

## Le métabolisme protège-t-il notre système immunitaire ?

Laurent Yvan-Charvet, Béatrice Bailly-Maitre

Inserm U1065, Université Côte d'Azur, Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M), Atip-avenir, Fédération hospitalo-universitaire Oncoage, Nice, France.

[yvancharvet@unice.fr](mailto:yvancharvet@unice.fr)

> Dans les sociétés occidentales, on observe une augmentation de l'incidence de certaines maladies inflammatoires chroniques, notamment de l'athérosclérose, responsable d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Ces maladies inflammatoires chroniques se caractérisent par une étiologie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Parmi ces derniers, la consommation chronique d'aliments riches en calories (régime de type occidental) qui, combinée à un mode de vie sédentaire, provoque une inflammation métabolique chronique (métaflammation) [1]. Bien que le métabolisme énergétique et la réaction inflammatoire soient tous deux essentiels à la survie, nos connaissances sur la façon dont ces processus s'influencent mutuellement et sur ce qui peut perturber leur équilibre sont encore très limitées. Une étude visant à déterminer s'il existe entre eux une relation causale a montré qu'un régime alimentaire de type occidental entraîne une modification durable, quantitative et qualitative, des cellules immunitaires [2]. Au moins deux lignes de pensées distinctes ont émergé durant la dernière décennie pour tenter d'expliquer la relation entre le régime alimentaire et l'état d'inflammation chronique. Chez une personne adulte en bonne santé, entre cent mille millions et un billion de nouvelles cellules sanguines, en particulier les cellules myéloïdes du système immunitaire, sont produites quotidiennement dans un processus consommateur d'énergie : la myélopoïèse. En cas de surnutrition, se pourrait-il que la myélopoïèse s'emballe et produise alors un plus grand nombre

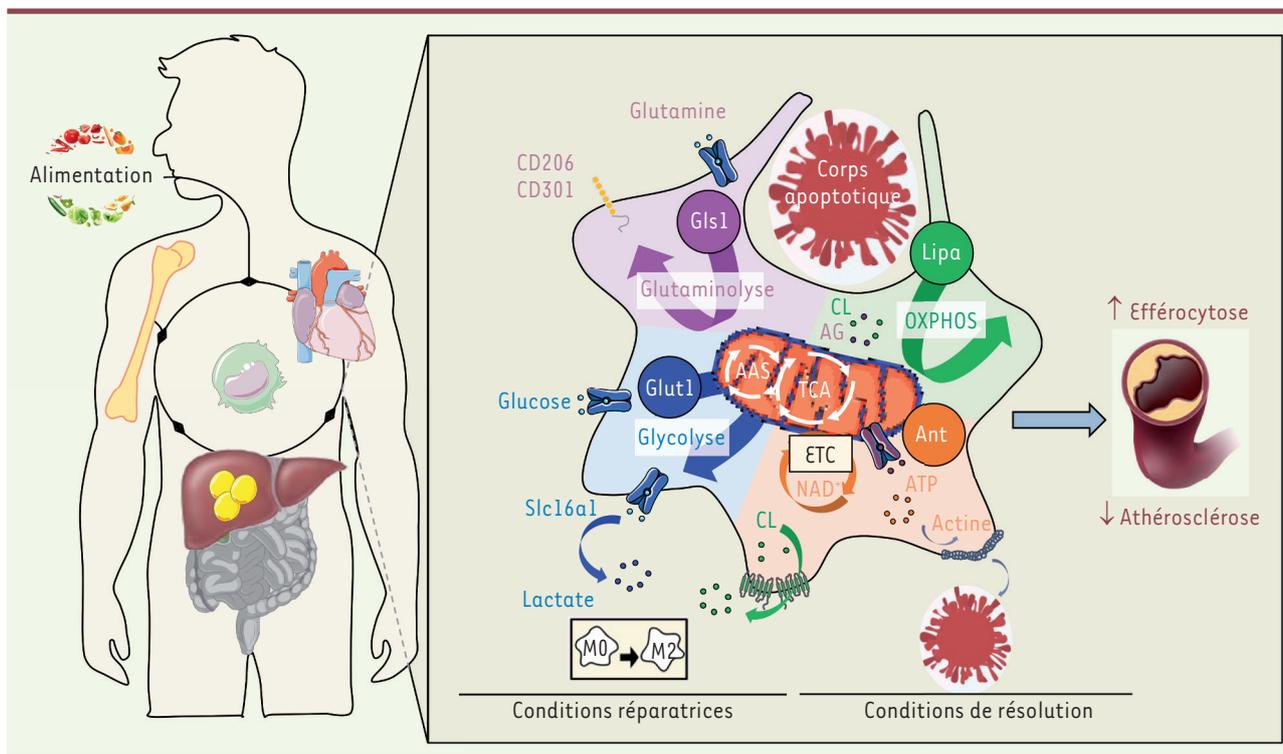
de cellules immunitaires ? L'autre mécanisme proposé implique directement les macrophages (les principales cellules myéloïdes du système immunitaire), considérés comme des « éboueurs » de l'organisme. Ils sont présents dans les tissus à forte activité métabolique tels que le foie, le tissu adipeux ou le côlon, mais également dans les artères. Que se passe-t-il si ces cellules sont confrontées à une surnutrition chronique ou à des nutriments nocifs ? C'est ainsi qu'est née l'hypothèse d'une « indigestion » des macrophages qui perturberait leur métabolisme et leur fonctionnement, ce qui conduirait à une altération de leur polarisation et au relargage de facteurs inflammatoires. Mais cette perturbation serait-elle due à l'augmentation de la consommation globale d'aliments ou bien à des ingrédients spécifiques des régimes occidentaux ?

La combustion des nutriments dans les cellules produit de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate). La dépense d'énergie obligatoire pour le fonctionnement de nos cellules (y compris celles du système immunitaire) représente jusqu'à 70 % de la dépense journalière. S'y ajoute une dépense d'énergie, dite adaptative, pour maintenir la température corporelle et permettre les efforts physiques. Les régimes alimentaires occidentaux sont particulièrement riches en aliments producteurs d'énergie, notamment sucres raffinés et graisses animales purifiées [3]. Par ailleurs, le cholestérol provenant du catabolisme des graisses animales est un facteur connu de surproduction des cellules myéloïdes du système immunitaire, mais aussi de la transformation des

macrophages en cellules spumeuses, à l'origine de leur dysfonctionnement et d'une inflammation vasculaire [4]. Des pics de glycémie intermittents, en rapport avec le mode d'alimentation, entraînent également une surproduction des cellules myéloïdes du système immunitaire, conduisant à des complications vasculaires [5]. Cependant, de nombreuses lacunes persistent dans nos connaissances sur la façon dont le métabolisme peut déclencher une activation immunitaire inappropriée.

Les taux sanguins du cholestérol et du glucose dépendent des apports alimentaires, mais également de mécanismes de régulation internes. Il existe en particulier, pour ces deux molécules, des échanges complexes entre l'intestin, le foie, les autres tissus et le sang. Si le foie et l'intestin contribuent ensemble à l'élimination du cholestérol, le foie est le principal organe producteur de cette molécule. L'inhibition de la production hépatique de cholestérol par les statines<sup>1</sup> constitue la stratégie thérapeutique de première intention pour réduire l'inflammation vasculaire en cas d'hypercholestérolémie [4]. Le foie est également capable de produire du glucose par la néoglucogenèse, et une hypoglycémie induite par un déficit de cette voie métabolique réduit la production de cellules myéloïdes du système immunitaire [6]. Il a été proposé que le métabolisme hépatique est un senseur d'énergie majeur de notre alimentation, auquel serait soumis notre tonus immunitaire quotidien

<sup>1</sup> Médicaments qui inhibent l'HMG-CoA réductase, une enzyme limitante de la voie de synthèse du cholestérol.



**Figure 1. Le métabolisme des macrophages maintient leurs fonctions de clairance des corps apoptotiques (résolution) et de cicatrisation tissulaire (réparation) pour limiter l'inflammation vasculaire.**

Les sociétés occidentales ont connu de profonds changements concernant l'équilibre du métabolisme énergétique, en lien avec la consommation répétée d'aliments ultra-transformés, riches en sucres raffinés et en lipides, et avec la diminution de la consommation de végétaux en faveur de produits d'origine animale. Le régime de type occidental provoque une inflammation métabolique chronique caractérisée par une modification durable, quantitative et qualitative, des cellules immunitaires. Le métabolisme du foie serait un senseur d'énergie majeur de notre alimentation, et dicterait notre tonus immunitaire quotidien. En cas de surnutrition, l'apport énergétique entraînerait une production excessive, dans la moelle osseuse, de cellules immunitaires, en particulier de monocytes et de granulocytes neutrophiles, ce qui provoque une accumulation de corps apoptotiques dans les artères et favorise la formation de plaques d'athérome. Les macrophages phagocytaires (issus de la différenciation des monocytes) y sont alors confrontés à la nécessité d'un nettoyage massif dans un environnement nutritionnel hostile. Le schéma illustre la flexibilité métabolique de ces cellules lors de l'internalisation des corps apoptotiques. L'afflux de métabolites lipidiques dans les macrophages phagocytaires active la phosphorylation oxydante (OXPHOS) mitochondriale des acides gras (AG) provenant de l'hydrolyse de ces lipides par la lipase acide des lysosomes (LIPA). Cette enzyme hydrolyse également le cholestérol libre (CL), qui pourra alors être sécrétée par la cellule et favoriser un microenvironnement tissulaire anti-inflammatoire. En parallèle, le transporteur du glucose Slc2a1 (ou Glut1) est nécessaire pour activer la glycolyse aérobie pendant l'efférocytose. Le lactate produit au cours de ce processus et libéré par le transporteur Slc16a1 peut également entraîner une signalisation anti-inflammatoire associée à l'efférocytose. En effet, des signaux du microenvironnement peuvent définir les différents états de polarisation des macrophages, allant de l'état de repos (M0) à une réponse anti-inflammatoire, immunosuppressive et cicatrisante des tissus, dite condition réparatrice (M2). Dans un article récent, Merlin *et al.* ont montré que l'hydrolyse de la glutamine (glutaminolyse) par la glutaminase-1 (GLS1) sert non seulement de signalisation pour induire l'expression de récepteurs impliqués dans la réponse anti-inflammatoire, tels que CD206 et CD301, mais également de 'carburant' pour l'efférocytose. Différentes voies métaboliques cellulaires sont étroitement liées à la reprogrammation du métabolisme mitochondrial, en particulier le shunt de l'aspartate - arginino-succinate (AAS) couplé au cycle de Krebs (ou cycle des acides tricarboxyliques, TCA), qui permet de régénérer le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) utilisé pour transférer des électrons à la chaîne de transport d'électrons (ETC) afin de maximiser le nombre des molécules d'adénosine triphosphate (ATP) produites dans les mitochondries. L'ATP ainsi produit répond aux besoins énergétiques des réarrangements du cytosquelette impliqués dans l'élimination des nouveaux corps apoptotiques environnants, et permet ainsi la résolution de l'inflammation de la paroi des artères, ce qui prévient la formation des plaques d'athérome.

[7]. Les cellules immunitaires ont la capacité d'ingérer les nutriments présents dans leur environnement, et

l'inflammasome, un complexe assemblé dans les cellules immunitaires, servirait de senseur intrinsèque de ces

signaux nutritionnels, tout en participant aussi à la mémoire immunitaire [2, 8].

Les protéines alimentaires sont souvent négligées dans le bilan énergétique car elles ne représentent qu'environ 10 % de notre alimentation quotidienne. Cependant, on sait qu'un apport alimentaire adéquat en protéines (entre 0,8 et 2 g/kg/jour) chez les personnes âgées prévient les maladies liées à la malnutrition, ainsi que la baisse de leurs défenses immunitaires. Le biologiste Metchnikov, lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1908, proposa originellement qu'un excès de protéines dans l'alimentation jouerait un rôle toxique dans l'inflammation des vaisseaux, avant de s'intéresser plus particulièrement au rôle du cholestérol [9]. Il a fallu attendre le début du <sup>xxi</sup> siècle et les approches métabolomiques dans différentes études épidémiologiques pour observer des variations plasmatiques spécifiques d'acides aminés dans les maladies cardiometaboliques [10]. La glutamine est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme : il constitue jusqu'à 60 % du contenu total du corps en acides aminés. Il est présent dans l'alimentation, mais près de 90 % de sa production quotidienne provient d'une production endogène. Cependant, dans des conditions de stress métabolique comme c'est le cas pour les maladies graves ou les blessures sévères, la glutamine devient un acide aminé conditionnellement essentiel (i.e., un acide aminé dont la disponibilité pour l'organisme, dans ces conditions particulières, dépend en plus grande partie de l'apport alimentaire) car l'organisme épuise rapidement ses réserves pour fournir de l'énergie aux processus de réparation (néoglucogénèse, prolifération cellulaire, réponse en phase aiguë et maintien du statut redox et de l'équilibre acido-basique). Cette carence peut ralentir la réparation, mais elle peut être partiellement corrigée par l'apport quotidien d'un supplément de glutamine, même si l'efficacité de cette supplémentation alimentaire est fréquemment remise en question en raison de résultats controversés, liés en particulier à son mode d'administration [11].

Les cellules immunitaires consomment beaucoup de glutamine : leur survie, leur prolifération et leur fonctionnement dépendent donc largement de la disponibilité de cette molécule. Merlin *et al.*, ont étudié l'effet de l'utilisation de la glutamine par les macrophages, en particulier sur leur fonction de clairance de cellules apoptotiques (efférocytose) [12]. En effet, plus de cent milliards de cellules apoptotiques et de débris cellulaires sont éliminés chaque jour par les macrophages pour prévenir leur accumulation et l'inflammation qu'elle provoquerait. Ce processus est également crucial pour la réparation tissulaire et la cicatrisation après une lésion. Étant donné leur capacité à engloutir les cellules apoptotiques de manière continue et répétée, les macrophages doivent adapter leur métabolisme pour faire face à une possible « indigestion ». Bien que la glutamine soit considérée comme un carburant pour le système immunitaire, son rôle dans l'efférocytose n'avait pas encore été étudié. La glutamine est hydrolysée en glutamate (glutaminolyse) par l'enzyme glutaminase-1. Les auteurs ont produit des souris mutantes chez lesquelles le gène de la glutaminase-1 est invalidé spécifiquement dans les macrophages, et ont ainsi pu étudier l'impact métabolique et fonctionnel de la déficience de l'utilisation de la glutamine par ces cellules. La glutamine contribue très diversement au métabolisme : production d'ions (ammonium), synthèse de protéines et d'antioxydants naturels (glutathion), et génération de substrats anaplérotiques<sup>2</sup> du cycle de Krebs. Ce dernier est impliqué dans la dégradation cellulaire des nutriments et la production d'énergie sous forme d'ATP. Les auteurs montrent que la glutaminolyse,

non seulement aide ces macrophages à faire face au stress oxydant induit par leur ingestion de cellules apoptotiques, mais également alimente la phosphorylation oxydante par l'intermédiaire de voies non canoniques de transamination pour répondre aux besoins énergétiques des réarrangements du cytosquelette au cours de l'efférocytose.

Pour évaluer l'impact de la glutaminolyse sur l'inflammation vasculaire, les auteurs ont produit des souris déficientes en glutaminase-1 dans un modèle de susceptibilité à l'athérosclérose. Chez ces souris mutantes, une augmentation des corps nécrotiques dans la paroi des vaisseaux, liée au défaut de clairance par les macrophages, a permis de conclure à l'aggravation de la maladie athéromateuse. Merlin *et al.* ont également mis en évidence l'existence d'une corrélation inverse entre l'expression de la glutaminase-1 et la gravité des plaques d'athérome, en particulier la taille des corps nécrotiques, dans des échantillons de tissus humains. Ces résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques pour tenter de prévenir les dommages vasculaires ou d'améliorer leur réparation après un événement cardiovasculaire, par exemple par une supplémentation adaptée en glutamine. Dans cette perspective, la mesure de la concentration plasmatique de la glutamine (glutaminémie) pourrait alors servir de marqueur d'une quantité insuffisante de glutamine disponible pour le système immunitaire. Cependant, cette mesure ne serait qu'indicative puisque de nombreux mécanismes de contrôle des flux métaboliques concourent au maintien de cette concentration, qui ne reflète que très indirectement la quantité de glutamine libre présente dans les tissus. Des approches d'imagerie par TEP-scanner (tomographie par émission de positrons couplée à un scanner) sont déjà utilisées avec des analogues du glucose radioactifs pour détecter une activité métabolique anormale dans les

<sup>2</sup> En biochimie, une réaction anaplérotique qualifie une réaction chimique qui produit un métabolite intermédiaire d'une voie métabolique, notamment dans le cycle de Krebs, dont certains métabolites sont utilisés comme substrats par diverses autres voies métaboliques : l'anaplérose, essentielle à l'homéostasie cellulaire, consiste à rétablir la concentration de ces métabolites dans la mitochondrie afin qu'elle demeure constante et n'interrompe pas le cycle de Krebs malgré la consommation de ses métabolites dans différentes biosynthèses.



organes. L'utilisation d'analogues de la glutamine radioactifs permettrait, par la même technique, d'obtenir des informations complémentaires. ♦

### Does metabolism protect our immune system?

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006 ; 444 : 870-7.
- Christ A, Gunther P, Lauterbach MAR, et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming. *Cell* 2018 ; 162 : 175e14.
- Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes and obesity: A comprehensive review. *Circulation* 2016 ; 133 : 187-225.
- Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015 ; 15 : 104-16.
- Flynn MC, Kraakman MJ, Tikellis C, et al. Transient intermittent hyperglycemia accelerates atherosclerosis by promoting myelopoiesis. *Circ Res* 2020 ; 127 : 877-92.
- La Rose AM, Bazioti V, Hoogerland JA, et al. Hepatocyte-specific glucose-6-phosphatase deficiency disturbs platelet aggregation and decreases blood monocytes upon fasting-induced hypoglycemia. *Mol Metab* 2021 ; 53 : 101265.
- Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, et al. Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool. *Cell* 2019 ; 178 : 1102-14.
- Yvan-Charvet L, Swirski FK. Is defective cholesterol efflux an integral inflammatory component in myelopoiesis-driven cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 2168-71.
- Steinberg D. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis. *J Lipid Res* 2004 ; 9 : 1583-93.
- Roberts LD, Gerszten RE. Toward new biomarkers of cardiometabolic diseases. *Cell Metab* 2013 ; 18 : 43-50.
- Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, et al. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients* 2018 ; 10 : 1564
- Merlin J, Ivanov S, Dumont A. Non-canonical glutamine transamination sustains efferoctosis by coupling redox buffering to oxidative phosphorylation. *Nat Metab* 2021 ; 3 : 1313-26.

## www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.  
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

### UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

• Laissez-vous guider par les **tutoriels**

• Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

#### TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Historique

#### FILTRES

##### Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

• **Partagez** les résultats de votre recherche

### UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

• guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"

• **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"

• **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"



Alertes Myobase  
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fo...



Veille Neuromusculaire  
Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, La "V..."

• Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)

• Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**

• Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**

• Abonnez-vous aux **flux RSS**