

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : S.N.V

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée

THEME

La réponse inflammatoire via le récepteur TLR4 : rôle pathologique et stratégies thérapeutiques

Présenté par :

M^{lle}. GUENOU Maria Nahla

M^{lle}. BEDERINA Fatima Zahra

M^{lle}. BENKATTAS Rania

Devant le jury composé de :

Mr. SIFI Ibrahim

MCA

UATL

Président

Mr. ZAKHROUF Zohra

MAA

UATL

Examineur

Mr. BOUKEROUIS Djoudi

MCA

UATL

Rapporteur

Année Universitaire : 2020 / 2021.

Remerciements

Nos remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail, en particulier à :

- *DIEU l'élément qui nous a donné le courage et la patience de mener à bien ce travail.*
- *Nos familles pour leur soutien et encouragements...*
- *L'encadreur de notre mémoire de fin d'études : Dr Boukerouis Djoudi.*
- *Nos remerciements vont aussi au membre du jury, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer ce travail et de participer à la soutenance.*
- *L'ensemble des enseignants qui nous ont transmis l'information.*
- *Tous nos chers amis et collègues de la faculté de Biologie de LAGHOUAT principalement les étudiants de Biochimie Appliquée.*
- *Et tous ce qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste fruit.*

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse à :

A Ma tendre Mère Naima Allali tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon très cher Père (allah yarehmou) Noureddine aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A ma très chère grand-mère Benadjila Khedidja ses sacrifices, son soutien moral et matériel m'ont permis de réussir mes études je t'aime énormément.

A mes chers frères Aymen et Nadir ; à ma chère sœur Khedidja ; à ma toute famille : que dieu vous procure bonne santé et long de vie.

A mes amies Fardous ; Ikram ; Meriem ; Yara ; Soundous ; Rania ; Fatima Zahra.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

Guenou Maria Nahla

Dédicace

Mon Dieu, louange à toi et merci de m'avoir aidé et conduit à cette étape honorable. A celui qui a transmis le message, rempli la confiance et conseillé la nation, au Prophète de la Miséricorde et de la Lumière des mondes Notre maître Muhammad, que Dieu le bénisse et lui accorde la paix.

A celui que Dieu a confié avec prestige et dignité, à celui qui m'a appris à donner sans attendre, à celui dont je porte le nom avec fierté, je demande à Dieu de prolonger votre vie pour voir les fruits qui viennent d'être récoltés après une longue attente pour "cher père".

A mon ange dans la vie, au sens de l'amour, au sens de la tendresse et de la dévotion, au sourire de la vie et au secret de l'existence, à celui dont la supplication était le secret de ma réussite et de ma tendresse comme un baume chirurgical au le plus précieux des êtres chers, "Ma chère Mère".

A celui qui m'a soutenu et facilité mon travail et m'a soutenu financièrement et moralement, "Mon mari".

Aux bougies qui ont éclairé mon voyage et illuminé mon chemin A mes chers frères A toute ma famille et mes proches.

A mes compagnons de travail Aux sœurs dont la mère ne les a pas mises au monde, à celles qui étaient douces de fraternité et distinguées par la loyauté et le don, à celles qui étaient avec moi sur le chemin du succès et du bien : Rania et nahla , surtout nahla car elle avait un grand mérite et faveur pour nous en faisant réussir ce travail.

À tous ceux qui me connaissent de loin et de près et qui ont du respect et de l'appréciation pour moi.

Bederina Fatima Zahra

Dédicace

Je dédie ce travail :

A ceux qui ont attendu avec impatience mes efforts

Ma très chère mère

et mon cher père.

A mes sœurs A mes frères

Pour toute la famille petite et grande Et

A mes chères copines : Nahla et Fatima Pour tous les amis de près et de loin

Grande Merci ... Grande Merci

Ben kattas Rania

Table des matières

Remerciements I

Dédicace..... II

Dédicace..... III

Dédicace..... IV

Table des matières V

Liste des figures VIII

Liste des tableaux IX

Liste des abréviations X

Introduction 0

Chapitre I : Généralités sur la réaction inflammatoire

I.1. Immunité innée et réponse inflammatoire 4

I.1.1. Définition de l'inflammation 4

I.1.2. Inducteurs de la réponse inflammation 5

I.1.3. Phase de la réaction inflammatoire 6

I.1.3.1. Phase vasculaire 7

I.1.3.2. Phase cellulaire 8

I.1.3.3. Phase de résolution 8

I.1.4. Types de cellules impliquées dans les réponses inflammatoires 9

I.1.5. Les macrophages : cellules clés de la réaction inflammatoire 9

I.1.5.1. Rôles des macrophages 11

I.1.5.1.1. La reconnaissance du non-soi 11

I.1.5.1.2. La phagocytose 11

I.1.5.1.3. La présentation antigénique 11

I.1.5.1.4. L'immuno-modulation..... 12

I.1.6.Médiateurs de la réaction inflammatoire 12

I.1.6.1. Médiateurs plasmatiques circulants 12

I.1.6.2. Le système du complément..... 13

I.1.6.3. Médiateurs d'origine cellulaire..... 13

I.1.6.3.1. Les molécules d'adhérence 13

I.1.6.3.2. Médiateurs lipidiques.....	14
I.1.6.3.3. Médiateurs peptidiques.....	15
I.2. Les récepteurs de l'immunité innée.....	17
I.2.1. Les NOD-like receptors.....	17
I.2.2. Les RIG-like receptors.....	18
I.2.3. Les Toll-like receptors.....	19
I.2.3.1. Ligands exogènes ou endogènes des TLRs.....	20
I.2.3.2. Voies de signalisation des TLRs.....	22
I.2.3.3. TLR4 et pathologies.....	22
<i>Chapitre II : rôle pathologique de TLR4 et stratégies thérapeutiques</i>	
II.1. Généralités sur le récepteur TLR4.....	25
II.2. Détection et présentation de LPS à TLR4.....	25
II.3. Voies de signalisation des TLR4.....	26
II.3.1. Voie Myd88-indépendante.....	26
II.3.1.1. Interférons (IFN) de type I :.....	27
II.3.2. Voie Myd88-dépendante:.....	28
II.3.2.1. IL-1 β	30
II.3.2.2. TNF α	30
II.3.3. Voie PI3K-AKT-mTOR.....	31
II.4. Rétrocontrôles négatifs des voies de signalisation de TLR4.....	31
II.4.1. IL-10.....	32
II.4.2. Les protéines SOCS.....	32
II.4.2.1. SOCS1.....	33
II.4.2.2. SOCS3.....	33
II.4.3. Autres inhibiteurs de la voie TLR4.....	33
II.4.3.1. A20.....	33
II.4.3.2. IRAK-M.....	34
II.4.3.3. I κ Bs.....	34
II.4.3.4. SARM: Inhibiteur de la voie de signalisation TLR4.....	34
II.5. Rôle pathologique de TLR4.....	35
II.5.1. Le rôle du TLR4 dans les maladies infectieuses.....	35
II.5.1.1. La septicémie.....	35
II.5.2. Le rôle du TLR4 dans les maladies non infectieuses.....	36
II.5.2.1. Lésion d'ischémie / reperfusion (I / R).....	36

II.5.2.2. Maladies neurodégénératives et neurologiques	36
II.5.2.3. Inflammation associée à l'obésité et résistance à l'insuline	37
II.6. Stratégies thérapeutiques visant TLR4	38
II.7. Mode d'action de diverses molécules ciblant TLR4	39
II.7.1. Antagonistes synthétiques du TLR4.....	39
II.7.1.1. Anticorps dirigés contre TLR4 et le complexe TLR4-MD2.....	39
II.7.1.2. Eritoran or E5564	39
II.7.1.3. Resatorvid ou TAK 242.....	40
II.7.1.4. Chloroquine	41
II.7.1.5. Kétamine.....	41
II.7.1.6. Opioïdes.....	42
II.7.1.7. Statines.....	42
II.7.1.8. Vitamine D3 et analogues.....	43
II.7.2. Antagonistes TLR4 des plantes	43
II.7.2.1. Berbérine	44
II.7.2.2. Parthénolide	45
II.7.2.3. La sparstolonine B	45
II.7.2.4. Atractylénolide I.....	45
II.7.2.5. Acide zhankuique A	45
II.7.2.6. Célastrol et acide asiatique	46
II.7.2.7. Thymoquinone.....	46
II.7.2.8. Curcumine de <i>Curcuma longa</i>	46
II.7.2.9. Nicotine	47
II.7.2.10. Sulforaphane (SFN)	47
II.7.2.11. Xanthohumol de houblon et de bière.....	48
<i>Conclusion et perspectives</i>	49
<i>Références Bibliographiques</i>	51

Liste des figures

Figure 1: schéma général d'une réponse inflammatoire	4
Figure 2: Diapédèse leucocytaire illustrée ici pour les polynucléaires neutrophiles.	7
Figure 3: Schéma résumant les étapes de la réaction inflammatoire	8
Figure 4: Schéma représentatif des différents types de polarisations du macrophage	10
Figure 5: NOD1 et NOD2 deux exemples essentiels des récepteurs NLRP	18
Figure 6: Reconnaissance des virus à ARN par les RLRs	19
Figure 7: Voies de signalisation des TLRs	22
Figure 8: A : schéma détaillé sur la présentation de LPS au récepteur TLR4	25
Figure 9: Voies de signalisation des TLR4	26
Figure 10: Voies de signalisation inflammatoires impliquées dans le développement de mécanismes contrôlant l'inflammation du tissu adipeux et la résistance à l'insuline.....	38
Figure 11: structure 2D de l'Eritoran.....	40
Figure 12: structure 2D de la chloroquine	41
Figure 13: structure 2D de la morphine.....	42
Figure 14: structure 2D de simvastatine un dérivé des statines	42
Figure 15: structure 2D de la vitamine D	43
Figure 16: Composés naturels aux propriétés antagonistes du TLR4, testés in vivo sur des modèles animaux de sepsis	44

Liste des tableaux

Tableau 1: Ligands et localisation subcellulaire des TLR 21

Liste des abréviations

- A20**: Également connue sous le nom de TNFAIP3, pour *Tumor Necrosis Factor, Alpha-Induced protein 3*.
- A β** : amyloïdes- β .
- AD**: Alzheimer's disease.
- ADN**: Acide désoxyribonucléique.
- AIM2**: absent in melanoma 2.
- ALS**: Sclérose latérale amyotrophique.
- ARN**: Acide ribonucléique.
- miARN**: micro ARN.
- ASC**: apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD.
- BBB**: blood–brain barrier.
- BCR**: B cell receptor.
- BIR**: baculoviral inhibition of apoptosis protein repeat.
- BTK**: Bruton's tyrosine kinase.
- CARD**: caspase recruitment domain.
- CCR2**: C-C chemokine receptor type 2.
- CD**: Cellules dendritiques.
- CD14**: Cluster of differentiation 14.
- cGAS**: cGAMP synthase.
- CIITA**: class II transactivator.
- CLR**: C-type lectin receptors.
- CMH**: Complexe majeur d'histocompatibilité.
- CNS**: central nervous system.
- CPA**: Cellules présentatrices d'antigène.
- CPG**: 2'-deoxyribo-cytidine-phosphate-guanosine.
- CRP**: C-reactive protein.
- CTD**: C-terminal domain.
- CUR**: curcumine.

- CXCL1**: C-X-C motif chemokine ligand 1.
- DAMP**: Danger associated molecular pattern.
- DD**: Death domain.
- DNA-PK**: DNA-dependent protein kinase.
- DRO**: Dérivés réactifs de l'oxygène.
- ECP**: eosinophil cationic protein.
- FDA**: Food and Drug Administration.
- HFD**: high-fat diet.
- HMGB1**: High-mobility group box 1.
- HSP**: Heat-shock proteins.
- IE-DAP**: glutamic acid-diaminopimelic acid.
- IFN**: Interféron.
- IKK**: I κ B kinase.
- IL**: Interleukine.
- I/R** : ischémie / reperfusion.
- IRAK**: Interleukin-1 Receptor-Associated Kinases.
- IRF**: Interferon Regulatory Factor.
- ISRE**: interferon sensitive response element.
- JAK**: Janus Activated Kinase.
- JNK**: c-Jun Kinases.
- LB**: Lymphocytes B.
- LBP**: LPS binding protein.
- LPS**: Lipo-polysaccharide.
- LRR**: Leucin rich repeat.
- LRRFIP1**: leucine-rich repeat flightless-interacting protein 1.
- LT**: Lymphocytes T.
- MAMP**: microbe-associated molecular patterns.
- MAPK**: Mitogen-activated protein kinase.
- MAVS**: mitochondrial antiviral-signaling protein.

- MD-2**: Myeloid differentiation protein 2.
- MDA**: melanoma differentiated.
- MDP**: muramyl dipeptide.
- Mg²⁺**: Magnesium ion.
- MMP**: métalloprotéinase matricielle.
- MPLA**: monophosphoryl lipide A.
- MPP⁺**: 1-méthyl-4-phenylpyridinium.
- MPTP**: 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine.
- MyD88**: Myeloid differentiation primary response gene 88.
- M**: macrophage
- NAIP**: NLR family, apoptosis inhibitory protein.
- NF-κB**: Nuclear factor kappa B.
- NK**: natural killer.
- NLR**: NOD-like receptors.
- NO**: Oxyde nitrique.
- NOD**: nucleotide oligomerization domain.
- OA**: osteoarthritis.
- PAMP**: Pathogen-associated molecular pattern.
- PD**: Parkinson's disease.
- PGE2**: prostaglandin E2.
- PI3K**: Phosphoinositide 3-Kinase.
- PNN**: polynucléaires neutrophils.
- PR**: polyarthrite rhumatoïde.
- PRR**: Pattern recognition receptor.
- PYD**: pyrin domain.
- RA**: Rheumatoid Arthritis.
- RIG**: retinoic acid inducible.
- RIP1**: Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1.
- RLR**: RIG-I-like receptors.

- ROI**: Reactive oxygen intermediates.
- SOCS**: Suppressor Of Cytokine Signaling proteins.
- SODD**: silencer of death domains.
- STAT**: Signal Transducers and Activators of Transcription.
- STING**: Stimulator of interferon genes.
- SYK**: spleen tyrosine kinase.
- TAB**: TAK1 binding protein.
- TAK**: Transforming growth factor beta-Activated Kinase.
- TBK**: TANK-Binding Kinase.
- TCR**: T cell receptor .
- T2DM**: type 2 diabetes mellitus.
- TGF**: Transforming growth factor.
- TH**: LT Helper.
- TIR**: Toll/IL-1 receptor.
- TIRAP**: TIR-associated protein.
- TLR**: Toll-like receptor.
- TNF**: Tumor necrosis factor.
- TRADD**: Tumor necrosis factor receptor type 1- associated DEATH domain protein.
- TRAF**: TNF receptor-associated factor.
- TRAM**: TRIF-related adaptator molecule.
- TRIF**: Toll-interleukin 1 receptor -domain-containing adaptater-inducing interferon β .
- TYK**: Tyrosine Kinase.
- VIH**: virus de l'immunodéficience humaine.

Résumé

Le Toll Like Receptor 4, ou TLR 4 est un récepteur membranaire, membre de la famille des récepteurs de type toll (TLR), qui appartient à la famille des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), il est bien connu pour la reconnaissance du lipopolysaccharide (LPS), aussi nommé endotoxine, un composant présent dans de nombreuses bactéries à Gram négatif. Les TLR4s jouent son rôle dans l'immunité innée suite à leur stimulation via deux voies de signalisation : une voie dépendante de MyD88, et une voie dépendante de TRIF. Cette stimulation assure des réponses immunes protectrices qui confère, à ce récepteur, un rôle primordial dans la réponse immunitaire innée. Cependant, des études récentes indiquent que le récepteur TLR4 jouerait un rôle pathologique dans plusieurs pathologies infectieuses (Sepsis, Septicémie) et non infectieuses (maladies neurodégénératives et neurologiques, rhumatismales.....). Ainsi, différentes stratégies thérapeutiques sont maintenant développées visant la signalisation incontrôlée de TLR4 dans le but d'améliorer le pronostic de plusieurs maladies liées à ce récepteur.

Mots-Clés : Immunité innée, TLR4, rôle pathologique, stratégies thérapeutiques.

Abstract

Toll Like Receptor 4, or TLR 4 is a membrane receptor, member of the toll-like receptor family (TLR), which belongs to the family of pattern recognition receptors (PRR), it is well known for the recognition of lipopolysaccharide (LPS), also called endotoxin, a component found in many Gram-negative bacteria. TLR4s play an essential role in innate immunity, as their recruitment is necessary to induce protective immune responses. This stimulation ensures protective immune responses which confer via this receptor a primordial role in the innate immune response. However, recent studies indicating that the TLR4 receptor would play a pathological role in several infectious (Sepsis, Septicemia) and non-infectious pathologies (neurodegenerative and neurological diseases, rheumatic ...). Thus, different therapeutic strategies are now being developed for the uncontrolled signaling of TLR4 with the aim of improving the prognosis of several diseases linked to this receptor.

Keywords: Innate immunity, TLR4, pathological role, therapeutic strategies.

ملخص

TLR 4 هو مستقبل غشائي ، وهو عضو في عائلة المستقبلات الشبيهة بالرسوم (TLR) ، التي تنتمي إلى عائلة مستقبلات التعرف على الأنماط (PRR) ، وهي معروفة بالتعرف على عديدات السكاريد الدهنية (LPS) ، ويسمى أيضًا الذيفان الداخلي ، وهو مكون موجود في العديد من البكتيريا سالبة الجرام.

تلعب دورًا أساسيًا في المناعة الفطرية، حيث أن تجنيدها ضروري للحث على الاستجابات المناعية الوقائية. بالإضافة إلى ذلك، لها دورًا مرضيًا في العديد من الأمراض المعدية (الإنتان، تسمم الدم.....) وغير المعدية (الأمراض العصبية التنكسية والعصبية،..... إلخ).

يوجد حاليًا مساران لإشارات التحفيز **TLR4**: مسار يعتمد على **MyD88** ، ومسار يعتمد على **TRIF**. هناك استراتيجيات علاجية مختلفة ضد إشارات **TLR4** غير المنضبطة والتي قد تحسن من تشخيص العديد من الأمراض.

الكلمات المفتاحية: TLR4 ، LPS ، المناعة الفطرية ، PRR ، الدور المرضي ، MyD88 ، TRIF ، الاستراتيجيات العلاجية.

Introduction

Les Toll-like receptors (TLR) sont des protéines transmembranaires exprimées notamment par les cellules de l'immunité, comme les macrophages, les lymphocytes ou encore les cellules dendritiques, mais également par d'autres types cellulaires, comme les fibroblastes ou les cellules épithéliales en contact avec le milieu extérieur. Ils jouent un rôle de sentinelle du système immunitaire, du fait de leur capacité à reconnaître des motifs microbiens conservés, autrement appelés les PAMP (pathogen-associated molecular pattern), et d'entraîner ensuite une réponse immunitaire, via une cascade de signalisation menant à la production d'interféron de type 1 et/ou de cytokines inflammatoires. Ces motifs sont des lipides, des lipoprotéines, des protéines et des acides nucléiques, qu'ils proviennent de bactéries, de virus, de parasites, de champignons ou de l'hôte lui-même. On distingue deux catégories de TLR : ceux présents à la surface cellulaire, dans la membrane plasmique, et ceux présents à l'intérieur des cellules, dans des endosomes, des lysosomes ou des endolysosomes.

Il s'agit plus exactement de récepteurs transmembranaires de type I, comprenant un domaine de liaison extracellulaire avec des leucine-rich repeats (LRR), un seul domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire dénommé TIR pour Toll-Interleukin-1 Receptor. Ce domaine présente des similitudes avec la protéine Toll de *Drosophila melanogaster*, activée par des ligands endogènes et impliquée dans le développement ainsi que dans l'immunité innée de cet insecte.

On dénombre dix TLR différents chez l'homme et douze chez la souris. Les TLR 1 à 9 sont conservés chez ces deux espèces et les TLR 11, 12 et 13 ont disparu du génome humain. Ces récepteurs appartiennent à la grande famille des Pattern Recognition Receptors (PRR), qui comprend également les RIG-1-Like Receptors (RLR) et les NOD-Like Receptors (NLR).

Le TLR4 - le plus étudié de tous les TLR - reconnaît le LPS de la paroi des bactéries à Gram-négatif, mais aussi d'autres motifs, comme la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial, la protéine d'enveloppe du virus de la tumeur mammaire de la souris ou la pneumolysine de *Streptococcus pneumoniae*.

Les TLR 4 sont hautement conservés de la Drosophile à l'homme et partagent des similitudes structurelles et fonctionnelles. Ils reconnaissent les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP pour Pathogen-Associated Molecular Pattern) qui sont exprimés sur des agents infectieux et interviennent dans la production de cytokines nécessaires au développement d'une immunité efficace.

La plupart des effets rapportés de la signalisation de TLR4 dans les tumeurs sont pro-cancérogènes, principalement en raison des contributions de la signalisation de cytokines pro-inflammatoires (dont l'expression est dirigée par des signaux médiés par TLR) au micro-environnement favorisant les tumeurs. Bien que leur rôle pathologique reste mal compris, le TLR4 joue un rôle dans plusieurs pathologies infectieuses et non infectieuses.

Il existe différentes stratégies thérapeutiques contre la signalisation incontrôlée de TLR4 et qui peuvent améliorer le pronostic de plusieurs maladies. Les récepteurs de type de Toll 4 constituent de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans la prise en charge des états inflammatoires graves qui compliquent parfois les infections microbiennes.

Objectifs de ce travail :

*** Objectif principal de ce travail :**

-Etudier la réponse inflammatoire via le récepteur TLR4 : rôle pathologique et stratégies thérapeutiques.

*** Objectifs secondaires de ce travail :**

-Décrire les récepteurs de l'immunité innée et principalement les *Toll-like receptors* (TLRs).

-Identifier les voies de signalisations de TLR4 et son rôle pathologique dans les différentes pathologies.

-Identifier les stratégies thérapeutiques dans les pathologies impliquant le TLR4.

*Chapitre I : Généralités sur la
réaction inflammatoire*

I.1. Immunité innée et réponse inflammatoire

I.1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation ou la réaction inflammatoire est la première réponse du système immunitaire (Abdulkhaleq et al., 2018). Elle est l'un des processus les plus centraux nécessaires à la défense des cellules animales contre certaines infections microbiennes ou des lésions tissulaires qui peut se traduire par des signes locaux spécifiques sous forme de la douleur, la rougeur, la chaleur et l'œdème ou des signes généraux tels qu'un syndrome fébrile...etc (Abdulkhaleq et al., 2018; Chen et al., 2018). Cette réaction se déclenche en chaîne de réponses organisées et dynamiques comprenant à la fois des événements cellulaires et vasculaires avec des sécrétions humorales spécifiques. Ces voies impliquent la modification de l'emplacement physique des globules blancs (monocytes, basophiles, éosinophiles et neutrophiles), du plasma et des fluides au niveau du site enflammé (White, 1999). La voie inflammatoire se compose d'inducteurs, de capteurs, de médiateurs et de tissus cibles. Les inducteurs initient la réponse inflammatoire et sont détectés par des capteurs. Les capteurs, tels que les récepteurs de type Toll (TLR), sont exprimés sur des cellules sentinelles spécialisées, telles que les macrophages résidents dans les tissus, les cellules dendritiques et les mastocytes. Ils induisent la production de médiateurs, notamment des cytokines, des chimiokines, des amines bioactives, des eicosanoïdes et des produits de cascades protéolytiques, comme la bradykinine. Ces médiateurs inflammatoires agissent sur divers tissus cibles pour provoquer des changements dans leurs états fonctionnels qui optimisent l'adaptation à la condition nocive (par exemple, infection ou lésion tissulaire) associée aux inducteurs particuliers qui ont déclenché la réponse inflammatoire. Les composants spécifiques représentés ne représentent qu'un petit échantillon de la myriade de capteurs, médiateurs et tissus cibles différents impliqués dans la réponse inflammatoire (White, 1999 ; Medzhitov, 2010).

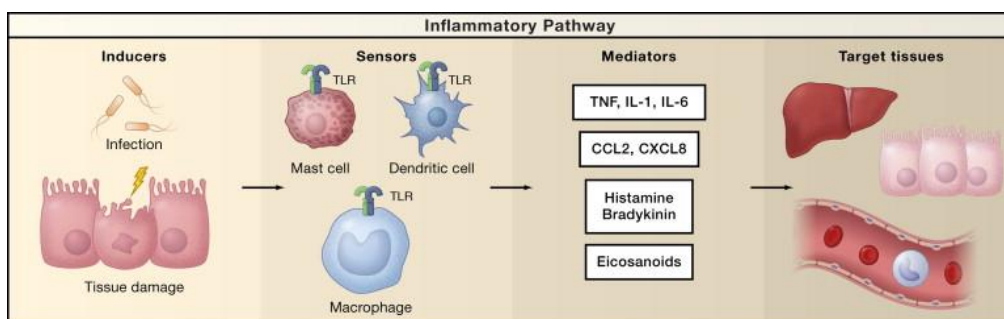


Figure 1: schéma général d'une réponse inflammatoire (Medzhitov, 2010).

I.1.2. Inducteurs de la réponse inflammation

Les inducteurs de l'inflammation peuvent être endogènes ou exogènes.

-Inducteurs endogènes

Les inducteurs endogènes de l'inflammation sont des signaux produits par le stress, tissus endommagés ou défectueux (discuté plus tard). Les l'identité et les caractéristiques de ces signaux sont mal définies. Mais ils appartiennent probablement à diverses classes fonctionnelles selon la nature et le degré d'anomalies tissulaires dont ils font état (Medzhitov, 2008). Ces molécules sont normalement séquestrées dans les tissus normaux par des membranes cellulaires (en particulier la membrane plasmique), les membranes basales, l'épithélium de surface et l'endothélium vasculaire. Lors de la mort cellulaire nécrotique, par exemple, l'intégrité du plasma membrane est rompue, entraînant la libération de certains constituants cellulaires, dont l'ATP, le K⁺ ions, acide urique, HMGB1 (haute mobilité groupe case 1 protéine) et plusieurs membres de la protéine de liaison au calcium S100 famille de protéines (S100A8, S100A9 et S100A12). Toutes ces molécules sont ainsi reconnues par les récepteurs des cellules inflammatoires qui déclenchent après une cascade de signalisation pour installer le processus inflammatoire (Medzhitov, 2008).

Une autre classe de l'inducteur endogène est plus pertinente pour les états inflammatoires chroniques. Cette classe d'inducteurs comprend des cristaux d'urate monosodique et le pyrophosphate de calcium dihydraté, les AGE (produits finaux de glycation avancée) et les lipoprotéines oxydées (telles que les lipoprotéines de haute densité et lipoprotéines de basse densité). La formation d'urate monosodique et de calcium cristaux de pyrophosphate dihydraté dans les articulations et les tissus périarticulaires, par exemple, est responsable des états inflammatoires connus sous le nom de goutte et pseudogoutte, respectivement (Rock et Kono, 2008). Les AGE sont des produits de la glycation non enzymatique de protéines à longue durée de vie, telles que le collagène (Navab et al., 2006). Ces produits peuvent entraîner l'association des protéines auxquelles ils sont attachés, entraînant une détérioration progressive de la fonction de ces protéines. Les AGE peuvent s'accumuler en cas d'hyperglycémie et les conditions pro-oxydantes, y compris le diabète de type 1 et de type 2, et vieillissement. Les ROS, produits par les phagocytes, ont également un rôle dans la conversion lipoprotéines de haute densité et lipoprotéines de basse densité en inflammatoires signaux en oxydant leurs composants lipidiques et protéiques (Navab et al., 2006 ; Yan et al., 2007).

-Inducteurs exogènes

Les inducteurs exogènes de l'inflammation d'origine non microbienne comprennent les allergènes, les irritants, les corps étrangers et les composés toxiques¹. Certains allergènes sont détectés car ils imitent l'activité de virulence des parasites ; d'autres peuvent agir comme irritants sur l'épithélium muqueux. La réponse inflammatoire induite par les deux types d'allergène est en grande partie similaire parce que la défense contre les parasites et les irritants environnementaux repose sur l'expulsion et la clairance médiée par l'épithélium muqueux. Les capteurs d'allergènes sont en grande partie inconnus. Les corps étrangers sont des particules indigestes qui sont soit trop grosses pour être phagocytées ou provoquent des dommages à la membrane phagosomale des macrophages.

Les particules de silice et d'amiante sont des exemples notoires de corps étrangers qui provoquent une réponse inflammatoire (Dostert et al., 2008).

Il existe, à leur tour, deux classes d'inducteurs microbiens : les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les facteurs de virulence. La première classe d'inducteurs microbiens, les PAMP, est un ensemble limité et défini de modèles moléculaires conservés qui est porté par tous les micro-organismes d'une classe donnée (qu'elle soit pathogène ou commensale) (Medzhitov et Janeway, 1997). Les PAMP sont définis en ce sens que l'hôte a développé un ensemble correspondant de récepteurs (connus sous le nom de récepteurs de reconnaissance de formes) qui détectent leur présence. La deuxième classe d'inducteurs microbiens comprend une variété de facteurs de virulence et est donc limitée aux agents pathogènes. Contrairement à PAMPs, ils ne sont pas détectés directement par des récepteurs dédiés. Au lieu, les effets de leur activité, en particulier leurs effets néfastes sur l'hôte tissus, sont responsables du déclenchement de la réponse inflammatoire. Les activités typiques des facteurs de virulence peuvent être détectées par des capteurs. Par exemple, les exotoxines formant des pores produites par les bactéries Grampositives sont détectées par l'inflammasome NALP3 (protéine contenant le domaine NACHT, riche en leucine et en pyrine), qui est sensible à l'efflux de K⁺ ions résultant de la formation de pores (Mariathasan et al., 2006).

I.1.3. Phase de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire peut être divisée en trois phases :

- ✓ Une phase vasculaire qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène qui met en jeu des effecteurs primaires.
- ✓ Une phase cellulaire avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.

- ✓ Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Ces trois phases mettent en action différents systèmes d'adaptation (le système immunitaire, le système neuroendocrinien) et impliquent de multiples médiateurs. La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées ; médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère) (Huether et al., 2015).

I.1.3.1. Phase vasculaire

La phase vasculaire comporte une vasoconstriction réflexe très brève (quelques secondes) suivie d'une vasodilatation durable avec ralentissement du flux sanguin et augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne une fuite de liquide plasmatique et donc la formation d'œdèmes. L'augmentation de la perméabilité entraîne aussi la diapédèse et la migration extravasculaire des leucocytes (Figure 2). La brève vasoconstriction va perturber le mouvement des plaquettes dans la circulation sanguine et entraîner leur activation. Les plaquettes activées produisent du thromboxane A2 aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices. L'activation des facteurs de coagulation en présence de facteurs tissulaires aboutit à la formation de fibrine qui vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation des plaquettes (Weill et Batteux, 2003). La libération de médiateurs tels que l'histamine, les eicosanoïdes (prostaglandines), les anaphylatoxines C3a et C5a générée par l'activation du complément induit une vasodilatation avec une modification de la perméabilité vasculaire et une augmentation des brèches intercellulaires permettant l'extravasation des protéines plasmatiques et des cellules vers les tissus (Kumar et al., 2004).

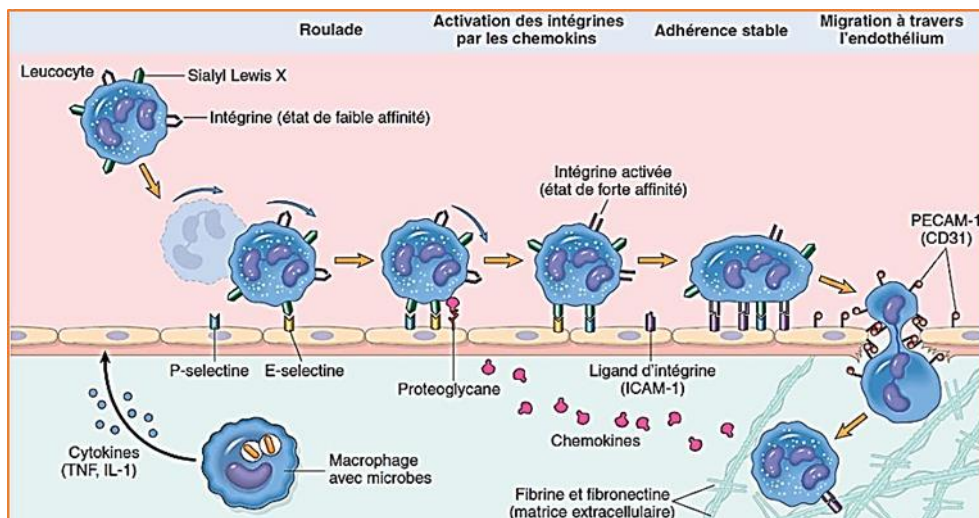


Figure 2: Diapédèse leucocytaire illustrée ici pour les polynucléaires neutrophiles (Weill et Batteux, 2003).

I.1.3.2. Phase cellulaire

La réponse cellulaire fait suite à la réponse vasculaire, elle implique surtout les cellules endothéliales et les leucocytes circulants. Elle est caractérisée par un afflux extravasculaire interstitiel de leucocytes : les polynucléaires neutrophiles arrivent dans un premier temps au niveau du foyer inflammatoire, phagocytent les éléments étrangers ou nécrosés.

La deuxième vague cellulaire est constituée de monocytes circulants qui gagnent le foyer inflammatoire attirés par les facteurs chimiotactiques sécrétés par les neutrophiles où ils se transforment en macrophages qui complètent l'activité phagocytaire des granulocytes neutrophiles et qui phagocytent les neutrophiles morts. Les monocytes peuvent se différencier aussi en cellules dendritiques qui captent les antigènes et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux lymphocytes et mettre ainsi en route la réponse immunitaire adaptative (Espinosa et Chillet, 2010).

I.1.3.3. Phase de résolution

Le retour à l'homéostasie tissulaire implique l'élimination des éléments inducteurs de l'inflammation et des produits résultants de la dégradation des tissus altérés par les cellules phagocytaires. Les lymphocytes et les macrophages libèrent alors des cytokines anti-inflammatoires qui suppriment l'ensemble des processus amorcés au cours de l'étape cellulaire. Les facteurs de croissance, libérés par exemple par les macrophages, permettent la réparation des tissus lésés par l'intermédiaire d'une prolifération des fibroblastes, d'une synthèse de collagènes et de protéoglycanes (Ortega-Gómez et *al.*, 2013). Les différentes étapes de la réaction inflammatoire sont résumées dans la figure suivante.

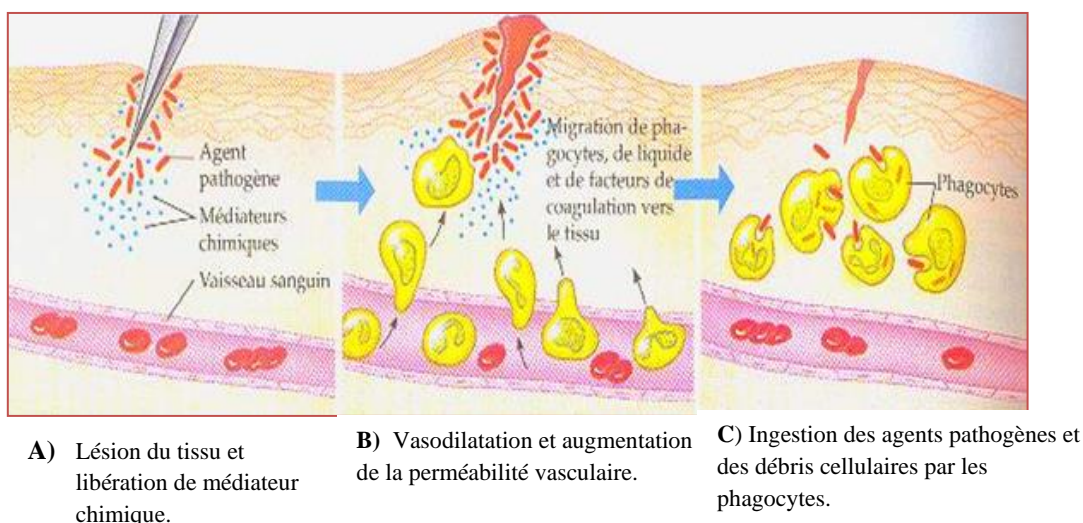


Figure 3:Schéma résumant les étapes de la réaction inflammatoire(Ortega-Gómez et *al.*, 2013)

I.1.4. Types de cellules impliquées dans les réponses inflammatoires

La réponse inflammatoire implique un réseau hautement coordonné de nombreux types de cellules. Les premières cellules attirées vers un site de lésion sont les neutrophiles, suivis des monocytes, des lymphocytes (cellules tueuses naturelles [cellules NK], cellules T et cellules B) et des mastocytes. Les monocytes peuvent se différencier en macrophages et en cellules dendritiques et sont recrutés par chimiotaxie dans les tissus endommagés (Liaskou et al., 2012).

- ✓ **Les neutrophiles:** sont des médiateurs clés de la réponse inflammatoire et programment les cellules présentatrices d'antigène pour activer les cellules T et libérer des facteurs localisés pour attirer les monocytes et les cellules dendritiques (Rankin, 2010).
- ✓ **Les mastocytes:** qui résident dans les matrices de tissu conjonctif et sur les surfaces épithéliales, sont des cellules effectrices qui initient des réponses inflammatoires. Les mastocytes activés libèrent une variété de médiateurs inflammatoires, notamment des cytokines, des chimiokines, de l'histamine, des protéases, des prostaglandines, des leucotriènes et des protéoglycanes de serglycine (Abraham et John, 2010).

Quant aux cellules plaquettaires, elles jouent un rôle majeur dans la coordination de l'inflammation et des réponses immunitaires. Ces cellules favorisent la formation d'agrégats plaquettaires-leucocytes qui régulent positivement les leucocytes. De plus, les -granules plaquettaires contiennent une large gamme de cytokines qui ont un effet principalement pro-inflammatoire. La réponse de phase aiguë (APR) est la réponse la plus précoce à une infection ou à une blessure, et certaines études ont indiqué que les plaquettes induisent l'APR (Thomas et Storey, 2015).

I.1.5. Les macrophages : cellules clés de la réaction inflammatoire

Les macrophages représentent une population cellulaire hétérogène qui réside dans tous les tissus du corps, où ils sont capables d'assumer une grande variété de fonctions immunitaires. Ils ont un rôle dans l'initiation, le développement et la résolution de l'inflammation. Ils jouent également un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie des tissus à l'état basal (Lavin et Merad, 2013).

Les macrophages peuvent être classifiés selon un spectre de fonctions dépendant de leurs localisations tissulaires et des signaux du microenvironnement. Les phénotypes de polarisation des macrophages sont représentés par les macrophages pro-inflammatoires (M1) et les macrophages anti-inflammatoires (M2) (Yunna et al., 2020).

➤ **Macrophages de type M1**

L'activation des macrophages en phénotype M1 leur confère des propriétés pro-inflammatoires. Ce phénotype est particulièrement impliqué dans l'inflammation et la lutte contre les micro-organismes et les cellules tumorales. Plusieurs stimuli permettent la différenciation des macrophages en phénotype M1, comme l'interféron- γ (IFN- γ) sécrété par les lymphocytes, le GM-CSF ou le LPS (Martinez *et al.*, 2008 ; Mosser et Edwards, 2008). Les macrophages M1 expriment de nombreux récepteurs et sécrètent des cytokines comme l'IL-12, le TNF- α , l'IL-1 l'IL-6 qui permettent d'amplifier la polarisation de type M1 (Schroder *et al.*, 2004).

➤ **Macrophages de type M2**

Les macrophages de type M2 sont qualifiés d'immuno-régulateurs, ces cellules sont classées en trois sous catégories. Les macrophages M2a sont dits « réparateurs » et les macrophages M2b et M2c qui sont « régulateurs et anti-inflammatoires » (Mosser et Edwards, 2008 ; Martinez *et al.*, 2008). Le phénotype M2a est induit par les cytokines l'IL-4 et l'IL-13. Les macrophages M2b sont activés par les complexes immuns associés aux agonistes des Toll-like récepteurs (TLRs). Le phénotype M2c est principalement induits par les glucocorticoïdes, l'IL-10 et le TGF- β (Transforming Growth Factor- β) (Mantovani *et al.*, 2004).

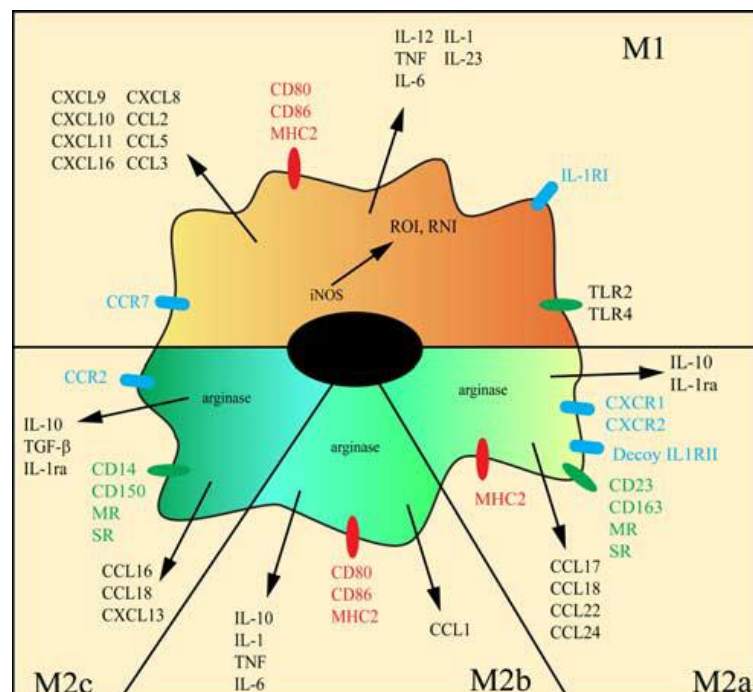


Figure 4:Schéma représentatif des différents types de polarisations du macrophage (Benoit *et al.*, 2008).

I.1.5.1. Rôles des macrophages

Au cours de l'inflammation, les macrophages ont trois grandes fonctions : la phagocytose, la présentation antigénique et l'immuno-modulation.

I.1.5.1.1. La reconnaissance du non-soi

Les macrophages expriment une grande quantité de récepteurs membranaires capables de reconnaître les différentes classes de macromolécules. Ce sont des récepteurs de reconnaissance vis-à-vis des PAMPs (pathogen associated molecular patterns), lesquels représentent des motifs moléculaires hautement conservés provenant de nombreux microorganismes pathogènes (Kopp et Medzhitov, 1999). Parmi ces récepteurs de l'immunité innée figurent les TLRs, les scavenger receptors (SR) et les mannosés receptor (MR) (Xia et Triffitt, 2006). Les TLRs sont responsables de la reconnaissance des antigènes bactériens, viraux ou fongiques, mais aussi de cellules apoptotiques, et du fibrinogène (Gordon, 2002). Les SR quant à eux, sont principalement responsables de la reconnaissance des cellules apoptotiques (Peiser *et al.*, 2002). Ils sont aussi impliqués dans la reconnaissance, la liaison et la phagocytose de particules environnementales (les macrophages alvéolaires) sans opsonisation par des anticorps spécifiques (Palecanda et Kobzik 2001).

I.1.5.1.2. La phagocytose

C'est la capacité des macrophages à internaliser des micro-organismes ($\geq 0.5 \mu\text{m}$), des débris cellulaires ou corps apoptotiques détectés via leurs récepteurs. La phagocytose peut être directe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents à la surface de la bactérie par exemple, ou indirecte après opsonisation par des anticorps et des protéines du complément (Weill et Batteux, 2003). Les substances phagocytées sont englobées dans des vacuoles de phagocytose. Les lysosomes fusionnent avec la vacuole de phagocytose et y déversent leur contenu enzymatique aboutissant à l'hydrolyse enzymatique du contenu des vacuoles et à l'activation du métabolisme cellulaire oxydatif avec production de radicaux libres oxygénés toxiques (Russo-Marie, 1998),

I.1.5.1.3. La présentation antigénique

Après avoir digéré un pathogène par phagocytose, le macrophage peut se comporter en cellule présentatrice de l'antigène (CPA), c'est-à-dire présenter un antigène de manière à stimuler un lymphocyte T spécifique. La stimulation lymphocytaire par un macrophage est moindre que celle induite par une cellule dendritique, mais les macrophages sont capables de

présenter des antigènes associés aux molécules du CMH de type II, et de stimuler des lymphocytes CD4+, et sont donc capables de participer à l'immunité adaptative via l'activation des lymphocytes T et B effecteurs (Gordon, 2002).

I.1.5.1.4. L'immuno-modulation

Les macrophages participent activement à la réponse inflammatoire en relâchant des cytokines, chimiokines et des facteurs de croissance qui participent au recrutement d'autres cellules aux sites inflammatoires. De plus, les macrophages activés (M1) expriment une variété de gènes responsables de la synthèse de médiateurs contribuant à la régulation de la réponse immunitaire (Fujiwara et Kobayashi, 2005).

I.1.6. Médiateurs de la réaction inflammatoire

Ces médiateurs peuvent être dérivé de protéines plasmatiques ou sécrétées par des cellules. Certains médiateurs (comme l'histamine et la sérotonine) sont préformés et stockés dans les granules des mastocytes, des basophiles et des plaquettes. D'autres sont préformés et circulent comme précurseurs inactifs dans le plasma (Medzhitov, 2008).

I.1.6.1. Médiateurs plasmatiques circulants

-Les substances vasoactives

- Les amines vasoactives (histamine et sérotonine) sont produites dans une manière tout ou rien lorsque les mastocytes et les plaquettes se dégranulent. Ils ont des effets complexes sur le système vasculaire, provoquant une augmentation perméabilité et vasodilatation, ou vasoconstriction, selon le contexte. Les conséquences immédiates de leur libération par les mastocytes peuvent être très nocif pour les organismes sensibilisés, entraînant des lésions vasculaires et collapsus respiratoire lors d'un choc anaphylactique (Medzhitov, 2008).
- Les peptides vasoactifs peuvent être stockés sous une forme active dans des vésicules de sécrétion (par exemple, la substance P) ou générés par protéolyse des précurseurs inactifs dans le liquide extracellulaire (par exemple, kinines, fibrinopeptide A, fibrinopeptide B et dégradation de la fibrine des produits). La substance P est libérée par les neurones sensoriels et peut elle-même provoquer une dégranulation des mastocytes. D'autres peptides vasoactifs sont générés par protéolyse par le facteur Hageman, la thrombine ou la plasmine et provoquer une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (directement ou en induisant la libération

d'histamine par les mastocytes). Comme mentionné précédemment, le facteur Hageman a un rôle clé dans la coordination de ces réponses, et il fonctionne à la fois comme un capteur de dommages vasculaires et un inducteur d'inflammation. Le facteur Hageman active la cascade kallikréine-kinine, et le produit principal de cette cascade, la bradykinine, affecte le système vasculaire, tout en ayant un puissant effet pro-algésique (stimulant la douleur).

La sensation de douleur a un rôle physiologique important dans l'inflammation en alerter l'organisme de l'état anormal du tissu endommagé (Filippatos et al., 2001 ; Medzhitov, 2008).

I.1.6.2. Le système du complément

Le système du complément regroupe un ensemble de protéines sériques dont l'activation s'effectue par des réactions de protéolyse en cascade. Ces différentes voies convergent vers l'activation de la protéine centrale du système du Complément C3 et ont une voie finale commune avec la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) (Sarma et Ward, 2011).

Les facteurs C3a et C5a (anaphylatoxines) augmentent la perméabilité vasculaire en provoquant la dégranulation des mastocytes et la libération de l'histamine, ils stimulent le chimiotactisme des neutrophiles (Markiewski et Lambris, 2007). Le facteur C3b (opsonine) adhère aux bactéries et permet leur phagocytose par les cellules phagocytaires pourvues des récepteurs correspondants (Weill et Batteux, 2003).

I.1.6.3. Médiateurs d'origine cellulaire

Les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés et stockés dans des granules cytoplasmiques, soit néoformés en réponse à un stimulus.

I.1.6.3.1. Les molécules d'adhérence

Les mécanismes de la diapédèse des leucocytes reposent sur l'expression de plusieurs types de molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales vasculaires et des leucocytes :

- ✓ Les sélectines (L, E et P) sont responsables d'une interaction cellulaire transitoire, entraînant le roulement des leucocytes sur la paroi vasculaire.
- ✓ Les intégrines $\beta 2$ leucocytaires sont activées par un ensemble de molécules chimiotactiques. Elles assurent l'adhérence ferme des leucocytes en interagissant avec les récepteurs endothéliaux ICAM-1 et VCAM-1.

- ✓ La migration trans endothéliale est dirigée selon un gradient chimiotactique dépend de PECAM-1 exprimées à la surface des leucocytes et au niveau des jonctions endothéliales.
- ✓ La rétention tissulaire des leucocytes est assurée par interaction de leurs intégrines (principalement $\beta 1$) avec les protéines de la matrice extracellulaire ou avec des cellules résidentes des tissus (Russo-Marie, 1998).

I.1.6.3.2. Médiateurs lipidiques

Les phospholipides et les acides gras des membranes plasmiques des cellules inflammatoires (macrophages, neutrophiles et mastocytes) sont métabolisés en acide arachidonique et en facteur d'activation des plaquettes sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2) (Abdulkhaleq et al., 2018).

➤ **Dérivés de l'acide arachidonique**

Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit par la voie de la cyclo-oxygénase à la synthèse des prostaglandines et des tromboxanes, et par la voie de la 5-lipoxygénase aux leucotriènes et lipoxines (Abdulkhaleq et al., 2018).

- **La voie des cyclo-oxygénases (COXs)**

La cyclo-oxygénase existe sous deux isoformes: COX-1 et COX-2. La COX-1 est présente de façon constitutive dans de nombreux tissus, elle aboutit par exemple à la production de la prostaglandine E2 (PGE2), par les cellules rénales et de la muqueuse gastrique, de thromboxane A2 (TxA2) par les plaquettes, de prostacycline (PGI2) par les cellules endothéliales et la muqueuse gastrique. Ces prostanoides ont un effet protecteur dans les conditions physiologiques de production, ils protègent la muqueuse gastro-intestinale, régulent l'équilibre électrolytique, régulent l'afflux sanguin local et l'activité des plaquettes (Narumiya et FitzGerald, 2001 ; Yu et al., 2012). La COX-2 est une enzyme inductible, sa synthèse est stimulée dans les situations physiopathologiques par l'action de médiateurs de l'inflammation comme l'interleukine-1 (IL-1) ou le TNF- α (Chiolero et al., 2000).

- **La voie de la lipoxygénase**

Les leucotriènes (LT) sont synthétisés par des réactions catalysées par la 5-lipoxygénase. Les leucotriènes LTC4, LTD4 et LTE4, initialement désignés SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis), sont des médiateurs pro-inflammatoires importants de la réaction anaphylactique, ils augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent la contraction des muscles lisses. LTE4 possède également des propriétés chimiotactiques pour les

éosinophiles et les neutrophiles. Le LTB₄ stimule le chimiotactisme et l'activité des neutrophiles et régule leurs interactions avec les cellules endothéliales ainsi que leur production de peroxyde d'hydrogène. Il stimule la production de l'IL-5, IL-10 et de l'IL-4 par les lymphocytes T et l'IL-6, l'IL-1, l'IL-8 et le TNF α par les monocytes et les macrophages (Busse, 1998 ; Crooks et Stockley, 1998).

➤ **Le PAF-acéther**

Le facteur d'activation plaquettaire ou PAF-acéther (platelet activating factor) est un dérivé acétylé de la glycérophosphorylcholine dont l'effet principal est d'entraîner une agrégation plaquettaire, d'où son nom. Il est libéré lors de la réaction inflammatoire par les monocytes, neutrophiles, plaquettes, macrophages, éosinophiles et les cellules endothéliales. C'est aussi un vasodilatateur puissant impliqué dans la réaction anaphylactique, il a une action chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles (Vadas *et al.*, 2008).

I.1.6.3.3. Médiateurs peptidiques

Les cytokines sont des facteurs de communication intercellulaire, ce sont des glycoprotéines à faible poids moléculaire sécrétées par de nombreux types cellulaires, le plus souvent après induction. Elles sont impliquées dans l'initiation, l'amplification et la résolution de la réponse inflammatoire. Les cytokines agissent sur les cellules mêmes qui les ont produites et sur d'autres cellules dont elles modulent la prolifération, l'adhésion et le chimiotactisme (Ponvert, 1996).

Les chimiokines sont une classe de cytokines qui dirigent la migration cellulaire (le chimiotactisme) et l'accumulation de cellules inflammatoires dans les sites de lésions tissulaires. On peut ainsi distinguer trois grands groupes de cytokines (Gruys *et al.* 2005) :

- les cytokines agissant comme facteurs de croissance positifs ou négatifs : les interleukines ; IL -2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12 et GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) ;
- les cytokines à activité pro-inflammatoire : tumor necrosis factor- α/β (TNF- α/β), IL-1 α/β , IL-6, interféron- α/γ (IFN- α/γ), IL-8 ;
- les cytokines à activité anti-inflammatoire : antagoniste du récepteur à l'IL-1, TNF- α binding protein, IL-1 binding protein

- **Interleukine-1**

La famille de l'IL-1 est composée de 11 membres, la plupart ont une action pro-inflammatoire dont la synthèse peut être induite par une grande variété d'autres cytokines

comme le TNF- α , l'IFN- γ et les endotoxines bactériennes. L'IL-1 β est une cytokine majeure de la réponse inflammatoire, elle exerce des fonctions multiples sur de nombreux organes cibles, elle induit la fièvre au niveau du système nerveux central, elle stimule les cellules endothéliales du foie ou via l'IL-6, elle induit la synthèse des protéines de l'inflammation (CRP, complément, fibrinogène). Elle active l'expression d'un large panel de gènes codant des protéines clés de la réponse inflammatoire, en particulier d'autres cytokines (TNF, IL-6), des molécules d'adhésion, de la COX-2 et de l'iNOS (Dinarello, 1997).

- **L'Interleukine-6**

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope impliquée dans la régulation du système immunitaire, de l'hématopoïèse, de l'inflammation et de l'oncogénèse (Naka *et al.*, 2002). Elle est exprimée dans de nombreux types cellulaires tels les lymphocytes T et B, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les fibroblastes, et les cellules endothéliales. L'IL-6 joue un rôle prépondérant dans la phase aigüe de l'inflammation en stimulant la production des protéines de la phase aigüe telle que la CRP (C-reactive protein) et le fibrinogène (Castell *et al.*, 1988). Elle stimule la croissance des kératinocytes (Grossman *et al.*, 1989), augmente la production des immunoglobulines par les lymphocytes B et induit la différenciation des lymphocytes T (Takai *et al.*, 1988) et des macrophages (Naka *et al.*, 2002).

- **Le Tumor Necrosis Factor (TNF)**

Les sources cellulaires principales du TNF- α sont les monocytes, les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales stimulés. Il peut également être sécrété par les lymphocytes T et B et les mastocytes. Les facteurs stimulant sa synthèse sont principalement les PAMPs (pathogen-associated molecular pattern) et l'IL-1, *via* l'activation de NF- κ B (Mukhopadhyay *et al.*, 2006). Le TNF- α a une activité pro-coagulante et induit la sécrétion de leucotriènes et de PAF. Il agit sur les cellules endothéliales, il augmente le flux sanguin et la perméabilité vasculaire aux fluides, aux protéines et aux cellules et conduit à la fixation des leucocytes et des plaquettes à l'endothélium (Wiell et Batteux 2003). Le TNF- α induit la prolifération des lymphocytes et stimule le recrutement et l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles (PNN). Il stimule également le métabolisme oxydatif par la libération d'espèces réactives de l'oxygène (Corda *et al.*, 2001).

I.2. Les récepteurs de l'immunité innée

Ces récepteurs, appelés communément Pattern recognition receptor (PRR), jouent un rôle primordial dans l'activation du système immunitaire inné au cours de l'invasion des micro-organismes pathogènes (Kumagai et Akira, 2010). Les cellules de l'immunité portent plusieurs types de récepteurs PRR qui les initient à divers processus de la réponse immunitaire, notamment l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires, par la reconnaissance des structures moléculaires invariantes exprimées par les micro-organismes pathogènes dites *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Dans cette classe de molécules, on y trouve des motifs moléculaires (*microbe-associated molecular patterns*, MAMP). Ces récepteurs ne sont pas restreints à la reconnaissance des micro-organismes via les MAMP, puisqu'ils sont également capables de détecter les signaux de danger cellulaire (*danger-associated molecular patterns*, DAMP), reliant ainsi les récepteurs de l'immunité innée à la détection de stress cellulaires ou à la protection contre le développement de tumeurs (Conrath, 2011). La détection des MAMP par les PRR induit la production de cytokines inflammatoires, de chimiokines, d'interférons (IFN), et de molécules antimicrobiennes ainsi que le recrutement et l'activation de cellules de l'immunité comme les macrophages ou les PNN. Les récepteurs PRR déclenchent non seulement des réponses défensives immédiates de l'hôte telles que l'inflammation, mais aussi amorcent et orchestrent des réponses immunitaires adaptatives spécifiques à l'antigène (Brubaker et al., 2015).

A l'heure actuelle, plus de 50 PRR ont été décrits chez l'Homme. Ils sont classés en fonction de leur structure ou de la nature du ligand qu'ils reconnaissent : les *nucleotide oligomerization domain* (NOD)-like receptors (NLR), les *retinoic acid inducible genes* (RIG) *I-like receptors* (RLR), les nouveaux senseurs cytosoliques de l'ADN, les *C-type lectin receptors* (CLR) et les *Toll-like receptors* (TLR) (Chen et al., 2013).

I.2.1. Les NOD-like receptors

Les récepteurs de type NOD (NLR) sont une famille de molécules qui détectent un large éventail de ligands dans le cytoplasme des cellules. Cette famille comprend 23 membres chez l'homme et environ 34 chez la souris. Les fonctions de plusieurs membres du NLR sont bien liées au contrôle de la flore microbienne et de l'homéostasie intestinale. Ces récepteurs reconnaissent des structures simples formant la paroi des bactéries de microbiote intestinal (Janeway et Medzhitov, 2002 ; Takeuchi, et Akira, 2010).

NOD1 et NOD2 ont été les NLR les plus étudiés. NOD1 reconnaît le composant du peptidoglycane des bactéries à Gram négatif (iE-DAP, *glutamic acid-diaminopimelic acid*) et NOD2 celui des bactéries à Gram positif (MDP, *muramyl dipeptide*). Après reconnaissance de leurs ligands, les NOD1 et NOD2 activent la signalisation des voies NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) et MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) (Saxena et Yeretssian, 2014).

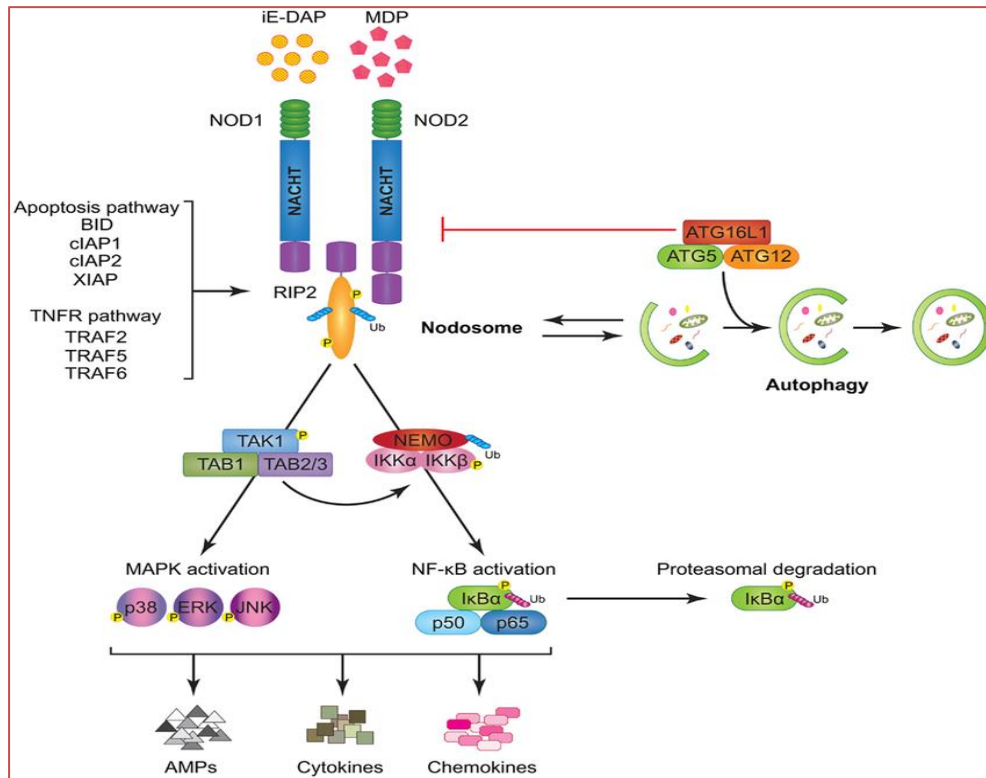


Figure 5: NOD1 et NOD2 deux exemples essentiels des récepteurs NLRP (Saxena et Yeretssian, 2014).

I.2.2. Les RIG-like receptors

Comme la famille des NLR, les membres de la famille des « RIG-I-Like Receptors » (RLR) sont cytosoliques (Zhang X et Brann TW, 2011). Il existe deux principales classes de récepteurs NLR ; il s'agit de RIG-I (retinoic acid inducible genes) et MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) (Yoneyama et al., 2004 ; Andrejeva et al., 2004).

RIG-I et MDA5 reconnaissent différents virus à ARN en détectant les ARNdb courts avec extrémités 5' triphosphate et longs ARNdb, respectivement. Cette spécificité explique

que MDA5 et RIG-I soient plus ou moins impliqués dans les réponses à des virus différents (Yoneyama et al., 2004 ; Takeuchi, et Akira, 2010).

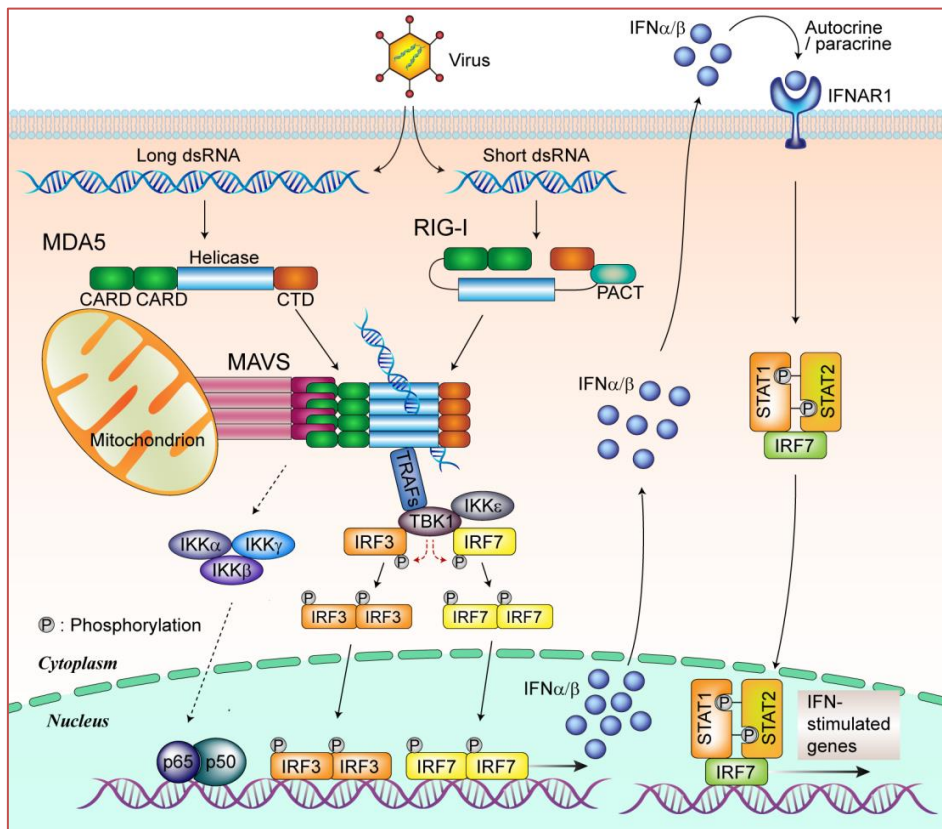


Figure 6: Reconnaissance des virus à ARN par les RLRs (Jin et al., 2017)

I.2.3. Les Toll-like receptors

Parmi les PRR décrits à ce jour, les TLR ont été de loin les plus étudiés au cours de ces 20 dernières années. Leur découverte a valu le prix Nobel à Jules Hoffmann et Bruce Beutler en 2011, et a permis de comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'immunité innée (O'Neill et al., 2013).

Leur variété, leur expression chez un grand nombre de types cellulaires (cellules immunitaires et structurales), leur localisation extracellulaire et endosomale, leur capacité à détecter de nombreux ligands, font des TLR les sentinelles majeures de l'immunité innée.

Le clonage du gène codant le récepteur de l'IL-1 (IL-1R) en 1988 apparaît comme la première étape de la découverte des TLR (Sims et al., 1988). En 1991, le domaine cytosolique de l'IL-1R a été décrit comme ayant une homologie avec le domaine cytosolique de la protéine *Toll* de *Drosophila melanogaster*, alors connue pour son importance dans la polarisation dorso-ventrale au cours du développement embryonnaire (Gay et Keith, 1991). Il a ensuite été rapporté

que des promoteurs de gènes codant des molécules antimicrobiennes possédaient des motifs de reconnaissance pour des facteurs associés à *Toll* (Ip et al., 1991). Cette observation a relié définitivement *Toll* à l'immunité innée et mena le groupe de Jules Hoffman (Prix Nobel de Physiologie ou Médecine, 2011) à démontrer la participation de *Toll* dans l'immunité antifongique de la drosophile en contrôlant de l'expression de la drosomycine (Lemaitre et al., 1996). Cette étude entraîna rapidement la découverte d'un homologue chez l'Homme (*hToll*) par Ruslan Medzhitov et Charles Janeway qui ont mis en évidence la capacité de cet homologue à activer l'immunité innée et adaptative (Medzhitov et al., 1997). Ensuite, l'équipe de Bazan a décrit cinq nouveaux récepteurs présentant la même structure chez l'Homme et proposèrent l'appellation de *Toll-like receptors*. En Janvier 1998, les premiers TLR (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 [anciennement *hToll*] et TLR5) furent décrits (Rock et al., 1998). Dès septembre 1998, la course au ligand était lancée. Une première étude démontrait que la détection du lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif était régie par le TLR2 dans des cellules humaines transfectées (Yang et al., 1998). L'utilisation du modèle murin démentit rapidement cette erreur attribuée à une contamination en peptidoglycane dans le lot de LPS utilisé. En effet, l'équipe de Beutler (Prix Nobel de Physiologie ou Médecine, 2011) montrât que la résistance au LPS de deux souches murines était due à une mutation dans le gène *Tlr4* (Qureshi et al., 1999). Les travaux de Shizuo Akira (2004) et de son équipe ont permis d'identifier par la suite la majorité des TLR murins et leurs ligands.

Actuellement 13 TLR ont été identifiés. TLR10, présent chez l'Homme, est non fonctionnel chez la souris à cause de l'insertion d'un rétrovirus dans sa séquence. Les TLR11, TLR12 et TLR13, fonctionnels chez la souris, ont été perdus au cours de l'évolution du génome humain (Takeuchi, et Akira, 2010).

Les TLR sont impliqués dans la réponse anti-infectieuse en participant (i) au recrutement de cellules immunitaires, (ii) à la potentialisation de l'opsonisation et de l'activité bactéricide des cellules immunitaires innées, (iii) au maintien de l'intégrité tissulaire et (iv) à la maturation de la réponse adaptative spécifique (Chang et al., 2010).

I.2.3.1. Ligands exogènes ou endogènes des TLRs

Deux types de ligands sont en fait capables d'activer les TLR :

- **Les ligands exogènes sont des molécules structurales de micro-organismes** : Elles sont regroupées sous l'acronyme PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Il s'agit soit de lipopeptides, de lipopolysaccharide, d'ARN simple brin, soit des domaines CpG (Cytosine-

phosphate-Guanine) de l'ADN bactérien, de séquences d'ADN viral ou même de dérivés de l'hémoglobine (hémozoïne) induits par le *plasmodium falciparum*.

- A côté de ces ligands exogènes, des molécules endogènes, produites par les cellules lors du stress de l'ischémie ou de la mort cellulaire, peuvent activer les TLRs. Ces ligands, ou DAMP (*Damage-Associated Molecular Patterns*), sont par exemple la protéine du choc thermique (HSP), des fragments d'ADN ou ARN, d'héparine, de fibronectine ou de hyaluronate.

- Les différents ligands exogènes et endogènes des TLR sont résumés dans le **Tableau 1**. L'engagement des TLR par leur ligand entraîne une cascade d'événements moléculaires qui conduit essentiellement à la libération de cytokines capables de stimuler les acteurs de l'immunité innée et spécifique : interférons, TNF- α , interleukines (IL1, IL6, IL12) ... (Ortonne, 2011).

Tableau 1: Ligands et localisation subcellulaire des TLR (Ortonne, 2011).

TLR	Localisation	PAMP	DAMPs
TLR1	Membrane cellulaire	-Lipopeptides des mycobactéries	β -défensines humaines
TLR2	Membrane cellulaire	-Lipoprotéines des bactéries. -Peptidoglycanes de bactéries Gram+. -Acide lipotéchoïque des streptocoques B. -Porines de Neisseria. -Lipoaranimannane des mycobactéries. -Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . -Phospholipomannane de <i>Candida albicans</i> . -Glucuronoxylomannane de <i>Cryptococcus neoformans</i> . -Mutin-type transmembran glycoprotein des trypanosomes. -Hémagglutinines du virus de la rougeole.	-Protéine du choc thermique (HSP) -HMGB1
TLR3	Endosome	-Polyinosinic-polycytidylic acid - (poly IC)	-ARNm -HSP -HMGB1 -Fragments de hyaluronane
TLR4	Membrane cellulaire	-Lipopolysaccharides bactériens. -Mannanes des champignons. Glycoinositolphospholipides des parasites. -Protéines d'enveloppes virales.	-HMGB1 -Fibronectine -Surfactant A -Lipoprotéines
TLR5	Membrane cellulaire	-Flagelline des bactéries flagellées.	
TLR6	Membrane cellulaire	-Lipoprotéines des mycoplasmes. -LTA des streptocoques B. -Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	-HSP -HMGB1
TLR7 et 8	Endosome	-ARN simple brin des virus	-ARN simple brin

TLR9	Endosome	-Cytosine-phosphate-guanine (CpG) des bactéries. -Hémozoïne du plasmodium falciparum.	-ADN
TLR10	Membrane cellulaire	Inconnu	Inconnu
TLR11	Membrane cellulaire	-Bactéries à tropisme urologique. -Prolifin-like de Toxoplasma gondii.	Inconnu

I.2.3.2. Voies de signalisation des TLRs

La stimulation des TLR induit la mise en place de réponses dépendantes de la nature du TLR et de son agoniste, du type cellulaire ciblé et des voies de signalisations mobilisées. L'activation des voies de signalisation nécessite le recrutement de molécules adaptatrices au niveau des domaines intracellulaires TIR des TLR. A l'heure actuelle deux voies de signalisation en aval de la stimulation des TLR sont décrites en fonction des molécules adaptatrices impliquées : une voie dépendante de MyD88 (*myeloid differentiation factor 88*), et une voie dépendante de TRIF (*TIR domain containing adaptor inducing IFN-β*) (Figure 7) (Gay et al., 2014).

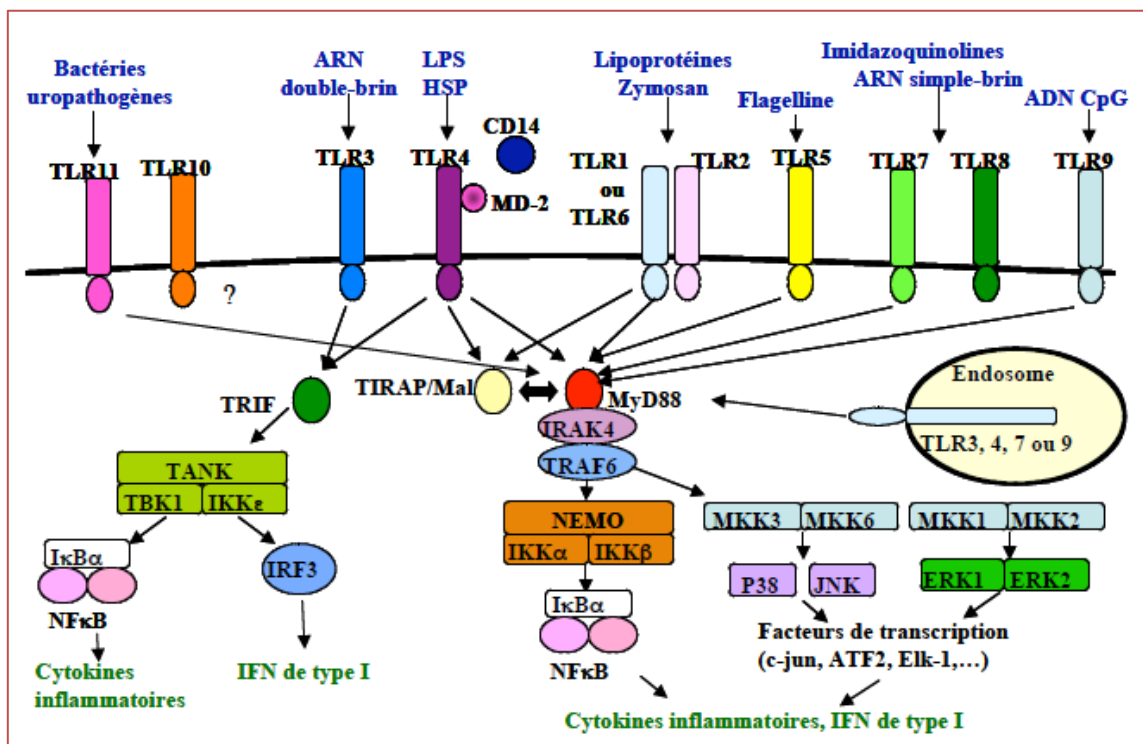


Figure 7: Voies de signalisation des TLRs (Thieblemont, 2009)

I.2.3.3. TLR4 et pathologies

Au cours des dernières décennies, le spectre des atteintes inflammatoires est passé de réactions en réponse à des plaies et des infections à des états inflammatoires chroniques qui

accompagnent plusieurs pathologies telles que le diabète de type 2, l'athérosclérose, l'asthme, les maladies neurodégénératives et le cancer (Turner et al., 2014). De nombreuses études ont démontré que le TLR4 active l'expression de plusieurs gènes de cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle crucial dans le développement de ces maladies (Yang et al., 2016). Le cas le plus dangereux des complications engendrées lors de l'activation excessive de TLR4 est la septicémie d'origine bactérienne. Cet état correspond, en fait, à l'invasion d'agents pathogènes microbiens dans la circulation sanguine provoquant une réponse pro-inflammatoire systémique qui continuent d'être une cause majeure de décès chez les patients hospitalisés (Schulte et al., 2013). Étant donné que la plupart des essais cliniques ciblant une seule cytokine inflammatoire dans le traitement du sepsis ont échoué, le ciblage thérapeutique du récepteur Toll-like 4, en raison de son rôle central, semble prometteur (Wittebole et al., 2010).

***Chapitre II : rôle pathologique de
TLR4 et stratégies thérapeutiques***

II.1. Généralités sur le récepteur TLR4

Le système immunitaire inné est alerté par la présence étrangère microbienne, notamment via le récepteur TLR4 en ce qui concerne les bactéries à Gram négatif. Il est le membre le plus important de la famille des protéines TLR pour la reconnaissance du LPS et les réponses inflammatoires médiées par le LPS (Molteni, et al., 2016). Le rôle du TLR4 a été découvert chez des lignées de souris résistantes à l'endotoxine LPS et il est le TLR le plus étudié à ce jour. En plus de reconnaître plusieurs PAMPs dont le principal est la LPS, le TLR4 reconnaît également des DAMPs dont les principaux sont les protéines HSP60 et HSP 70 ainsi que la protéine nucléaire *High-mobility group box 1* (HMGB1) (Lee et Seong, 2009). Il est également unique puisqu'il s'agit du seul TLR à signaler à la fois par la voie dépendante de MyD88 et par la voie dépendante de TRIF (Shen et al., 2008).

II.2. Détection et présentation de LPS à TLR4

La vision actuelle de la détection et de la signalisation des endotoxines chez les mammifères (**Figure 8**) est qu'elle est initiée par la protéine de liaison aux lipides (LBP), qui est capable d'extraire le monomère LPS des agrégats et de le transférer dans le cluster de différenciation 14 CD14, puis, transfère le monomère LPS sur le facteur de différenciation myéloïde 2 (MD-2) pour former le complexe final (TLR4/MD-2/LPS)₂ (**Figure 8**). Ce flux unidirectionnel de LPS de LBP à TLR4/MD-2 s'explique par l'affinité croissante de chaque récepteur LPS pour son ligand (Kogut et al., 2005). La dimérisation TLR4 par la formation du complexe (TLR4/MD-2/LPS)₂ est la première étape du processus inflammatoire. Le récepteur CD14, sous forme membranaire, favorise la formation du complexe hexamère (TLR4/MD-2/LPS)₂ en liant le LPS monomère, initiant ainsi la signalisation intracellulaire dépendante de la réponse 88 (MyD88) (Ohnishi et al., 2009). CD14 joue également un rôle fondamental dans l'endocytose (Devitt et al., 1998).

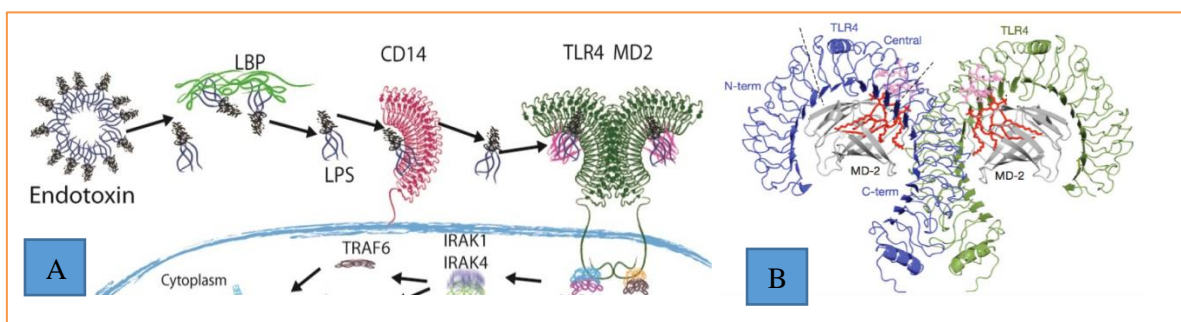


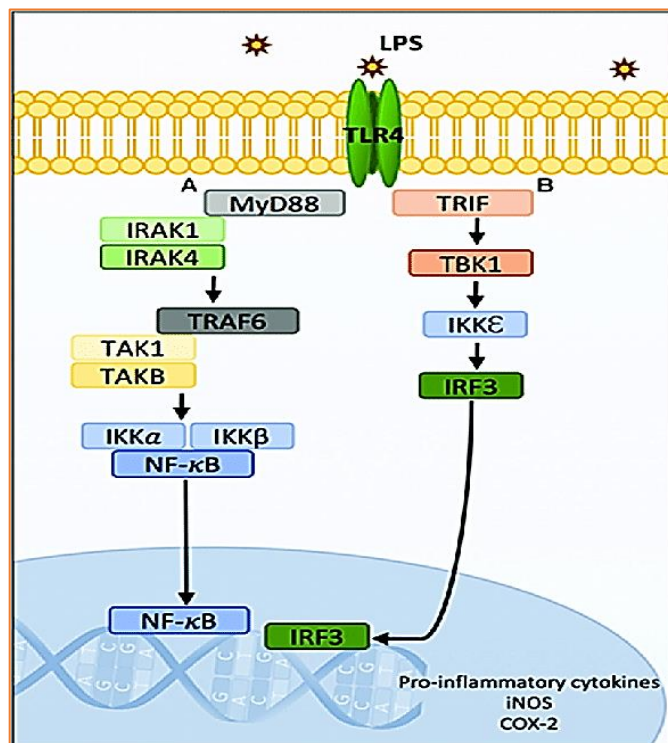
Figure 8: A : schéma détaillé sur la présentation de LPS au récepteur TLR4 (Nijland et al., 2014). B : structure du complexe TLR4-MD2-LPS en vue latérale. Le lipide A du LPS est représenté en rouge, le reste de la molécule en rose. Les TLR4 sont en bleu et vert, MD2 est en gris. Le complexe est symétrique et en forme de M (Park et al. 2009).

II.3. Voies de signalisation des TLR4

La voie de signalisation TLR4 est historiquement divisée en deux sous-voies en fonction du recrutement au niveau du récepteur membranaire de la protéine intracellulaire MyD88 (pour *myeloid differentiation primary response gene 88*) (Akira., 2003). Lorsque la protéine adaptatrice MyD88 est recrutée, on parle de l'activation de la voie MyD88 dépendante. Autrement, il s'agit de la voie MyD88 indépendante. L'activation de la voie MyD88 dépendante est suivie d'une augmentation rapide des niveaux intracellulaires du facteur de transcription NF- κ B dans sa forme activée, de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α (pour *tumor necrosis factor α*) ou l'IL-1 β (pour *interleukin 1 β*) ainsi que des chimiokines comme la MCP-1 (pour *monocyte chemoattractant protein 1*) ou IL-8 (Palsson-McDermott et L. A. O'Neill, 2004 ; Lu et al., 2008).

L'activation de la voie MyD88 indépendante conduit à une augmentation rapide de la teneur des cellules en IRF3 (pour *interferon regulatory factor 3*), un facteur de transcription responsable de la production par les cellules du système immunitaire d'interférons de type I tels que l'IFN- β (pour *interferon β*).

Figure 9: Voies de signalisation des TLR4 (Stojanovskae et al.,2018)



II.3.1. Voie MyD88-indépendante

Comme présenté dans la figure 9, la voie de signalisation MyD88-indépendante, connue également sous le nom de TRIF-dépendante (pour *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*), nécessite l'action conjointe des deux protéines adaptatrices TRIF et TRAM (pour

translocating chain-associated membrane protein) pour induire notamment la production d'interférons de type I (Kagan et al., 2008). Grâce à son domaine TIR (pour *Toll/interleukin-1 receptor*) et suite à l'internalisation du récepteur TLR4 via l'action de CD14, TRAM joue un rôle d'entremetteur entre le récepteur TLR4 activé et l'adaptateur TRIF (Yamamoto M et al., 2002 ; Choi YJ et al., 2010). La fixation de TRIF signe le départ de la réponse MyD88-indépendante. Ces deux adaptateurs vont favoriser le recrutement de TRAF3 (pour *TNF Receptor-Associated Factor 3*) au niveau du complexe de signalisation de l'endosome. TRAF3 va ensuite assembler, via son domaine E3 ligase, des chaînes de polyubiquitines en K63 afin de former une plateforme nécessaire au recrutement des kinases de type IKK (pour *IκB kinase*) (H. Hacker et al., 2006 ; Tseng et al., 2010).

Ceci va promouvoir les activations successives de TBK1 (pour TANK-binding kinase 1) et de IκB kinase- (IKK) (F. Ikeda et al., 2007), qui vont induire la phosphorylation et la dimérisation de IRF3 (pour *interferon regulatory factor 3*) et de IRF7 (P. N. Moynagh., 2005). Une fois phosphorylés, ces deux facteurs de transcription vont pouvoir migrer jusqu'au noyau pour se fixer sur l'ISRE (pour *interferon sensitive response element*) et induire la transcription d'un nombre important de gènes, dont ceux codant pour l'IFN-α et de l'IFN-β.

II.3.1.1. Interférons (IFN) de type I :

Une fois sécrétés par les cellules compétentes, les interférons de type I agissent comme la plupart des cytokines ; de façon autocrine (lorsqu'un messager chimique agit, à travers des récepteurs de la membrane cellulaire, sur la cellule même qui l'a synthétisé) et paracrine (production de messagers chimiques qui agissent dans le voisinage de la cellule qui les a synthétisés) (Shuai et Liu., 2003). Dans les deux cas, les interférons de type I vont se fixer sur les récepteurs interféron de type I, induisant leur activation et la transduction du signal intracellulaire correspondant.

Le récepteur IFN de type I se compose de deux sous-unités : IFNAR1 et IFNAR2 (Kotenko et Langer., 2004). Chacune de ces sous-unités interagit avec un membre de la famille des JAK (pour *Janus Activated Kinase*). Les sous-unités IFNAR1 et IFNAR2 sont constitutivement associées avec TYK2 (pour *Tyrosine Kinase-2*) et JAK1, respectivement (Murray., 2007).

La fixation d'un interféron de type I sur son récepteur conduit à une rapide autophosphorylation et activation des protéines JAKs. À leur tour, les protéines activées TYK2 et JAK1 provoquent l'activation par phosphorylation des protéines STATs (pour *signal transducers and activators of transcription*). Cette phosphorylation des STATs entraîne leur dimérisation et leur entrée dans le noyau où elles vont jouer un rôle de facteur de transcription

sur des sites promoteurs des ISGs (pour *IFN-stimulated genes*). Cela induit la production d'autres protéines STATs ainsi que des protéines SOCS (pour *suppressor of cytokine signaling protein*) (O'Sullivan et al., 2007 ; Rawlings et al., 2004).

II.3.2. Voie Myd88-dépendante:

Comme énoncé précédemment, la voie TLR4 est communément divisée en deux parties distinctes, en fonction de la molécule adaptatrice recrutée au niveau du récepteur. Nous allons traiter dans ce paragraphe de la transduction du signal faisant suite à la fixation de MyD88 sur le récepteur TLR4 activé.

La molécule adaptatrice TIRAP est essentielle dans l'activation de la voie MyD88 dépendante. Les domaines intracellulaires TIR du récepteur TLR4 s'associent avec TIRAP du côté cytoplasmique de la membrane plasmique, conduisant à sa phosphorylation par BTK (pour *Bruton's tyrosine kinase*) (R. Nunez Miguel et al., 2007 ; S. F. Liu et A. B. Malik., 2006).

BTK est une tyrosine kinase capable de s'associer avec le domaine TIR de TLR4. Cela lui permet d'interagir avec certaines des molécules impliquées dans la transduction du signal des voies TLRs, incluant MyD88 et TIRAP (K. G. Lee et al., 2012 ; C. A. Jefferies et al., 2003).

La phosphorylation de TIRAP via BTK favorise la fixation de MyD88 au niveau du récepteur, provoquant la formation d'un myddosome (plate-forme oligomérique favorisant la transduction du signal). La création de cette plate-forme permet le recrutement et l'activation par autophosphorylation de IRAK4 (pour *interleukin-1 receptor-associated kinase 4*) (Motshwene et al., 2009 ; Gay et al., 2011).

Il est important de noter que IRAK4 possède un domaine DD (pour *death domain*) en N-terminal qui lui permet d'interagir avec MyD88 d'une part, et de s'associer avec d'autres molécules de la famille IRAK telles que IRAK1 et IRAK2 d'autre part (Lin et al., 2010 ; Towb et al., 2009).

IRAK1 et IRAK2 sont ainsi recrutées au niveau du complexe du récepteur TLR4 (S. C. Lin et al., 2010) et phosphorylées par IRAK4 (Kawagoe et al., 2008).

Une fois phosphorylées, IRAK1 et IRAK2 permettent la fixation de TRAF6 (pour *TNF receptor associated factor 6*) (H. Ye et al., 2002). Cela va entraîner une dissociation du complexe nouvellement formé de celui du récepteur (W. Dong et al., 2006 ; S. Gottipati et al., 2008).

TRAF6 possède une activité ubiquitine ligase E3 permettant son auto-ubiquitination (S. E. Keating et al., 2007). TRAF6 va ensuite activer le complexe TAK1 (pour *transforming growth*

factor beta-activated kinase 1) (Lamothe et al., 2007) en s'associant avec les sous-unités TAB2 et TAB3 (pour *TAK1-binding proteins*) (Z. P. Xia et al., 2009 ; Kulathu et al., 2009).

Une fois activé, le complexe TAK1 joue un rôle central dans l'activation et la libération des facteurs de transcription AP-1 (pour *Activator Protein-1*) et NFκB. Ce complexe permet l'activation des MAPK à savoir des p38 MAPK (pour *p38 Mitogen-Activated Protein Kinase*), des JNKs (pour *c-Jun Kinases*) et des kinase extracellulaire (ERK1/2) d'une part, et l'activation du complexe IKK d'autre part (Wang et al., 2001).

***Activation de la voie MAP kinase :**

L'activation des JNKs et des p38 MAPK par TAK1 va conduire à la libération du facteur c-Jun. TAK1 va dans un premier temps permettre la phosphorylation de MKK4 (pour *MAPK kinase 4*) et de MKK7 (pour *MAPK kinase 7*) (Fleming et al., 2000 ; Sundarajan et al., 2003). Une fois activés, les JNKs vont à leur tour phosphoryler un nombre important de substrats, incluant c-Jun (A. Banerjee et S. Gerondakis., 2007) qui va pouvoir migrer jusqu'au noyau et former, en se fixant à c- Fos, le facteur de transcription AP-1.

Comme pour les JNKs, TAK1 va permettre l'activation des p38 MAPK entraînant la phosphorylation de MKK3 (pour *MAPK kinase 3*) et de MKK6 (pour *MAPK kinase 6*). Les p38 MAPK vont ensuite induire la phosphorylation et la libération de c-Jun (Banerjee et S. Gerondakis., 2007).

De nombreuses études ont montré que le LPS active la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK1/2) dans les monocytes/macrophages [88 ± 93]. Les domaines kinases de ERK1/2 ont un motif TEY, qui est activé par phosphorylation. Il a eu été suggérés que l'activation du LPS des tyrosine kinases à l'activation de la voie MEK ±ERK1/2 dans un Raf-1- manière dépendante (Murray., 2007).

➤ **Activation de facteur NFκB**

TAK1 est également impliqué dans l'activation et la libération du facteur de transcription NFκB via l'activation du complexe IKK (Kanayama et al., 2004 ; Ishitani et al., 2003).

Chez l'homme, le complexe IKK est connu comme le régulateur majeur de l'activation de NFκB. Il est composé de trois sous-unités qui sont NEMO (également appelée IKKγ), IKKα and IKKβ (Solt et May., 2008 ; Solt et al., 2009). La phosphorylation par TAK1 de IKKβ enclenche l'activité kinase du complexe IKK, qui va phosphoryler IκBα et conduire à la libération du facteur de transcription NFκB (Solt et May., 2008 ; Solt et al., 2009). IκBα peut être considérée comme une protéine inhibitrice qui séquestre NFκB dans le cytoplasme sous une forme inactive.

NF κ B représente en réalité un groupe de facteurs de transcription jouant un rôle central dans les réponses immunitaires et inflammatoires. On dénombre aujourd'hui cinq membres dans la famille des NF κ B : p65 (également appelé RelA), RelB, c-Rel, p50/p105 (également appelé NF- κ B1) et p52/p100 (portant aussi le nom de NF- κ B2).

Une fois phosphorylée, I κ B α est dégradée dans le lysosome pendant que le facteur de transcription NF κ B, libéré, migre jusqu'au noyau où, en association avec d'autres facteurs de transcription comme AP-1, va induire la transcription et la traduction de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α et l'IL-1 β .

II.3.2.1. IL-1 β

L'interleukine 1 β est l'une des cytokines pro-inflammatoires les plus étudiées et les mieux connues. Elle est sécrétée par des macrophages, les cellules endothéliales, les lymphocytes et les fibroblastes. IL-1 β participe à l'activation d'un spectre large de réponses immunitaires et inflammatoires (Weber et al., 2010). L'IL-1 β est produite sous la forme d'un précurseur inactif (pro-IL-1 β) avant d'être clivée par ICE (pour *IL-1Beta converting enzyme*).

Une fois sécrétée par les cellules, la cytokine IL-1 β peut induire une réponse cellulaire de façon autocrine et/ou paracrine via le récepteur IL-1R1. La fixation de la cytokine sur son récepteur est suivie par l'activation du facteur de transcription NF κ B via la voie MyD88-dépendante (Verstrepen et al., 2008).

II.3.2.2. TNF α

TNF α fait également partie des principales cytokines pro-inflammatoires. Cette cytokine agit aussi de façon autocrine et paracrine en se fixant au domaine extracellulaire du récepteur TNFR1 (Workman et Habelhah., 2013).

La fixation de la cytokine TNF α provoque la libération de la protéine inhibitrice SODD (pour *silencer of death domains*) qui va permettre l'activation du récepteur TNFR1 et l'oligomérisation de son domaine intracellulaire (L. Verstrepen et al., 2008). Une fois oligomérisé, le domaine intracellulaire de TNFR1 va pouvoir accueillir la protéine adaptatrice TRADD (pour *TNF receptor-associated death domain*) (W. M. Chu., 2013), suivie par TRAF2 (pour *TNFR-associated factor 2*) puis RIP-1 (pour *receptor interacting protein- 1*). RIP-1 va ensuite permettre de recruter et d'activer TAK1, qui va initier la voie IKK jusqu'au facteur de transcription NF κ B, et la transcription d'autres cytokines pro-inflammatoires.

II.3.3. Voie PI3K-AKT-mTOR

Comme vu précédemment, la voie TLR4 a longtemps été définie comme l'association des voies MyD88-dépendantes et MyD88-indépendantes (J. Brown et al., 2011). Ces dernières années, les recherches menées sur la voie de signalisation TLR4 ont permis de déterminer que l'activation de ce récepteur conduit également à l'activation de la voie PI3K (pour *phosphoinositide 3-kinase*) (S. Siegemund et K. Sauer., 2012), connue pour son implication dans de nombreux aspects de la réponse cellulaire, dont la régulation de la réponse pro-inflammatoire (M. H. Laird et al., 2009 ; H. Wang et al., 2011). Conformément à ces précédentes études, Troutman *et al.* ont identifié BCAP (pour B-cell adaptor for PI3K, portant également le nom de PIK3AP1) comme une potentielle nouvelle protéine adaptatrice pour les récepteurs TLRs (T. D. Troutman et al., 2012).

Suite à l'activation du récepteur TLR4, son domaine intracellulaire change de conformation et permet de recruter TIRAP, qui à son tour facilite la fixation et l'oligomérisation de MyD88. Le recrutement consécutif de BCAP au niveau du récepteur permet la phosphorylation et l'activation de PI3K (T. D. Troutman et al., 2012).

PI3K va ensuite pouvoir phosphoryler la partie D3 des phospho-inositols membranaires conduisant à la formation de plusieurs composés dont le PI3,4-biphosphate (PIP2) et le PI3,4,5 triphosphate (PIP3). L'accumulation de PIP3 va favoriser le recrutement de la protéine AKT au niveau de la membrane intracellulaire.

AKT peut également phosphoryler et inactiver GSK3 β (pour *glycogen synthase kinase 3* β) (J. R. Woodgett et P. S. Ohashi., 2005 ; C. Hofmann et al., 2010). Son inactivation entraîne également la libération de CREB (A. Y. Wen et al., 2010), qui peut migrer vers le noyau.

En raison de sa plus grande affinité, CREB va progressivement prendre la place du facteur de transcription NF κ B auprès du co-activateur de transcription CBP (pour *CREB binding protein*) (M. Ohtani et al., 2008). L'augmentation de l'activité de CREB par rapport à NF κ B va induire une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, et une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires telles qu'IL-10 (M. Ohtani et al., 2008).

II.4. Rétrocontrôles négatifs des voies de signalisation de TLR4

Les signaux pro-inflammatoires délivrés aux cellules immunitaires par le biais des voies de signalisation liées aux récepteurs TLRs, BCR (récepteurs des cellules B), TCR (récepteurs des cellules T) et les récepteurs de cytokines ont chacun leurs propres systèmes de rétroaction négative (F. Y. Liew et al., 2005 ; S. M. Miggin et L. A. O'Neill., 2006). Cette contrebalance

est essentielle pour assurer l'homéostasie d'une réponse immunitaire et éviter les effets délétères d'une réponse exacerbée, comme observé durant des syndromes septiques.

II.4.1. IL-10

L'interleukine 10 est sans doute la cytokine immunorégulatrice la mieux connue. Celle-ci permet la modulation de l'activité d'un nombre important de cellules du système immunitaire, incluant les cellules présentatrices d'antigènes (APCs) (M. Saraiva et A. O'Garra., 2010). IL-10 possède des propriétés anti-inflammatoires lui permettant de réprimer l'expression et la production des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α , IL-1 β ou IL-12 par les monocytes et les cellules dendritiques (P. J. Murray., 2006).

Les récepteurs cellulaires de l'interleukine 10 (IL-10R) sont des complexes composés de quatre sous-unités. Les deux premières sous-unités vont permettre la liaison avec l'interleukine 10 (IL-10R1), et les deux suivantes vont favoriser la transduction du signal (IL-10R2).

La fixation de l'interleukine 10 sur son récepteur provoque la phosphorylation de deux kinases constitutivement reliées à IL-10R1 et IL-10R2 : JAK1 (pour *janus kinase-1*) et TYK2 (pour *tyrosine kinase 2*).

Une fois phosphorylées, ces deux kinases vont recruter STAT3 (pour *signal transducer and activator of transcription 3*) au niveau du récepteur. STAT3 est à son tour phosphorylé, ce qui entraîne son homodimérisation. Il migre alors vers le noyau pour se fixer sur le SBE (pour *STAT-binding elements*) et promeut la transcription des gènes en réponse à IL-10 (K. J. Staples et al., 2007).

Parmi ces gènes, on compte celui codant pour SOCS3 (pour *suppressor of cytokine signaling-3*) qui fait partie d'une famille de protéines provoquant l'inhibition de la voie JAK/STAT-dépendante (M. J. Pattison et al., 2012 ; C. Niemand et al., 2003).

La capacité qu'ont les cytokines IL-10 à induire la synthèse de SOCS3 par les monocytes est corrélée avec leur habileté à inhiber la production de cytokines proinflammatoires telles que TNF α et IL-1 β suite à une stimulation par LPS (H. Qin et al., 2007).

II.4.2. Les protéines SOCS

Les cytokines jouent un rôle essentiel dans le développement, la différenciation et la promotion des fonctions des cellules du système immunitaire.

Les cytokines, qui incluent les interleukines et les interférons, ont toutes en commun leur mode d'action : elles se fixent sur leurs récepteurs respectifs et conduisent à l'activation de la voie de signalisation intracellulaire JAK-STAT.

Comme leur nom l'indique, les SOCS (pour *suppressor of cytokine signaling*) sont une famille de protéines inhibitrices des voies de signalisations liées aux cytokines (Kubo et al., 2003 ;Yoshimura et al., 2012). Elles sont sept au total (SOCS1-7) et partagent toutes une structure composée d'un domaine SH2 et d'un module connu sous le nom de *SOCS box*.

Les ligands des récepteurs TLRs, en particulier le LPS, sont de puissants inducteurs des protéines SOCS1 et SOCS3 (Babon et al., 2012).

II.4.2.1. SOCS1

À la suite de l'activation des TLRs, SOCS1 va intervenir dans plusieurs mécanismes intracellulaires régulateurs de la production de cytokines. Des expérimentations sur des souris incapables de produire la protéine SOCS1 ont permis de montrer une augmentation de la sensibilité au LPS et une production exacerbée des cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL-12 (Nakagawa et al., 2002 ; Kinjyo et al., 2002).

Un certain nombre de mécanismes ont été mis en avant pour expliquer l'implication de SOCS1 dans la suppression de la production de cytokines. Il a été montré que SOCS1 se fixe à NF κ B, ce qui conduit à son ubiquitination et sa destruction (A. Ryo et al., 2003). SOCS1 va également se fixer à TIRAP, empêchant son interaction avec BTK, et bloquant par conséquent la voie descendante menant jusqu'au facteur de transcription NF κ B (Mansell et al., 2006).

II.4.2.2. SOCS3

SOCS3 fait partie des protéines intracellulaires les plus produites par les macrophages suite à une stimulation par LPS. SOCS3 semble jouer un rôle clé dans la régulation de la production de cytokines en inhibant l'activation de TRAF6 et TAK1 (J. J. Babon et al., 2012 ; H. Frobøse et al., 2006).

II.4.3. Autres inhibiteurs de la voie TLR4

Les protéines SOCS ne sont pas les seules à être impliquées dans la régulation de la réponse inflammatoire. Nous en décrivons ici trois autres parmi les plus connues dans la régulation de la production de médiateurs inflammatoires.

II.4.3.1. A20

A20 (également connue sous le nom de TNFAIP3 pour *tumor necrosis factor, alphas-induced protein 3*) est une protéine intracellulaire jouant un rôle dans la régulation de la réponse inflammatoire (L. Verstrepen et al., 2010). Son expression est fortement induite suite à une stimulation par LPS ou par des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α ou IL-1 β .

Son rôle n'a pour l'instant pas été parfaitement identifié, mais on sait que cette protéine perturbe les interactions entre les enzymes E2 et E3 et empêchant la polyubiquitination de certaines autres protéines telles que TRAF6 et TRAF3 (EdwardWHarhaj et Vishva M Dixit., 2010 ; Shembade et Harhaj., 2012).

II.4.3.2. IRAK-M

IRAK-M (également connue sous le nom de IRAK3) est une enzyme de la famille des IRAK dont l'expression est induite après une stimulation du récepteur TLR4 par du LPS (J. Ruland., 2011 ; P. Escoll et al., 2003).

IRAK-M empêche la phosphorylation de IRAK4 au niveau du récepteur, ce qui a pour résultat de bloquer la voie descendante passant par TRAF6, et empêchant par conséquent la libération du facteur de transcription NF κ B (Kobayashi et al., 2002 ; Flannery et Bowie., 2010).

II.4.3.3. I κ Bs

Le rôle des protéines I κ B est d'inhiber le facteur de transcription lorsque son activation n'est pas nécessaire. Cette inhibition se produit via une interaction de type protéine-protéine entre les membres de la famille I κ B (I κ Ba et I κ Bb) et NF κ B dans le cytoplasme (D. U. Ferreira et E. A. Komives., 2010 ; A. Majdalawieh et H. S. Ro., 2010).

Afin d'éviter une sur-activation de NF κ B, et une production excessive de cytokines pro-inflammatoires, il est important de noter que NF κ B est lui-même un facteur de transcription permettant l'induction rapide d'I κ Ba et I κ Bb.

II.4.3.4. SARM: Inhibiteur de la voie de signalisation TLR4

Un cinquième adaptateur contenant le domaine TIR, SARM (motif alpha stérile et HEAT/Armadillo), a été caractérisé. L'expression du gène codant SARM est induite par l'activation LPS- médiatisée de TLR4. SARM inhibe fortement l'activation de NF- κ B, mais pas MyD88. Dans les cellules de repos, SARM et TRIF semblent interagir faiblement les uns avec les autres. Après l'activation de TLR4, cette interaction se stabilise et le complexe qui en résulte empêche le TRIF d'interagir avec d'autres protéines adaptateurs TLR. Par conséquent, SARM est un régulateur négatif de la signalisation TLR médiatisée par le TRIF. Cette modulation négative peut empêcher les cellules immunitaires innées d'une activation excessive en réponse au LPS qui peut conduire à un choc septique mortel (CélineVaure et Yuanqing Liu., 2014).

II.5. Rôle pathologique de TLR4

II.5.1. Le rôle du TLR4 dans les maladies infectieuses

II.5.1.1. La septicémie

Le rôle central du TLR4 dans les infections à Gram négatif provient d'études sur TLR4 muté ou déficient en TLR4. Il a été observé que des souris (C3H / HeJ) avec le récepteur TLR4 muté hypo-réactif au LPS sont très sensibles à une infection par des bactéries à Gram négatif telles que *Salmonella typhimurium* et *Neisseria meningitidis*. D'autre part, des études ont démontré que les souris TLR4 - / - étaient protégées du choc endotoxique induit par *E. coli*, ainsi soutenir TLR4 comme cible possible pour une intervention thérapeutique dans la septicémie (Roger et al., 2009). Chez l'homme, des études génétiques sur TLR4 polymorphismes (mutations faux-sens D299G et T399I) a donné des résultats contradictoires. Certaines études ont lié TLR4 polymorphismes à une susceptibilité accrue à la septicémie due à une infection à Gram négatif. Des études plus récentes ont montré qu'un seul nucléotide polymorphisme rs11536889 dans la région 3' non traduite de TLR4 associé à la défaillance d'organe dans la septicémie. Il a été démontré que ce polymorphisme affecte l'expression de TLR4 sur la surface cellulaire et production d'IL8 en réponse à LPS (Mansur et al., 2014 ; Wang et al., 2014). Un nouveau modèle physiopathologique du Sepsis indique que d'autres signaux, autre que le LPS, aussi appelés *damage associated molecular patterns* (Damps) vont stimuler certains récepteurs TLR, de façon synergique avec les dérivés bactériens et engendrent la symptomatologie du choc septique dans des infections à bactéries ne possédant pas de LPS autrement défini le réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse (Rajae et al., 2018 ; Zhou et al., 2021).

La responsabilité de ces Damps dans la physiopathologie du choc septique se base sur la constatation de l'activation du système immunitaire en l'absence d'infections. En effet, il a été montré que certains composés libérés par les cellules en réponse à l'inflammation ou à la mort cellulaire ont la capacité d'entraîner l'activation des cellules dendritiques et d'induire un syndrome de réponse inflammatoire systémique comparable à ce qui est observé lors de l'endotoxémie. C'est le cas, par exemple, de l'héparan sulfate, molécule endogène libérée à partir des membranes plasmiques, qui agit via le récepteur TLR4 et entraîne in vivo un syndrome de réponse inflammatoire systémique, de façon LPS indépendante (Tesniere et al., 2008).

II.5.2. Le rôle du TLR4 dans les maladies non infectieuses

II.5.2.1. Lésion d'ischémie / reperfusion (I / R)

La lésion tissulaire I / R est causée par une interruption soudaine de l'approvisionnement en sang d'un organe suivi de sa restauration. L'hypoxie induit des blessures à la cellule et des lésions tissulaires avec la libération de plusieurs DAMP, y compris HMGB1. La reperfusion est essentielle pour préserver l'organe ; cependant, l'exposition de la zone ischémique à un flux sanguin rétabli peut entraîner une inflammation aiguë réponse provoquant une destruction supplémentaire des tissus, un phénomène appelé « lésion de reperfusion ». DAMPs libérés par des cellules nécrotiques et en détresse, par interaction avec PRR, induisent la libération de médiateurs pro-inflammatoires par macrophages résidents et cellules dendritiques qui recrutent, dans la phase de reperfusion, les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes du flux sanguin à l'organe ischémique (Andrassy et al., 2008).

Plusieurs études dans les modèles animaux a clairement démontré que TLR4, étant la cible de plusieurs DAMP, joue un rôle clé dans les blessures I / R. De nombreuses informations sur le rôle du TLR4 dans l'I / R les blessures provenaient d'études utilisant TLR4 muté (C3H / HeJ) ou TLR4 - / - souris. Dans des modèles expérimentaux de myocarde aigu infarctus, les souris mutantes TLR4 ont montré une réduction de l'infarctus taille, diminution de l'activation de NF- κ B et AP-1, et taux d'ARNm myocardique d'interleukine-1 β (IL-1 β), monocyte le facteur chimiotactique-1 (MCP-1) et l'interleukine-6 (IL-6), en comparant avec des souris de type sauvage (Chong et al., 2004).

II.5.2.2. Maladies neurodégénératives et neurologiques

Les cellules microgliales sont les « sentinelles » immunologiques du SNC : elles expriment TLR4 et sont très sensibles au LPS *in vitro*. Il a été rapporté que la stimulation directe du TLR4 avec le LPS produit des effets immédiats et déficits de la mémoire à long terme chez les souris modèles d'endotoxémie, en particulier chez les souris âgées (Olson et al., 2004). L'expression de TLR4 dans les cellules microgliales a été observée dans modèles animaux et patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) (Tang et al., 2008), la maladie de Parkinson (PD) (Panaro et al., 2008) et le Sclérose latérale amyotrophique (ALS) (De Paola et al., 2012). Dans la AD, les oligomères amyloïdes- β (A β) induisent directement activation microgliale via plusieurs récepteurs, y compris TLR4. La microglie activée a un rôle actif non uniquement dans la production de médiateurs pro-inflammatoires mais également dans la phagocytose de A β . Ces données suggèrent qu'il y a un équilibre délicat entre la production de pro-inflammatoire

médiateurs et la phagocytose $A\beta$ dans les cellules gliales, et un jeu inefficace de $A\beta$, partiellement dépendant du TLR4, pourrait être impliqué dans la progression de la maladie (Heneka et al., 2015).

Les études sur le rôle du TLR4 dans d'autres maladies neurodégénératives et neurologiques, la ALS et l'épilepsie, ont donné des résultats plus clairs (Casula et al., 2011). Dans la ALS la régulation positive de TLR4 et cytoplasmique HMGB1 ont été observés dans la glie réactive (astrocytes et microglie) et les neurones de la moelle épinière chez les patients ALS. De Paola et al. a démontré que le traitement chronique avec un antagoniste du TLR4 dans un modèle murin de dégénérescence spontanée des motoneurones (souris wobbler) produit de puissants effets anti-inflammatoires (réduction de la gliose et la production de $TNF-\alpha$) avec des améliorations significatives de tests fonctionnels moteurs (Panaro et al., 2008). Dans l'épilepsie, il a été constaté une augmentation du TLR4 et expression de HMGB1 dans les cellules gliales (astrocytes) et les neurones. En outre, dans des modèles de crises aiguës et chroniques de souris, une voie proconvulsivante impliquant l'axe TLR4-HMGB1 était démontré. Curieusement, les antagonistes ciblant TLR4 ont été démontré le retard de début des crises et diminue les crises aiguës et chroniques et la récurrence de celles-ci (Molteni et al., 2016).

II.5.2.3. Inflammation associée à l'obésité et résistance à l'insuline

Un ensemble de preuves suggère que TLR4 est un candidat attrayant pour relier des réponses immunitaires innées à l'obésité et à la résistance à l'insuline (**figure 10**). Tout d'abord, l'expression TLR4 est augmentée dans les macrophages inflammatoires de tissu adipeux dans l'obésité (Mothe-Satney et al., 2012). Deuxièmement, les souris ou souris TLR4 KO ayant une mutation de perte de fonction dans le gène *Tlr4* sont protégées contre la résistance à l'insuline induite par l'obésité. Troisièmement, les AG saturés libérés par lipolyse d'adipocyte activent la voie de $NF-\kappa B$ in vitro par TLR4 exprimée sur des macrophages (Jia et al., 2014 ; Creely et al., 2007). En outre, le LPS dérivé de la microflore intestinale peut fuir dans la circulation dans l'obésité, ayant pour résultat une concentration plus élevée de LPS de sérum, et signaux de LPS par TLR4/MD-2 pour stimuler la production des cytokines proinflammatoires dans le tissu adipeux (Brun et al., 2007).

Fait intéressant, des études récentes suggèrent que le complexe TLR4/MD-2 peut jouer un rôle clé dans les systèmes non immunisés, tels que les îlots pancréatiques et l'hypothalamus. Un autre rapport a indiqué qu'un adipokine, resistin, dérivé du tissu adipeux lie directement à TLR4 dans l'hypothalamus et mène à l'activation de la signalisation de MAPK et à la promotion de la résistance à l'insuline par MyD88. Ces résultats suggèrent que la resistin est un ligand

endogène de TLR4 qui lie l'inflammation hypothalamique à la résistance à l'insuline (Benomar et al., 2019).

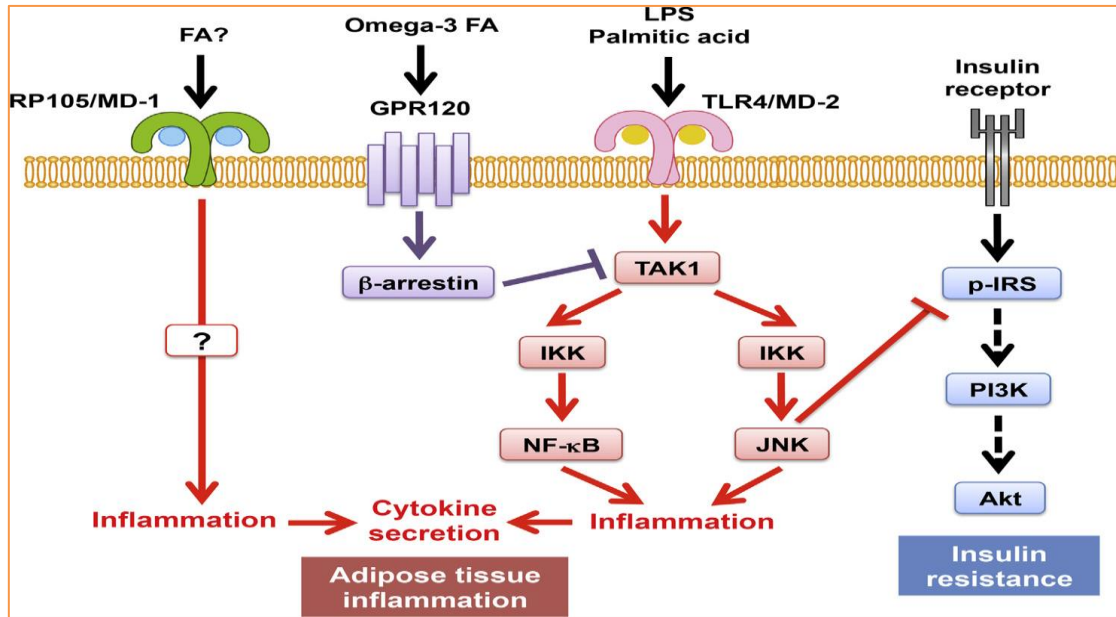


Figure 10: Voies de signalisation inflammatoires impliquées dans le développement de mécanismes contrôlant l'inflammation du tissu adipeux et la résistance à l'insuline (Yoshinori Nagaia et al., 2014).

II.6. Stratégies thérapeutiques visant TLR4

La suractivation des TLR est inévitablement impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies inflammatoires. Ainsi, l'inhibition des voies de signalisation TLR a été prédite comme une stratégie thérapeutique efficace pour supprimer les réponses inflammatoires indésirables associées à la maladie. En général, l'inhibition du TLR peut être obtenue par deux stratégies principales : (1) le blocage de la liaison des ligands du TLR au récepteur ; (2) interférer les voies de signalisation intracellulaire pour arrêter la transduction du signal. En conséquence, divers agents thérapeutiques pour inhiber la signalisation TLR ont été développés pour contrôler une inflammation excessive ; ils peuvent être classés en inhibiteurs de petites molécules, anticorps, oligonucléotides, analogues du lipide A, microARN et nouveaux nano-inhibiteurs émergents (Gao et al., 2017). Étant donné que le lipopolysaccharide (LPS) ou l'endotoxine est un ligand spécifique de TLR4 et que l'expression de TLR4 est augmentée sur les monocytes humains chez des volontaires sains soumis à une provocation au LPS (Goubau D et al., 2013) et chez des patients atteints de sepsis (Abdullah Z et al., 2012 ; Bruns AM et al., 2015), une attention particulière a été portée à ce récepteur et cette voie de signalisation. Le but de cet article est de se concentrer sur divers médicaments interférant avec l'expression de TLR4 ou la voie intracellulaire liée à TLR4 et leur rôle potentiel en tant que thérapie d'appoint dans

le sepsis sévère et le choc septique, ou en tant que modulateur de la réponse inflammatoire induite par TLR4 (Wittebole et al., 2010).

II.7. Mode d'action de diverses molécules ciblant TLR4

II.7.1. Antagonistes synthétiques du TLR4

II.7.1.1. Anticorps dirigés contre TLR4 et le complexe TLR4-MD2

Ce type d'antagoniste est basé sur le blocage de la liaison du ligand LPS sur son récepteur en utilisant des anticorps TLR4 solubles. A titre d'exemple, Un anticorps spécifique dirigé contre l'ectodomaine de TLR4 a été récemment décrit (Roger et al., 2009). En résumé, c'est une protéine chimérique composée de la moitié N-terminale de l'ectodomaine TLR4 de souris a été fusionnée au domaine Fc de l'IgG1 humaine. En présence de MD2 soluble, cette protéine se lie au LPS et inhibe la libération de TNF α induite par le LPS dans le sang total. Ces anticorps ont été capables d'inhiber la réponse des cellules immunitaires exposées au LPS ou aux bactéries Gram-négatives in vitro et in vivo. De plus, cet anticorps protège de la létalité chez les souris exposées à l'endotoxémie ou à *E. coli* (Roger et al., 2009). Un autre anticorps TLR4 a été développé. La partie extracellulaire du TLR4 de souris a été fusionnée avec le MD-2 de souris via un lieu flexible de 15 acides aminés. Des fragments d'IgG Fc ont été ajoutés à la molécule. Cette molécule inhibe de manière dose-dépendante la production d'IL-6 dans les cellules RAW 264.7 exposées au LPS et se lie à la surface des bactéries Gram-négatives. Selon l'isotype IgG, il module également la phagocytose et l'activation du complément. Par conséquent, cette molécule pourrait agir par le biais de 2 mécanismes distincts : d'une part, la liaison au LPS et la diminution de la réponse inflammatoire, et, d'autre part, l'amélioration de la phagocytose bactérienne et de la destruction par le complément (Groß et al., 2009). Un développement plus poussé est nécessaire avant que ces molécules puissent subir une évaluation clinique.

II.7.1.2. Eritoran or E5564

E5531 est un analogue du lipide A de première génération, dérivé de la structure du lipide A de l'endotoxine de *Rhodobacter capsulatus*. Il bloque le LPS en culture cellulaire sans aucune activité de type endotoxine. E5531 protège les souris des doses mortelles de LPS et des infections viables à *E. coli* en association avec des antibiotiques (Christ et al., 1995). Il bloque également la réponse aux endotoxines chez des volontaires sains humains exposés au LPS par voie intraveineuse (Bunnell et al., 2000). Certains problèmes sur E5531, tels qu'une diminution

de l'activité dans le temps dans le sang humain en raison de l'interaction avec les lipoprotéines plasmatiques (Wasan., 1999 ; Rose et al., 2000), ont conduit à la recherche d'un antagoniste du LPS de deuxième génération (Hawkins et al., 2004). Comme E5531, E5564, ou eritoran est une molécule synthétique, dérivée du *Rhodobacter sphaeroides* non pathogène qui dans une grande poche interne hydrophobe dans MD2 (Mullarkey et al., 2003). Par conséquent, il agit comme un antagoniste du LPS, car il est incapable de déclencher la cascade de signalisation intracellulaire conduisant à la translocation de NF κ B vers le noyau. L'eritoran bloque la production *in vitro* de cytokines dans le sang total humain et induit une régulation négative de la génération intracellulaire de cytokines pro-inflammatoires (Czeslick et al., 2006).

L'Eritoran pourrait également moduler le dysfonctionnement d'organes induit par le sepsis, comme la dépression cardiaque et la vasodilatation, 2 symptômes fréquents rencontrés dans le sepsis sévère et le choc septique. En effet, alors que l'expression de TLR4 sur les myocytes cardiaques est connue depuis des années (Frantz., 1999). L'utilisation d'eritoran a récemment permis d'identifier, dans des modèles animaux, le

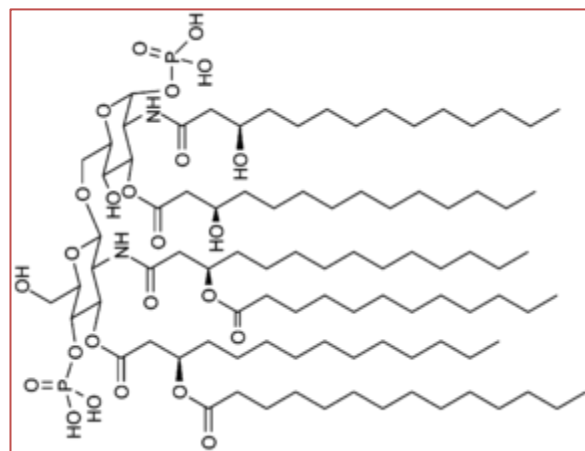


Figure 11 : structure 2D de L'Eritoran

rôle de TLR4 et de la signalisation intra-cellulaire comme l'un des mécanismes impliqués dans les troubles cardiaques liés au sepsis (Baumgarten et al., 2006) L'Eritoran pourrait également moduler d'autres processus de maladies non infectieuses, en utilisant la voie TLR4. En fait, dans un modèle de syndrome d'ischémie-reperfusion myocardique chez la souris C57BL/6, l'utilisation d'eritoran a entraîné un infarctus plus petit (Shimamoto et al., 2006). L'ensemble, ces données renforcent l'idée que cette molécule pourrait aider à traiter les patients atteints de sepsis sévère, et d'autres maladies par la prévention de la production de cytokines par les cellules immunitaires.

II.7.1.3. Resatorvid ou TAK 242

Le resatorvid (TAK-242, Takeda Pharmaceuticals), un autre antagoniste de TLR4, inhibe la signalisation du TLR4 par liaison directe à un acide aminé spécifique (Cys747) dans le domaine intracellulaire du TLR4 (Takashima et al., 2009). Elle a d'abord été démontrée pour réduire le NO et divers la production de cytokines dans le LPS stimule les macrophages de souris, ainsi que dans un modèle d'endotoxine de souris (Yamada et al., 2005). Une autre étude

a démontré sa capacité à inhiber la signalisation intracellulaire, à une diminution de la phosphorylation MAPkinases et Dégradation I k B (Li et al., 2006). Dans un modèle d'endotoxémie intraveineuse utilisant un cobaye conscient, l'utilisation de TAK 242 permet un meilleur contrôle hémodynamique, une diminution du niveau de HMGB-1 et une survie améliorée en fonction de la dose (Kuno et al., 2009).

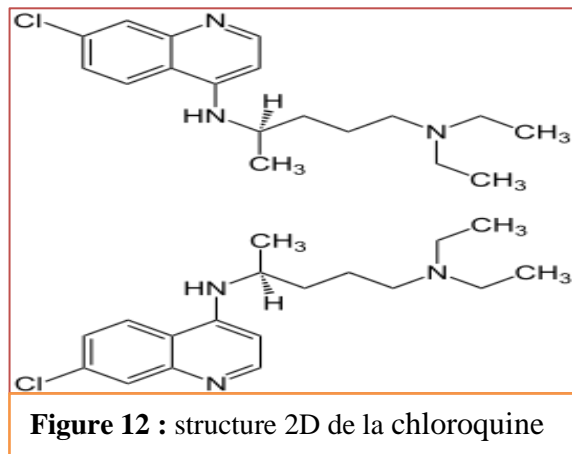
II.7.1.4. Chloroquine

La chloroquine, médicament utilisé dans les maladies infectieuses (paludisme) et inflammatoires (LED), bloque le trafic et/ou l'acidification de l'endosome. Il est connu depuis des années que la chloroquine diminue la réponse in vitro à divers stimuli pro-inflammatoires tels que le LPS (Karres et al., 1998) ou l'oligonucléotide CpG. In vivo, la chloroquine a protégé les souris des doses létales de LPS ou de CpG grâce à une diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires (Hong et al., 2004).

Le mécanisme d'action de la chloroquine se fait à 2 niveaux différents : la régulation négative de l'expression du TLR4 et l'interférence avec le trafic intracellulaire du LPS par son action sur

le TLR9. Il est à noter que la chloroquine interfère également avec d'autres TLR qui sont intériorisés et fonctionnent par voie endosomale. Que ses actions dans la septicémie polymicrobienne soient spécifiques ou non spécifiques de TLR9 reste à élucider.

En raison de sa tolérance à l'excellence, la poursuite du développement clinique dans la septicémie et les soins intensifs semble prometteuse (Wittebole et al., 2010).



II.7.1.5. Kétamine

La kétamine est à la base un agent anesthésique intraveineux largement appliqué en soins intensifs. Récemment, Les effets anti-inflammatoires de la kétamine sont largement démontrés dans divers modèles animaux et humains in vitro. Dans un modèle de stimulation intraveineuse du LPS chez le rat, l'expression de TLR4 et l'activation de NF κ B étaient diminuées dans l'intestin des animaux traités à la kétamine (Yu et al., 2006). En utilisant le même modèle, les auteurs ont démontré des résultats identiques dans les poumons (Yu et al., 2007). Les mécanismes d'action de la kétamine ont été étudiés dans la lignée cellulaire de macrophages

murins en culture Raw264.7. Non seulement la kétamine interfère avec la liaison du LPS à la LBP, mais elle diminue également la phosphorylation de diverses kinases impliquées dans la signalisation intracellulaire du TLR4 (Chen et al., 2009).

II.7.1.6. Opiïdes

Depuis des années, nous savons que les TLR sont exprimés dans le système nerveux central (SNC) : alors que la microglie exprime une large gamme de TLR, les astrocytes et les oligodendrocytes expriment principalement les TLR2 et 3 (Bsibsi et al., 2002). Fait intéressant, une

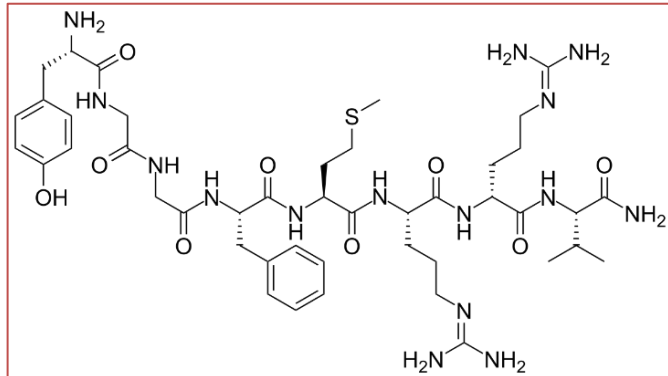


Figure 13 : structure 2D de la morphine

expression améliorée de TLR est observée dans les tissus enflammés du SNC. Nous savons également que la morphine et les dérivés opioïdes présentent, au-delà de leur rôle dans le contrôle de la douleur, des effets immunomodulateurs importants, caractérisés aussi bien chez l'animal que chez l'homme (Sacerdote, 2008). De manière très intéressante, il a été démontré que TLR4 était d'une importance particulière, car certains opioïdes peuvent influencer sa signalisation, tout en n'ayant aucun effet sur les récepteurs de la morphine classiques. En effet, la morphine-3-glucuronide, un métabolite de la morphine sans activité de récepteur opioïde, présente une activité TLR4 significative. Ceci étant confirmé, encore une fois, les conséquences cliniques de cela nécessitent une enquête plus approfondie (Hutchinson et al., 2010).

II.7.1.7. Statines

Au-delà de leurs effets hypolipémiants bien démontrés entraînant des bénéfices cliniques dans les maladies cardiovasculaires, les inhibiteurs de la 3-hydroxy3-méthylglutaryl-(HMG-) coenzyme A, ou statines, présentent des effets pléiotropes. Les statines inhibent l'activation de NF- κ B et les cytokines pro-inflammatoires subséquentes telles que la production de TNF α et d'IL-6. Bien que ces effets soient connus depuis des années, ce n'est que récemment que l'effet des statines sur l'expression de TLR4 a été confirmé (Methe et al., 2005). Ils ont démontré une diminution dose-dépendante de l'ARNm du TLR4 et de l'expression des protéines dans les monocytes

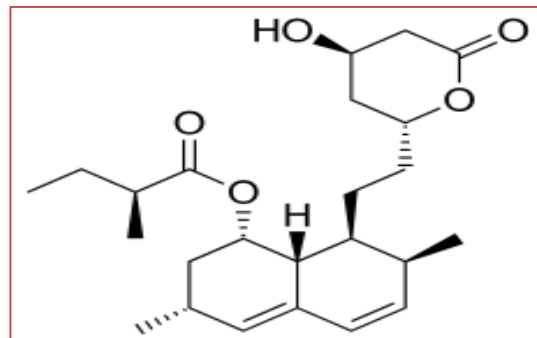


Figure 14 : structure 2D de simvastatine un dérivé des statines

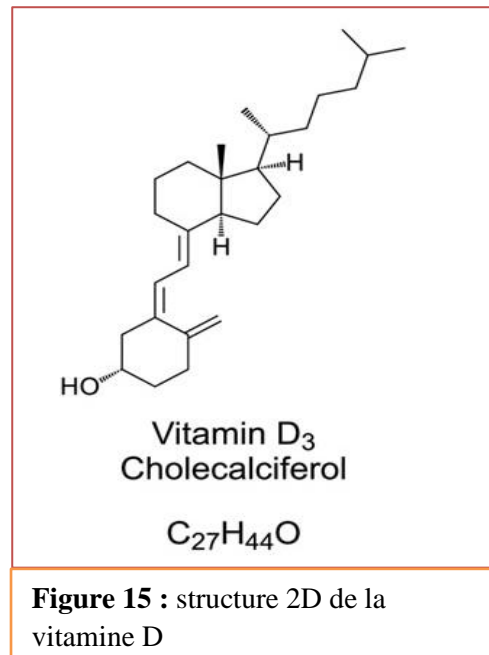
humains CD14+ incubés in vitro avec de la simvastatine ou de l'atorvastatine. Son action intracellulaire serait liée à l'inhibition des protéines de la famille Ras et la phosphoinositide 3-kinase / Akt kinase qui sont d'une importance dans la médiation de l'expression de TLR4. Le potentiel des statines en tant que traitement d'appoint du sepsis sévère est actuellement évalué dans divers essais cliniques. En fait, une méta-analyse récente suggère que le traitement par statines pourrait être associé à un effet bénéfique dans le traitement et la prévention de diverses infections (Methe et al., 2005).

II.7.1.8. Vitamine D3 et analogues

En plus de son rôle important de régulateur de l'homéostasie calcium-phosphate, la forme hormonale active de la vitamine D présente de nombreux effets sur le système immunitaire (Brown et al., 2012) La vitamine D3 et ses analogues se sont avérés protecteurs dans un modèle murin de choc endotoxinique intrapéritonéal (Horiuchi., 1991). En effet, la vitamine D exerce son action antiinflammatoire en conduisant à la hausse à une expression accrue de l'ARNm de la cathélicidine. Ce peptide antimicrobien cationique, après la sécrétion en sa forme mature, affiche plusieurs fonctions, y compris la destruction des pathogènes, la neutralisation du LPS (Zanetti, 2004). D'une part, il a été démontré que la vitamine D3 réduisait l'expression de l'ARNm et des protéines de TLR2 et 4 de manière dépendante du temps et de la dose dans les monocytes humains. Cela a conduit à une diminution de la production de cytokines et de la production de facteurs tissulaires ainsi qu'à une diminution de la translocation de NF κ B vers le noyau après stimulation par LPS ou LTA (Sadeghi et al., 2006). Prises ensemble, toutes ces données suggèrent une relation claire entre la vitamine D et la voie TLR et ses résultats biologiques.

II.7.2. Antagonistes TLR4 des plantes

Le métabolisme secondaire des plantes fournit une vaste source de composés bioactifs et pharmacologiquement actifs chimiquement divers. La médecine traditionnelle chinoise et indienne utilise une variété d'herbes riches en molécules qui agissent très probablement comme des modulateurs TLR4. L'activation ou l'inhibition de TLR4 médiée par des extraits de plantes



a favorisé un vaste domaine de recherche qui se concentre sur le mécanisme d'action moléculaire de ces modulateurs de TLR4 (Kuzmich et al., 2017).

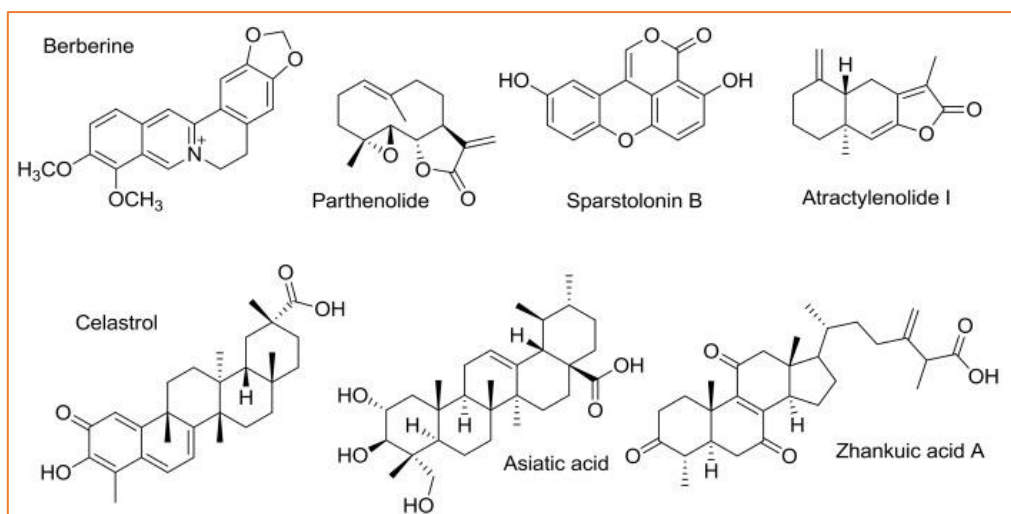


Figure 16 : Composés naturels aux propriétés antagonistes du TLR4, testés in vivo sur des modèles animaux de sepsis (Kuzmich et al., 2017).

II.7.2.1. Berbérine

Berberine (Figure 11), un alcaloïde isoquinoléique principalement extrait de *Rhizoma Coptidis*, a significativement retardé la mort après injection intrapéritonéale de LPS (de *Salmonella typhimurium* LT2) chez la souris, a diminué la température corporelle sur la fièvre générée par le LPS chez le lapin et a inhibé l'augmentation du facteur nucléaire (NF- κ B) de l'interleukine-6 (IL-6), du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de l'interféron-bêta (IFN- β). L'analyse de docking moléculaire a suggéré que la berbérine peut se lier à MD-2 et que la poche de liaison hydrophobe de MD-2 est capable d'accueillir jusqu'à trois molécules de berbérine (Chu et al., 2014). En plus de se lier à MD-2, la berbérine bloque également la transduction de TLR4/NF- κ B à un stade ultérieur en liant directement le résidu cystéine 179 de la kinase I κ B (IKK), et en supprimant ainsi l'activation de NF- κ B par l'inhibition de la phosphorylation et la dégradation de I κ B α (Pandey et al., 2008). En raison de son double ciblage (MD-2, extracellulaire et IKK, intracellulaire), la berbérine peut être considérée comme un succès prometteur pour développer des médicaments qui bloquent efficacement la signalisation LPS/TLR4 à différents points (Kuzmich et al., 2017).

II.7.2.2. Parthénolide

Parthénolide (Figure 15) est un inhibiteur connu de la voie TLR4/NF- κ B (Li et al., 2015). Il a été observé dans les cellules monocytaires THP-1 de la leucémie humaine que la production de TNF- α stimulée par le LPS, ainsi que la production de diverses interleukines (IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12p40, IL-18), ont été réduits de plus de 50 % par l'administration de parthénolide (Nam et al., 2015). De plus, le parthénolide était actif dans la réduction des niveaux d'expression de TLR4 après l'activation du LPS. Des études biochimiques suggèrent que cette lactone sesquiterpène bloque à la fois les branches MyD88 et TRIF de la voie du signal TLR4 (Saadane et al., 2007 ; Park et al., 2011). Cependant, les études in vivo réalisées sur différentes souches murines ont conduit à des résultats ambigus. Le mécanisme d'action du parthénolide a été étudié au moyen d'études computationnelles (AutoDock4) et il a été proposé que l'antagonisme du TLR4 soit dû à la liaison du parthénolide au facteur 6 associé au récepteur du TNF (TRAF6) (Kong et al., 2015).

II.7.2.3. La sparstolonine B

La sparstolonine B (SsnB) isolée d'une plante chinoise (*Sparganium stoloniferum*) (Figure 11), s'est avéré inhiber de manière significative l'expression des cytokines TNF- α , IL-6 et IL-1 β induites par le LPS (les concentrations d'ARNm de cytokines ont été mesurées par PCR quantitative en temps réel). Le traitement des macrophages avec SsnB et LPS a également entraîné une diminution de plusieurs fois des taux de TNF α et d'IL-6, par rapport au groupe traité par LPS uniquement (Liang et al., 2011).

II.7.2.4. Atractylénolide I

Atractylénolide I (Figure 15), un composant bioactif de *Rhizoma Atractylodis macrocephalae*, a significativement diminué le TNF- α induit par le LPS, l'IL-6, le facteur nucléaire NF- κ B p65, les kinases régulées par le signal extracellulaire (ERK) 1 et 2 et la production de p38 par les macrophages murins Cellules RAW264.7 (Ji et al., 2014). Les niveaux d'expression de MD-2, CD14, récepteur du complément 3 (CR3), SR-A, TLR4 et MyD88 ont également été significativement atténués. Selon les études d'amarrage, le mécanisme d'action possible de l'artactylénolide I implique la liaison à la protéine MD2 et la prévention de son interaction avec le LPS ou les DAMP (Li et al., 2007).

II.7.2.5. Acide zhankuique A

Acide zhankuique A (ZAA, Figure 15), isolé du champignon *Taiwanofungus camphoratus*, très apprécié en médecine traditionnelle chinoise, est un triterpénoïde à structure stéroïde. ZAA

bloque de manière significative la phosphorylation induite par le LPS de ERK, la kinase N-terminale c-Jun (JNK), p38, AKT, ainsi que la phosphorylation de NF- κ Bp65, bloquant ainsi NF- κ B, la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) et AKT (Chen et al., 2014).

II.7.2.6. Célastrol et acide asiatique

Les triterpénoïdes célastrol et acide asiatique (Figure 11) sont également actifs dans la perturbation de la signalisation TLR4. Des études expérimentales de liaison ont montré que le célastrol se lie de manière non covalente à MD-2, puis l'interaction évolue en une liaison covalente par l'ajout de Michael de célastrol à un groupe thiol d'une cystéine de MD-2 (Lee, et al., 2015). Des études *in vitro* et *in silico* ont montré que le célastrol était en compétition avec le LPS pour la liaison au MD-2 (Veerappan et al., 2017). L'acide asiatique a significativement diminué les lésions pulmonaires induites par le LPS chez les souris mâles BALB/c de manière dose-dépendante (Li et al., 2016). Plusieurs autres triterpénoïdes présentaient également une activation médiée par IKK β (Patil et al., 2015).

II.7.2.7. Thymoquinone

Thymoquinone (Figure 11) s'est avéré initialement capable d'inhiber une kinase associée au récepteur de l'interleukine-1, à savoir IRAK1 (Hossen et al., 2017). L'administration préventive de thymoquinone a significativement amélioré la survie des souris albinos après une exposition au LPS dérivé d'*E.coli* (Alkharfy et al., 2011). Plus tard, ce groupe a montré que la dysfonction organique accompagnant le sepsis était diminuée après traitement par cette quinone (Alkharfy et al., 2015). Le potentiel thérapeutique par le blocage d'IRAK4 a été souligné par Li (Li, 2008). Plusieurs revues axées sur les inhibiteurs d'IRAK4 et leurs applications possibles dans les troubles inflammatoires et oncologiques ont été publiées récemment (Seganish., 2016 ; Tumey et al., 2014 ; Patra et Choi, 2016).

II.7.2.8. Curcumine de *Curcuma longa*

Le curcuma est consommé par l'homme comme épice de curry depuis des siècles et est un phytochimique bien connu utilisé dans la médecine traditionnelle indienne et chinoise pour son action anti-inflammatoire (Jayaprakasha et al., 2005) Le curcuma contient, comme composé majoritaire, la curcumine[(1E,6E)-1,7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione], molécule polyphénolique. Il a été démontré que la curcumine se lie de manière non covalente à MD-2, rivalisant ainsi avec le LPS pour le complexe TLR4/MD-2 (Gradišar et al., 2007). La compétition de la curcumine avec le LPS était responsable de l'inhibition des voies dépendantes de MyD88 et dépendantes de TRIF (Youn et al., 2006). Il a été récemment

démonstré que la curcumine peut moduler la polarisation des macrophages via l'inhibition de la signalisation médiée par TLR4 (Zhou et al., 2015).

II.7.2.9. Nicotine

Depuis la description de la voie anti-inflammatoire dite cholinergique (Borovikova et al., 2000), la nicotine et ses analogues ont été étudiés dans diverses cellules en culture et modèles animaux de septicémie. Chez l'homme, l'exposition transcutanée à la nicotine altère la réponse inflammatoire induite par le LPS chez des volontaires sains (Wittebole et al., 2007). Le mécanisme d'action intracellulaire précis n'est pas entièrement élucidé. L'activation de la voie JAK2-STAT3 et la suppression de l'activité NF κ B au niveau transcriptionnel sont impliquées (de Jonge et al., 2005 ; Yoshikawa et al., 2006). Récemment, Kox et al. ont confirmé la production réduite de cytokines dans les PBMC humaines traitées avec des analogues nicotiques, quel que soit le TLR stimulé. Cet effet est probablement médié par la signalisation JAK2/STAT3 (Kox et al., 2007). Fait intéressant, ils ont également démontré avec un autre dérivé de nicotine, le GTS-21, la modulation de l'expression du TLR après stimulation du LPS ; La régulation à la hausse de TLR2 a été diminuée tandis que la régulation à la hausse de TLR4 a été complètement abolie. Cela confirme en outre une expérience antérieure où la nicotine induisait une régulation négative de l'expression de TLR4 sur les monocytes humains, avec ou sans stimulation concomitante du LPS (Hamano et al., 2006). Toutes ces données soutiennent fortement le rôle potentiel des agonistes nicotiques dans la modulation de la production de cytokines ainsi que l'expression des récepteurs de type péage dans les cas de sepsis sévère et de choc septique. Des investigations complémentaires sont nécessaires (Wittebole et al., 2010).

II.7.2.10. Sulforaphane (SFN)

Le sulforaphane (SFN) [1-isothiocyanato-4-(méthylsulfinyl)butane] est un composé naturel présent dans les légumes crucifères. Il a été démontré que le SFN exerce des effets anti-inflammatoires en réduisant la production de médiateurs pro-inflammatoires, tels que le TNF- α , la NO synthase inductible, la cyclooxygénase-2 et la sécrétion de HMGB1 induite par le LPS dans les macrophages (Heiss et al., 2001 ; Killeen et al., 2006). Des expériences visant à élucider le mécanisme d'action ont mis en évidence que le SFN agit comme une molécule anti-inflammatoire au moins en partie en supprimant l'oligomérisation du TLR4 (Heiss et al., 2001 ; Youn et al., 2010). Un article récent de Koo et ses collègues (Koo et al., 2013) ont montré que SFN bloque l'interaction du LPS avec le complexe TLR4/MD-2 en se liant préférentiellement avec MD-2. En effet, à l'instar de la curcumine, tous les effets biologiques attribués au SFN ne dépendaient qu'en partie de l'antagonisme au niveau du complexe

TLR4/MD-2, montrant ainsi une faible sélectivité de la cible (Heiss et al., 2001 ; Youn et al., 2010).

II.7.2.11. Xanthohumol de houblon et de bière

Le xanthohumol (XN) est un flavonoïde de type chalcone d' *Humulus lupulus* présentant des effets anti-inflammatoires. L'action anti-inflammatoire a été observée sur différentes voies de stimulation, telles que celles médiées par le LPS et , dans les macrophages murins et humains (Cho et al., 2008 ; Peluso et al., 2010). Parmi les différents mécanismes d'action attribués à XN, il a été émis l'hypothèse que XN peut également antagoniser l'activation de TLR4 en se liant directement à MD-2 (Peluso et al., 2010). Récemment, Fu et ses collègues (Fu et al., 2016) ont confirmé cette hypothèse par des méthodes expérimentales et les résultats indiquent que les effets anti-inflammatoires de XN sont médiés, au moins en partie par une activité antagoniste sur le complexe TLR4/MD-2.

Conclusion et perspectives

La découverte du rôle des récepteurs de type Toll 4 a constitué une avancée majeure dans le domaine de l'immunité innée. Leur action très précoce dans la reconnaissance du pathogène et dans le déclenchement de la réponse inflammatoire suggère un rôle possible dans la physiopathologie des maladies infectieuses qui est caractérisée par le développement d'un syndrome inflammatoire systémique intense et incontrôlé responsable d'une souffrance cellulaire diffuse et un rôle dans d'autres maladies non-infectieuses responsable de plusieurs mécanismes physiopathologiques de la réponse inflammatoire.

Le développement d'antagonistes des protéines intervenant dans la voie de signalisation des récepteurs de type Toll 4 pourrait jouer un rôle important pour éviter l'apparition d'une réponse inflammatoire exagérée compliquant parfois les infections bactériennes. Trois stratégies peuvent être mises en jeu pour réduire la voie de signalisation des TLR afin de limiter les conséquences de leur activation.

La première serait le développement d'analogues solubles des TLR4 qui se complexeraient sur leurs PAMPs respectifs empêchant ainsi leur fixation sur les TLR4 cellulaires.

La deuxième stratégie consisterait à développer des anticorps spécifiques qui se fixeraient sur la partie extracellulaire des TLR évitant ainsi l'action directe des PAMPs. Un exemple de cette stratégie serait la mise au point d'un analogue du LPS qui se fixerait sur TLR4 mais qui ne l'activerait pas.

La dernière de ces stratégies serait la mise au point de molécules intervenant au niveau de la partie intracellulaire des TLRs empêchant ainsi le déclenchement de la voie de signalisation intracellulaire

Références Bibliographiques

- 1-** Ortonne, N. (2011). Que veut dire Toll-like receptors et immunité innée ? Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. P : 37.
- 2-** Thieblemont, N. (2009). Etude des voies de signalisation TLR/MyD88 en situation normale et immunopathologique. Sciences du Vivant. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, p : 2.
- 3-** Gay, N. J., Symmons, M. F., Gangloff, M., & Bryant, C. E. (2014). Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. *Nature Reviews Immunology*, 14(8), 546-558.
- 4-** Chang, Z. L. (2010). Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways. *Inflammation Research*, 59(10), 791-808.
- 5-** Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature reviews immunology*, 4(7), 499-511.
- 6-** Qureshi, S. T., Larivière, L., Leveque, G., Clermont, S., Moore, K. J., Gros, P., & Malo, D. (1999). Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4). *The Journal of experimental medicine*, 189(4), 615-625.
- 7-** Yang, R. B., Mark, M. R., Gray, A., Huang, A., Xie, M. H., Zhang, M., ... & Godowski, P. J. (1998). Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature*, 395(6699), 284-288.
- 8-** Rock, F. L., Hardiman, G., Timans, J. C., Kastelein, R. A., & Bazan, J. F. (1998). A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(2), 588-593.
- 9-** Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway, C. A. (1997). A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 388(6640), 394-397.
- 10-** Ip, Y. T., Reach, M., Engstrom, Y., Kadalayil, L., Cai, H., González-Crespo, S., ... & Levine, M. (1993). Dif, a dorsal-related gene that mediates an immune response in *Drosophila*. *Cell*, 75(4), 753-763.
- 11-** Gay, N. J., & Keith, F. J. (1991). *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature*, 351(6325), 355-356.
- 12-** Sims, J. E., March, C. J., Cosman, D., Widmer, M. B., MacDonald, H. R., McMahan, C. J., ... & Call, S. M. (1988). cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*, 241(4865), 585-589.
- 13-** O'neill, L. A., Golenbock, D., & Bowie, A. G. (2013). The history of Toll-like receptors—redefining innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(6), 453-460.

- 14-** Jin, H. S., Suh, H. W., Kim, S. J., & Jo, E. K. (2017). Mitochondrial control of innate immunity and inflammation. *Immune Network*, 17(2), 77-88.
- 15-** Saxena, M., & Yeretssian, G. (2014). NOD-like receptors: master regulators of inflammation and cancer. *Frontiers in immunology*, 5, 327.
- 16-** Janeway Jr, C. A., & Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annual review of immunology*, 20(1), 197-216.
- 17-** Chen, S., Cheng, A., & Wang, M. (2013). Innate sensing of viruses by pattern recognition receptors in birds. *Veterinary research*, 44(1), 1-12.
- 18-** Brubaker, S. W., Bonham, K. S., Zanoni, I., & Kagan, J. C. (2015). Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annual review of immunology*, 33, 257-290.
- 19-** Conrath, U. (2011). Molecular aspects of defence priming. *Trends in plant science*, 16(10), 524-531.
- 20-** Corda, S., Laplace, C., Vicaut, E., & Duranteau, J. (2001). Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor- α is mediated by ceramide. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 24(6), 762-768.
- 21-** Mukhopadhyay, S., Hoidal, J. R., & Mukherjee, T. K. (2006). Role of TNF α in pulmonary pathophysiology. *Respiratory research*, 7(1), 1-9.
- 22-** Takai, Y., Wong, G. G., Clark, S. C., Burakoff, S. J., & Herrmann, S. H. (1988). B cell stimulatory factor-2 is involved in the differentiation of cytotoxic T lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 140(2), 508-512.
- 23-** Grossman, R. M., Krueger, J., Yourish, D., Granelli-Piperno, A., Murphy, D. P., May, L. T., ... & Gottlieb, A. B. (1989). Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(16), 6367-6371.
- 24-** Castell, J. V., Geiger, T., Gross, V., Andus, T., Walter, E., Hirano, T., ... & Heinrich, P. C. (1988). Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat. *European Journal of Biochemistry*, 177(2), 357-361.
- 25-** Naka, T., Nishimoto, N., & Kishimoto, T. (2002). The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Research & Therapy*, 4(3), 1-10.
- 26-** Dinarello, C. A. (1997). Interleukin-1. *Cytokine & growth factor reviews*, 8(4), 253-265.
- Gruys, E., Toussaint, M. J. M., Niewold, T. A., & Koopmans, S. J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 6(11), 1045.

- 27-** Ponvert, C. (1999). Rôle des cytokines dans la réaction allergique inflammatoire. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 39(1), 45-61.
- 28-** Vadas, P., Gold, M., Perelman, B., Liss, G. M., Lack, G., Blyth, T., ... & Yeung, J. (2008). Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 28-35.
- 29-** Crooks, S. W., & Stockley, R. A. (1998). Leukotriene B4. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 30(2), 173-178.
- 30-** Busse, W. W. (1998). Leukotrienes and inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(6), S210-S213.
- 31-** Yu, Y., Ricciotti, E., Scalia, R., Tang, S. Y., Grant, G., Yu, Z., ... & FitzGerald, G. A. (2012). Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Science translational medicine*, 4(132), 132ra54-132ra54.
- 32-** Chiolero, A., Würzner, G., & Burnier, M. (2000). Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques?. *Néphrologie*, 21(8), 425-430.
- 33-** Narumiya, S., & FitzGerald, G. A. (2001). Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *The Journal of clinical investigation*, 108(1), 25-30.
- 34-** Markiewski, M. M., & Lambris, J. D. (2007). The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *The American journal of pathology*, 171(3), 715-727.
- 35-** Sarma, J. V., & Ward, P. A. (2011). The complement system. *Cell and tissue research*, 343(1), 227-235.
- 36-** Filippatos, G. S., Gangopadhyay, N., Lalude, O., Parameswaran, N., Said, S. I., Spielman, W., & Uhal, B. D. (2001). Regulation of apoptosis by vasoactive peptides. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 281(4), L749-L761.
- 37-** Fujiwara, N., & Kobayashi, K. (2005). Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 4(3), 281-286.
- 38-** Russo-Marie, F. (1998). *L'inflammation*. John Libbey Eurotext. P :44-48.
- 39-** Palecanda, A., & Kobzik, L. (2001). Receptors for unopsonized particles: the role of alveolar macrophage scavenger receptors. *Current molecular medicine*, 1(5), 589-595.
- 40-** Peiser, L., Mukhopadhyay, S., & Gordon, S. (2002). Scavenger receptors in innate immunity. *Current opinion in immunology*, 14(1), 123-128.

- 41-** Gordon, S. (2002). Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell*, 111(7), 927-930.
- 42-** Xia, Z., & Triffitt, J. T. (2006). A review on macrophage responses to biomaterials. *Biomedical materials*, 1(1), R1.
- 43-** Kopp, E. B., & Medzhitov, R. (1999). The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Current opinion in immunology*, 11(1), 13-18.
- 44-** Benoit, M., Desnues, B., & Mege, J. L. (2008). Macrophage polarization in bacterial infections. *The Journal of Immunology*, 181(6), 3733-3739.
- 45-** Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., & Locati, M. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in immunology*, 25(12), 677-686.
- 46-** Schröder, N. W., Heine, H., Alexander, C., Manukyan, M., Eckert, J., Hamann, L., ... & Schumann, R. R. (2004). Lipopolysaccharide binding protein binds to triacylated and diacylated lipopeptides and mediates innate immune responses. *The Journal of Immunology*, 173(4), 2683-2691.
- 47-** Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews immunology*, 8(12), 958-969.
- 48-** Martinez, F. O., Sica, A., Mantovani, A., & Locati, M. (2008). Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*, 13(1), 453-461.
- 49-** Lavin, Y., & Merad, M. (2013). Macrophages: gatekeepers of tissue integrity. *Cancer immunology research*, 1(4), 201-209.
- 50-** Liaskou, E., Wilson, D. V., & Oo, Y. H. (2012). Innate immune cells in liver inflammation. *Mediators of inflammation*, 2012.
- 51-** Rankin, S. M. (2010). The bone marrow: a site of neutrophil clearance. *Journal of leukocyte biology*, 88(2), 241-251.
- 52-** Abraham, S. N., & John, A. L. S. (2010). Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 10(6), 440-452.
- 53-** Yunna, C., Mengru, H., Lei, W., & Weidong, C. (2020). Macrophage M1/M2 polarization. *European journal of pharmacology*, 877, 173090.
- 54-** Thomas, M. R., & Storey, R. F. (2015). The role of platelets in inflammation. *Thrombosis and haemostasis*, 114(09), 449-458.

- 55-** Ortega-Gómez, A., Perretti, M., & Soehnlein, O. (2013). Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO molecular medicine*, 5(5), 661-674.
- 56-** Espinosa, E., & Chillet, P. (2010). *Immunologie parcours LMD*. Paris. Ellipses édition.
- 57-** Huether, S. E., & McCance, K. L. (2015). *Understanding Pathophysiology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.P:16-17.
- 58-** Weill, B., & Batteux, F. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. De Boeck Supérieur.
- 59-** Yamada, M., Ichikawa, T., Ii, M., Sunamoto, M., Itoh, K., Tamura, N., & Kitazaki, T. (2005). Discovery of novel and potent small-molecule inhibitors of NO and cytokine production as antisepsis agents: synthesis and biological activity of alkyl 6-(N-substituted sulfamoyl) cyclohex-1-ene-1-carboxylate. *Journal of medicinal chemistry*, 48(23), 7457-7467.
- 60-** Ii, M., Matsunaga, N., Hazeki, K., Nakamura, K., Takashima, K., Seya, T., ... & Iizawa, Y. (2006). A novel cyclohexene derivative, ethyl (6R)-6-[N-(2-Chloro-4-fluorophenyl) sulfamoyl] cyclohex-1-ene-1-carboxylate (TAK-242), selectively inhibits toll-like receptor 4-mediated cytokine production through suppression of intracellular signaling. *Molecular pharmacology*, 69(4), 1288-1295.
- 61-** Kuno, M., Nemoto, K., Ninomiya, N., Inagaki, E., Kubota, M., Matsumoto, T., & Yokota, H. (2009). The novel selective toll-like receptor 4 signal transduction inhibitor tak-242 prevents endotoxaemia in conscious Guinea-pigs. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36(5-6), 589-593.
- 62-** Stojanovska, V., Miller, S. L., Hooper, S. B., & Polglase, G. R. (2018). The Consequences of preterm birth and chorioamnionitis on brainstem respiratory centers: implications for neurochemical development and altered functions by inflammation and prostaglandins. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 26.
- 63-** Devitt, A., Moffatt, O. D., Raykundalia, C., Capra, J. D., Simmons, D. L., & Gregory, C. D. (1998). Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells. *Nature*, 392(6675), 505-509.
- 64-** Ohnishi, H., Tochio, H., Kato, Z., Orii, K. E., Li, A., Kimura, T., ... & Shirakawa, M. (2009). Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(25), 10260-10265.

- 65-** Shen, H., Tesar, B. M., Walker, W. E., & Goldstein, D. R. (2008). Dual signaling of MyD88 and TRIF is critical for maximal TLR4-induced dendritic cell maturation. *The Journal of Immunology*, 181(3), 1849-1858.
- 66-** Lee, K. M., & Seong, S. Y. (2009). Partial role of TLR4 as a receptor responding to damage-associated molecular pattern. *Immunology letters*, 125(1), 31-39.
- 67-** Park, B. S., Song, D. H., Kim, H. M., Choi, B. S., Lee, H., & Lee, J. O. (2009). The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4–MD-2 complex. *Nature*, 458(7242), 1191-1195.
- 68-** Benomar, Y., & Taouis, M. (2019). Molecular mechanisms underlying obesity-induced hypothalamic inflammation and insulin resistance: pivotal role of resistin/TLR4 pathways. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 140.
- 69-** Jia, L., Vianna, C. R., Fukuda, M., Berglund, E. D., Liu, C., Tao, C., ... & Elmquist, J. K. (2014). Hepatocyte Toll-like receptor 4 regulates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature communications*, 5(1), 1-11.
- 70-** Creely, S. J., McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Fisher, F. M., Da Silva, N. F., Khanolkar, M., ... & Kumar, S. (2007). Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(3), E740-E747.
- 71-** Brun, P., Castagliuolo, I., Leo, V. D., Buda, A., Pinzani, M., Palù, G., & Martines, D. (2007). Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292(2), G518-G525.
- 72-** Mothe-Satney, I., Filloux, C., Amghar, H., Pons, C., Bourlier, V., Galitzky, J., ... & Neels, J. G. (2012). Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice. *Diabetes*, 61(9), 2311-2319.
- 73-** Olson, J. K., & Miller, S. D. (2004). Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *The Journal of Immunology*, 173(6), 3916-3924.
- 74-** Casula, M., Iyer, A. M., Spliet, W. G. M., Anink, J. J., Steentjes, K., Sta, M., ... & Aronica, E. (2011). Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue. *Neuroscience*, 179, 233-243.

- 75-** Tang, S. C., Lathia, J. D., Selvaraj, P. K., Jo, D. G., Mughal, M. R., Cheng, A., ... & Mattson, M. P. (2008). Toll-like receptor-4 mediates neuronal apoptosis induced by amyloid β -peptide and the membrane lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *Experimental neurology*, 213(1), 114-121.
- 76-** Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., ... & Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405.
- 77-** Panaro, M. A., Lofrumento, D. D., Saponaro, C., De Nuccio, F., Cianciulli, A., Mitolo, V., & Nicolardi, G. (2008). Expression of TLR4 and CD14 in the central nervous system (CNS) in a MPTP mouse model of Parkinson's-like disease. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 30(4), 729-740.
- 78-** De Paola, M., Mariani, A., Bigini, P., Peviani, M., Ferrara, G., Molteni, M., ... & Fanelli, R. (2012). Neuroprotective effects of toll-like receptor 4 antagonism in spinal cord cultures and in a mouse model of motor neuron degeneration. *Molecular Medicine*, 18(6), 971-981.
- 79-** Chong, A. J., Shimamoto, A., Hampton, C. R., Takayama, H., Spring, D. J., Rothnie, C. L., ... & Verrier, E. D. (2004). Toll-like receptor 4 mediates ischemia/reperfusion injury of the heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 128(2), 170-179.
- 80-** Andrassy, M., Volz, H. C., Igwe, J. C., Funke, B., Eichberger, S. N., Kaya, Z., ... & Bierhaus, A. (2008). High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart. *Circulation*, 117(25), 3216-3226.
- 81-** Tesniere, A., Pène, F., & Mira, J. P. (2008). Endogenous danger signal participate in immune system activation in sepsis. *Reanimation*, 17, 379-86.
- 82-** Rajaei, A., Barnett, R., & Cheadle, W. G. (2018). Pathogen-and danger-associated molecular patterns and the cytokine response in sepsis. *Surgical infections*, 19(2), 107-116.
- 83-** Zhou, M., Aziz, M., & Wang, P. (2021). Damage-Associated Molecular Patterns as Double-Edged Swords in Sepsis. *Antioxidants & Redox Signaling*.
- 84-** Wang, H., Wei, Y., Zeng, Y., Qin, Y., Xiong, B., Qin, G., ... & Pinhu, L. (2014). The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC medical genetics*, 15(1), 1-9.
- 85-** Mansur, A., von Gruben, L., Popov, A. F., Steinau, M., Bergmann, I., Ross, D., ... & Hinz, J. (2014). The regulatory toll-like receptor 4 genetic polymorphism rs11536889 is associated

with renal, coagulation and hepatic organ failure in sepsis patients. *Journal of translational medicine*, 12(1), 1-9.

86- Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., ... & Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458-462.

87- Wittebole, X., Hahm, S., Coyle, S. M., Kumar, A., Calvano, S. E., & Lowry, S. F. (2007). Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clinical & Experimental Immunology*, 147(1), 28-34.

88- de Jonge, W. J., van der Zanden, E. P., The, F. O., Bijlsma, M. F., van Westerloo, D. J., Bennink, R. J., ... & Boeckxstaens, G. E. (2005). Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nature immunology*, 6(8), 844-851.

89- Yoshikawa, H., Kurokawa, M., Ozaki, N., Nara, K., Atou, K., Takada, E., ... & Suzuki, N. (2006). Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I- κ B phosphorylation and nuclear factor- κ B transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$. *Clinical & Experimental Immunology*, 146(1), 116-123.

90- Kox, M., van Velzen, J. F., Pompe, J. C., Hoedemaekers, C. W., van der Hoeven, J. G., & Pickkers, P. (2009). GTS-21 inhibits pro-inflammatory cytokine release independent of the Toll-like receptor

91- Hamano, R., Takahashi, H. K., Iwagaki, H., Yoshino, T., Nishibori, M., & Tanaka, N. (2006). Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor inhibits CD14 and the toll-like receptor 4 expression in human monocytes. *Shock*, 26(4), 358-364.

92- Peluso, M. R., Miranda, C. L., Hobbs, D. J., Proteau, R. R., & Stevens, J. F. (2010). Xanthohumol and related prenylated flavonoids inhibit inflammatory cytokine production in LPS-activated THP-1 monocytes: structure-activity relationships and in silico binding to myeloid differentiation protein-2 (MD-2). *Planta medica*, 76(14), 1536-1543.

93- Cho, Y. C., Kim, H. J., Kim, Y. J., Lee, K. Y., Choi, H. J., Lee, I. S., & Kang, B. Y. (2008). Differential anti-inflammatory pathway by xanthohumol in IFN- γ and LPS-activated macrophages. *International immunopharmacology*, 8(4), 567-573.

94- Fu, W., Chen, L., Wang, Z., Zhao, C., Chen, G., Liu, X., ... & Liang, G. (2016). Determination of the binding mode for anti-inflammatory natural product xanthohumol with myeloid differentiation protein 2. *Drug design, development and therapy*, 10, 455.

- 95-** Heiss, E., Herhaus, C., Klimo, K., Bartsch, H., & Gerhäuser, C. (2001). Nuclear factor κ B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 276(34), 32008-32015.
- 96-** Killeen, M. E., Englert, J. A., Stolz, D. B., Song, M., Han, Y., Delude, R. L., ... & Fink, M. P. (2006). The phase 2 enzyme inducers ethacrynic acid, DL-sulforaphane, and oltipraz inhibit lipopolysaccharide-induced high-mobility group box 1 secretion by RAW 264.7 cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(3), 1070-1079.
- 97-** Youn, H. S., Kim, Y. S., Park, Z. Y., Kim, S. Y., Choi, N. Y., Joung, S. M., ... & Lee, J. Y. (2010). Sulforaphane suppresses oligomerization of TLR4 in a thiol-dependent manner. *The journal of immunology*, 184(1), 411-419.
- 98-** Koo, J. E., Park, Z. Y., Kim, N. D., & Lee, J. Y. (2013). Sulforaphane inhibits the engagement of LPS with TLR4/MD2 complex by preferential binding to Cys133 in MD2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 434(3), 600-605.
- 99-** Zhou, Y., Zhang, T., Wang, X., Wei, X., Chen, Y., Guo, L., ... & Wang, C. (2015). Curcumin modulates macrophage polarization through the inhibition of the toll-like receptor 4 expression and its signaling pathways. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 36(2), 631-641.
- 100-** Youn, H. S., Saitoh, S. I., Miyake, K., & Hwang, D. H. (2006). Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by curcumin. *Biochemical pharmacology*, 72(1), 62-69.
- 101-** Jayaprakasha, G. K., Rao, L. J. M., & Sakariah, K. K. (2005). Chemistry and biological activities of *C. longa*. *Trends in Food Science & Technology*, 16(12), 533-548.
- 102-** Gradišar, H., Keber, M. M., Pristovšek, P., & Jerala, R. (2007). MD-2 as the target of curcumin in the inhibition of response to LPS. *Journal of Leukocyte Biology*, 82(4), 968-974.
- 103-** Patra, M. C., & Choi, S. (2016). Recent progress in the molecular recognition and therapeutic importance of interleukin-1 receptor-associated kinase 4. *Molecules*, 21(11), 1529.
- Tumey, L. N., Boschelli, D. H., Bhagirath, N., Shim, J., Murphy, E. A., Goodwin, D., ... & Rao, V. R. (2014). Identification and optimization of indolo [2, 3-c] quinoline inhibitors of IRAK4. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(9), 2066-2072.
- 104-** Seganish, W. M. (2016). Inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4): a patent review (2012-2015). *Expert opinion on therapeutic patents*, 26(8), 917-932.
- 105-** Li, X. (2008). IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: possible clinical applications. *European journal of immunology*, 38(3), 614-618.

- 106-** Alkharfy, K. M., Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., & Alokail, M. S. (2011). The protective effect of thymoquinone against sepsis syndrome morbidity and mortality in mice. *International immunopharmacology*, 11(2), 250-254.
- 107-** Alkharfy, K. M., Ahmad, A., Raish, M., & Vanhoutte, P. M. (2015). Thymoquinone modulates nitric oxide production and improves organ dysfunction of sepsis. *Life sciences*, 143, 131-138.
- 108-** Hossen, M. J., Yang, W. S., Kim, D., Aravinthan, A., Kim, J. H., & Cho, J. Y. (2017). Thymoquinone: An IRAK1 inhibitor with in vivo and in vitro anti-inflammatory activities. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
- 109-** Patil, K. R., Mohapatra, P., Patel, H. M., Goyal, S. N., Ojha, S., Kundu, C. N., & Patil, C. R. (2015). Pentacyclic triterpenoids inhibit IKK β mediated activation of NF- κ B pathway: in silico and in vitro evidences. *PloS one*, 10(5), e0125709.
- 110-** Li, Z., Xiao, X., & Yang, M. (2016). Asiatic acid inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Inflammation*, 39(5), 1642-1648.
- 111-** Veerappan, K., Natarajan, S., Ethiraj, P., Vetrivel, U., & Samuel, S. (2017). Inhibition of IKK β by celastrol and its analogues—an in silico and in vitro approach. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 368-373.
- 112-** Lee, J. Y., Lee, B. H., Kim, N. D., & Lee, J. Y. (2015). Celastrol blocks binding of lipopolysaccharides to a Toll-like receptor4/myeloid differentiation factor2 complex in a thiol-dependent manner. *Journal of ethnopharmacology*, 172, 254-260.
- 113-** Chen, Y. F., Shiau, A. L., Wang, S. H., Yang, J. S., Chang, S. J., Wu, C. L., & Wu, T. S. (2014). Zhankuic acid A isolated from *Taiwanofungus camphoratus* is a novel selective TLR4/MD-2 antagonist with anti-inflammatory properties. *The Journal of Immunology*, 192(6), 2778-2786.
- 114-** Li, C. Q., He, L. C., & Jin, J. Q. (2007). Atractylenolide I and atractylenolide III inhibit Lipopolysaccharide-induced TNF- α and NO production in macrophages. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21(4), 347-353.
- 115-** Ji, G., Chen, R., & Zheng, J. (2014). Atractylenolide I inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses via mitogen-activated protein kinase pathways in RAW264. 7 cells. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 36(6), 420-425.

- 116-** Liang, Q., Wu, Q., Jiang, J., Wang, C., Smith, M. D., Lu, H., ... & Fan, D. (2011). Characterization of sparsolonin B, a Chinese herb-derived compound, as a selective Toll-like receptor antagonist with potent anti-inflammatory properties. *Journal of Biological Chemistry*, 286(30), 26470-26479.
- 117-** Kong, F. C., Zhang, J. Q., Zeng, C., Chen, W. L., Ren, W. X., Yan, G. X., ... & Chen, Z. C. (2015). Inhibitory effects of parthenolide on the activity of NF- κ B in multiple myeloma via targeting TRAF6. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 35(3), 343-349.
- 118-** Park, S. J., Shin, H. J., & Youn, H. S. (2011). Parthenolide inhibits TRIF-dependent signaling pathway of Toll-like receptors in RAW264. 7 macrophages. *Molecules and cells*, 31(3), 261-265.
- 119-** Saadane, A., Masters, S., DiDonato, J., Li, J., & Berger, M. (2007). Parthenolide inhibits I κ B kinase, NF- κ B activation, and inflammatory response in cystic fibrosis cells and mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 36(6), 728-736.
- 120-** Li, S., Gao, X., Wu, X., Wu, Z., Cheng, L., Zhu, L., ... & Tong, X. (2015). Parthenolide inhibits LPS-induced inflammatory cytokines through the toll-like receptor 4 signal pathway in THP-1 cells. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 47(5), 368-375.
- 121-** Nam, Y. J., Lee, D. H., Lee, M. S., & Lee, C. S. (2015). Sesquiterpene lactone parthenolide attenuates production of inflammatory mediators by suppressing the Toll-like receptor-4-mediated activation of the Akt, mTOR, and NF- κ B pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 388(9), 921-930.
- 122-** Pandey, M. K., Sung, B., Kunnumakkara, A. B., Sethi, G., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2008). Berberine modifies cysteine 179 of I κ B α kinase, suppresses nuclear factor- κ B-regulated antiapoptotic gene products, and potentiates apoptosis. *Cancer research*, 68(13), 5370-5379.
- 123-** Chu, M., Ding, R., Chu, Z. Y., Zhang, M. B., Liu, X. Y., Xie, S. H., ... & Wang, Y. D. (2014). Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 1-9.
- 124-** Zanetti, M. (2004). Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *Journal of leukocyte biology*, 75(1), 39-48.
- 125-** Horiuchi, H., Nagata, I., & Komoriya, K. (1991). Protective effect of vitamin D 3 analogues on endotoxin shock in mice. *Agents and actions*, 33(3), 343-348.

- 126-** Brown, S. D., Calvert, H. H., & Fitzpatrick, A. M. (2012). Vitamin D and asthma. *Dermato-endocrinology*, 4(2), 137-145.
- 127-** Methe, H., Kim, J. O., Kofler, S., Nabauer, M., & Weis, M. (2005). Statins decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14+ monocytes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(7), 1439-1445.
- 128-** Hutchinson, M. R., Zhang, Y., Shridhar, M., Evans, J. H., Buchanan, M. M., Zhao, T. X., ... & Watkins, L. R. (2010). Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain, behavior, and immunity*, 24(1), 83-95.
- 129-** Sacerdote, P. (2008). Opioid-induced immunosuppression. *Current opinion in supportive and palliative care*, 2(1), 14-18.
- 130-** Bsibsi, M., Ravid, R., Gveric, D., & van Noort, J. M. (2002). Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 61(11), 1013-1021.
- 131-** Chen, T. L., Chang, C. C., Lin, Y. L., Ueng, Y. F., & Chen, R. M. (2009). Signal-transducing mechanisms of ketamine-caused inhibition of interleukin-1 β gene expression in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophage-like Raw 264.7 cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 240(1), 15-25.
- 132-** Yu, M., Feng, S., Yang, J., Shao, D., & Xu, J. (2006). Ketamine suppresses intestinal TLR4 expression and NF- κ B activity in lipopolysaccharide-treated rats. *Croatian medical journal*, 47(6), 825-831.
- 133-** Yu, M., Shao, D., Feng, X., Duan, M., & Xu, J. (2007). Effects of ketamine on pulmonary TLR4 expression and NF- κ B activation during endotoxemia in rats. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 29(6), 395-400.
- 134-** Hong, Z., Jiang, Z., Liangxi, W., Guofu, D., Ping, L., Yongling, L., ... & Minghai, W. (2004). Chloroquine protects mice from challenge with CpG ODN and LPS by decreasing proinflammatory cytokine release. *International immunopharmacology*, 4(2), 223-234.
- 135-** Karres, I., Kremer, J. P., Dietl, I., Steckholzer, U., Jochum, M., & Ertel, W. (1998). Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 274(4), R1058-R1064.
- 136-** Baumgarten, G., Knuefermann, P., Schuhmacher, G., Vervölgyi, V., Von Rappard, J., Dreiner, U., ... & Meyer, R. (2006). Toll-like receptor 4, nitric oxide, and myocardial depression in endotoxemia. *Shock*, 25(1), 43-49.

- 137-** Frantz, S., Kobzik, L., Kim, Y. D., Fukazawa, R., Medzhitov, R., Lee, R. T., & Kelly, R. A. (1999). Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *The Journal of clinical investigation*, 104(3), 271-280.
- 138- Shimamoto, A., Chong, A. J., Yada, M., Shomura, S., Takayama, H., Fleisig, A. J., ... & Verrier, E. D. (2006). Inhibition of Toll-like receptor 4 with eritoran attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 114(1_supplement), I-270.
- 139-** Czeslick, E., Struppert, A., Simm, A., & Sablotzki, A. (2006). E5564 (Eritoran) inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production in human blood monocytes. *Inflammation Research*, 55(11), 511-515.
- 140-** Hawkins, L. D., Christ, W. J., & Rossignol, D. P. (2004). Inhibition of endotoxin response by synthetic TLR4 antagonists. *Current topics in medicinal chemistry*, 4(11), 1147-1171.
- 141-** Mullarkey, M., Rose, J. R., Bristol, J., Kawata, T., Kimura, A., Kobayashi, S., ... & Rossignol, D. P. (2003). Inhibition of endotoxin response by e5564, a novel Toll-like receptor 4-directed endotoxin antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304(3), 1093-1102.
- 142-** Christ, W. J., Asano, O., Robidoux, A. L., Perez, M., Wang, Y., Dubuc, G. R., ... & Mullarkey, M. A. (1995). E5531, a pure endotoxin antagonist of high potency. *Science*, 268(5207), 80-83.
- 143-** Bunnell, E., Lynn, M., Habet, K., Neumann, A., Perdomo, C. A., Friedhoff, L. T., ... & Parrillo, J. E. (2000). A lipid A analog, E5531, blocks the endotoxin response in human volunteers with experimental endotoxemia. *Critical care medicine*, 28(8), 2713-2720.
- 144-** Wasan, K. M., Strobel, F. W., Parrott, S. C., Lynn, M., Christ, W. J., Hawkins, L. D., & Rossignol, D. P. (1999). Lipoprotein distribution of a novel endotoxin antagonist, E5531, in plasma from human subjects with various lipid levels. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(10), 2562-2564.
- 145-** Rose, J. R., Mullarkey, M. A., Christ, W. J., Hawkins, L. D., Lynn, M., Kishi, Y., ... & Rossignol, D. P. (2000). Consequences of interaction of a lipophilic endotoxin antagonist with plasma lipoproteins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(3), 504-510.
- 146-** Saxena, M., & Yeretssian, G. (2014). NOD-like receptors: master regulators of inflammation and cancer. *Frontiers in immunology*, 5, 327.
- 147-** Janeway, C. A., & Medzhitov, R. (2002). INNATE IMMUNE RECOGNITION. *Annual Review of Immunology*, 20(1), 197-216.

- 148-** Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820
- 149-** Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Akira S, Fujita T, The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004, 5(7):730-737.
- 150-** Weill, B., & Batteux, F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur.
- 151-** Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627.
- 152-** Kumar, R., Clermont, G., Vodovotz, Y., & Chow, C. C. (2004). The dynamics of acute inflammation. *Journal of theoretical biology*, 230(2), 145-155.
- 153-** Kuzmich, N. N., Sivak, K. V., Chubarev, V. N., Porozov, Y. B., Savateeva-Lyubimova, T. N., & Peri, F. (2017). TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis. *Vaccines*, 5(4), 34.
- 154-** Takashima, K., Matsunaga, N., Yoshimatsu, M., Hazeki, K., Kaisho, T., Uekata, M., ... & Ii, M. (2009). Analysis of binding site for the novel small-molecule TLR4 signal transduction inhibitor TAK-242 and its therapeutic effect on mouse sepsis model. *British journal of pharmacology*, 157(7), 1250-1262.
- 155-** Wittebole, X., Castanares-Zapatero, D., & Laterre, P. F. (2010). Toll-like receptor 4 modulation as a strategy to treat sepsis. *Mediators of inflammation*, 2010.
- Groß, P., Brandl, K., Dierkes, C., Schölmerich, J., Salzberger, B., Glück, T., & Falk, W. (2009). Lipopolysaccharide-trap-Fc, a multifunctional agent to battle gram-negative bacteria. *Infection and immunity*, 77(7), 2925-2931.
- 156-** Roger, T., Froidevaux, C., Le Roy, D., Reymond, M. K., Chanson, A. L., Mauri, D., ... & Calandra, T. (2009). Protection from lethal gram-negative bacterial sepsis by targeting Toll-like receptor 4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2348-2352.
- 157-** Gao, W., Xiong, Y., Li, Q., & Yang, H. (2017). Inhibition of toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: a journey from molecular to nano therapeutics. *Frontiers in physiology*, 8, 508.
- 158-** Nijland, R., Hofland, T., & Van Strijp, J. A. (2014). Recognition of LPS by TLR4: potential for anti-inflammatory therapies. *Marine drugs*, 12(7), 4260-4273.

- 159-** Dostert, C., Pétrilli, V., Van Bruggen, R., Steele, C., Mossman, B. T., & Tschopp, J. (2008). Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, 320(5876), 674-677.
- 160-** Peiser, L., Mukhopadhyay, S., & Gordon, S. (2002). Scavenger receptors in innate immunity. *Current opinion in immunology*, 14(1), 123-128.
- 161-** Kopp, E. B., & Medzhitov, R. (1999). The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Current opinion in immunology*, 11(1), 13-18.
- 162-** Gordon, S. (2002). Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell*, 111(7), 927-930.
- 163-** Yan, S. F., Barile, G. R., D'Agati, V., Du Yan, S., Ramasamy, R., & Schmidt, A. M. (2007). The biology of RAGE and its ligands: uncovering mechanisms at the heart of diabetes and its complications. *Current diabetes reports*, 7(2), 146-153.
- 164-** Navab, M., Anantharamaiah, G. M., Reddy, S. T., Van Lenten, B. J., Ansell, B. J., & Fogelman, A. M. (2006). Mechanisms of disease: proatherogenic HDL—an evolving field. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 2(9), 504-511.
- 165-** Xia, Z., & Triffitt, J. T. (2006). A review on macrophage responses to biomaterials. *Biomedical materials*, 1(1), R1.
- 166-** Yan, S. F., Barile, G. R., D'Agati, V., Du Yan, S., Ramasamy, R., & Schmidt, A. M. (2007). The biology of RAGE and its ligands: uncovering mechanisms at the heart of diabetes and its complications. *Current diabetes reports*, 7(2), 146-153.
- 167-** Rock, K. L., & Kono, H. (2008). The inflammatory response to cell death. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 3, 99-126.
- 168-** Mariathasan, S., Weiss, D. S., Newton, K., McBride, J., O'Rourke, K., Roose-Girma, M., ... & Dixit, V. M. (2006). Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*, 440(7081), 228-232.
- 169-** Medzhitov, R., & Janeway, C. A. (1997). Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, 91(3), 295-298.
- 170-** Mariathasan, S., Weiss, D. S., Newton, K., McBride, J., O'Rourke, K., Roose-Girma, M., ... & Dixit, V. M. (2006). Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*, 440(7081), 228-232.
- 171-** White, M. (1999). Mediators of inflammation and the inflammatory process. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(3), S378-S381.

- 172-** Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627.
- 173-** Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.
- 174-** Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
- 175-** Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.
- 176-** Yang, Y., Lv, J., Jiang, S., Ma, Z., Wang, D., Hu, W., ... & Yi, W. (2016). The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. *Cell death & disease*, 7(5), e2234-e2234.
- 177-** Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563-2582.
- 178-** Wittebole, X., Castanares-Zapatero, D., & Laterre, P. F. (2010). Toll-like receptor 4 modulation as a strategy to treat sepsis. *Mediators of inflammation*.
Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420(6917), 885-891.
- 179-** Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediators of inflammation*.
- 180-** Molteni, M., Gemma, S., & Rossetti, C. (2016). The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation. *Mediators of inflammation*.

Résumé

Le Toll Like Receptor 4, ou TLR 4 est un récepteur membranaire, membre de la famille des récepteurs de type toll (TLR), qui appartient à la famille des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), il est bien connu pour la reconnaissance du lipopolysaccharide (LPS), aussi nommé endotoxine, un composant présent dans de nombreuses bactéries à Gram négatif. Les TLR4s jouent son rôle dans l'immunité innée suite à leur stimulation via deux voies de signalisation : une voie dépendante de MyD88, et une voie dépendante de TRIF. Cette stimulation assure des réponses immunes protectrices qui confère, à ce récepteur, un rôle primordial dans la réponse immunitaire innée. Cependant, des études récentes indiquent que le récepteur TLR4 jouerait un rôle pathologique dans plusieurs pathologies infectieuses (Sepsis, Septicémie) et non infectieuses (maladies neurodégénératives et neurologiques, rhumatismales.....). Ainsi, différentes stratégies thérapeutiques sont maintenant développées visant la signalisation incontrôlée de TLR4 dans le but d'améliorer le pronostic de plusieurs maladies liées à ce récepteur.

Mots-Clés : Immunité innée, TLR4, rôle pathologique, stratégies thérapeutiques.

Abstract

Toll Like Receptor 4, or TLR 4 is a membrane receptor, member of the toll-like receptor family (TLR), which belongs to the family of pattern recognition receptors (PRR), it is well known for the recognition of lipopolysaccharide (LPS), also called endotoxin, a component found in many Gram-negative bacteria. TLR4s play an essential role in innate immunity, as their recruitment is necessary to induce protective immune responses. This stimulation ensures protective immune responses which confer via this receptor a primordial role in the innate immune response. However, recent studies indicating that the TLR4 receptor would play a pathological role in several infectious (Sepsis, Septicemia) and non-infectious pathologies (neurodegenerative and neurological diseases, rheumatic ...). Thus, different therapeutic strategies are now being developed for the uncontrolled signaling of TLR4 with the aim of improving the prognosis of several diseases linked to this receptor.

Keywords: Innate immunity, TLR4, pathological role, therapeutic strategies.

ملخص

TLR 4 هو مستقبل غشائي ، وهو عضو في عائلة المستقبلات الشبيهة بالرسوم (TLR) ، التي تنتمي إلى عائلة مستقبلات التعرف على الأنماط (PRR) ، وهي معروفة بالتعرف على عديدات السكاريد الدهنية (LPS) ، ويسمى أيضًا الذيفان الداخلي ، وهو مكون موجود في العديد من البكتيريا سالبة الجرام.

تلعب دورًا أساسيًا في المناعة الفطرية، حيث أن تجنيدها ضروري للبحث على الاستجابات المناعية الوقائية. بالإضافة إلى ذلك، لها دورًا مرضيًا في العديد من الأمراض المعدية (الإنتان، تسمم الدم.....) وغير المعدية (الأمراض العصبية التنكسية والعصبية،..... إلخ).

يوجد حاليًا مساران لإشارات التحفيز **TLR4**: مسار يعتمد على **MyD88** ، ومسار يعتمد على **TRIF**. هناك استراتيجيات علاجية مختلفة ضد إشارات **TLR4** غير المنضبطة والتي قد تحسن من تشخيص العديد من الأمراض.

الكلمات المفتاحية: TLR4 ، LPS ، المناعة الفطرية ، PRR ، الدور المرضي ، MyD88 ، TRIF ، الاستراتيجيات العلاجية.