

O68 La rapamycine augmente la réponse inflammatoire et l'émergence des cellules « Myéloïd-derived Suppressor Cells » (MDSC) chez la souris obèse

K. Makki¹, S. Taront¹, B. Neve¹, E. Bouchaert², O. Molendi-Coste², D. Dombrowicz², P. Froguel¹, I. Wolowczuk¹

¹CNRS UMR8199, Lille ;

²Inserm UMR1011, Lille.

Objectif : L'obésité est caractérisée par l'expansion excessive du tissu adipeux blanc associée à une inflammation chronique à « bas bruit » initiée par le recrutement de cellules immunes dans le tissu. L'adipogenèse et la fonction des cellules immunes sont régulées par la voie du « mechanistic Target Of Rapamycin » (mTOR). La voie mTOR est sur-activée lors de l'obésité, participant au développement de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Ainsi la rapamycine, inhibiteur sélectif de la voie mTOR, est proposée comme une nouvelle piste thérapeutique dans le traitement des maladies métaboliques. Notre objectif est de préciser les effets métaboliques de la rapamycine et de définir s'ils sont associés à des altérations immunes et/ou inflammatoires.

Matériels et méthodes : Des souris mâles C57BL/6J mises sous régime hyperlipidique reçoivent des injections hebdomadaires de rapamycine ou d'excipient. Les paramètres métaboliques et immuns sont suivis par l'utilisation de techniques de biologie moléculaire (Q-PCR, transcriptomique), biochimie (ELISAs, western-blot), cytométrie en flux et histologie.

Résultats : Bien que limitant la prise de poids corporel, la rapamycine aggrave l'intolérance au glucose. Le recrutement massif de macrophages dans le tissu adipeux ainsi que la production accrue de cytokines inflammatoires (IL-6, MCP-1) chez les souris traitées pourraient expliquer l'effet délétère de la drogue sur l'homéostasie glucidique. Par ailleurs, l'augmentation du nombre des cellules immuno-régulatrices Gr1+CD11b+ (Myéloïd-derived suppressor cells ou MDSC) dans le tissu adipeux, pourrait expliquer le maintien de la sensibilité à l'insuline des souris traitées ; les MDSCs ayant récemment été décrites comme modérant l'inflammation et, conséquemment, améliorant la sensibilité à l'insuline de souris obèses.

Conclusion : Notre étude suggère que l'effet paradoxal de la rapamycine sur le métabolisme énergétique pourrait résulter d'un contrôle exercé par la voie mTOR sur les cellules myéloïdes régulant l'inflammation du tissu adipeux blanc (macrophages et MDSCs).

O69 Profil de spécificité des autoanticorps chez l'enfant et l'adolescent présentant un diabète de type 1 : au-delà de la cellule bêta

B. Michaud¹, A. Besançon-Bénézet², J. Beltrand³, T. Goncalves¹, S. Candon¹, L. Chateaufort¹, J.-J. Robert³

¹Faculté Paris-Descartes, INSERM U1013, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris ;

²Hôpital Necker-Enfants-Malades, service endocrinologie-diabétologie pédiatrique, Paris ;

³Faculté Paris-Descartes, Service endocrinologie-diabétologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris.

Objectif : Le dépistage des autoanticorps anti-H+/K+ ATPase n'est pas couramment recommandé chez les jeunes ayant un diabète de type 1 (DT1) et leur présence est généralement asymptomatique. Nous rapportons les résultats de la recherche de ces anticorps chez des jeunes DT1, ainsi que deux cas où des symptômes cliniques ont conduit au diagnostic de gastrite auto-immune.

Patients et méthodes : Différents autoanticorps ont été recherchés chez 337 enfants et adolescents DT1 : autoanticorps spécifiques de la cellule bêta (ICA, anti-IAA, anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8), antithyroperoxydase (TPO), antithyroglobuline (TG), anti-H+/K+ ATPase, anti-transglutaminase, anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA), anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), anti-AIE 75 (entéropathie auto-immune).

Résultats : Sur 337 patients (garçons/filles, 51/49 %) ayant au moins un anticorps spécifique de la cellule bêta, 23 (6,8 %) présentaient des autoanticorps anti-H+/K+ ATPase (garçons/filles, 35,6/68,4 %). Huit patients (35 %) présentaient au moins un autre autoanticorps : anti-TPO et/ou anti-TG chez 22 %, anti-transglutaminase chez 4,4 %, anti-ASCA dans deux cas. Chez deux patients, les anticorps anti-H+/K+ ATPase ont été trouvés associés à des symptômes cliniques. Un garçon de 11 ans (HLA DQB0201), présentant un DT1 depuis 5,5 ans, des anticorps anti-GAD et anti-ZnT8, a développé des douleurs épigastriques évoquant une gastrite. Chez la 2^e patiente de 13 ans (HLA DR 4-4), présentant un DT1 depuis 4,5 ans, des anticorps anti-GAD, anti-IA2 et antithyroïde (TSH 4,3 mU/l), une anémie ferriprive a été découverte fortuitement et la fibroscopie a montré des signes de gastrite auto-immune.

Conclusion : La gastrite auto-immune associée au DT1 est généralement asymptomatique (marquée seulement par la présence d'autoanticorps anti-H+/K+ ATPase), mais peut parfois être révélée par des douleurs épigastriques ou une anémie ferriprive. L'association de multiples autoanticorps reflète une perte de tolérance immunitaire vis-à-vis d'un large répertoire d'autoantigènes et pourrait permettre de définir des sous-populations différentes de patients présentant un DT1.

O70 Rôle de la voie du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II dans le développement de la maladie de la stéatose hépatique non alcoolique

G. Willemin, K. Minehira
Université de Lausanne, Lausanne, Suisse.

Introduction : La voie du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) joue un rôle important dans la présentation des antigènes. Il a récemment été démontré que certains polymorphismes nucléotidiques de cette voie CMH II étaient liés à la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA). Cependant, le rôle de ces gènes du CMH II dans le développement de la SHNA n'est actuellement pas connu.

Matériels et méthodes : Nous avons utilisé un modèle de souris knock-out dont les 4 gènes principaux dans la voie CMH II (H2Ab1, H2Aa, H2Eb1, 2) sont invalidés. Premièrement, nous avons étudié les effets de l'induction de la stéatose et inflammation hépatiques par un régime gras durant 4 mois. Deuxièmement, nous avons induit une fibrose par injection de tétrachlorométhane (CCl4) pendant 4 semaines pour étudier le lien entre CMH II et la fibrose.

Résultats : La première étude a montré que le poids corporel, la masse graisseuse et la teneur en triglycérides hépatique des souris H2ab ont augmenté de manière comparable à celles des souris de type sauvage. L'histologie et l'analyse de l'expression génique n'ont montré aucune différence en termes d'inflammation hépatique entre les groupes. Dans la deuxième étude, nous avons constaté que l'injection de CCl4 induit de manière significative les gènes de la voie CMH II par rapport à l'injection contrôle du véhicule chez les souris sauvages. Chez les souris H2ab, l'induction d'une série de gènes impliqués dans la formation de la fibrose était moindre après traitement au CCl4. Cependant, l'étude histologique n'a pas montré de différence notable entre les groupes.

Conclusion : Notre étude a clairement démontré que le blocage de la voie CMH II n'influait pas l'inflammation hépatique induite par un régime gras prolongé. Bien que la voie fût significativement activée dans notre modèle d'induction de fibrose, elle n'est pas nécessaire dans le développement de la fibrose hépatique induite par CCl4.

O71 Puissance des effets anti-inflammatoires de l'adiponectine sur le muscle squelettique

M. Abou Samra, O. Schakman, E. Culot, L. Noel, P. Gailly, S. Brichard
Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Introduction : L'adiponectine, ApN est une adipokine abaissée en cas de syndrome métabolique, ce qui joue un rôle-clé dans la pathogénie de ce syndrome. Nous avons montré que l'ApN exerce d'importants effets anti-inflammatoires sur le muscle squelettique chez des souris soumises à un régime obésogène. Le but de ce travail est de tester la puissance des effets anti-inflammatoires de l'ApN en choisissant un modèle d'inflammation musculaire sévère et soutenue.

Matériels et méthodes : Des souris mdx (atteintes de la myopathie de Duchenne, où l'inflammation joue un rôle aggravant la déficience génétique) ont été croisées avec des souris Tg-ApN (surexprimant l'ApN) afin de générer des souris mdx-Tg-ApN. Des marqueurs d'inflammation / stress oxydatif (TNF- α , IL-1 β , NF- κ B, CD68, CD3, PRDX3, PRDX5, HNE) ont été étudiés/quantifiés par immunohistochimie, ELISA et Western Blot. Ensuite, des tests fonctionnels ont déterminé la force musculaire des souris. Enfin, l'importance de l'atteinte musculaire a été quantifiée par injection d'Evans Blue Dye (EBD) après un exercice excentrique.

Résultats : Comparé aux souris témoins, le muscle des souris mdx présente un marquage important (+ 10 à 15 fois ; $p < 0,001$), pour des facteurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , NF- κ B) ou de stress oxydatif (péroxydases 3/5, 4-hydroxynonanal) ainsi qu'une infiltration majeure de macrophages et de lymphocytes. Ces anomalies sont drastiquement réduites chez les souris mdx-Tg-ApN (- 60 à 75 % vs mdx ; $p < 0,001$). Les souris mdx-Tg-ApN montrent aussi une force musculaire globale accrue (+ 50 % vs mdx ; $p < 0,01$) ainsi qu'une quantité réduite d'EBD dans leurs fibres musculaires (- 50 à 60 % vs mdx ; $p < 0,001$).

Conclusion : L'ApN se révèle un très puissant agent anti-inflammatoire sur le muscle en cas d'agression. Ces propriétés anti-inflammatoires majeures sont d'intérêt dans le syndrome métabolique ainsi que dans d'autres maladies où l'inflammation joue un rôle pathogénique initiateur ou aggravateur.

O72 Le transfert de la PreProInsuline-Fc de la mère aux nouveau-nés protège ces derniers du diabète auto-immun chez la souris G9C8 C α -/- NOD

S. Culina¹, R. Boisgard², N. Gupta³, S. Lacroix-Desmazès³, R. Mallone¹

¹INSERM U986, Paris ;

²CEA/DSV/I2BM/SHFJ/LIME, Orsay ;

³INSERM UMRS 872, Paris.

Introduction : Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie auto-immune résultant d'une rupture de la tolérance immunitaire envers des antigènes β -cellulaires, en premier lieu la préproinsuline (PPI). Hypothèses : 1) le transfert physiologique des IgG maternels envers la progéniture pourrait permettre