorbées par l'intestin notamment en fonction de leur poids moléculaire. (figure 9)

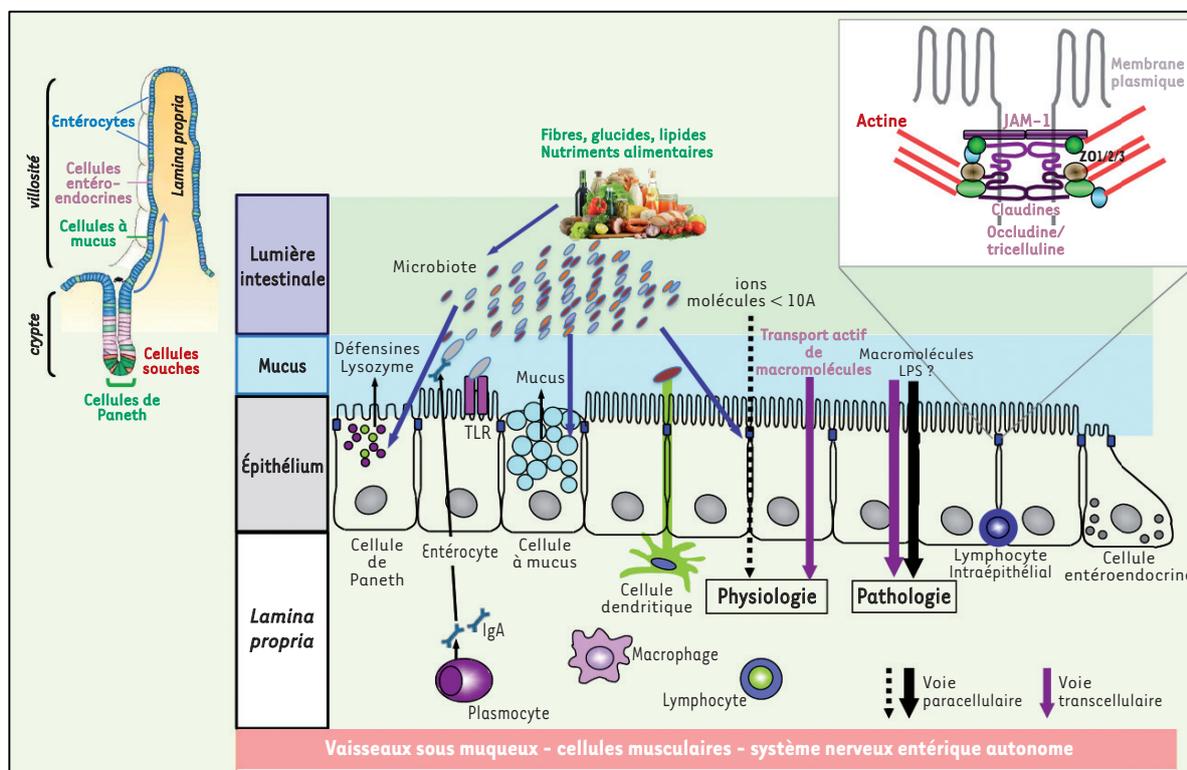


FIGURE 9 – Contrôle des substances absorbées par l'intestin : la fonction de barrière intestinale ⁽¹³⁾

b) Le microbiote intestinal ⁽¹⁵⁾

Le microbiote correspond à l'ensemble des bactéries non pathogènes constituant la flore intestinale. Elle se trouve au niveau de la lumière intestinale en contact avec le mucus et l'épithélium. Il se compose de plus de 10^{13} bactéries, soit 10 000 milliards, et son poids est d'environ 1 - 1,5 kg.

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu bien que l'on retrouve 1/3 des bactéries communes à tous. Il se divise en microbiote dominant et microbiote de passage ⁽¹⁶⁾ :

- Le microbiote dominant correspond à 99% du microbiote total, celui-ci va être implanté au niveau du mucus de la paroi intestinale

- Le microbiote de passage correspond à des bactéries qui ne vont pas s'implanter au niveau de l'intestin. Il se compose essentiellement de bactéries lactiques, de pseudomonas et de levures.

Le rôle de ce microbiote va être d'avoir un effet barrière sur l'absorption des substances ainsi qu'une aide à la digestion.

c) Le système immunitaire intestinal

Le système immunitaire intestinal représente 80% du système immunitaire global de l'individu. ⁽¹⁵⁾ Ce système immunitaire va être constitué de cellules immunes disséminées au niveau sous-épithélial dans une zone appelée lamina propria.

On retrouve dans ce système immunitaire des macrophages, des cellules dendritiques, des lymphocytes T et D ainsi que des plasmocytes (figure 10).

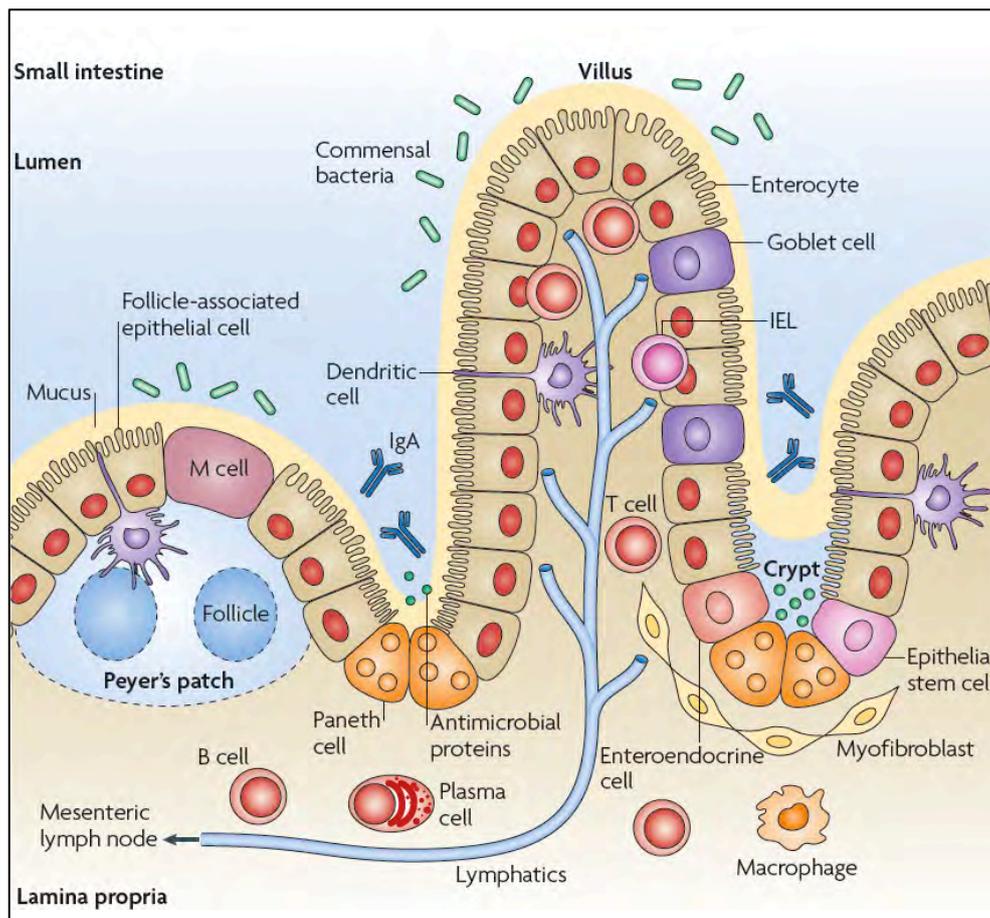


FIGURE 10 – Système immunitaire intestinal⁽¹⁷⁾

2) La barrière intestinale ⁽¹⁸⁾

a) Les éléments constitutifs

Tous les éléments de l'écosystème vont être essentiels dans le rôle de barrière que possède l'intestin. En effet, bien qu'il est indispensable pour l'homme que des nutriments soient absorbés au niveau intestinal, il est également essentiel que les organismes pathogènes restent dans la lumière intestinale et ne soient pas absorbés.

La première ligne dans cette barrière va être constituée par l'épithélium et la muqueuse intestinale. Les cellules de l'épithélium étant reliées par des jonctions serrées, le passage de molécules à travers la paroi va être sélectif. Ensuite, les entérocytes et cellules de Paneth sont sécrétrices de peptides microbicides, ce qui, en collaboration avec la sécrétion de mucus, va permettre de réduire la surface de contact entre les bactéries et l'épithélium.

La seconde ligne de défense va être le système immunitaire intestinal. Les cellules du système immunitaires vont être recrutées et activées via des signaux provenant notamment du microbiote intestinal.

Tout ce système sera renforcé par le microbiote, qui, en plus de son rôle dans l'activation du système immunitaire, contribue à la sécrétion de mucus et de protéines constituant les jonctions serrées de l'épithélium. On voit bien ici la notion d'écosystème puisque les 3 éléments interagissent entre eux pour former une barrière intestinale efficace.

b) Résumé global

En résumé, les éléments constitutifs de l'écosystème intestinal vont collaborer pour mettre en place un système de barrière intestinal efficace, comme le montre la figure 11.

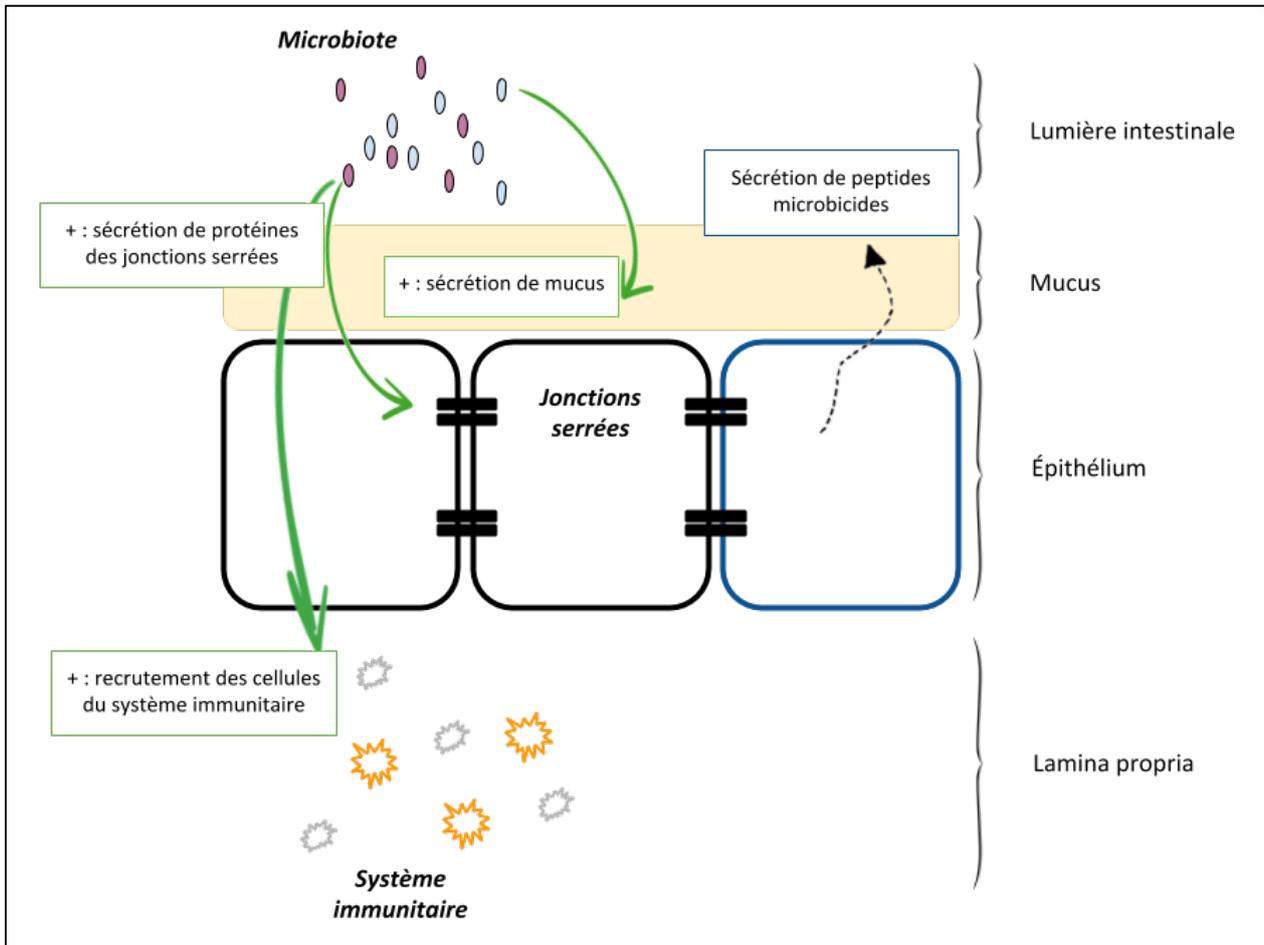


FIGURE 11 – Schéma récapitulatif du fonctionnement de l'écosystème intestinal

B – HYPERPERMÉABILITÉ INTESTINALE ET DYSBIOSE

Nous venons de voir l'importance de la barrière intestinale, de son bon fonctionnement et de son intégrité pour contrôler le passage des molécules à travers la paroi de l'intestin. Une augmentation de la perméabilité ou une dérégulation du microbiote seront responsables de l'installation d'un fond inflammatoire, qui évoluera vers une inflammation chronique de bas grade.

1) Hyperperméabilité intestinale ⁽¹³⁾

L'hyperperméabilité intestinale va être la première cause d'inflammation de bas grade par l'ouverture d'une brèche au niveau de la barrière digestive. L'étanchéité de l'intestin est notamment assurée par les jonctions serrées reliant les cellules épithéliales entre elles. Ces jonctions serrées sont des complexes protéiques. En situation pathologique, ces jonctions serrées vont être désorganisées et on assistera

à une augmentation du passage de molécules de plus grandes tailles et de molécules ayant un potentiel antigénique.

L'hyperperméabilité intestinale peut être causée par un stress, un phénomène d'ischémie-reperfusion chez le sportif et également par un phénomène de perturbation de la flore intestinale. Nous allons nous intéresser principalement à cette dernière cause : un déséquilibre de la flore appelé dysbiose.

2) Dysbiose ⁽¹⁹⁾

La dysbiose est définie comme un déséquilibre du microbiote. Cette dysbiose peut être due à des facteurs environnementaux (exposition à des facteurs toxiques, régime alimentaire, agents pathogènes, prise d'antibiotique) ou à des conditions de l'hôte.

Cette dysbiose va dans la plupart des cas être caractérisée par la perte de diversité du microbiote. Le nombre de bactéries virulentes et invasives sera augmenté tandis que la population de bactéries commensales et non pathogènes diminuera.

Parmi les causes de dysbiose, nous observons également l'accouchement par césarienne quiensemence l'intestin du bébé des germes de l'épiderme et des germes ambiants de la salle d'accouchement. Depuis la prescription d'antibiotiques, nous observons également une dysbiose vaginale des mamans, qui s'aggrave de génération en génération. Ce déséquilibre maternel va perturber la composition de la flore digestive de l'enfant puis de l'adulte avec une importante quantité d'une levure appelée *Candida Albicans*. Levure qui commande au cerveau de fortes consommations de sucre pour sa croissance, entretenant l'inflammation digestive.

Comme on l'a vu précédemment, le microbiote intestinal joue un rôle primordial dans la fonction de filtre et de barrière de l'écosystème intestinal. Il va permettre d'un côté la sécrétion de mucus et des protéines constitutives des jonctions serrées des cellules de l'épithélium intestinal, et d'un autre, l'activation du système immunitaire de la *lamina propria*.

Une dérégulation du microbiote va donc être à l'origine d'une perte de la fonction de barrière intestinale, c'est ce que l'on va appeler l'hyperperméabilité intestinale.

3) Endotoxémie ⁽²⁰⁾

La création d'une brèche dans la barrière intestinale et l'altération de l'intégrité de l'épithélium et de la muqueuse vont avoir pour conséquence l'augmentation de la perméabilité et la fuite de composés toxiques et de bactéries dans la circulation sanguine.

Les molécules qui vont passer au travers de la paroi intestinale vont être de différentes natures :

- Des agents bactériens ayant un potentiel antigénique. Le passage des bactéries de la lumière intestinale vers la circulation sanguine est un phénomène appelé translocation bactérienne.
- Des endotoxines de la flore bactérienne : lipopolysaccharides (LPS). Les endotoxines sont des toxines produites par certaines bactéries ⁽²¹⁾
- Des protéines alimentaires à potentiel antigénique ainsi que les peptides issus de leur dégradation

Toutes ces molécules qui vont passer la barrière intestinale vont avoir un potentiel antigénique. Il s'agit de la « propriété spécifique des antigènes à susciter la formation d'anticorps. » ⁽²²⁾

Par leur capacité à susciter la formation d'anticorps ils vont être à l'origine de la mobilisation du système immunitaire et du déclenchement de la réponse inflammatoire.

4) Résumé

La fonction de barrière intestinale est donc essentielle pour maintenir un état stable intestinal et non-inflammatoire. Une perturbation du microbiote et de la perméabilité intestinale va être à l'origine de la diminution de la fonction de barrière intestinale et donc d'une hyperperméabilité intestinale. Cette hyperperméabilité va permettre une translocation bactérienne ainsi que le passage de molécules à potentiels antigéniques à travers la paroi. Tout cela va générer une mobilisation du système immunitaire et participer au départ de l'inflammation systémique « sourde » appelée inflammation de bas grade (figure 12)

La prise en charge d'une personne atteinte d'inflammation de bas grade nécessitera systématiquement la restauration de la fonction de barrière intestinale et la modulation du microbiote.

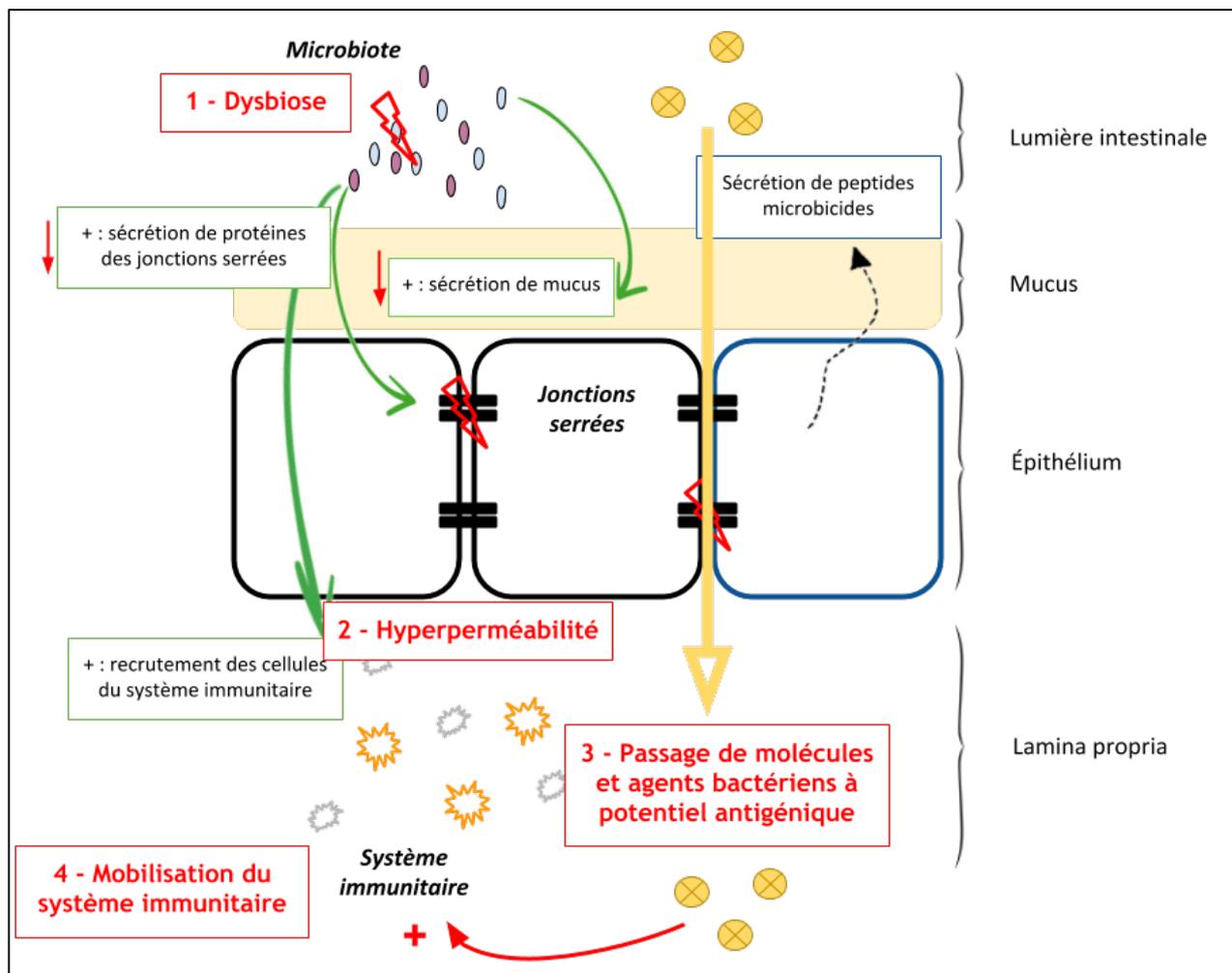


FIGURE 12 – Impact de la dysbiose et de l’hyperperméabilité intestinale dans l’initiation d’une réaction immunitaire

C – INFLAMMATION DES TISSUS ADIPEUX VISCÉRAUX ⁽²³⁾

1) Généralités

Le tissu adipeux est un tissu conjonctif composé de cellules stockant les graisses, appelées adipocytes, qui vont être entourées d’un stroma vasculaire constitué d’un ensemble de cellules de différentes natures dont des cellules immunitaires (cellules endothéliales, fibroblastes, macrophages et lymphocytes – figure 13). Ce tissu adipeux se trouve sous la peau et se répartit à différents endroits du corps, on va particulièrement le retrouver au niveau abdominal lors d’un surpoids, c’est ce que l’on

va appeler les tissus adipeux viscéraux. Pour rappel, l'obésité et le surpoids font partie des facteurs favorisant l'inflammation de bas grade.

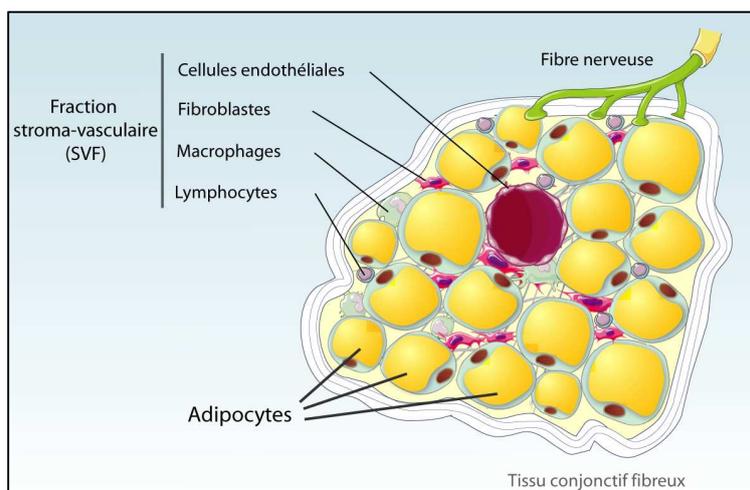


FIGURE 13 – Constitution du tissu adipeux ⁽²⁴⁾

Un déséquilibre entre l'apport et la sortie d'énergie va être à l'origine de l'inflammation de ce tissu adipeux viscéral. En effet, lors d'un apport trop important par rapport à la dépense énergétique, des acides gras vont tendre à s'accumuler dans les adipocytes créant ainsi une hyperplasie et hypertrophie du tissu adipeux. On se retrouve ainsi avec un nombre d'adipocytes augmenté (hyperplasie) et donc un volume de tissu adipeux anormalement important (hypertrophie).

a) Constitution des lipides

Les lipides sont des molécules constituées d'une partie hydrophobe et d'une partie hydrophile. C'est ce que l'on appelle des molécules amphiphiles. Ils sont la plupart du temps composés d'un acide gras, d'un alcool et d'un troisième groupement qui va permettre de distinguer les différentes familles de lipides (glycérol, alcool gras, stérol...)

L'acide gras constitutif des lipides peut être de différentes natures. Il existe trois grandes classes d'acides gras :

- Les acides gras saturés
- Les acides gras monoinsaturés
- Les acides gras polyinsaturés

La notion de « saturation » correspond à la présence d'une ou plusieurs doubles liaisons dans la chaîne carbonée de l'acide gras.

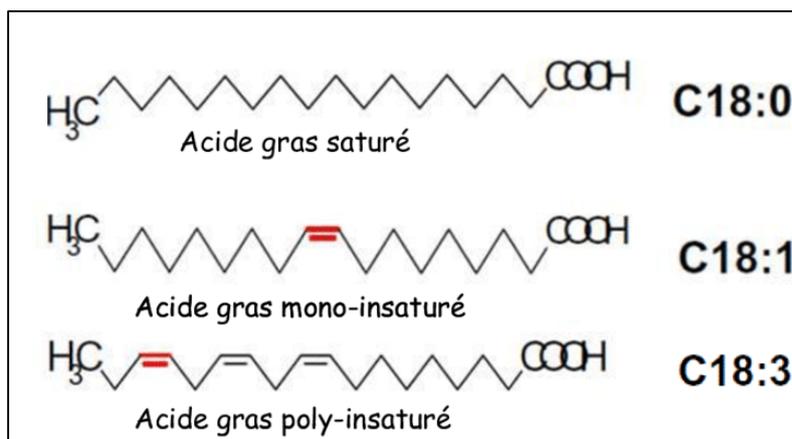


FIGURE 14 – Les différents types d'acides gras ⁽²⁵⁾

b) Hyperperméabilité intestinale et obésité abdominale ⁽²⁶⁾

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, l'hyperperméabilité intestinale est une des causes de l'inflammation de bas grade, tout comme l'obésité et le surpoids. Il faut noter que l'hyperperméabilité intestinale joue elle-même un rôle dans cette obésité. En effet, différentes études montrent le rôle d'une dysbiose et ainsi de l'augmentation de la perméabilité de l'intestin dans le phénomène d'insulino-résistance. L'insulino-résistance correspond à un défaut d'accueil de l'insuline par ces tissus cibles, entraînant une hyperinsulinémie compensatrice. L'insuline agit sur le stockage, la mobilisation et l'utilisation des acides gras par activation de la lipogénèse, synthèse des lipides. L'augmentation de sa concentration sanguine entraîne par conséquent une augmentation de la production lipidique, le tissu adipeux devient hyperplasique et hypertrophique et une obésité abdominale s'installe. L'hyperperméabilité intestinale possède donc un rôle crucial dans l'initiation de l'inflammation de bas grade.

2) Hypoxie des adipocytes

L'augmentation du nombre d'adipocytes au niveau du tissu adipeux viscéral va diminuer l'irrigation de certains d'entre eux qui vont se retrouver à distance des vaisseaux sanguins. Ces adipocytes n'étant plus assez irrigués, ils vont se trouver en hypoxie. Il s'agit d'une insuffisance d'apport en oxygène des cellules. Ce processus va aboutir à la nécrose de ces adipocytes.

Cette nécrose adipocytaire va être caractérisée par la présence de cellules phagocytaires tout autour des adipocytes se trouvant en hypoxie. Il s'agit d'une des caractéristiques de l'inflammation de bas-grade que l'on appelle : « CROWN-LIKE STRUCTURE ».

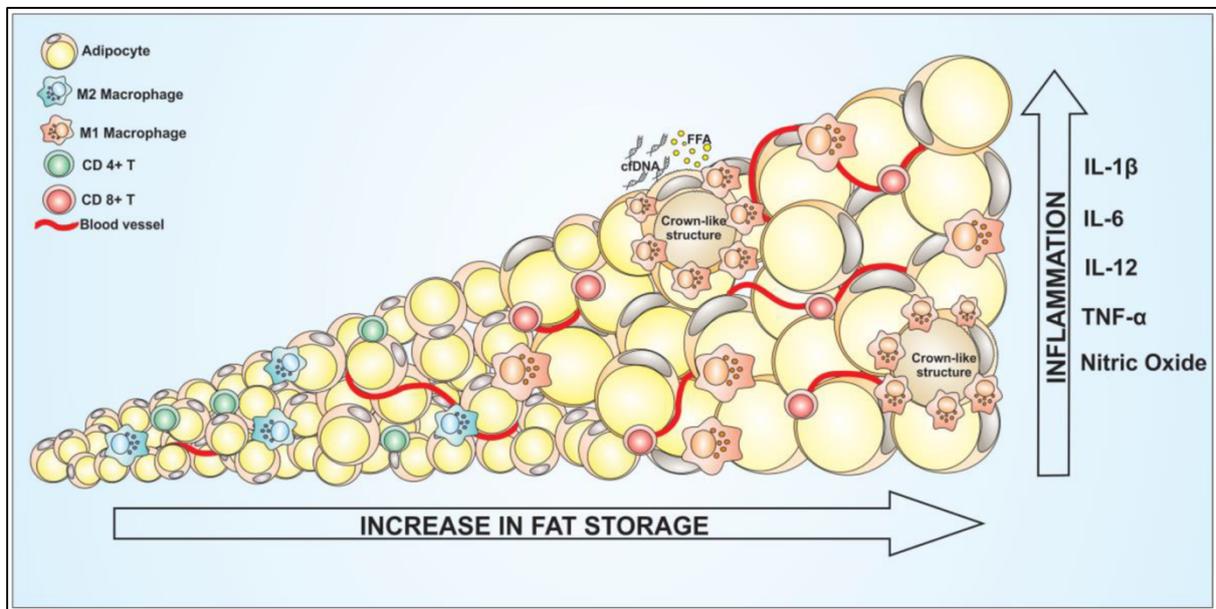


FIGURE 15 – Corrélation entre inflammation et tissu adipeux hyperplasique ⁽²⁷⁾

Cette figure représente schématiquement le processus d'inflammation engendré par une augmentation du stockage des graisses, et donc un tissu adipeux hyperplasique et hypertrophique. Les adipocytes vont petit à petit se retrouver encerclés par des macrophages de type 1 qui sont des macrophages pro-inflammatoires. Ces structures en forme de couronne sont appelées « crown-like structure » (CLS) et sont caractéristiques de l'inflammation de bas grade. On peut voir sur ce schéma une augmentation du nombre de macrophage de type 1 par rapport au macrophage de type 2. Nous verrons dans la partie suivante le processus de polarisation des macrophages qui explique cette augmentation de macrophages pro-inflammatoires.

3) Lipoperoxydation

Les acides gras, éléments constitutifs des adipocytes, peuvent subir des réactions d'oxydation telle que la lipoperoxydation. Lors d'un surpoids nous avons vu que le tissu adipeux était hyperplasique et hypertrophique, le nombre d'acide gras qu'il contient sera donc augmenté ainsi que la fréquence de ces réactions d'oxydation.

La réaction de lipoperoxydation ou peroxydation lipidique (figure 16) se déroule lorsqu'un acide gras rencontre une molécule oxydante comme les espèces réactives de l'oxygène. Cette réaction est d'autant plus facile si l'acide gras possède des doubles liaisons (acide gras insaturés) car l'énergie nécessaire à la réaction sera moins importante.

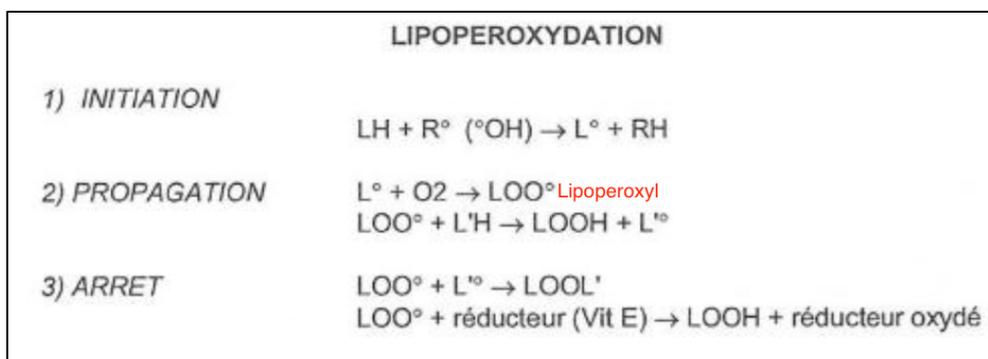


FIGURE 16 – Réaction de lipoperoxydation ⁽²⁸⁾

Cette réaction se déroule en trois étapes :

- Initiation : réaction entre l'acide gras et une espèce oxydante réactive aboutissant à la formation d'un radical lipidique
- Propagation : l'espèce radicalaire formée va réagir avec une molécule d'oxygène pour former une seconde espèce radicalaire qui va arracher un proton à un autre acide gras pour se stabiliser. Cette réaction en chaîne va initier la nécrose des acides gras et du tissu adipeux
- Arrêt : la nécrose va s'arrêter par la réaction de deux espèces radicalaires entre elles ou par l'intervention d'une molécule réductrice

Lors de la peroxydation lipidique, un nombre important d'espèces radicalaires va être formé.

Cette production accrue va être à l'origine d'un stress oxydatif. En effet, les espèces radicalaires sont des molécules particulièrement instables et réactives par la présence d'un électron non apparié sur leur couche externe, elles vont donc chercher à se stabiliser en arrachant un proton à une autre molécule.

Le stress oxydatif engendré lors d'une obésité abdominale va initier une nécrose cellulaire aboutissant au recrutement des cellules immunitaires du tissu périphérique vers le tissu adipeux. Ainsi, une obésité abdominale et une inflammation du tissu adipeux viscéral vont être à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique.

4) Résumé (figure 17)

Lors d'un surpoids, d'une obésité ou d'un déséquilibre du régime alimentaire, le tissu adipeux viscéral va être modifié. Il va être plus abondant et caractérisé par une augmentation du stockage des lipides et des acides gras saturés. Ce tissu adipeux hyperplasique et hypertrophique va intervenir par deux processus au déclenchement d'une inflammation de bas grade :

- Un stress oxydatif dû à l'augmentation de la lipoperoxydation des lipides, une nécrose et un recrutement de cellules immunitaires
- Une infiltration immunitaire du tissu adipeux par l'augmentation de cellules phagocytaires (macrophages de type 1) pro-inflammatoires due à l'hypoxie des adipocytes

Dans le cadre d'une inflammation de bas grade, il va donc être essentiel de travailler sur le surpoids et l'obésité éventuelle de la personne en apportant des conseils hygiéno-diététiques adaptés.

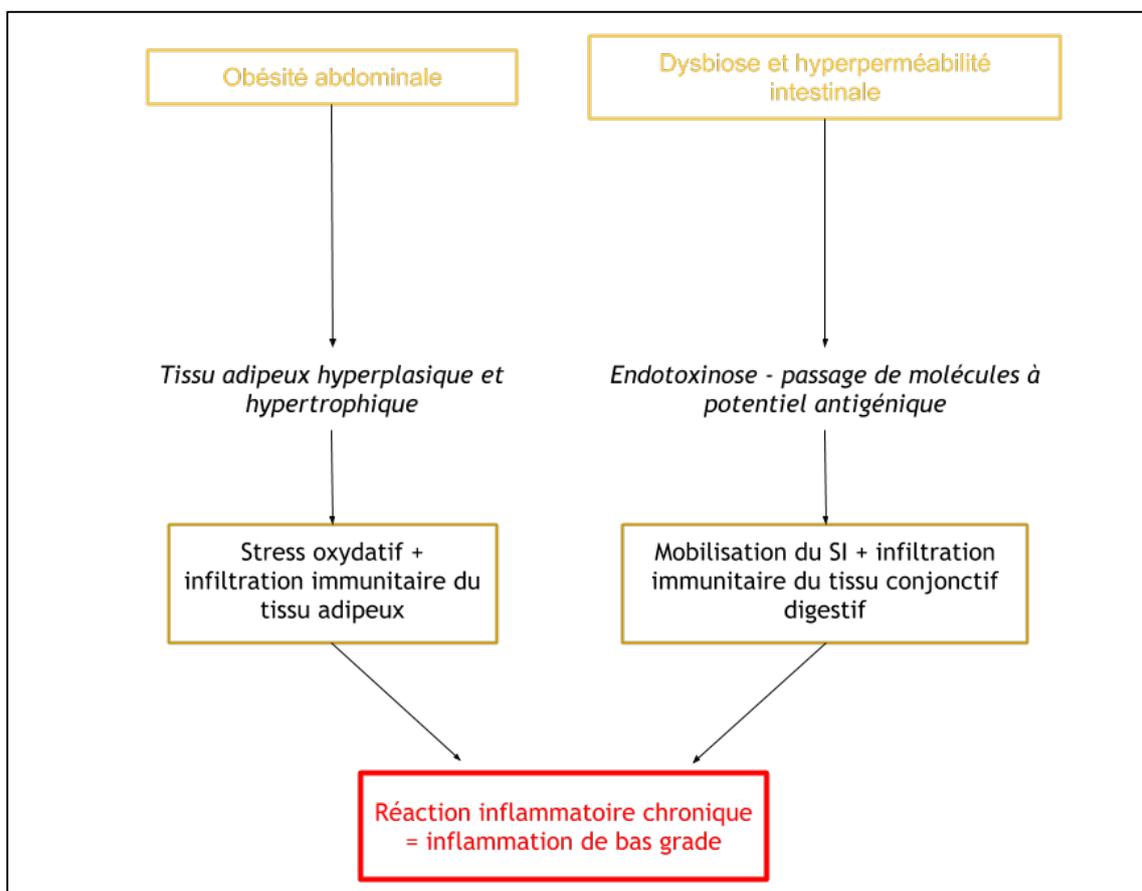


FIGURE 17 – Initiation de l'inflammation de bas grade

D – PROCESSUS MOLÉCULAIRE DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE

Nous venons de voir l'implication d'une hyperperméabilité intestinale, d'une dysbiose ainsi que de l'obésité abdominale dans l'initiation de l'inflammation de bas grade qui occasionnent une infiltration de cellules immunitaires dans la *lamina propria* de l'intestin ainsi qu'au niveau du tissu adipeux. Nous allons maintenant voir quelles sont les cellules immunitaires majoritaires et comment la réaction inflammatoire se met en place. ⁽²³⁾

1) Infiltration immunitaire

Pour rappel :

- La muqueuse intestinale va être infiltrée par des cellules se trouvant au niveau de la *lamina propria* ce qui va provoquer une réponse inflammatoire importante ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette inflammation va être une réponse exacerbée de l'immunité locale par le passage d'agents antigéniques à travers la paroi intestinale.
- Le tissu adipeux va également être infiltré par des cellules immunitaires. Cette inflammation est provoquée par la lipoperoxydation des lipides, le stress oxydatif engendré ainsi que la nécrose des adipocytes.

L'inflammation intestinale ainsi que l'inflammation du tissu adipeux viscéral, et l'inflammation de bas grade en général vont être caractérisées par une infiltration de cellules immunitaires composée essentiellement de macrophages et de lymphocytes « T ». Il s'agit d'une des caractéristiques de l'inflammation systémique de bas grade. Dans le cadre d'une inflammation aiguë, les polynucléaires neutrophiles seront les cellules majoritairement impliquées.

Cette infiltration immunitaire du tissu périphérique vers le tissu adipeux et la muqueuse intestinale va être une source permanente de cytokines et de facteurs pro-inflammatoires qui vont être à l'origine de la chronicité et de la globalité de l'inflammation. En effet, les cellules immunitaires principalement impliquées vont être les macrophages et les lymphocytes « T ». Comme nous l'avons vu dans la première partie de cet écrit, les macrophages vont être responsables de la libération de produits

de sécrétion dont les cytokines qui permettent un recrutement important de cellules immunitaires au niveau du site inflammatoire.

Nous allons maintenant nous intéresser aux macrophages, à leur activation et leur rôle dans la chronicité de l'inflammation.

2) Macrophages et récepteurs de l'immunité

a) Rappel sur les macrophages ⁽²⁹⁾

Les macrophages sont des phagocytes qui vont être activés après rencontre avec un pathogène, un produit de dégradation tissulaire ou après liaison avec un ligand naturel. La liaison d'un ligand aux récepteurs membranaires des macrophages va être à l'origine de leur activation et de leur différenciation.

Il existe deux grandes familles de macrophages : les macrophages de type 1 (M1) et les macrophages de type 2 (M2). Ces deux familles vont être formées au moment de l'activation des macrophages. La différenciation des macrophages en M1 ou M2 s'appelle la polarisation des macrophages. Ces familles se différencient par les récepteurs membranaires, la synthèse de cytokines et l'activité fonctionnelle globale du macrophage. Ainsi, les M1 possède une activité pro-inflammatoire tandis que les M2 sont plutôt considérés comme anti-inflammatoire, cela en fonction de la nature des cytokines sécrétées.

Un macrophage va se différencier en macrophage M1 ou M2 en fonction du ligand permettant son activation et également du récepteur de sa paroi mis en jeu.

- L'activation par la voie dite « classique » des macrophages aboutit à la polarisation du macrophage en M1
- L'activation par des voies alternatives va polariser le macrophage en M2

Nous allons nous intéresser à l'activation par la voie « classique » permettant la formation de M1 « pro-inflammatoire » (tableau 3).

M1	M2
Activation par voie classique	Activation par voie alternative
Pro-inflammatoire	Anti-inflammatoire

Tableau 3 : Différences majeures entre macrophages de type 1 et de type 2

b) Récepteurs de la paroi des macrophages

Le début de la réponse inflammatoire engendrée par les macrophages dépend de l'activation de la reconnaissance de récepteurs de l'immunité (PRR) se trouvant notamment sur leur membrane. Ces récepteurs sont multiples mais ceux majoritairement impliqués dans la polarisation des macrophages en M1 sont les « toll-like récepteurs » ou « TLR ».

Ces TLR sont des protéines de membrane plasmique faisant partie de la famille des récepteurs de l'immunité innée retrouvés sur les membranes des macrophages ainsi que sur celles des cellules endothéliales (cellules de la paroi des vaisseaux sanguins).

Les TLR peuvent être activés par liaison à différentes molécules :

- DAMP (« damage associated molecular pattern » ou motifs moléculaires associés aux dégâts) : molécules relarguées par les tissus souffrant de tous types de lésions
- PAMP (« pathogen associated molecular pattern » ou motifs moléculaires associés aux pathogènes) : molécules de microorganismes (ex : lipopolysaccharides bactériens ou LPS)

Il existe 10 types de TLR identifiés chez l'Homme. Nous allons nous intéresser particulièrement aux TLR-4 qui sont activés lors de la polarisation des macrophages pro-inflammatoires.

3) « Toll-like » récepteurs - 4

a) Ligands des TLR-4

Les TLR-4 possèdent plusieurs ligands dont :

- Les LPS (lipopolysaccharides bactériens)
- Les protéines sériques glycatées (produits finis de glycation avancée) qui vont être produits lors d'une hyperglycémie par glycosylation non enzymatique de différentes protéines comme l'hémoglobine, l'albumine ou le LDL (« low density lipoprotein »)

Les TLR sont ainsi activés par des LPS qui se retrouvent dans la circulation sanguine lors d'une hyperperméabilité intestinale mais également par des protéines sériques glycatées que l'on va retrouver majoritairement chez les personnes présentant des maladies métaboliques comme le diabète. On retrouve ici l'implication de la dysbiose, de l'hyperperméabilité ainsi que des maladies métaboliques dans le déclenchement de l'inflammation chronique de bas grade.

b) Rôle majeur des LPS ⁽³⁰⁾

Parmi les molécules pouvant se retrouver dans la circulation sanguine lors d'une hyperperméabilité intestinale et d'une inflammation de bas grade on retrouve les lipopolysaccharides. Il s'agit d'endotoxines ayant un rôle majeur dans l'initiation du processus inflammatoire dû à cette hyperperméabilité intestinale. C'est pourquoi nous allons maintenant détailler leur implication dans le déclenchement d'une réponse immunitaire à la suite de leur passage dans la circulation sanguine.

Les LPS sont des produits bactériens. Il s'agit d'endotoxines qui entrent dans la composition de la paroi de la plupart des bactéries à gram négatif. Ils sont composés de trois parties (figure 18) :

- Un domaine hydrophobe également appelé **lipide A**
- Un **oligosaccharide** non répétitif
- Un polysaccharide également appelé **antigène O**

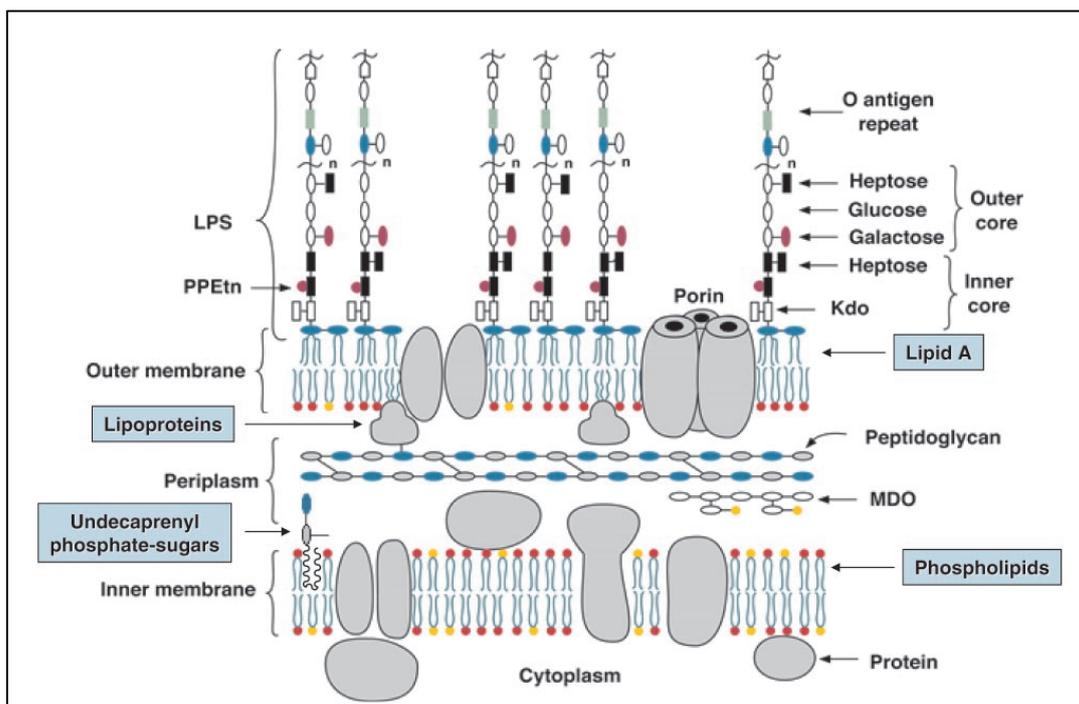


FIGURE 18 – Les LPS dans la paroi bactérienne ⁽³⁰⁾

Les lipopolysaccharides vont être reconnus par les récepteurs transmembranaires que l'on a décrits précédemment appartenant à la famille des TLR, les TLR-4. La reconnaissance du lipide A par les récepteurs TLR-4 va, en fonction des cellules sur lesquelles ils se trouvent, amener à la transduction de différents signaux intracellulaires.

Lors de la reconnaissance du lipide A par des récepteurs TLR-4 des cellules endothéliales, cela va amener à la stimulation de la production de facteurs tissulaires, permettant éventuellement la réparation d'une brèche au niveau du vaisseau sanguin.

Les TLR-4 se trouvant sur les macrophages vont quant à eux être impliqués dans la réponse immunitaire. En effet, leur liaison aux lipides A des lipopolysaccharides va conduire à la transduction d'un signal intracellulaire, à la biosynthèse de différents médiateurs de l'inflammation, appelés cytokines, comme le TNF-alpha (« tumor necrosis factor alpha ») ou l'IL-1bêta (interleukine 1 bêta) et à l'activation de la production de molécules nécessaires à la réponse immunitaire acquise (figure 19).

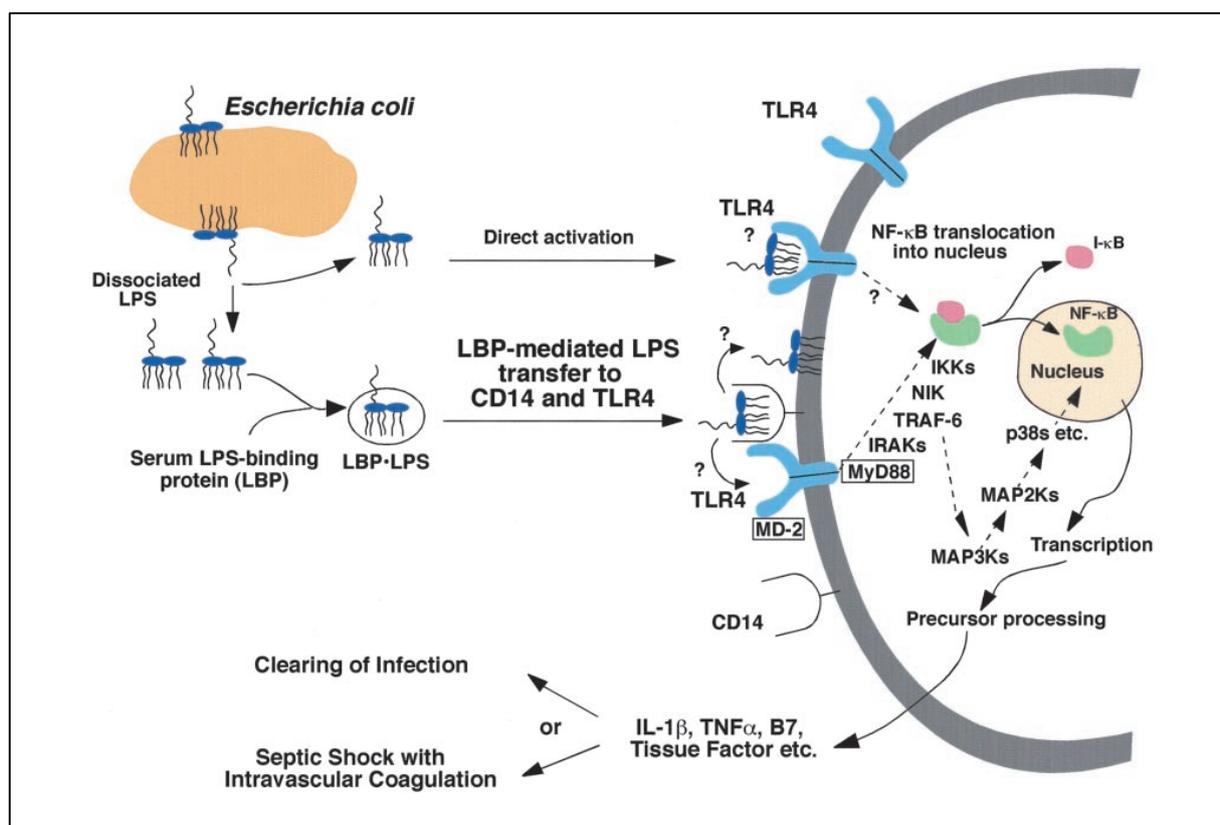


FIGURE 19 – Reconnaissance des LPS par TLR 4, cascade intracellulaire et production de molécules inflammatoires ⁽³⁰⁾

4) Production de cytokines par les M1 ⁽²⁹⁾

La liaison de ligands aux PRR de la paroi des macrophages va activer la transduction d'un signal intracellulaire aboutissant à la production de cytokines. Les cytokines sont des glycoprotéines de faibles poids moléculaires synthétisées par les cellules du système immunitaire. Il s'agit de substance soluble de signalisation cellulaire, elles vont permettre de moduler l'activité et la fonction d'autres cellules à distance. Ce sont des molécules largement impliquées dans les processus inflammatoires et les réactions immunitaires. Il existe différents types de cytokines : le TNF, les interférons (IF), les interleukines (IL), les facteurs de croissance et les chimiokines.

Les cytokines synthétisées par les macrophages vont être différentes selon que le macrophage soit polarisé en M1 ou en M2. Un macrophage « pro-inflammatoire » M1 synthétisera des cytokines inflammatoires comme le TNF-alpha, l'interleukine 10 (IL-10), l'IL-6 et l'IL-1bêta, entres autres.

Ces cytokines par le recrutement, l'activation et la modulation de l'activité de cellules à distance vont permettre une perpétuation de la réponse immunitaire et de l'inflammation.

a) Activité autocrine et paracrine

La figure 20 représente schématiquement l'activité autocrine et paracrine des cytokines.

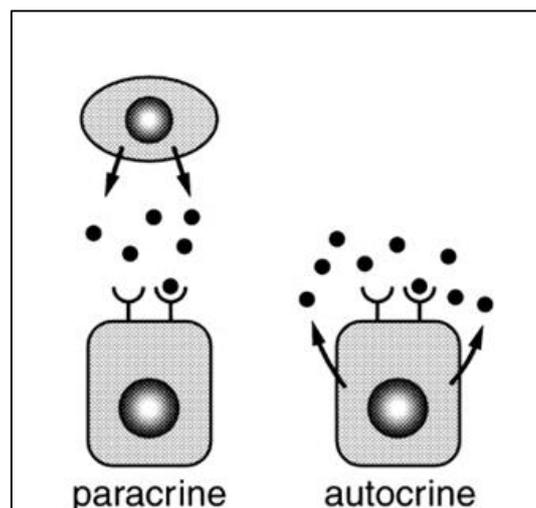


FIGURE 20 – Activité autocrine et paracrine ⁽³¹⁾

L'action des cytokines va se réaliser sur différentes cellules. En fonction de la localisation de celles-ci, l'activité va être qualifiée d'autocrine, de paracrine ou d'endocrine (décrite dans la partie suivante).

L'activité autocrine correspond à l'action des cytokines sur la cellule qui les a elles-mêmes produites tandis que l'action paracrine correspond à l'action des cytokines sur une cellule voisine à celle qui les a produites (cf figure ci-dessus). Ces actions vont permettre de propager et d'entretenir la réaction immunitaire et l'inflammation.

Par exemple, nous avons vu précédemment que la liaison de LPS aux récepteurs TLR-4 des macrophages permettait la production de cytokines comme le TNF-alpha. Cette cytokine est dite inflammatoire car elle va permettre d'entretenir la polarisation des macrophages en phénotype M1. Cette action passe par l'amplification de l'activation des récepteurs impliqués dans la voie classique de polarisation des macrophages. Le nombre de récepteurs permettant l'activation de la voie classique de polarisation est augmenté à la surface des macrophages adjacents par action paracrine, et sur le macrophage producteur lui-même par action autocrine. Tout ceci aboutit à une polarisation exacerbée des macrophages en phénotypes M1 « pro-inflammatoire ».

b) Activité endocrine

La dernière action des cytokines passe par une activité endocrine décrite en figure 21.

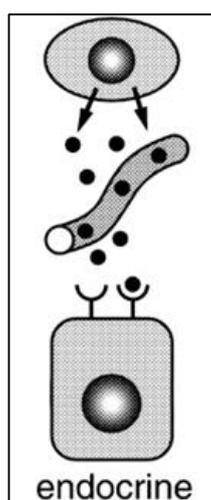


FIGURE 21 – Activité endocrine ⁽³¹⁾

L'action endocrine des cytokines est propre à une famille de cytokines : les chimiokines. Il s'agit des cytokines les plus petites avec un poids moléculaire allant de 8 à 12 kDa (kilo dalton), pour 8 à 80 kDa en ce qui concerne les autres familles. Le profil de chimiokines produites va être modifié par la polarisation des macrophages. Le phénotype M1 synthétise des chimiokines impliquées dans l'activation et l'entretien de la réponse pro-inflammatoire.

Il existe 4 grandes familles de chimiokines qui sont toutes impliquées dans le recrutement de cellules immunitaires par action autocrine, paracrine mais également endocrine. L'action endocrine correspond à l'activation de cellules se trouvant à distance de la cellule productrice des cytokines par passage dans la circulation sanguine. Leur faible poids moléculaire permet ce passage.

Les chimiokines principalement synthétisées par les macrophages de phénotypes M1 vont permettre le recrutement des cellules immunitaires circulantes, comme les leucocytes, au niveau du site inflammatoire (figure 22).⁽³²⁾

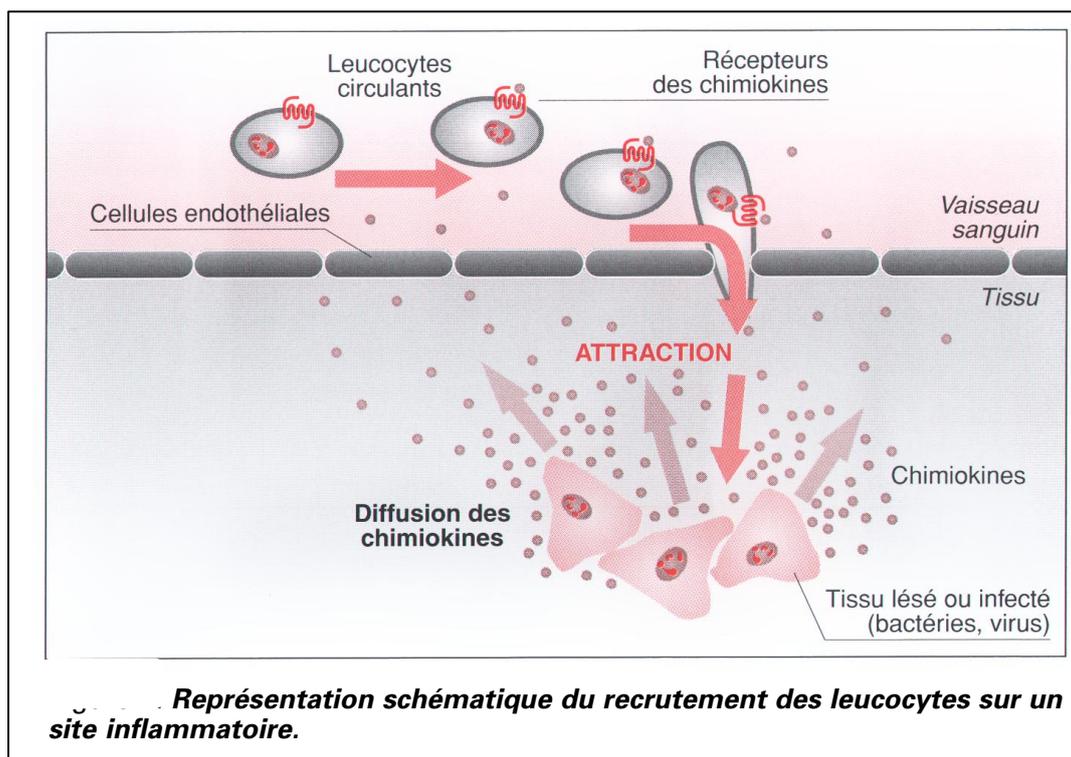


FIGURE 22 – Représentation schématique de l'action des chimiokines dans le recrutement des leucocytes⁽³²⁾

L'action autocrine, paracrine et endocrine des cytokines inflammatoires produites par le phénotype M1 des macrophages permet l'amplification de la réaction immunitaire et inflammatoire par le recrutement d'un nombre important de cellules immunitaires au niveau du site inflammatoire.

Cette action est complétée par l'augmentation de la sécrétion d'intégrines par les cellules endothéliales. Ces intégrines sont des protéines qui vont permettre aux cellules immunitaires circulantes d'adhérer aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et de s'infiltrer au niveau du site inflammatoire.

5) Résumé (figure 23)

L'inflammation chronique de bas grade est une inflammation systémique à bas bruit dont les origines sont multiples. Certaines vont être importantes et apparaissent comme majoritaires :

- Une dysbiose et hyperperméabilité intestinale entraînant le passage de molécules à potentiel antigénique au niveau intestinal, une réaction et une infiltration immunitaire du tissu conjonctif digestif
- Une obésité abdominale engendrant un stress oxydatif ainsi qu'une infiltration immunitaire

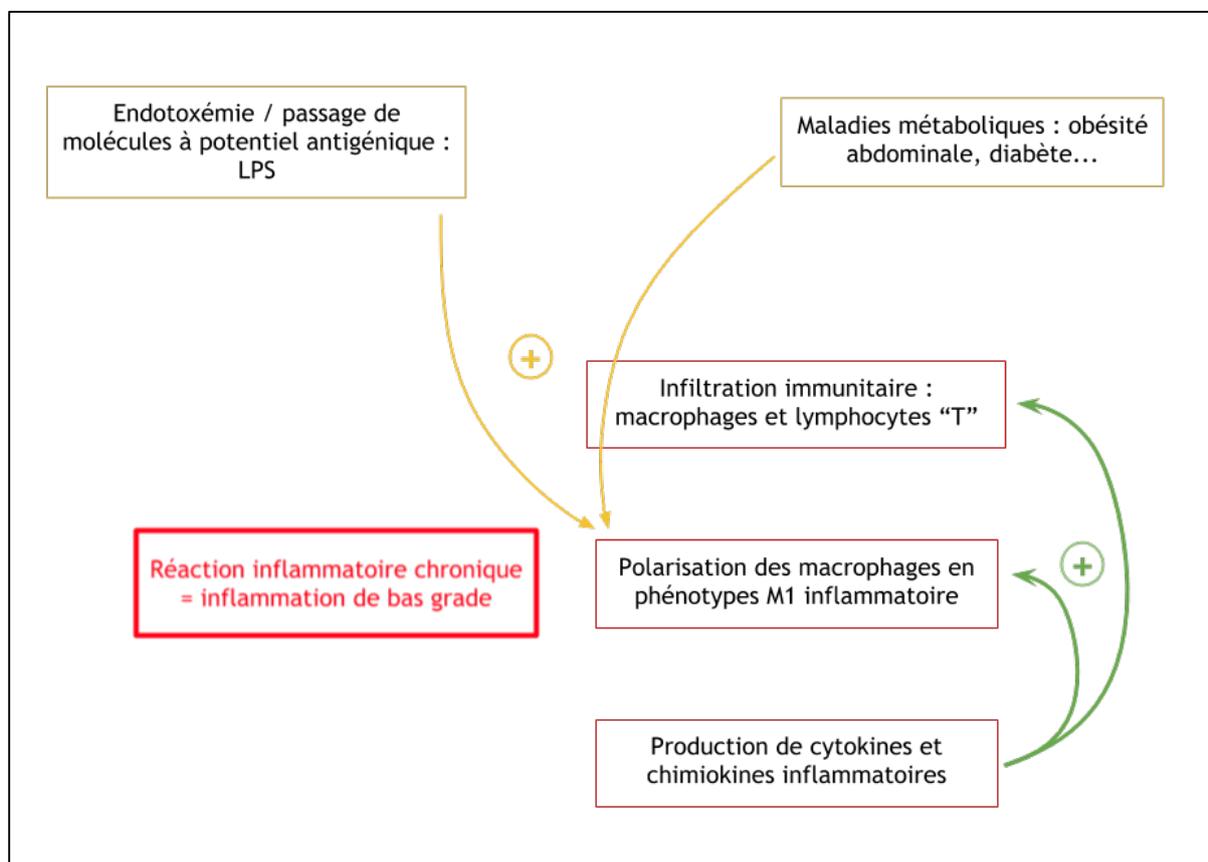


FIGURE 23 – Mécanisme de l'inflammation de bas grade

Ces différentes causes amènent à une mobilisation du système immunitaire et à une réaction inflammatoire chronique de différents tissus. Cette infiltration se caractérise dans le cadre d'une inflammation de bas grade par un grand nombre de macrophages et de lymphocytes T. Ces macrophages seront polarisés en phénotypes inflammatoires par l'activation de différents récepteurs à leur surface comme les TLR-4 surexprimés dans certaines maladies métaboliques dont l'obésité et le diabète, récepteurs étant notamment activés par les LPS. Ceci montre l'implication de l'hyperperméabilité intestinale et des maladies métaboliques dans le développement de l'inflammation.

Les macrophages inflammatoires synthétiseront des cytokines dont des chimiokines qui auront des activités autocrines, paracrines et endocrines permettant de perpétuer l'inflammation par augmentation de la polarisation des macrophages en phénotype inflammatoire mais également par le recrutement d'un nombre important de cellules immunitaires circulantes au niveau du site inflammatoire par leur action endocrine et la sécrétion d'intégrines.

Ainsi nous venons de voir les différents processus impliqués dans la genèse, la mise en place et la perpétuation de l'inflammation de bas grade. Comme nous l'avons vu dans la première partie de cet écrit, celle-ci apparaît comme un facteur de risque de nombreuses pathologies (maladies cardio-vasculaires, maladies métaboliques, cancers, maladies neuro-dégénératives..). Dans la partie suivante, nous allons nous intéresser à l'implication de l'inflammation de bas grade dans le développement d'une pathologie cardio-vasculaire importante : l'athérosclérose.

Nous détaillerons l'étiologie et l'épidémiologie de cette pathologie, son processus et en quoi l'inflammation chronique de bas grade peut favoriser l'apparition ou amplifier le processus de formation des plaques d'athérome.

III – IMPACT DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

L'inflammation de bas grade va avoir un rôle important dans différentes pathologies comme les maladies métaboliques (obésité, diabète), les maladies neurodégénératives, les cancers ainsi que les maladies cardio-vasculaires. J'ai choisi de concentrer la troisième partie de cet écrit sur l'impact dans les maladies cardio-vasculaires et notamment l'athérosclérose.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et représentent 31 % de la mortalité mondiale totale (Organisation Mondiale de la Santé - OMS 2017). Les maladies cardiovasculaires sont multiples et constituent l'ensemble des maladies affectant le cœur et les vaisseaux sanguins.

Elles comprennent :

- Les cardiopathies coronariennes
- Les cardiopathies cérébro-vasculaires
- Les artériopathies périphériques
- Les malformations cardiaques congénitales
- Les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP)

Actuellement en France, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez la femme et la seconde cause de mortalité chez l'homme. (Santé Publique France – SPF Juin 2019)

A – ATHÉROSCLÉROSE

1) Définition

L'athérosclérose a été définie par l'OMS en 1957 par un groupe d'étude ⁽³³⁾. Celui-ci définit l'athérosclérose comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères (en tant que distinctes des artérioles) consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts de calcium, le tout accompagné de modifications de la media » (figure 24).

16 décembre 1957

ORIGINAL : ANGLAIS

RAPPORT DU GROUPE D'ETUDE DE LA CLASSIFICATION DES
LÉSIONS D'ATHEROSCLÉROSE

qui s'est réuni à

Washington, EUA, du 7 au 11 octobre 1957

3. DEFINITIONS

Le Groupe s'est efforcé d'arriver à une définition de l'athérosclérose qui soit aussi large que possible et non pas restrictive.

L'athérosclérose, telle qu'elle est définie par le Groupe d'étude "est une association variable de remaniements de l'intima des artères (en tant que distinctes des artérioles) consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts de calcium, le tout accompagné de modifications de la média". Le Groupe d'étude a cherché délibérément à différencier ce processus des remaniements artériolaires dus à l'hypertension, de l'épaississement diffus de l'intima, de la sclérose du type Mönckeberg et des modifications artérielles d'origine infectieuse ou allergique.

*Figure 24 : Extrait du rapport du groupe d'étude de la classification des lésions
d'athérosclérose – OMS 1957*

L'athérosclérose est une maladie systémique affectant la vascularisation artérielle en amenant au rétrécissement des vaisseaux et à leur obstruction par la formation d'un dépôt lipidique sur la paroi des artères. Ce dépôt ne va pas forcément avoir une incidence immédiate mais les complications qui en découlent peuvent s'avérer mortelles par une insuffisance d'apport en oxygène au niveau des tissus, une rupture de la plaque et une obstruction des vaisseaux.⁽³⁴⁾

La rupture de la plaque d'athérome correspond à 80 % des morts subites, il s'agit d'une cause majeure de thrombose intravasculaire (apparition d'un caillot de sang qui va stopper la circulation sanguine). L'athérosclérose est responsable de 50% des décès par infarctus du myocarde. Tous ces chiffres montrent l'importance de cette pathologie, c'est pourquoi j'ai décidé d'axer mon propos sur le rôle de l'inflammation de bas grade dans la formation de ces plaques.

2) Facteurs de risques ⁽³⁵⁾

Les facteurs de risques (FDR) correspondent à « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme ». (OMS)

Ces facteurs de risques sont nombreux dans le cadre de l'athérosclérose, on va les diviser en FDR irréversibles et FDR évitables ou modifiables par des mesures hygiéno-diététiques ou par des traitements.

Parmi les FDR irréversibles on retrouve :

- L'âge : l'apparition de plaques d'athérome augmente avec l'âge
- Le genre : l'incidence des plaques d'athérome est plus importante chez l'homme que chez la femme
- Les antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires dues à l'athérosclérose : un sujet aura plus de risque de présenter des plaques d'athérome s'il y a des personnes atteintes dans sa famille

Les FDR évitables ou modifiables sont nombreux :

- Les dyslipidémies, notamment l'hypercholestérolémie
- L'hypertension artérielle
- Le surpoids ou l'obésité
- Le diabète
- Le tabagisme
- La sédentarité
- Une mauvaise alimentation, notamment une alimentation trop riche en lipides saturés et sucre
- Le stress

3) Symptômes ⁽³⁶⁾

L'athérosclérose est le plus souvent asymptomatique. Les symptômes vont apparaître progressivement avec l'évolution de la plaque, diminuant la lumière de l'artère. En fonction des artères qui vont être atteintes de plaques d'athéromes, les symptômes, pathologies et complications seront différents (tableau 4).

Les artères principalement atteintes vont être les artères carotides, les artères coronaires et les artères des membres inférieurs.

ARTÈRES	SYMPTÔMES	COMPLICATIONS
Artères CAROTIDES	Céphalées, vertiges...	Accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC)
Artères CORONAIRES	Essoufflement, céphalées, vertiges...	Angor, infarctus du myocarde (IDM)
Artères des MEMBRES INFÉRIEURS	Douleurs, instabilité à la marche	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Tableau 4 : Symptômes cliniques et complications de l'athérosclérose en fonction des artères atteintes

Les complications les plus graves que l'on va retrouver vont être l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde. Elles résultent toutes les deux de l'obstruction de l'artère ou d'une artère de prolongement après rupture de la plaque d'athérome et formation d'un thrombus ou caillot.

B – COMPRENDRE L'ATHÉROSCLÉROSE

1) Constitution de la paroi artérielle ⁽³⁷⁾

La paroi artérielle est un tissu composé de différents types de cellules et d'une matrice extracellulaire (MEC) dont une partie est fibrillaire et assure la solidité de la paroi. Cette paroi est constituée de trois couches séparées par des « limitantes élastiques » (figure 25).

La couche la plus interne de cette paroi, en contact avec le flux sanguin s'appelle l'*intima*. Il s'agit d'une monocouche de cellules endothéliales. Elle sert d'interface entre le sang et le vaisseau sanguin. Cette première couche est séparée de la seconde par la LEI (limitante élastique interne). La *media* correspond à la seconde couche, elle est constituée d'une matrice extracellulaire riche en collagène et fibres élastiques contenant des cellules musculaires lisses (CMLs). Sa constitution donne au vaisseau ses propriétés mécaniques et ses fonctions vasomotrices, cela va notamment permettre de faire varier la pression artérielle. La dernière couche s'appelle l'*adventice*, il s'agit de la couche la plus externe et elle est séparée de la *media* par la LEE (limitante élastique externe). L'*adventice* est une tunique externe responsable de la résistance de la paroi, elle est composée de fibroblastes et de tissu conjonctif riche en collagène.

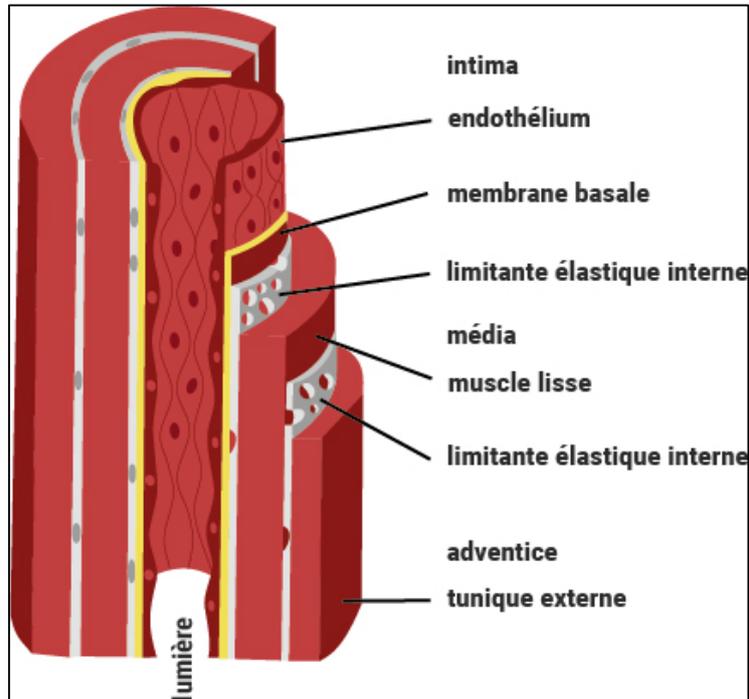


Figure 25 : Les différentes couches de la paroi artérielle ⁽³⁸⁾

La couche interne, l'*intima*, en contact direct avec le sang sera celle touchée par la formation de la plaque d'athérome. L'initiation de la formation de la plaque d'athérome ainsi que sa progression vont dépendre de différentes voies moléculaires aboutissant à une inflammation, un remodelage de la MEC ainsi que de l'infiltration de cellules immunitaires.

2) Origine de la plaque d'athérome : le cholestérol

On retrouve à l'origine de l'initiation de la formation de la plaque d'athérome un déséquilibre entre l'apport en lipides (notamment le cholestérol, dont la structure est représentée figure 26), son taux circulant et son élimination. La première étape va consister en l'accumulation de LDL-cholestérol au niveau de l'intima de la paroi artérielle.

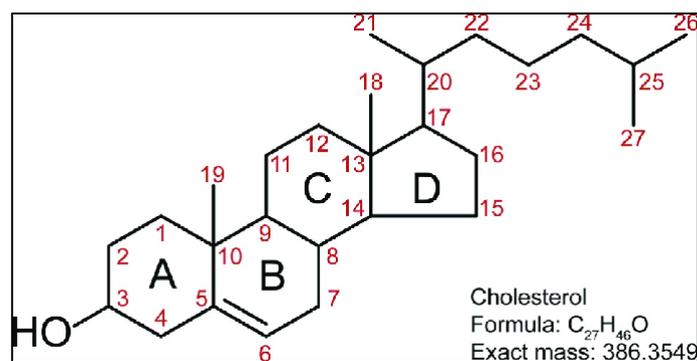


Figure 26 : Structure du cholestérol ⁽³⁹⁾

Le cholestérol est un lipide, il est par définition hydrophobe et ne pourra pas circuler seul dans le sang. Pour se solubiliser dans le sang, le cholestérol va s'associer à des protéines appelées apolipoprotéines afin de former un complexe lipide-protéine soluble. Ces complexes, dits lipoprotéines, vont permettre le transport du cholestérol au niveau sanguin. En fonction de l'apolipoprotéine à laquelle le cholestérol va s'associer, les complexes ou lipoprotéines formés vont se différencier par leurs densités, leurs diamètres et leurs poids moléculaires. On retrouve notamment les LDL « low density lipoproteins » et HDL « high density lipoproteins » qui se distinguent par leur :

- Densité : LDL < HDL
- Diamètre : HDL < LDL
- Poids moléculaire : LDL < HDL

Ces deux lipoprotéines sont connues dans le langage commun sous le nom de « bon » cholestérol (HDL) et « mauvais » cholestérol (LDL). En effet, nous allons voir que le complexe impliqué dans la formation des plaques d'athérome va être le LDL-cholestérol, association du cholestérol à l'apolipoprotéine B (figure 27), sous sa forme oxydée. ⁽⁴⁰⁾

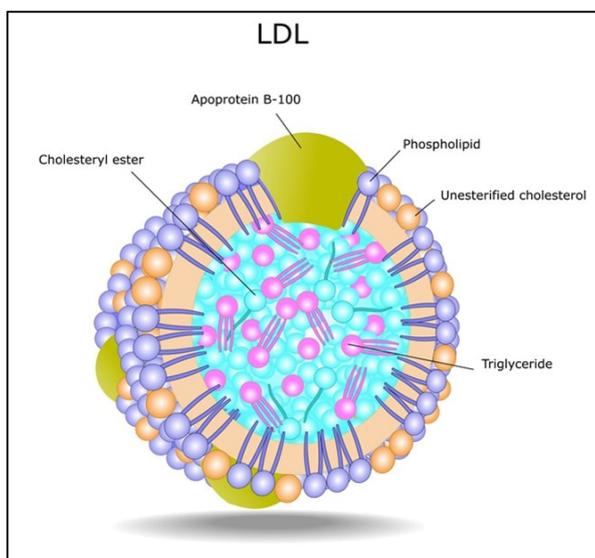


Figure 27 : Structure du LDL-cholestérol ⁽⁴¹⁾

Chez l'homme, 50% du cholestérol est transporté par les LDLs. Cette forme permet le transport du cholestérol et sa captation au niveau hépatique. Les cellules hépatiques possèdent des récepteurs reconnaissant les LDL au niveau de l'apolipoprotéine B100. Cette captation hépatique permet la régulation du taux de LDL-cholestérol.

Les HDLs sont quant à eux en charge du retour du surplus de cholestérol cellulaire vers le foie pour être transformé et éliminé par voie intestinale.

C – FORMATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROME ⁽⁴²⁾

1) Initiation

L'initiation de la formation de la plaque d'athérome passe par la pénétration dans la paroi artérielle de molécules de LDL, celle-ci dépend de différents facteurs dont les majoritaires sont la concentration en LDL-cholestérol et la perméabilité de la paroi artérielle.

Bien que nous soyons tous porteurs de plaques d'athérome, certains facteurs favorisent la fragilité et la perméabilité de la paroi artérielle comme l'hypertension, le tabagisme ou encore des facteurs hémodynamiques. Ceux-ci entraînent un dysfonctionnement endothélial et une perméabilité endothéliale augmentée.

La pénétration du LDL-cholestérol peut se faire par deux mécanismes différents :

- Par transcytose : il s'agit du transport du LDL sous forme vésiculaire à travers les cellules endothéliales constitutives de la couche la plus interne de la paroi, *l'intima*
- Par passage par des pores formés entre les cellules endothéliales

Le dépôt lipidique dû à la pénétration de LDL-cholestérol au niveau de *l'intima* de la paroi artérielle est la première étape du processus d'athérosclérose.

Une fois dans *l'intima*, ce LDL-cholestérol va être oxydé par des espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote. Ces espèces sont produites par différentes réactions provoquées par des enzymes présentes dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Cette réaction d'oxydation peut également être induite par des ions métalliques et des enzymes comme la lipoxigénase et la myéloperoxydase. L'oxydation du LDL est d'autant plus facile que celui possède un fort taux d'acide gras polyinsaturés. Comme nous l'avons vu dans la seconde partie de cet écrit, le nombre d'insaturations présentes sur les lipides et notamment les acides gras en font des systèmes conjugués instables facilement oxydables. ⁽⁴³⁾

L'initiation de la plaque d'athérome correspond ainsi à l'entrée dans *l'intima* des LDL-cholestérol et leur oxydation pour former au niveau de la paroi artérielle des dépôts de cholestérol. À ce stade, le terme de plaque d'athérome n'est pas encore employé, ces dépôts sont appelés stries lipidiques (figure 28) et sont asymptomatiques.

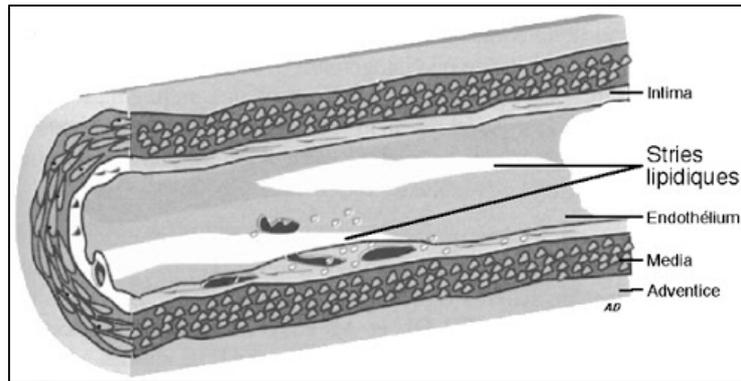


Figure 28 : Formation de stries lipidiques sur la paroi artérielle ⁽⁴⁴⁾

2) Déclenchement de l'inflammation

L'athérosclérose est par définition une maladie inflammatoire. La formation de la plaque d'athérome va ainsi inclure le recrutement au niveau de la paroi artérielle de cellules inflammatoires circulantes dans la lumière des vaisseaux sanguins. L'endothélium ainsi que les CMLs sont capables de sécréter des cytokines. Celles-ci en collaboration avec le LDL-oxydés vont entraîner la production de molécules d'adhésion cellulaire à la surface de l'endothélium vasculaire et permettre le recrutement de leucocytes circulants. Les cellules inflammatoires recrutées sont en majorités des monocytes (forme circulante des macrophages) et des lymphocytes.

L'adhésion des cellules immunitaires circulantes va être augmentée car les monocytes déjà infiltrés vont également produire des cytokines qui vont, d'un côté, accroître l'avidité des leucocytes pour les molécules d'adhésion, et de l'autre, permettre l'augmentation de l'expression de celles-ci. L'expression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales sera également augmentée par certaines cytokines dites pro-inflammatoires ainsi que par la présence de LPS.

Une fois que les cellules immunitaires ont adhéré à la paroi, elles vont s'infiltrer dans la première couche de la paroi artérielle, l'intima, par un processus de transmigration entre les cellules endothéliales appelé diapédèse. Il s'agit de la « migration des éléments sanguins hors des capillaires » ⁽⁴⁵⁾

Les monocytes infiltrés vont se différencier en macrophages qui ont, comme nous l'avons vu précédemment, un rôle phagocytaire. Ceux-ci vont phagocyter les molécules de LDLs oxydés ainsi que les débris cellulaires présents dans l'intima.

L'ingestion de cholestérol par les macrophages va engendrer leur entrée en apoptose et leur transformation en cellules dites cellules spumeuses. Ces cellules vont participer à la formation du corps lipidiques qui est une des caractéristiques de la plaque d'athérome. L'accumulation de cholestérol dans les macrophages va être favorisée par des récepteurs, les TLR, qui vont jouer un rôle d'inhibition de l'efflux de cholestérol en dehors de la cellule.

La figure 29 ci-dessous récapitule l'initiation de la formation de la plaque d'athérome avec l'entrée du LDL au niveau de l'intima et son oxydation, le recrutement des cellules immunitaires circulantes (monocytes) entraîné par l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion et leur différenciation en macrophage. Enfin, cette figure montre la captation du LDL-oxydé par les macrophages et la transformation de ces derniers en cellules spumeuses qui aboutiront à la formation d'un corps lipidique.

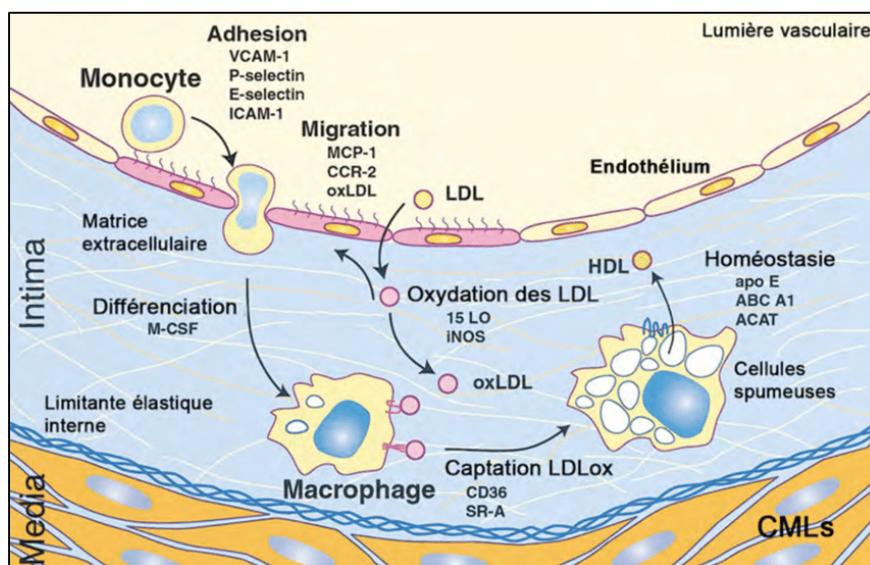


Figure 29 : Initiation de la formation de la plaque d'athérome⁽⁴²⁾

Le processus inflammatoire de la plaque d'athérome sera entretenu par le rôle de CPA que jouent les monocytes et les macrophages. En effet, ceux-ci vont permettre le recrutement de lymphocytes qui vont eux-mêmes produire des cytokines entraînant un recrutement encore plus important de cellules immunitaires et une expression de molécules d'adhésion augmentée. Ces lymphocytes, tout comme les macrophages, se différencient en profil Th1 ou Th2. Le profil Th1 est celui majoritairement retrouvé dans les plaques d'athérome, il s'agit du phénotype dit pro-inflammatoire en raison des cytokines qu'il produit.

3) Progression de la plaque d'athérome

L'étape suivante va consister à la migration des cellules musculaires lisses constitutives de la *media* vers l'*intima* à travers la LEI. Tout comme les macrophages, ces cellules musculaires lisses vont également capter le LDL-oxydé et se transformer en cellules spumeuses. Les cellules spumeuses ainsi formées vont entrer en apoptose, ces corps apoptotiques chargés de lipides sont les principaux composants du corps lipidique.

En parallèle de leur rôle dans la formation du corps lipidique, les CMLs vont perdre leur phénotype contractile et synthétiser des protéines responsables de la formation de la capsule fibreuse entourant le corps lipidique : des fibres de collagène.

La plaque d'athérome est ainsi formée par la présence d'un cœur lipidique et nécrotique entouré d'une chape fibreuse. La figure 30 montre la formation d'une plaque d'athérome de l'entrée du LDL-cholestérol sur la gauche jusqu'à la synthèse de matrice extracellulaire (chape fibreuse) sur la droite.

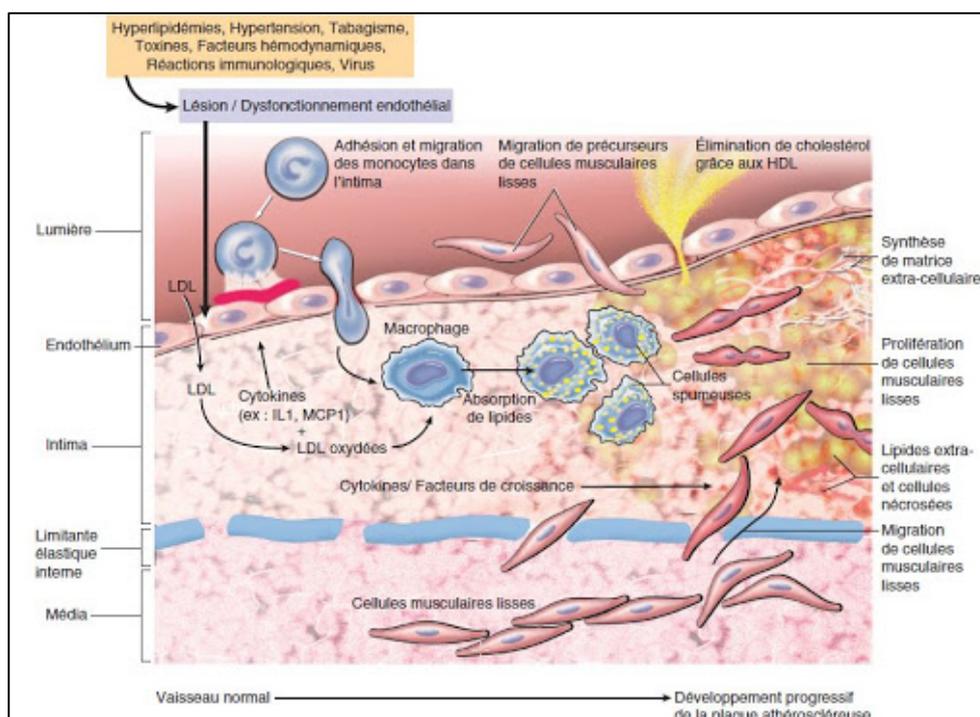


Figure 30 : Étapes de la formation de la plaque d'athérome ⁽⁴⁶⁾

4) Notion de plaque d'athérome vulnérable

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire en raison du nombre important de cellules immunitaires recrutées, principalement les macrophages et les lymphocytes. La stabilité de la plaque d'athérome va dépendre des cytokines sécrétées par ces

cellules immunitaires et donc de leur caractère pro ou anti-inflammatoire. Le phénotype stable, et donc non pathogène, de la plaque d'athérome sera présent si les cytokines sécrétées sont anti-inflammatoires. Leur action passe par le renforcement de la plaque fibreuse recouvrant le corps lipidique, ce qui diminue le risque de rupture de la plaque d'athérome, phénomène à l'origine des complications majeures.

En revanche, si les cytokines sécrétées sont pro-inflammatoires (sécrétion par M1 et phénotype Th1 des lymphocytes), la plaque d'athérome devient vulnérable. Les cytokines inflammatoires vont agir en augmentant la formation du corps lipidique et en entraînant la destruction de la chape fibreuse. Une plaque ayant un corps lipidique riche en macrophages, pauvre en CMLs et une chape fibreuse fine aura un risque important de rupture.

En cas de rupture de cette plaque (figure 31), les molécules prothrombotiques du corps lipidique et nécrotique entrent en contact avec les molécules prothrombotiques circulantes, notamment les plaquettes. Cette rencontre va permettre la formation d'un thrombus, aussi appelé caillot, qui va être responsable des symptômes cliniques et notamment de l'ischémie myocardique (défaut d'apport en oxygène).

En résumé, une plaque d'athérome devient vulnérable si :

- Le phénomène inflammatoire s'intensifie : infiltrations monocytaire et lymphocytaire importantes
- La capsule fibreuse devient fine
- Le corps lipidique et nécrotique s'accroît (> 40% du volume total de la plaque)

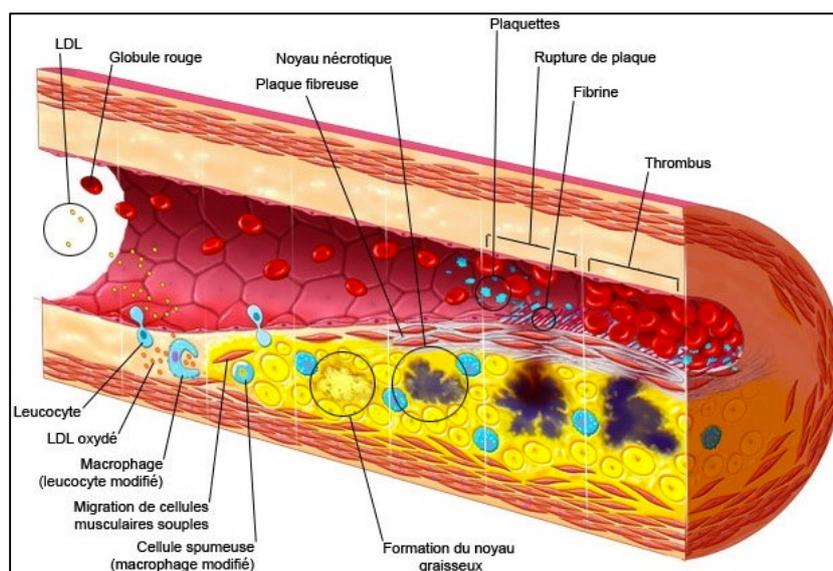


Figure 31 : Formation de la plaque d'athérome vulnérable et rupture ⁽⁴⁷⁾

D – RÔLE DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE DANS LA FORMATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROME

Comme nous pouvons le constater, l'athérosclérose n'est pas seulement une maladie métabolique due à une hyperlipidémie. L'inflammation et l'infiltration immunitaire jouent un rôle prépondérant dans la formation de la plaque d'athérome, ce qui fait de l'athérosclérose une maladie inflammatoire. Une inflammation systémique chronique, comme l'inflammation de bas grade, entraînant une forte mobilisation du système immunitaire aura donc de toute évidence des répercussions sur cette pathologie.

L'inflammation de bas grade va avoir pour conséquence d'accélérer le processus d'athérosclérose et également de rendre la plaque d'athérome plus vulnérable et donc à-même de se rompre.

1) Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires

Les cellules immunitaires principalement retrouvées au niveau de la plaque d'athérome sont les macrophages. Comme nous venons de le voir, les monocytes circulants adhèrent à la paroi de l'endothélium et pénètrent dans l'*intima* où ils se différencient en macrophages. Ceux-ci vont alors phagocyter les molécules de LDL-oxydés pour se transformer en cellules spumeuses. Le processus inflammatoire débute ici. Ces macrophages sécrètent des cytokines, le profil et la quantité de cytokines présentes dans la région sous-endothéliales vont dépendre de la balance entre M1 et M2. ⁽³⁴⁾

Nous avons pu voir dans la première partie de cet écrit, que la polarisation des macrophages se faisait en faveur du phénotype M1 lors d'une inflammation de bas grade. Les M1 sont pro-inflammatoires, ils vont sécréter des cytokines telles que : l'IL-1bêta, l'IL-6, l'IL-12 et le TNF-alpha. Ces cytokines sont dites pro-inflammatoires car elles participent d'une part à l'activation de voies de signalisations intracellulaires qui joue un rôle important dans la réponse immunitaire et inflammatoire et d'autre part au recrutement de cellules immunitaires inflammatoires comme les lymphocytes Th1.

Le déséquilibre du rapport entre M1 et M2 en faveur du phénotype inflammatoire des macrophages lors de l'inflammation de bas grade, favorise l'accélération du processus inflammatoire de la plaque d'athérome par la production de cytokines inflammatoires.

2) L'activation de voies de signalisations pro-inflammatoires ⁽⁴⁸⁾

a) Activation par les cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les M1 sont capables d'activer différentes voies de signalisation intracellulaire. Ces voies de signalisation sont nombreuses et complexes. Les cytokines, en se fixant à des récepteurs membranaires cellulaires, vont activer une cascade de réaction à l'intérieur de la cellule. Cette cascade se déroule en première partie dans le cytoplasme puis au niveau nucléaire où aura lieu, sous l'action de facteur de transcription, la synthèse de différents facteurs inflammatoires (cytokines, molécules d'adhésion cellulaire...). Nous allons, sans la détailler, prendre l'exemple d'une voie de signalisation intracellulaire : la voie d'activation du facteur de transcription NF-kappa-B (nuclear factor-kappa B)

La voie NF-kappa-B fait partie des voies de signalisation activées par l'IL-1 et le TNF-alpha, cytokines produites par les M1. L'IL-1 et le TNF-alpha vont se fixer à des récepteurs membranaires cellulaires et les activer. L'augmentation de la production de ces cytokines lors d'une inflammation de bas grade, due au nombre important de M1, favorise l'activation de cette voie de signalisation.

b) Activation par les LPS

Les cytokines inflammatoires citées ci-dessus ne sont pas les seules molécules capables d'activer la voie NF-kappa-B. Cette voie est également activée par les LPS. Pour rappel, les LPS sont des endotoxines bactériennes entrant dans la composition de la paroi des bactéries gram négatif.

L'hyperperméabilité intestinale à l'origine de l'inflammation de bas grade favorise le passage à travers l'épithélium intestinal de molécules à potentiel antigéniques telles que les LPS. Le taux de LPS circulant sera donc augmenté dans le cadre d'une inflammation de bas grade. Ces LPS étant activateur de la voie NF-kappa-B, cette voie sera donc davantage activée chez des patients atteints d'inflammation de bas grade. Ainsi, la production accrue de cytokines pro-inflammatoires et l'augmentation du passage de LPS au niveau sanguin retrouvées dans l'inflammation de bas grade, vont favoriser l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires tel que la voie NF-kappa-B (figure 32).

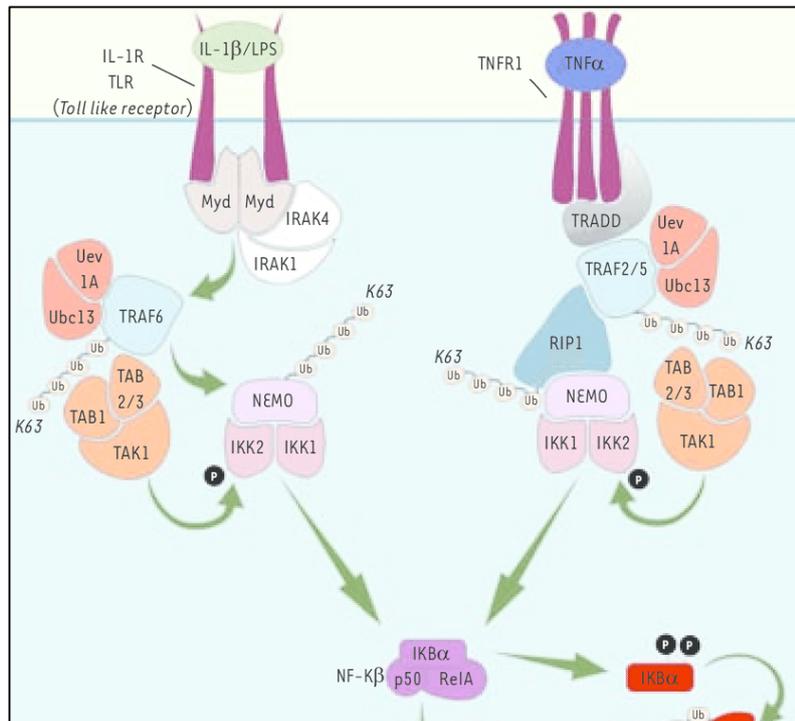


Figure 32 : Activation de la voie de signalisation du facteur de transcription NF-kappa-B ⁽⁴⁹⁾

3) Conséquences de l'activation de voies de signalisations inflammatoires

Dans le cadre d'une inflammation de bas grade, certaines voies de signalisation vont ainsi être d'avantage sollicitées. Nous allons maintenant voir en quoi ces voies de signalisation vont avoir un impact dans le processus inflammatoire et immunitaire.

La finalité de la voie NF-kappa-B va être la production par transcription nucléaire de différentes molécules qui vont participer à la réponse immunitaire et à l'inflammation. La figure 33 schématise la voie de signalisation NF-kappa-B. Les flèches en gris pâle représentent, comme nous venons de le voir les activateurs de cette voie, on y retrouve l'IL-1, le TNF-alpha ainsi que les LPS. Les flèches noires représentent quant à elles les différentes molécules synthétisées par la voie NF-kappa B. Le nombre de molécules synthétisées est important, celles-ci vont avoir des rôles dans la médiation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire mais également dans la réponse immunitaire et l'inflammation.

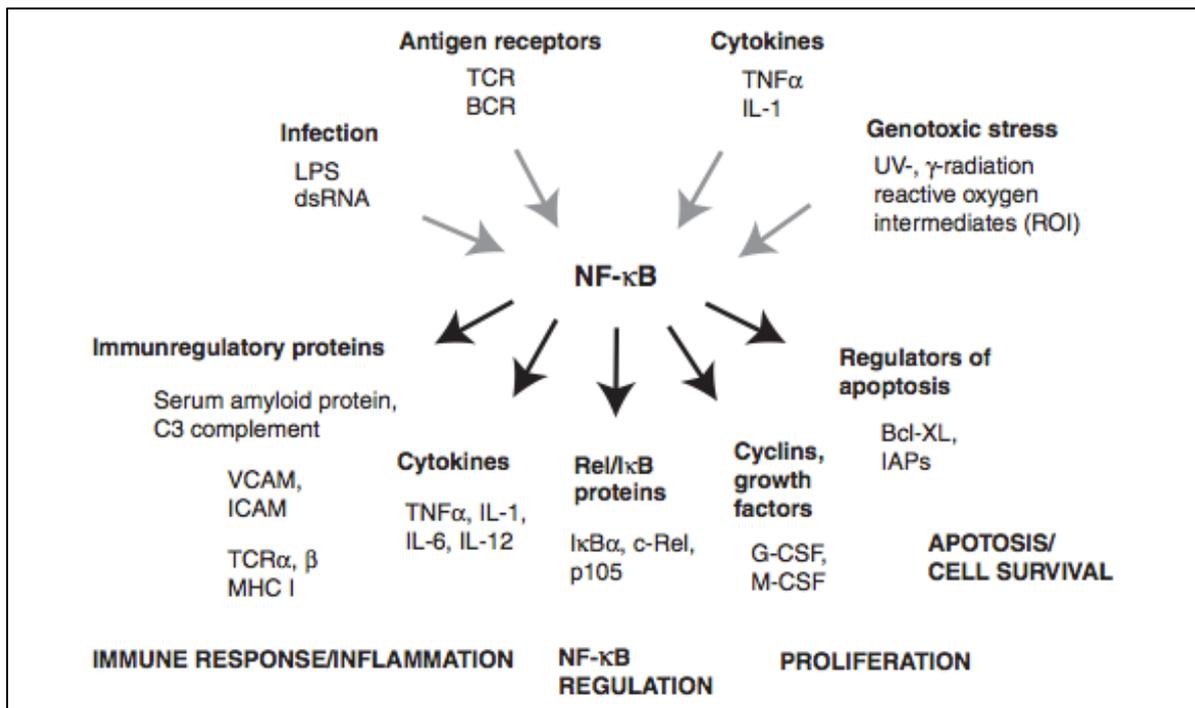


Figure 33 : Régulation du facteur de transcription NF-kappa-B ⁽⁴⁸⁾

a) Synthèse de cytokines

La voie de signalisation NF-kappa-B permet entre autre la production de cytokines pro-inflammatoires que sont :

- Le TNF-alpha et l'IL-1 : elles-mêmes activatrices de cette voie
- L'IL-6 et l'IL-12

Ces cytokines, comme nous avons pu le voir précédemment dans cet écrit, vont, par leurs actions autocrine, paracrine et endocrine, permettre de recruter, d'activer et de moduler l'activité de cellules inflammatoires. Ceci va engendrer l'emballement de la réaction inflammatoire.

La formation de la plaque d'athérome passe par une infiltration immunitaire au niveau de la paroi artérielle, celle-ci sera donc perpétuée et accélérée par la production de ces cytokines. Un recrutement accru de cellules immunitaires engendre une accélération du processus d'athérosclérose notamment par une augmentation du volume du corps lipidique la constituant.

b) Synthèse de molécules d'adhésion cellulaire ⁽⁴²⁾

La synthèse de cytokines inflammatoires par la voie NF-kappa-B se fera parallèlement à la synthèse d'autres molécules dites molécules d'adhésion cellulaire, tel que VCAM et ICAM (« V-cell adhesion molecule » et « I-cell adhesion molecule »).

Ces molécules d'adhésion cellulaire seront exprimées à la surface des cellules endothéliales pour permettre dans un premier temps l'adhésion des cellules immunitaires circulantes puis leur infiltration au niveau de l'*intima* de la paroi artérielle. Ces molécules d'adhésion sont donc essentielles pour permettre l'infiltration immunitaire à l'origine de la formation de la plaque d'athérome. L'augmentation du nombre de molécules d'adhésion cellulaires au niveau des cellules endothéliales va augmenter l'avidité des cellules immunitaires ainsi que leur quantité. L'infiltration immunitaire va être augmentée, la plaque d'athérome se formera plus rapidement et sera également plus fragile.

4) Résumé

L'inflammation de bas grade en tant qu'inflammation systémique engendre une accélération de l'athérosclérose. L'infiltration immunitaire caractéristique de l'inflammation de bas grade ainsi que la polarisation des macrophages en M1 va accélérer la formation de la plaque d'athérome par la synthèse de cytokines perpétuant le phénomène inflammatoire. L'infiltration de cellules immunitaires au niveau de l'*intima* augmentera avec la production de ces cytokines, rendant le volume du corps lipidique de la plaque d'athérome plus important et plus inflammatoire et engendrant une plaque d'athérome vulnérable. L'endotoxémie secondaire à l'hyperperméabilité intestinale sera également facteur d'aggravation de l'athérosclérose. Le passage de LPS, promoteurs de l'inflammation, entrainera également un emballement de l'inflammation à l'origine de la formation de la plaque d'athérome.

Le rôle de l'inflammation de bas grade comme facteur aggravant d'athérosclérose est résumé figure 34.

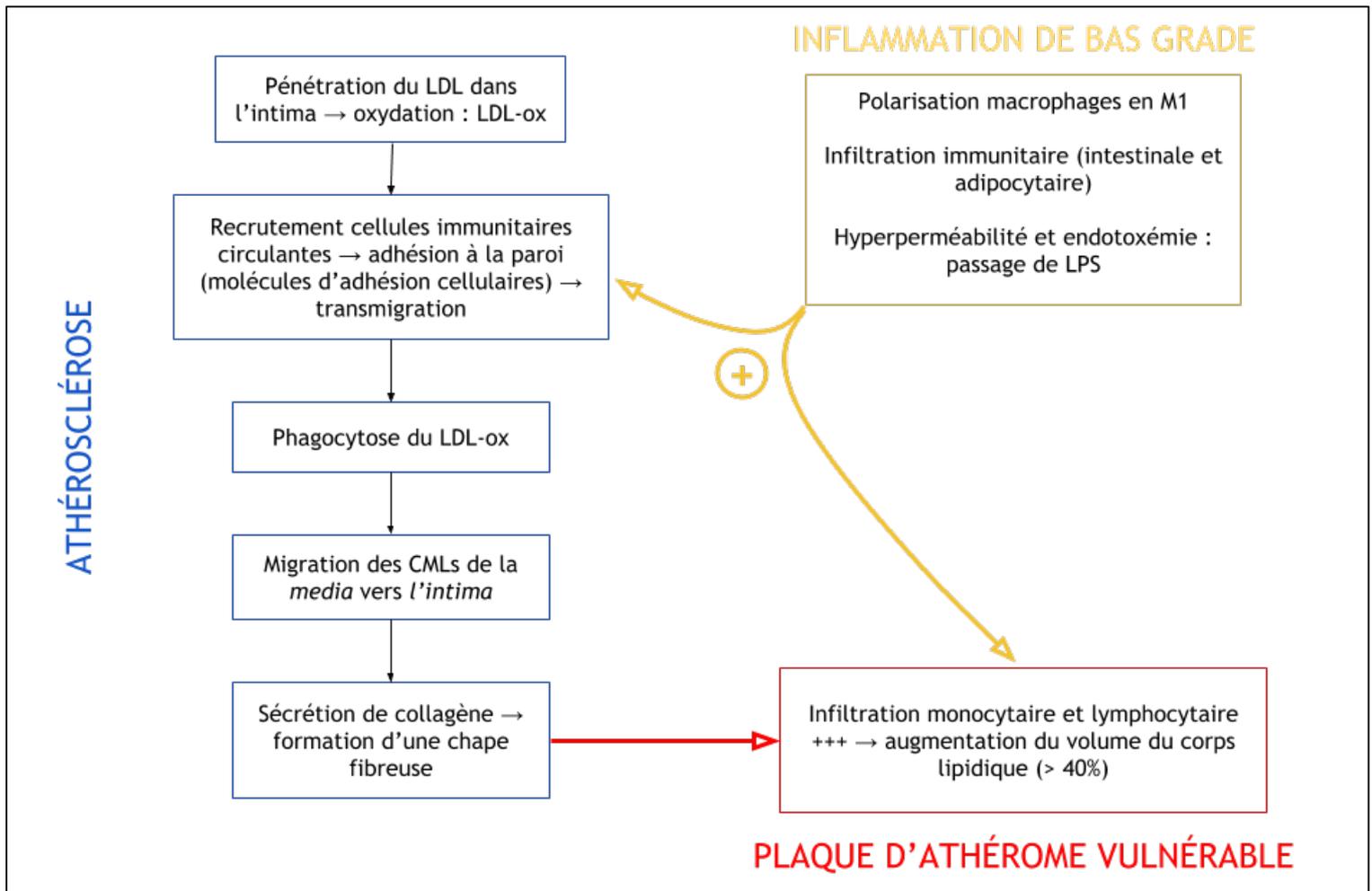


Figure 34 – Schéma récapitulatif de l'impact de l'inflammation de bas grade dans l'athérosclérose

IV – PRÉVENTION MICRONUTRITIONNELLE

Après avoir vu le mécanisme de l'inflammation de bas grade et son impact dans les maladies cardiovasculaires par l'aggravation du phénomène inflammatoire à l'origine de la formation de la plaque d'athérome, nous allons maintenant nous intéresser à la prise en charge possible de cette inflammation.

L'inflammation de bas grade peut avoir un impact dans bien d'autres pathologies, cependant, dans toutes celles-ci, nous allons retrouver les mêmes facteurs principaux à l'origine de la mise en place de l'inflammation : l'hyperperméabilité intestinale, la dysbiose, l'obésité abdominale et le stress oxydant. La prise en charge initiale de l'inflammation de bas grade sera donc identique quelle que soit les retentissements cliniques des patients.

Cette prise en charge va passer par l'apport de conseils hygiéno-diététiques et notamment alimentaires afin de rééquilibrer l'alimentation qui, comme nous allons le voir, a une influence majeure sur tous les facteurs conduisant à l'inflammation de bas grade. Le changement des habitudes alimentaires est indispensable et permet de placer le patient au cœur de sa prise en charge.

Les objectifs de celle-ci vont être de diminuer l'hyperperméabilité intestinale en cicatrisant l'intestin, de rééquilibrer la flore et de diminuer le stress oxydant. La dysbiose, l'hyperperméabilité et l'inflammation en général sont telles que lors d'un début de prise en charge, il est parfois nécessaire d'avoir recours à la micronutrition et à l'apport de compléments alimentaires pour permettre d'aider l'organisme du patient à diminuer l'inflammation de façon significative. Ces compléments alimentaires seront bien entendus accompagnés d'un rééquilibrage alimentaire qui devra perdurer pour être pleinement efficace.

A – LA MICRONUTRITION

1) Définition

L'Institut Européen de Diététique et Micronutrition définit la micronutrition comme une approche visant à « satisfaire les besoins en micronutriments de l'individu par une alimentation diversifiée, associée si nécessaire à une complémentation personnalisée

[...] la micronutrition s'intéresse à l'impact des micronutriments sur la santé et vise à optimiser le statut en micronutriments de l'organisme de manière individualisée ». ⁽⁵⁰⁾

Les micronutriments sont des molécules indispensables à l'utilisation des nutriments (protéines, glucides, lipides). On retrouve parmi ces nutriments les vitamines, les minéraux, les oligoéléments, les acides aminés essentiels, les acides gras polyinsaturés (oméga 3), les prébiotiques et les probiotiques. ⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

2) Les compléments alimentaires

La micronutrition vise ainsi à diversifier et équilibrer cet apport en nutriments pour faire fonctionner nos cellules. Ceci va passer par un rééquilibrage alimentaire. Cependant, celui-ci peut-être long et compliqué à mettre en place, il doit se faire progressivement pour être efficace et durable. ⁽⁵³⁾ L'approche micronutritionnelle va donc également passer par l'apport de compléments alimentaires.

Les compléments alimentaires sont des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». ⁽⁵⁴⁾

B – CICATRISATION INTESTINALE

Comme nous avons pu le voir dans la première partie de cet écrit, la place de l'intestin dans l'inflammation de bas grade est prépondérante. L'hyperperméabilité intestinale est un des principaux mécanismes à l'origine de l'inflammation de bas grade. La cicatrisation intestinale va être la première chose à mettre en place lors de la prise en charge de cette inflammation. En effet, l'intestin doit retrouver sa fonction première de barrière et d'absorption pour diminuer le passage de toxines et l'apport en micronutriments alimentaires et/ou par des compléments doit être optimal.

1) La glutamine ⁽⁵⁵⁾

Les cellules épithéliales intestinales sont des cellules ayant un turn-over très important, leur renouvellement se fait tous les 4 à 5 jours. Pour pouvoir se renouveler et proliférer, les cellules ont besoin de substrats. Dans la majorité des cas, le substrat préférentiel est le glucose. Cependant, les cellules intestinales se nourrissent également de glutamine.

La glutamine est un acide aminé non essentiel (structure en figure 35), c'est à dire qu'il peut être synthétisé par l'organisme lui-même et que son apport n'est pas uniquement exogène. Il s'agit de l'acide aminé le plus abondant de l'organisme. La glutamine est un substrat majeur des cellules épithéliales de l'intestin. En effet, l'intestin utilise 30 % de la glutamine totale pour renouveler ces cellules. La glutamine va donc avoir un rôle essentiel dans la cicatrisation intestinale.

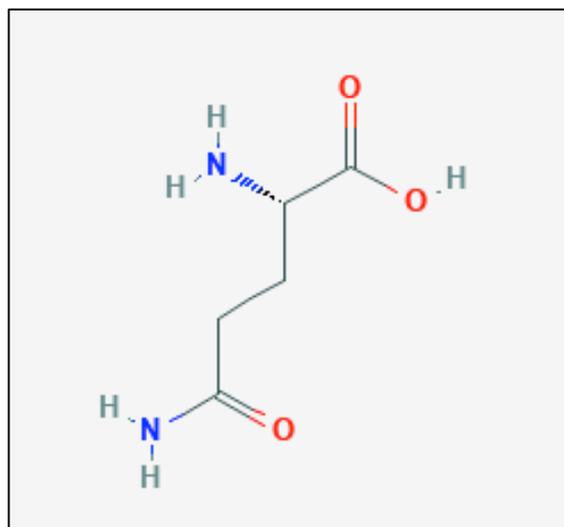


Figure 35 – Structure de la glutamine ⁽⁵⁶⁾

2) Maintien de l'intégrité intestinale ⁽⁵⁵⁾

La figure 36 ci-dessous montre le large panel d'action de la glutamine. Nous allons nous intéresser dans un premier temps à son action dans le maintien de l'intégrité du tissu intestinal. La glutamine joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité intestinale et donc de sa perméabilité. Son action va être double : elle va agir sur la prolifération des entérocytes ainsi que sur le renforcement des jonctions serrées.

La prolifération des entérocytes est modulée par des facteurs de croissance (« growth factors ») ainsi que par des enzymes les MAP kinases (« mitogen-activated protein kinases » ou MAPKs).

La glutamine va, d'un côté, optimiser l'action des facteurs de croissance et, d'un autre côté, activer les MAPKs, enzymes permettant l'induction de la mitose cellulaire. La mitose correspond à l'étape de division cellulaire. Ces actions combinées vont permettre de promouvoir la prolifération des entérocytes, le turn-over du tissu intestinal va être favorisé.

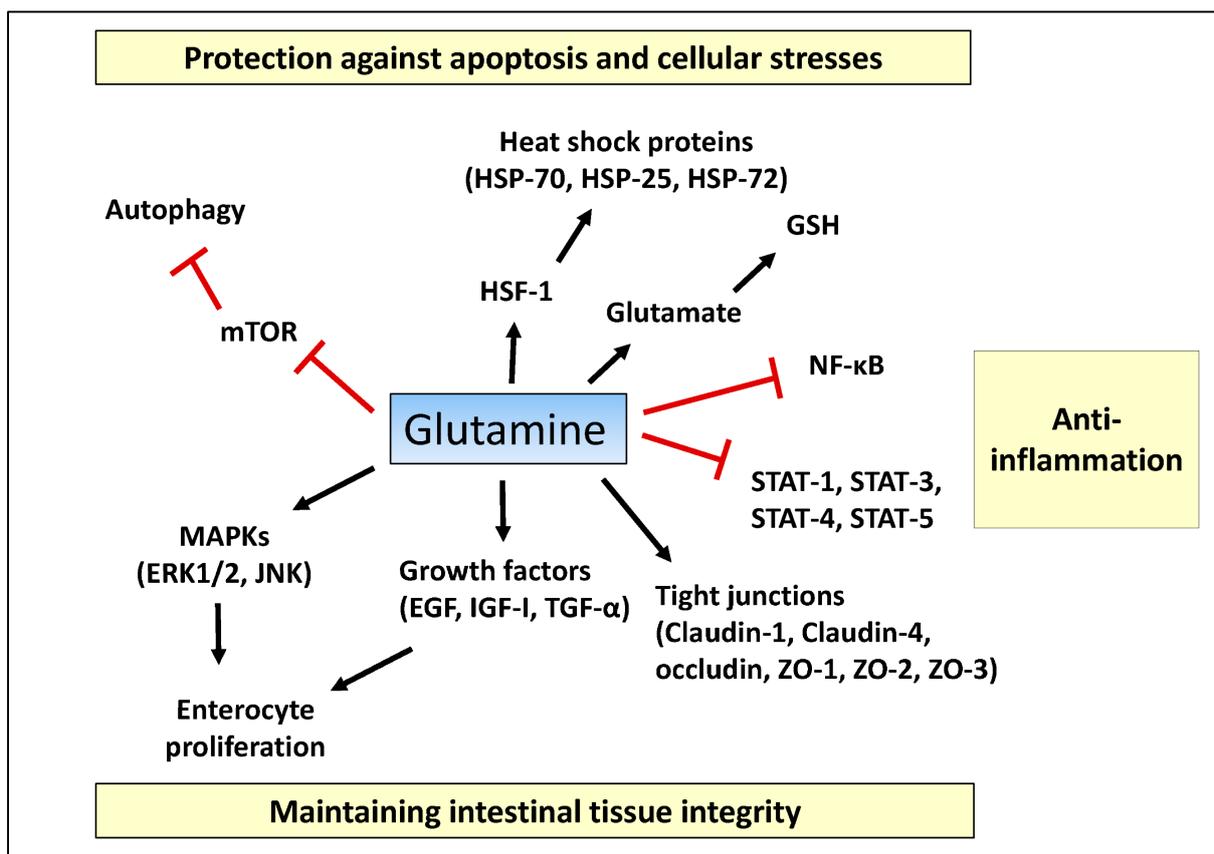


Figure 36 – Les différents actions de la glutamine ⁽⁵⁵⁾

Le second rôle de la glutamine dans le maintien de l'intégrité intestinale va passer par le renforcement des jonctions serrées. Les jonctions serrées sont constituées de protéines : claudines, occludines, zonulines.

La glutamine permet la régulation des étapes de phosphorylation des protéines de jonctions cellulaires. Ces étapes permettent leur activation. Ainsi, par le renforcement des jonctions serrées, la glutamine permet d'accroître la perméabilité de l'intestin.

3) Apport de glutamine

L'apport de glutamine via des compléments alimentaires pour permettre une cicatrisation intestinale va être la première chose à mettre en place dans le cadre de l'inflammation de bas grade. En effet, parmi les aliments les plus riches en glutamine on retrouve : la viande, le poisson et les produits laitiers. Cependant, il est difficile de conseiller une alimentation riche en viande par exemple car il n'est pas recommandé d'en manger en trop grande quantité. Certains aliments riches en protéines pourront cependant être conseillés comme les céréales et les légumineuses (lentilles, fèves, pois...)

L'intérêt d'un apport de glutamine sous forme de complément alimentaire va également passer par la forme sous laquelle elle est présente. En effet la glutamine peut se présenter sous forme L-glutamine (lévogyre) ou D-glutamine (dextrogyre). La forme lévogyre est 100% absorbable par l'organisme, elle sera donc à privilégier. Dans les aliments, les deux formes sont présentes tandis que les compléments alimentaires proposent un apport de glutamine sous sa forme lévogyre.

Un de compléments alimentaires pouvant être conseillé dans le cadre de l'hyperperméabilité intestinale va être : *ÉQUILIBRE DIGEST* du laboratoire Microéquilibre (figure 37) ⁽⁵⁷⁾



Figure 37 – Complément alimentaire : *ÉQUILIBRE DIGEST* ⁽⁵⁷⁾

La composition de ces sachets est la suivante :

- L-glutamine : 3000 mg
- Extrait de curcuma : 60 mg
- Zinc : 10 mg
- Vitamine B9 : 200 µg

- Vitamine B3 : 5 µg
- Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. rhamnosus, L. casei, L. parcasei, L. helveticus, Bifidobacterium breve, B. bifidum : respectivement à $2,5 \cdot 10^9$ UFC (unité formant colonie)

L'apport de glutamine conseillé est de 2 à 4 g par jour. Dans cette composition, on retrouve 3 g de L-glutamine permettant d'aider à la cicatrisation intestinale mais également d'avoir une action anti-inflammatoire et de diminution du stress oxydatif que l'on détaillera par la suite.

L'extrait de curcuma va permettre un apport en curcumine, principal principe actif du curcuma ayant des effets anti-inflammatoires et anti-oxydants. Ces effets anti-inflammatoires vont passer notamment par l'inhibition du facteur de transcription NF-kappa-B et la synthèse de cytokine pro-inflammatoire. Son action anti-oxydante va quant à elle être due à sa capacité à piéger les radicaux libres, générateurs d'un stress oxydant.⁽⁵⁸⁾

Le zinc, la vitamine B9 et B3 vont être des vitamines et oligo-éléments intervenant dans le renouvellement cellulaire.⁽⁵⁷⁾

Enfin, les différentes souches de bactéries (lactobacillus et bifidobacterium) vont être des probiotiques permettant de rééquilibrer le microbiote intestinal, qui, comme nous l'avons vu, est en lien étroit avec la muqueuse et le système immunitaire intestinal afin d'assurer la fonction de barrière intestinale. Dans cette composition, on retrouve notamment la souche L. plantarum qui est anti-inflammatoire et la souche L. helveticus qui diminue la population de candida, et donc la demande en sucre.

La modulation du microbiote sera détaillée par la suite.

ÉQUILIBRE DIGEST s'administre à raison d'1 sachet par jour à prendre le matin à jeun, environ 15 minutes avant le repas.

C – MODULATION DU MICROBIOTE

La dysbiose étant un des facteurs entraînant l'inflammation de bas grade de part son rôle dans l'installation d'une hyperperméabilité intestinale, il est important de pouvoir moduler la composition du microbiote.

1) Probiotiques

La modulation du microbiote va pouvoir se faire par l'apport de probiotiques. L'OMS définit les probiotiques de la façon suivante : « microorganismes vivants (souches de bactérie ou de levure) qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au delà des effets nutritionnels traditionnels ».⁽⁵⁹⁾

Les souches de bactéries contenues dans les probiotiques vont avoir des actions différentes, c'est pourquoi il existe beaucoup de compléments alimentaires probiotiques qui vont être adaptés à différentes pathologies. Dans le cadre de l'inflammation de bas grade, il faudra apporter des souches qui ont des propriétés anti-inflammatoires. Globalement, les souches à privilégier vont être des souches de lactobacillus et de bifidobacterium⁽¹⁵⁾. Le laboratoire PILEJE a développé toute une gamme de probiotiques : *Lactibiane*. Le *Lactibiane Tolérance* (figure 38) contient des souches anti-inflammatoires qui sont intéressantes à apporter lors d'une inflammation de bas grade. Il contient les souches suivantes : Bifidobacterium lactis LA 303, B. lactis LA 304, Lactobacillus acidophilus LA 201, L. plantarum LA 301 et L. salvarius LA 302.

Pour information les souches de bactéries s'écrivent d'une manière spécifique permettant de connaître le genre, l'espèce et la souche utilisée :

Ex : *Lactobacillus (genre) acidophilus (espèce) LA 201 (souche)*⁽⁵⁹⁾



Figure 38 – Complément alimentaire : *Lactibiane tolérance*⁽⁶⁰⁾

Le *Lactibiane Tolérance* peut être conseillé pour limiter l'inflammation de bas grade à hauteur d'1 gélule par jour en cure de 30 jours à moduler si besoin.

2) Prébiotiques

Les prébiotiques sont des composés contenus dans notre alimentation (principalement à partir des fibres) et qui servent de nourriture au microbiote intestinal. ⁽⁶¹⁾ Il s'agit d'ingrédients fermentés sélectivement qui entraînent des changements dans la composition du microbiote en ayant des avantages sur la santé de l'hôte. ⁽⁶²⁾

Les aliments ont un effet prébiotique qui leur est apporté par leur teneur en fibres. Les fibres correspondent à des polysaccharides qui ne peuvent pas être digérés par l'organisme humain, ils sont donc métabolisés par le microbiote intestinal qui va générer des acides gras à chaîne courte et notamment le butyrate, le propionate et l'acétate. Ces acides gras à chaîne courte ont un rôle dans la préservation de l'intégrité des cellules épithéliales intestinales, le métabolisme lipidique, l'homéostasie du glucose et la fonction immunitaire.

L'apport en fibres dans l'alimentation va être important pour moduler le microbiote et participer à la perméabilité de l'intestin. Ces fibres sont retrouvées principalement dans les fruits et les légumes. Il est recommandé d'avoir un apport en fruits et légumes de 400 g/jour soit 5 portions ⁽⁶³⁾. Il faudra privilégier tous les crucifères et les légumes verts en général (brocolis, haricots verts, courgettes...). Parmi ces fruits et légumes, certains ont un effet prébiotique plus important que les autres, on retrouve notamment : l'ail, l'asperge, la chicorée, la banane, les salsifis, le poireau, l'oignon, le topinambour, le froment et l'artichaut.

Un des conseils alimentaires à apporter au patient va être d'avoir un apport optimal en fibres (fruits et légumes) afin de moduler le microbiote et de participer à l'intégrité de l'intestin pour que celui-ci ne devienne pas imperméable.

D – ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE

L'alimentation diversifiée recommandée dans le cadre de l'inflammation de bas grade doit être au maximum anti-inflammatoire. Cela va notamment passer par un apport augmenté en acide gras oméga 3. ⁽⁵³⁾

Dans un premier temps, nous allons voir qu'en plus de son rôle dans la cicatrisation intestinale, la supplémentation en glutamine va également avoir un rôle anti-inflammatoire.

1) Rôle de la glutamine ⁽⁵⁵⁾

La glutamine, comme nous l'avons vu figure 36, a un impact sur de nombreuses voies de signalisation et molécules qui ont un effet sur le stress oxydant et l'inflammation.

La glutamine va être inhibitrice du facteur de transcription NF-kappa-B ainsi que des protéines STAT (« signal transducers and activators of transcription »). Pour rappel, la voie NF-kappa-B induit l'expression de gènes codant pour des cytokines inflammatoires IL-6 et TNF-alpha. Ces deux cytokines stimulent la réponse inflammatoire en activant des cellules cibles comme les lymphocytes T ou des CPA. Les protéines STAT sont également des facteurs de transcription induisant la synthèse de cytokines, notamment IL-6 et IL-8. L'IL-8 va engendrer la migration des polynucléaires neutrophiles, autres cellules du système immunitaire.

L'inhibition de ces facteurs de transcription donne à la glutamine son rôle anti-inflammatoire en freinant la mobilisation des cellules immunitaires : lymphocytes T, CPA et PNN.

Ainsi, la supplémentation en glutamine aura également un effet positif sur la régulation du stress oxydatif et de l'inflammation.

2) Le rôle bénéfique des oméga 3

Parmi les lipides, on retrouve les acides gras qui vont être saturés, mono-insaturés ou polyinsaturés. Le tableau 5 ci-dessous récapitule les différentes familles d'acides gras.

Acide gras saturés		Ex : Acide butyrique
Acide gras mono-insaturés	Oméga 9	Ex : Acide oléique
Acide gras polyinsaturés	Oméga 3	Ex : Acide alpha-linolénique, acide éicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque
	Oméga 6	Ex : Acide linoléique, Acide arachidonique

Tableau 5 – Les différentes familles d'acides gras

Nous allons nous intéresser aux acides gras oméga 6 et oméga 3. Ce sont des acides gras essentiels, ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent par conséquent être apportés par l'alimentation. Les oméga 6 sont dits pro-inflammatoires tandis que les oméga 3 sont anti-inflammatoires. La figure 39 représente schématiquement leur métabolisme.

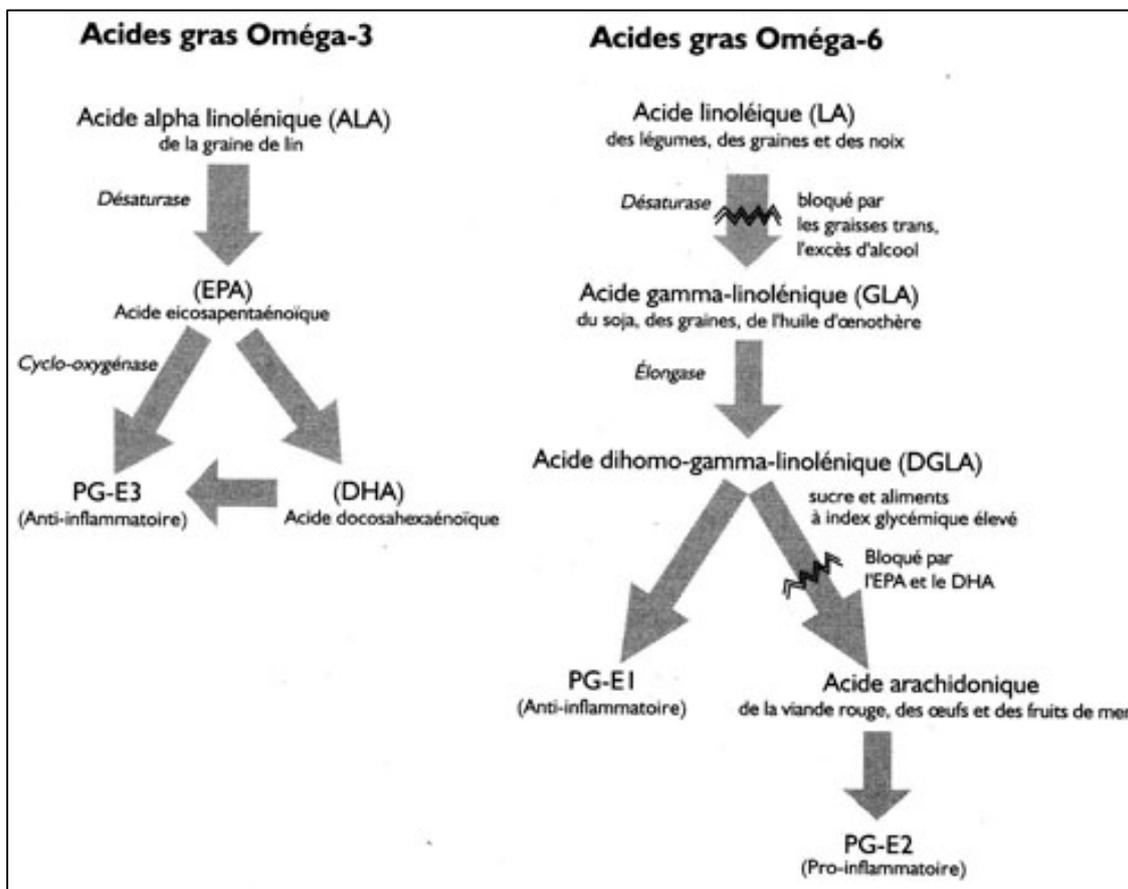


Figure 39 – Métabolisme des acides gras polyinsaturés ⁽⁶⁴⁾

Les oméga 6 ont une action pro-inflammatoire. En effet, l'acide linoléique est métabolisé par différentes enzymes pour aboutir à la formation de GLA (acide gamma-linolénique), DGLA (acide dihomogamma-linolénique) et enfin en AA (acide arachidonique). Ce dernier peut donc être formé à partir de l'acide linoléique ou être apporté directement par l'alimentation. Il va être métabolisé par des enzymes (notamment les COX, cyclo-oxygénases, cibles de certains anti-inflammatoires comme les AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens), et va notamment être précurseur de molécules inflammatoires : prostaglandines (PGE2), thromboxane (TXA2), prostacyclines (PGI2).

Les oméga 3 vont quant à eux être anti-inflammatoires. L'acide alpha-linolénique (ALA) va être métabolisé par une cascade enzymatique en acide éicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA). Ce dernier va être impliqué dans la dernière étape de l'inflammation : la résolution. Il permet la synthèse de prostaglandine anti-inflammatoire (PGE3), et inhibe certaines voies promotrices d'inflammation comme la voie NF-kappa-B. L'effet anti-inflammatoire des oméga 3 passe également par un rétrocontrôle négatif du métabolisme de la DGLA en AA.

3) Apport alimentaire en oméga 3 ⁽⁶⁵⁾

Le ratio entre les deux doit donc être maîtrisé. Le rapport oméga 6/oméga 3 recommandé est de 4/1. C'est à dire qu'il faut apporter une dose d'oméga 3 pour 4 dose d'oméga 6. Or, dans la population le rapport s'élève aux alentours de 30/1. Notre consommation en oméga 6 est beaucoup plus élevée qu'elle ne devrait l'être. L'étude INCA 3 (étude individuelle nationale de consommations alimentaires) montre que 99,4% des français sont carencés en oméga 3. ⁽⁶⁶⁾

La supplémentation en oméga 3 est donc essentielle. L'apport d'ALA est végétal tandis que l'apport en EPA et DHA sera animal. Les apports journaliers recommandés sont les suivants :

- 250 mg EPA
- 250 mg DHA
- 2 g d'ALA

L'apport d'ALA va se faire à travers nos huiles d'assaisonnement. Celles-ci doivent être choisies en fonction de certains critères dont leur rapport oméga 6 / oméga 3. Les huiles à conseiller vont être l'huile d'olive associée à l'huile de colza, l'huile de noix, de chanvre et de lin. L'apport recommandé est de 2 à 3 cuillère à soupe / jour. Les conseils à donner aux patients vont être :

- d'assaisonner directement dans l'assiette pour maîtriser la quantité de 2 à 3 cuillère à soupe
- de choisir une huile extraite par première pression à froid, non exposée à la lumière (bouteilles teintées) et dans des petits conditionnements pour éviter leur oxydation

Cependant, dans notre organisme, seulement 1 à 10% de l'ALA va être métabolisé en EPA et DHA. Il est intéressant de pouvoir proposer une alimentation riche en ces acides gras. Ils ont une origine animale, il faudra conseiller un apport en poissons sauvages type sardines, harengs ou maquereaux à hauteur d'1 à 2 fois / semaine. Ces poissons ne peuvent pas être pris de manière plus importante à cause de leur haute teneur en métaux lourds.

4) Apport d'oméga 3 via les compléments alimentaires ⁽⁶⁵⁾

En raison de la mauvaise conversion de l'ALA et du faible taux d'EPA et de DHA retrouvé dans l'alimentation, il peut être intéressant de proposer une supplémentation en oméga 3 via des compléments alimentaires.

Le laboratoire Dielen, propose le *Molval*, il s'agit d'un complément alimentaire composé de 380 mg d'oméga 3 sous forme d'EPA et de DHA associés à des peptides bioactifs de poissons. Il est conseillé de prendre 1 à 4 comprimés de Molval / jour, en fonction de l'hygiène de vie du patient et de son apport alimentaire en oméga 3. Ces comprimés doivent être pris à distance des repas. Les enzymes qui métabolisent les acides gras polyinsaturés sont les mêmes et ont une affinité supérieure pour les oméga 6. Si l'apport en oméga 3 se fait en même temps que l'apport en oméga 6 alimentaire, le phénomène de compétition enzymatique va faire que les oméga 3 apportés ne seront pas métabolisés.

Ainsi l'apport en oméga 3 est indispensable pour permettre une diminution de l'inflammation en général et participe pleinement à la prise en charge des patients atteints d'inflammation de bas grade.

E – ALIMENTATION ANTI-OXYDANTE

L'inflammation de bas grade se caractérise par une hyperperméabilité intestinale, une dysbiose et une inflammation en général. La prise en charge passera donc, comme nous venons de le voir, par une cicatrisation intestinale, une modulation du microbiote et une alimentation anti-inflammatoire.

Le dernier phénomène largement impliqué dans l'inflammation de bas grade est le stress oxydatif. Nous allons dans un premier temps, voir le rôle de la glutamine, et,

dans un second temps, la modulation ce stress oxydant par une alimentation pauvre en sucre et riche en minéraux,

1) Rôle de la glutamine ⁽⁵⁵⁾

Le dernier effet bénéfique de la glutamine va résider dans la diminution du stress cellulaire et notamment du stress oxydant. Elle va tout d'abord être précurseur de glutathion qui est un antioxydant cellulaire, elle va permettre d'augmenter le potentiel d'oxydo-réduction au niveau intestinal. Ensuite, elle augmente l'expression des HSPs (« heat shock proteins »), ces protéines permettent aux cellules de s'adapter à des conditions stressantes. Enfin, elle va avoir un rôle d'inhibition des protéines mTOR (« mammalian target of rapamycin »). Ces protéines sont des enzymes intervenant dans la régulation de la croissance cellulaire. L'inhibition de ces enzymes va favoriser l'autophagie des cellules épithéliales intestinales, processus nécessaire au turn-over de ces cellules.

2) Conséquences d'un apport élevé en sucre ⁽⁵³⁾

L'alimentation occidentale est riche en apport sucré, sous des formes souvent méconnues du grand public. L'apport en sucre ne passe pas seulement par les carrés de sucre classiques. En effet, les féculents sont des aliments riches en sucre : les pâtes, le riz, les pommes de terre, les petits pois... Le pain est également un aliment très riche en sucre, il en est composé à 60%. On estime que la consommation d'une baguette équivaut à manger entre 25 et 30 carrés de sucre de 5 g, selon le poids de la baguette.

Comme nous l'avons vu précédemment le sucre est le substrat du *Candida* et notre cerveau, en cas d'inflammation digestive, va commander lui même cette prise alimentaire. Une consommation riche en sucre peut donc être due à de mauvaises habitudes alimentaires mais doit également alarmer sur une potentielle candidose digestive.

Une consommation trop élevée de sucre va avoir des conséquences délétères sur notre santé. Ceci passe par l'organe le plus gros de l'organisme : le foie. Celui-ci va transformer le sucre en graisse, un taux élevé de lipides va être facteur de stress oxydant. En effet, ces lipides subissent des réactions de peroxydation appelés

lipoperoxydation que nous avons vu dans la première partie de cet écrit. Ces réactions aboutissent à la formation de radicaux libres, espèces réactives responsables d'une agression cellulaire, d'un stress oxydatif et donc d'une inflammation par recrutement de cellules immunitaires. Par la transformation des glucides en lipides, le foie favorise également l'obésité abdominale.

L'un des conseils hygiéno-diététiques à donner aux patients au comptoir sera, en plus d'augmenter son apport en oméga 3 et en fibres, de diminuer sa quantité globale de sucre consommée afin d'enrayer l'inflammation chronique de bas grade.

3) Superoxyde dismutase : rôle des vitamines et minéraux ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾

Les superoxydes dismutases (SODs) sont des enzymes anti-oxydantes, il s'agit d'un des principaux systèmes antioxydants de l'organisme. Leur fonction majeure va être la neutralisation des radicaux libres oxygénés, responsables du stress oxydatif, et leur conversion en molécules non toxiques.

Il existe trois formes de SODs chez l'homme. Toutes ces formes possèdent des cofacteurs essentiels à leur bon fonctionnement :

- SOD1 liée à Cu (Cuivre) – Zn (zinc) : SOD intracellulaire permettant la lutte contre l'oxydation des acides gras polyinsaturés.
- SOD2 liée à Mn (Manganèse) : SOD intracellulaire protégeant contre l'apoptose
- SOD3 liée à Cu-Zn : SOD extracellulaire protectrice des protéines de la membrane extracellulaire. La SOD3 est le système antioxydant majeur de la paroi artérielle, elle est sécrétée par les CMLs.

L'expression de cette dernière enzyme, SOD3, est modulée par un acide aminé non protéinogène : l'homocystéine. L'homocystéine module négativement la SOD3 et inhibe son activité. La quantité d'homocystéine présente dans l'organisme dépend de sa méthylation et de son catabolisme. La méthylation de l'homocystéine permet la formation de méthionine tandis que son catabolisme aboutit à la formation de cystéine, deux acides aminés entrant dans la composition des protéines. Ces deux réactions (méthylation et catabolisme) sont possibles par la présence de nutriments : des vitamines et des minéraux dont la vitamine B12, B6, B9 et le zinc.

Un apport suffisant en vitamines et minéraux est donc essentiel pour permettre aux différents systèmes antioxydants de l'organisme de fonctionner de manière efficace. On observe depuis quatre décennies une dégradation de la teneur en minéraux de aliments due notamment à l'industrialisation de l'agriculture. Ces vitamines et minéraux pourront être proposés en supplémentation par le conseil de différents compléments alimentaires.

On peut également conseiller aux patients d'enrichir leur alimentation en certains aliments dont la teneur en vitamines et minéraux reste importante. Les SODs sont retrouvés dans certaines denrées végétales et notamment dans le melon, le maïs, le riz, le blé et les tomates.

Le tableau 6 montre quelques exemples d'aliments riche en vitamines et / ou minéraux pouvant être conseillés aux patients présentant une inflammation de bas grade. Les principaux minéraux et vitamines citées ci-dessus ont été pris en exemple.

Aliments riches en cuivre	Abats, noix de cajou, basilic, shii také
Aliments riches en zinc	Huitres, germe de blé, graines de pavot, sésame, courges, lentilles
Aliments riches en manganèse	Clou de girofle, gingembre, safran, curcuma, cannelle, son de riz et de blé
Aliments riches en vitamine B12	Abats, anchois, maquereau, hareng, sardine
Aliments riches en vitamine B6	Son de riz, sauge, paprika, menthe
Aliments riches en vitamine B9	Levure, foie, haricot mungo, haricots rouge et blanc, pois chiche

Tableau 6 – Aliments riches en certains vitamines et minéraux ⁽⁶⁹⁾

Comme nous pouvons le constater, les aliments riches en minéraux sont en général des abats, ils ne sont pas à conseiller car il n'est pas recommandé d'en manger en grande quantité. L'alternative proposée va être d'enrichir l'alimentation en fruits secs (graines, noix,...) qui sont en général assez riches en minéraux.

Pour les vitamines, il faudra conseiller plus généralement un apport en fruits et légumes de 5 portions par jour pour avoir un apport optimal, en plus d'apporter des fibres permettant la modulation du microbiote.

F – RÉSUMÉ

La prise en charge micronutritionnelle d'un patient atteint d'inflammation de bas grade, quels que soient les retentissements cliniques et ses symptômes nécessitera une cicatrisation de l'intestin pour réduire sa perméabilité, une modulation du microbiote pour améliorer la dysbiose, une alimentation anti-inflammatoire et anti-oxydante.

La prise en charge initiale par des compléments alimentaires peut être nécessaire pour permettre d'avoir une amélioration de l'état de santé plus rapide. Celle-ci va passer par l'apport de glutamine et de probiotiques pour restaurer l'intégrité de l'intestin, d'oméga 3 et éventuellement une supplémentation en vitamines et minéraux pour limiter l'inflammation et le stress oxydant.

Cette approche micronutritionnelle via compléments doit s'accompagner de conseils alimentaires à mettre en place sur le long terme. Les patients devront bien souvent augmenter leur apport en oméga 3 en changeant leurs huiles d'assaisonnement, enrichir leurs assiettes en fruits et légumes pour permettre un apport de fibres prébiotiques et de vitamines. Le rééquilibrage alimentaire passera également par la limitation du sucre en général. En parallèle de ces changements alimentaires, il est important de conseiller aux patients d'avoir une activité physique légère et de limiter leur sédentarité. Cette sédentarité fait partie des risques de l'inflammation de bas grade, l'activité physique favorise l'utilisation de nos graisses et permet également de diminuer l'état de stress général. Cette activité peut être légère, on peut par exemple conseiller aux patients de marcher 30 minutes a minima deux fois par semaine.

Le rééquilibrage alimentaire dans notre société a une place primordiale pour diminuer l'incidence de tous les maladies de civilisation notamment engendrées par cette inflammation de bas grade.

CONCLUSION

Cet écrit nous montre que notre mode de vie actuel va avoir de lourdes conséquences sur notre état de santé, notamment par l'installation d'une inflammation chronique : l'inflammation de bas grade.

L'important retentissement clinique à long terme de l'inflammation de bas grade dans de nombreuses pathologies montre l'intérêt d'une approche micronutritionnelle. Cette inflammation étant par définition silencieuse, sa prise en charge ne peut se faire en amont de l'apparition de réels symptômes ou pathologies. Changer les habitudes alimentaires et le mode de vie de nos patients pourrait être une démarche à adopter en prévention primaire. La prévention primaire vise à diminuer l'incidence d'un problème de santé, et donc à diminuer l'apparition de nouveaux cas par la réduction des causes et des facteurs de risques.

Comme pharmacien d'officine, les conseils micronutritionnels et hygiéno-diététiques que nous avons vu dans cet écrit doivent être placés au cœur de la prise en charge du patient, quel que soit son profil, afin, d'une part, de prévenir l'apparition d'une ou plusieurs pathologies, et d'autre part, de le rendre pleinement acteur de son état de santé.

Bibliographie

¹ Maxicours (page consultée le 16/02/20) Maxicours.com [en ligne].
<http://www.maxicours.com/se/cours/la-reaction-inflammatoire-aigue/>

² Dumas A. Le neutrophile : ennemi ou ami ? Medsci [en ligne]. 15 août 2009 [consulté le 15/02/20]. Disponibilité sur internet : http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/6790/MS_2009_8-9_699.html

³ Cytologie-sanguine (page consultée le 16/02/20) cytologie-sanguine.com [en ligne].
<http://www.cytologie-sanguine.com/html/granuleuse2.php>

⁴ CHUPS JUSSIEU (page consultée le 20/02/20) chups.jussieu.fr [en ligne].
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.6.2.html>

⁵ Science photo library (page consultée le 16/02/20) science photo.com
<https://www.sciencephoto.com/media/305934/view>

⁶ Steve Gschmeissner (page consultée le 16/02/20) fineartamerica.com
<https://fineartamerica.com/featured/1-macrophage-cells-tem-steve-gschmeissner.html>

⁷ Weill B. (page consultée le 20/02/20) lvts.fr
http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%206.htm

⁸ Montgomery College (page consultée le 16/02/20) faculty.montgomerycollege.edu
<http://faculty.montgomerycollege.edu/wolexik/Lymphocyte-1000x-All%20Labels-15164116%20copy.jpg>

⁹ Morel J. et Berthelot J-M. (page consultée le 27/02/20) cri-net.com http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_2.pdf

¹⁰ D'Oro A. L'inflammation de bas grade, à la racine de nombreuses maladies [en ligne]. 23 décembre 2016 [consulté le 23/03/20]. Disponibilité sur internet :

<https://www.lanutrition-sante.ch/linflammation-de-bas-de-grade-a-la-racine-de-nombreuses-maladies/>

¹¹ Schaerlig E. Arrivée en force de la CRP ultrasensible, témoin de l'inflammation artérielle. Rev Med Suisse 2003 ; vol 1.1134. Disponibilité sur internet (consulté le 10/11/20) : <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2447/1134>

¹² Lüllman-Rauch R. Histologie. Traduction de l'édition allemande originale. Bruxelles : De Boeck ; 2008.

¹³ Genser L, Poitou C, Brot-Laroche E, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? - MedSci 2016 ;32 :461-9

¹⁴ Société canadienne du cancer (page consultée le 28/03/20) [cancer.ca https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/small-intestine/small-intestine-cancer/the-small-intestine/?region=qc](https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/small-intestine/small-intestine-cancer/the-small-intestine/?region=qc)

¹⁵ Selosse M-A. Jamais seul : Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations. Broché ; 14 juin 2017.

¹⁶ Biniguer Eva – Cour magistral de micronutrition – Faculté des sciences pharmaceutiques de Caen (2017)

¹⁷ Delobel P. Immunité muqueuse : exemple de l'immunité digestive au cours de l'infection VIH [en ligne]. 16 avril 2015 [consulté le 28/03/20]. https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2015/DESC-MIT-2015-immunite-muqueuses_P.Delobel.pdf

¹⁸ Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. - MedSci 2016 ;32 :961-7

¹⁹ Slyepchenko A, Maes M, Machado-Vieira R, et al. Intestinal dysbiosis, gut hyperpermeability and bacterial translocation : missing links between depression, obesity and type 2 diabetes ? - Current Pharmaceutical Design 2016 Sept.

- ²⁰ Riché Denis. Ne nourrissez plus votre douleur : micronutrition et fibromyalgie. 1^{ère} édition : De Boeck ; 2015.
- ²¹ Futura science (page consultée le 25/03/20) futura-sciences.com <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-lps-2153/>
- ²² Centre national de ressources textuelles et lexicales (page consultée le 25/03/20) cnrtl.fr <https://www.cnrtl.fr/definition/antig%C3%A9nie>
- ²³ Léon-Pedroza JL, Gonzalez-Tapia LA, Del Olmo-Gil E, et al. Inflammacion sistémica de grado bajo y su relacion con el desarrollo de enfermedades metabolicas : de la evidencia molecular a la aplicacion clinica. Cir Cir. 2015 ;83 :543-551
- ²⁴ Briand N. Rôle de Caveoline-1 dans le contrôle de la capacité de stockage lipidique adipocytaire. Physiologie – Université Pierre et Marie Curie – Paris VI (2012)
- ²⁵ Research gate (page consultée le 04/04/20) researchgate.net [en ligne]. https://www.researchgate.net/figure/Formule-chimique-developpee-dun-acide-gras-sature-un-acide-gras-mono-insature-et-un_fig1_250308662
- ²⁶ Henri M. Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [¹²⁵I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose. [Thèse de doctorat d'Université, Radiopharmaceutiques Biocliniques]. Grenoble : Université de Grenoble, 2011.
- ²⁷ Correa L-H, Simoes Heyn G, Magalhaes K-G. The impact of the adipose organ plasticity on inflammation and cancer progression. Cells 2019, 8, 662
- ²⁸ Sichel François – Cours magistral de iatrogénèse et toxicité – Faculté des sciences pharmaceutiques de Caen (2016)
- ²⁹ Abrial Charlotte. Caractérisation de la polarisation des macrophages pulmonaires humains et voies de régulation. Biologie cellulaire – Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines (2014)

- ³⁰ R. H. Raetz C, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. Annu Rev Biochem 2002 ;71 :635-700
- ³¹ Borbely S. Physiology practical [en ligne]. 2013 [consulté le 16/04/20]. Disponibilité sur internet : https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0073_physiology_practical/ch08.html
- ³² Samson M, Aubry F, Parmentier M. Que sont les chimiokines ? MedSci 1999 ;15 :966-73
- ³³ Organisation mondiale de la santé (OMS) – Rapport du groupe d'étude de la classification des lésions d'athérosclérose – 16 décembre 1957. Disponibilité internet : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/146492/EB21_43_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- ³⁴ Kowara M, Kasarello K, Czarzasta K, et al. Early-life inflammation pathways trigger a cascade leading to development of atherosclerotic plaque through the « butterfly effet » - an hypothesis. Medical Hypotheses. 2019 ;122 :106-110
- ³⁵ Toczek Jakub. Caractérisation et imagerie moléculaire de la plaque d'athérome : études pré-cliniques. Médecin humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2013.
- ³⁶ Inserm (page consultée le 15/10/20) [inserm.fr](https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose) [en ligne]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
- ³⁷ Schneider Fabrice. Remodelage de la paroi artérielle : étude des aspects de destruction et de reconstruction. Sciences agricoles. Université Paris-Est, 2011.
- ³⁸ Fédération française de cardiologie (page consultée le 12/10/20). Fedecardio.org [en ligne]. <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/les-arteres-et-les-veines>
- ³⁹ Research gate (page consultée le 16/10/20) [researchgate.net](https://www.researchgate.net) [en ligne]. https://www.researchgate.net/figure/e-Structure-of-cholesterol-with-the-numbering-of-the-carbon-atoms_fig1_328067177

⁴⁰ Simon M. Les apolipoprotéines et transports des lipides. Cours-pharmacie.com [en ligne]. <https://www.cours-pharmacie.com/biochimie/les-apolipoproteines-transports-des-lipides.html>

⁴¹ Robertson S. Cholestérol et cardiopathie de LDL. News-medical.net [en ligne]. [https://www.news-medical.net/health/LDL-Cholesterol-and-Heart-Disease-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/LDL-Cholesterol-and-Heart-Disease-(French).aspx)

⁴² Dimastromatteo J. Évaluation de radiotraceurs spécifiques de la plaque d'athérome vulnérable et de l'angiogénèse myocardique post-infarctus. [Thèse de doctorat d'Université, Radiopharmaceutiques Biocliniques]. Grenoble : Université de Grenoble I, 2010.

⁴³ Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL : antagonists in atherothrombosis. The FASEB Journal, 2001 October, Vol 15.

⁴⁴ Léoni J. Physiopathologie de l'athérosclérose – Mécanisme et prévention de l'athérombose. (page consultée le 02/11/20) 123bionet.com [en ligne]. <http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap3.html>

⁴⁵ Futura science (page consultée le 03/11/20) futura-sciences.com <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-diapedese-3245/>

⁴⁶ Université médicale virtuelle francophone. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires (page consultée le 09/11/20). Campus.cerimes.fr [en ligne]. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html

⁴⁷ <https://cprv.pagesperso-orange.fr/atherome.htm> (page consultée le 09/11/20)

⁴⁸ Zemirli N. Rôle de l'ubiquitination et des endomembranes dans l'activation du facteur de transcription NF-kappa-B. [Thèse de doctorat d'Université, Cancérologie]. Paris : Université Paris-Sud, 2014.

⁴⁹ Research gate (page consultée le 11/11/20) researchgate.net [en ligne]. https://www.researchgate.net/figure/Les-voies-dactivation-classiques-de-NF-kB-Les-principales-molecules-participant-aux_fig1_23501880

⁵⁰ Institut Européen de Diététique et Micronutrition. Qu'est ce que la micronutrition ? (page consultée le 14/10/20) iedm.asso.fr [en ligne]. <https://www.iedm.asso.fr/la-micronutrition/definition-de-la-micronutrition/#:~:text=La%20micronutrition%20consiste%20%C3%A0%20satisfaire,entre%20alimentation%2C%20sant%C3%A9%20et%20pr%C3%A9vention.>

⁵¹ Pileje. Qu'est ce que les micronutriments ? pileje.fr [en ligne]. <https://www.pileje.fr/revue-sante/micronutriments-organisme>

⁵² Riché D. Micronutrition, santé et performance. 1^{ère} édition : De Boeck ; 2008.

⁵³ Pileje. Échange avec le Pr Perlemuter (page consultée le 14/10/20) [en ligne]. https://www.youtube.com/watch?v=AO1btjfrF3A&fbclid=IwAR0a63ZPaF6k7CB9jxlp_p0I0MYIN_A6FR2z9QJZ1Q5tiWDwqg1ZsaEw8h4&app=desktop

⁵⁴ Agence National de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Les compléments alimentaires (page consultée le 12/11/20) anses.fr [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires#:~:text=Les%20compl%C3%A9ments%20alimentaires%20sont%20%22des,un%20effet%20nutritionnel%20ou%20physiologique%22.>

⁵⁵ Kim M-H et Kim H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. Int. J. Mol. Sci. 2017 May

⁵⁶ National Library of Medicine (page consultée le 15/11/20) pubchem.ncbi.nlm.nih.gov [en ligne]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glutamine>

⁵⁷ Microéquilibre (page consultée le 15/11/20) microequilibre.fr [en ligne]. <https://www.microequilibre.fr/nos-complements-alimentaires/27-equilibre-digest.html>

⁵⁸ Bisset S. Étude de l'effet de la curcumine sur le stress oxydant et sur l'inflammation : application à l'arthrite rhumatoïde induite par le collagène II chez le rat. [Thèse de doctorat d'Université, Sciences]. Sétif : Université Fehrat Abbas Sétif 1, 2020.

⁵⁹ Davy G. Formation Pileje – conseils associés probiotiques. Caen, le 29 avril 2019.

⁶⁰ Pileje (page consultée le 15/11/20) pileje.fr [en ligne]. <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/tolerance/>

⁶¹ Pileje. Quelle différence entre prébiotiques, probiotiques et postbiotiques ?(page consultée le 13/11/20) pileje.fr [en ligne]. <https://www.pileje.fr/revue-sante/quelle-difference-prebiotiques-probiotiques>

⁶² Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. Gut microbes, 2017 ; Vol 8, NO.2, 172-184

⁶³ OMS (page consultée le 13/11/20) who.int [en ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>

⁶⁴ <https://www.lappart-seignalet.fr/viewtopic.php?t=19318>

⁶⁵ Conférence par le laboratoire Dielen, Bayeux, 2017

⁶⁶ ANSES. Étude INCA 3 (Étude individuelle nationale de consommations alimentaires). Rapport d'expertise collectif, juin 2017

⁶⁷ Doctonat (page consultée le 16/11/20) doctonat.com [en ligne]. https://doctonat.com/superoxyde-dismutase-sod/?fbclid=IwAR3urBH2pya1H_dNk5DtvS1h3O-9CKGxXgRomJXtXwt5gfzjjGN5TsJr2eY#en-pratique

⁶⁸ Haleng J, Pincemail J, Defraigne J.O et al. Le stress oxydant. Rev Med Liege 2007 ; 62 : 10 : 628-638

⁶⁹ ANSES. Ciqual : table de composition nutritionnelle des aliments (page consultée le 16/11/20) ciqual.anses.fr [en ligne]. <https://ciqual.anses.fr/>



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

INFLAMMATION DE BAS GRADE : IMPACT DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET PRÉVENTION MICRONUTRITIONNELLE

Résumé

Avec l'industrialisation et les changements de mode de vie de ces dernières décennies, un constat a pu être fait : l'Homme bouge de moins en moins et mange de plus en plus. Son alimentation déséquilibrée s'oriente vers des produits souvent trop raffinés, trop sucrés et salés, carencés en nutriments, minéraux, vitamines, en acides aminés essentiels, en fibres et en oméga 3. Les changements de mode de vie accentuent le stress oxydant agressant ainsi de radicaux libres nos structures protéiques, glycoprotéiques et lipidiques. Tous ces facteurs accumulés ne sont pas sans conséquences sur notre organisme. Une d'entre elles va être l'installation d'une pathologie inflammatoire chronique appelée inflammation de bas grade. Il s'agit de l'apparition d'un fond inflammatoire évoluant à bas bruit, qui est dorénavant considéré comme facteur accompagnant de nombreuses pathologies retrouvées dans notre société (maladies cardiovasculaires, maladies métaboliques, maladies neurodégénératives). Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité mondiale, la formation de plaques d'athérome est responsable de 80% des complications cardiovasculaires. L'impact de notre mode de vie dans cette pathologie est tel qu'il semble indispensable de replacer l'alimentation au centre de la prise en charge des patients. Le pharmacien d'officine aura pleinement son rôle à jouer en apportant, d'une part, des conseils hygiéno-diététiques et d'autre part, une approche micronutritionnelle visant à restaurer un apport optimal en micronutriments.

TITLE

LOW-GRADE INFLAMMATION : IMPACT IN CARDIOVASCULAR DISEASE AND MICRONUTRITIONAL PREVENTION

Summary

With industrialization and lifestyle changes in recent decades, one observation has been made: Man moves less and less and eats more and more. Its unbalanced diet is oriented towards products that are often too refined, too sweet and salty, deficient in nutrients, minerals, vitamins, essential amino acids, fiber and omega 3. Changes in lifestyle accentuate the oxidative stress that attacks our protein, glycoprotein and lipid structures with free radicals. All these accumulated factors are not without consequences on our organism. One of them is the installation of a chronic inflammatory pathology called low-grade inflammation. This consists of the appearance of an inflammatory background evolving at low grade, which is now considered as a factor involved in many current pathologies (cardiovascular diseases, metabolic diseases, neurodegenerative diseases). Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, with atheromatous plaque formation responsible for 80% of cardiovascular complications. The impact of our way of life in this pathology is such that it seems essential to put nutrition back at the center of patient care. The officinal pharmacist will have a full role to play by providing, on the one hand, hygieno-dietary advice and on the other hand, a micronutritional approach aimed at restoring an optimal intake of micronutrients.

Mots-clés

Inflammation de bas grade, athérosclérose, micronutrition
