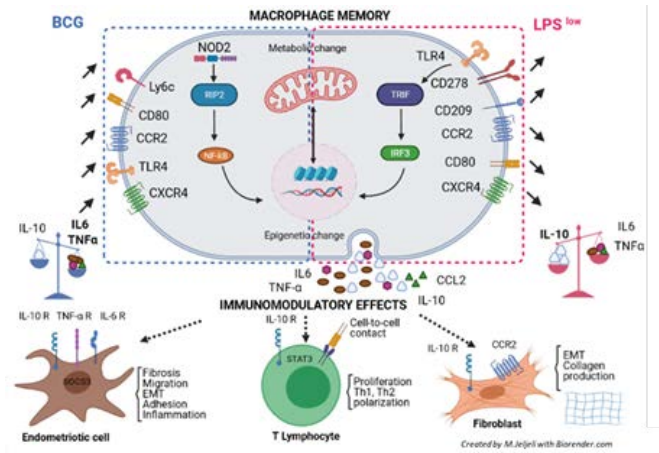




"Prix de Thèse GREMI 2020 - Michel CHIGNARD"
(ex-aequo)

Maxime Jeljeli : UMR_S1016 UMR8104 Institut Cochin



"Trained immunity" et rôle de la mémoire macrophagique dans l'immunomodulation des maladies fibro-inflammatoires

Les maladies fibroinflammatoires sont un groupe hétérogène de pathologies pouvant impacter des organes tels que la peau, le foie, les poumons et l'appareil digestif et engager le pronostic vital. Malgré un large spectre étiologique, la dérégulation de la réponse immune innée avec une inflammation exacerbée et chronique reste l'élément majeur de leur pathogénie. Récemment, il a été démontré que des cellules de l'immunité innée, tels que les macrophages, sont capables d'acquérir une sorte de mémoire immunologique après une première exposition antigénique et de réagir différemment à une deuxième stimulation, soit avec une réponse inflammatoire amplifiée, soit une hyporéponse voire un effet anti-inflammatoire, selon la nature du premier antigène rencontré.

Dans ce travail, nous soutenons la thèse que l'induction d'une mémoire macrophagique est capable d'impacter l'évolution d'un processus inflammatoire et donc influencer sur l'installation de la fibrose tissulaire.

Nous montrons d'abord que la préstimulation *in vivo* et *in vitro* des macrophages par du BCG ou du LPS à faibles doses répétées (LPS^{low}) induit des modifications phénotypiques, métaboliques et épigénétiques singulières, et leur confère des propriétés fonctionnelles opposées. La préstimulation *in vivo* par du LPS^{low} réduit l'inflammation précoce et la fibrose chronique dans le modèle murin de sclérodémie systémique (SSc) induite par l'HOCl, tandis que le BCG l'exacerbe. Le transfert adoptif de macrophages mémoires LPS^{low} ou BCG a également des effets bénéfiques ou aggravants, respectivement. La coculture avec des macrophages mémoires LPS^{low} atténue le profil fibroinflammatoire des fibroblastes de souris et de patients SSc avec une déviation cytokinique vers un excès d'IL-10. Cet effet immunomodulateur est retrouvé dans le modèle murin d'endométriose (EDT) caractérisé par une inflammation chronique associée à l'implantation des lésions endométriales ectopiques. Outre la réduction du volume et de l'activité glandulaire des lésions, la stimulation des souris EDT avec du LPS^{low} diminue l'expression des molécules de costimulation et des récepteurs aux chémokines des macrophages péritonéaux et la production de cytokines pro-inflammatoires. La coculture de macrophages LPS^{low} avec des cellules humaines endométriosiques réduit l'expression des marqueurs de fibrose, d'adhésion et de migration cellulaire, mais augmente la phosphorylation de STAT3 et l'expression de Socs3 et Bcl3, gènes cibles de l'IL-10. Cet effet, aboli par la coculture en présence de siRNA-IL10 ou de l'inhibiteur de pSTAT3, démontre l'effet anti-inflammatoire et antifibrotique IL-10 dépendant. Les macrophages LPS^{low} sont également capables de moduler la réponse allogénique *in vitro* dans une réaction lymphocytaire mixte et *in vivo* dans le modèle murin de la maladie du greffon contre l'hôte via la réduction de l'inflammation initiale responsable du déclenchement et du maintien du processus immun allogénique. Cet effet est associé à une augmentation de la production de l'IL-10, une diminution de la synthèse du TNF- α , de l'IFN- γ , de l'IL-6, un remaniement des réseaux de chémokines et de leurs récepteurs, et une réduction du phénotype lymphocytaire mémoire se traduisant par une diminution significative des dommages tissulaires et de la mortalité. Enfin, nous démontrons que le transfert adoptif des macrophages LPS^{low} n'aggrave pas la croissance des cellules tumorales A20 du lymphome B murin alors que les macrophages BCG en ralentissent la prolifération en favorisant la production du TNF- α et de l'IL-6, l'activation lymphocytaire T CD4⁺ et CD8⁺ et l'expression de gènes associés à l'inflammation au niveau splénique et tumoral.

Ce travail démontre qu'une stimulation antigénique préalable des macrophages leur confère un phénotype mémoire capable d'immunomoduler l'évolution d'une maladie fibroinflammatoire en agissant sur les voies de l'inflammation et sur l'activation des cellules immunes adaptatives.