



3. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 3071-8.
4. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003 ; 362 : 428-32.
5. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007 ; 115 : 840-5.
6. Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, et al. Mutations des protéines de la coagulation et thromboses. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 985-9.
7. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005 ; 112 : 3495-500.
8. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER study. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 1259-65.
9. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 1671-6.
10. Arnal JF, Gourdy P, Garmy-Susini B, et al. Effets vasculaires des œstrogènes. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1226-32.
11. Rexrode KM, Manson JE. Are some types of hormone therapy safer than others? Lessons from the Estrogen and Thromboembolism Risk study. *Circulation* 2007 ; 115 : 820-2.

NOUVELLE

Rôle néfaste du récepteur CD16 dans le sepsis

Meryem Aloulou, Fabiano Pinheiro da Silva, David Skurnik, Marc Benhamou, Renato C. Monteiro

M. Aloulou, M. Benhamou R.C. Monteiro : Inserm U699, Université Paris 7, Faculté de Médecine Paris 7 Denis Diderot-Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, Paris, France.
 F. Pinheiro da Silva : Emergency Medicine Department, University of São Paulo, São Paulo, Brésil.
 D. Skurnik : Département de Microbiologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard (APHP) et EA 6934, Université Paris 7, Paris, France.
monteiro@bichat.inserm.fr

► Le choc septique ou septicémie, est un syndrome clinique complexe qui résulte d'une réponse nocive de l'organisme infecté par un pathogène. Causé par une réponse exagérée des défenses immunitaires de l'individu face à une infection, le *sepsis* se manifeste par une réaction inflammatoire généralisée, et de graves troubles de la coagulation. Cette pathologie infectieuse aiguë grave peut notamment provoquer une défaillance progressive de certains organes menant au décès du patient. En France, en 2003, sur les 25 000 morts dues aux maladies infectieuses, environ 4 000 décès l'ont été par les septicémies, soit quatre fois plus que le Sida (source InVS). L'incidence du *sepsis* est en augmentation, avec 83 cas pour 100 000 en 1979 et 240 cas pour 100 000 en 2001. L'augmentation de l'incidence de cette pathologie est préoccupante également par la résistance croissante des bactéries aux traitements par antibiotiques. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent donc être recherchées.

Réponse inappropriée du système immunitaire inné au cours du sepsis

Chez l'individu normal, les anticorps circulants assurent la défense anti-infectieuse en deux temps. Dans un premier temps, ils se lient aux micro-organismes permettant l'activation des voies du complément. Dans un deuxième temps, les complexes immuns bactéries-anticorps se fixent sur les cellules du système immunitaire par l'intermédiaire des récepteurs aux immunoglobulines (Ig) induisant leur agrégation. Cela induit l'activation de ces cellules et la phagocytose de l'agent infectieux. D'autres mécanismes indépendants des anticorps permettent la capture et la phagocytose des bactéries. Ceux-ci impliquent d'autres récepteurs comme les récepteurs *scavengers*. Chez les patients atteints de *sepsis*, les composantes du système immunitaire inné qui normalement contribuent à la défense de l'hôte contre l'agent infectieux, provoquent des dommages tissulaires, contribuant à la perte de fonction des organes touchés. Cela représente l'indice clinique de la septicémie. Cette autodestruction est due au moins en

partie à une production excessive de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), en réponse à l'activation de récepteurs du système immunitaire tels que les récepteurs *toll like* (TLR) et TREM [1-3]. La réponse anti-infectieuse est contrôlée par la balance entre des signaux activateurs et des signaux inhibiteurs. Un des mécanismes qui contrôle l'inflammation implique le motif ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) présent dans la chaîne γ , une sous-unité commune à plusieurs récepteurs pour les immunoglobulines (RfC, récepteur pour le fragment Fc), et dans l'adaptateur DAP12, tous deux connus comme médiateurs de signaux activateurs. Récemment une nouvelle fonction leur a été attribuée : ils sont également capables d'induire un signal inhibiteur. Dans le cas du RfC α 1, récepteur du fragment Fc des IgA qui est associé à la sous-unité γ , le ciblage de ce récepteur par une IgA monomérique inhibe l'inflammation [4]. De manière similaire et dans certaines conditions, DAP12 associé à TREM-2

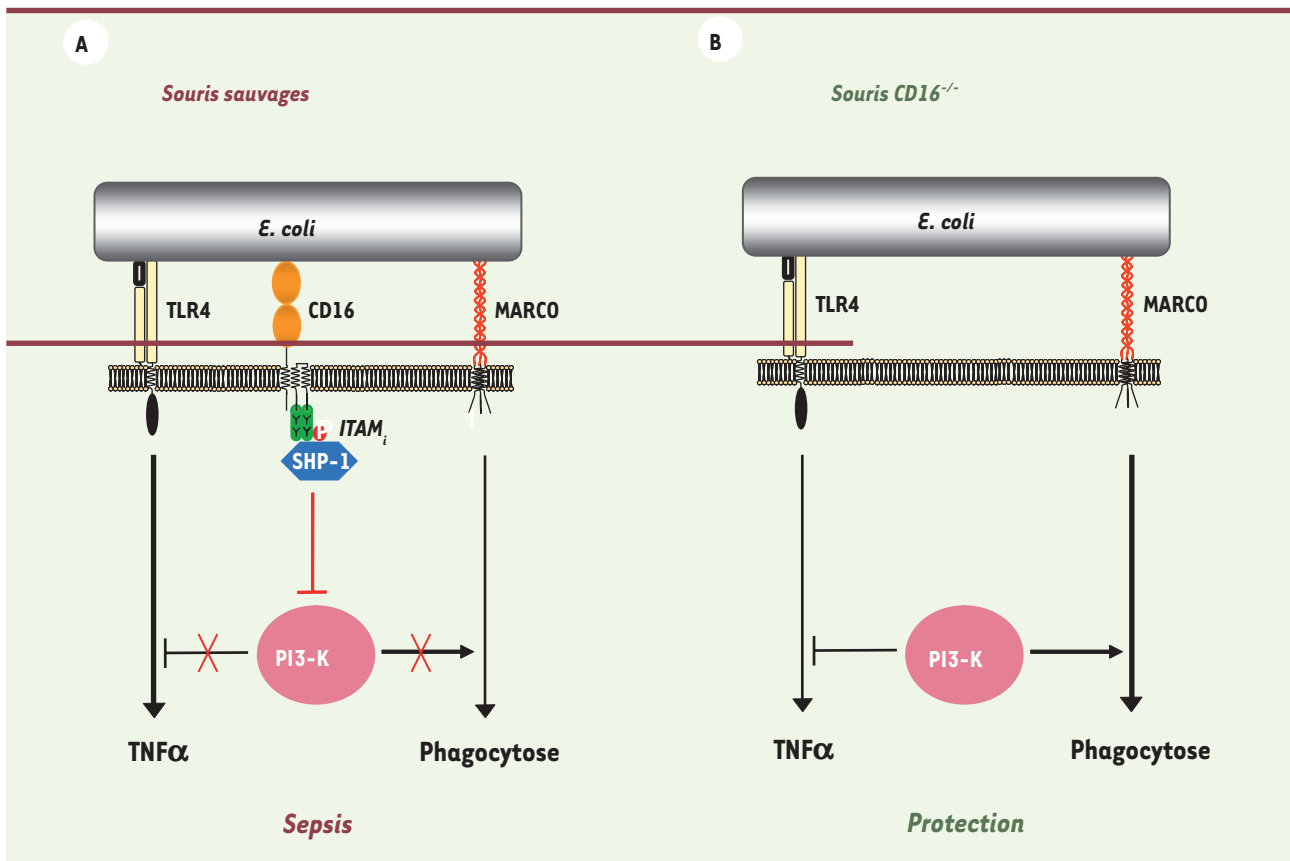


Figure 1. Schéma hypothétique du rôle néfaste du CD16 au cours du choc septique. **A.** *E. coli* induit la phosphorylation partielle du motif ITAM de la chaîne γ -associée au CD16 et le recrutement de SHP-1, ainsi que la co-agrégation du CD16, du TLR4 et de MARCO. Cela induit l'inhibition de la PI3 kinase résultant en l'inhibition de la phagocytose par le récepteur *scavenger* MARCO et la libération de la voie du TLR4 avec une augmentation de la production du TNF- α facilitant le développement du choc septique. **B.** L'absence de CD16 permet le maintien de l'activation de la voie PI3 kinase résultant dans l'augmentation de la phagocytose et la suppression de production de TNF- α par le TLR4.

inhibe la signalisation des récepteurs TLR [5].

***E. coli* et son récepteur CD16, un couple délétère dans le sepsis**

La chaîne γ pouvant jouer un rôle activateur ou inhibiteur, nous avons cherché à déterminer lequel de ces rôles elle assurait lors du sepsis [6]. Nous avons observé que les souris déficientes pour la sous-unité γ sont résistantes au choc septique induit par une péritonite. L'étude du mécanisme en jeu a mis en évidence une forte augmentation de la phagocytose des *E. coli*, indépendante de la présence d'anticorps et, de façon opposée, une plus faible sécrétion de TNF- α dans la circulation et dans la cavité péritonéale chez les souris défi-

cientes en chaîne γ . Parmi plusieurs récepteurs candidats associés à γ , le CD16 (RFc γ III) a été identifié comme un récepteur pour *E. coli* en l'absence d'anticorps. Cela a été également montré chez l'homme [7]. Confirmant l'implication de CD16, les souris déficientes en CD16 sont également résistantes au choc septique. La liaison *E. coli*-CD16 induit un signal délétère *via* la sous-unité γ , aboutissant à l'inhibition de la phagocytose par d'autres récepteurs comme le récepteur *scavenger* MARCO. Cette inhibition est due à une phosphorylation partielle du motif ITAM de la chaîne γ associée au CD16. Nous définissons cette configuration comme ITAM inhibiteur ou ITAM_i. Cette configuration ITAM_i induit le recrutement de la tyro-

sine kinase Syk et surtout de la tyrosine phosphatase SHP-1. En conséquence, les voies d'activation de la phagocytose, comme la voie de la PI3-kinase sont inhibées. La PI3-kinase étant un régulateur négatif du TLR-4 [8], une autre conséquence de son inhibition est une production excessive de TNF- α , après stimulation par *E. coli*.

Ces travaux dévoilent un mécanisme par lequel *E. coli* échappe au système immunitaire en détournant à son profit des mécanismes régulateurs de ce système. D'autres études ont montré que des récepteurs associés à DAP12 jouent également un rôle délétère lors du sepsis [9]. Ainsi, ces données expliquent pourquoi le système immunitaire se montre, chez certains patients, incapable



d'assurer une défense efficace contre *E. coli*. Le développement de médicaments bloquant l'interaction entre *E. coli* et le CD16 devrait donc prévenir une inhibition indésirable permettant ainsi à la défense anti-infectieuse d'assurer sa fonction et d'éviter le choc septique. C'est là une nouvelle voie, complémentaire aux antibiotiques, qui devrait permettre d'améliorer considérablement le traitement de cette maladie grave et importante en santé publique. ♦

Deleterious role of CD16 in sepsis

RÉFÉRENCES

1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002 ; 420 : 885-91.
2. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002 ; 420 : 846-52.
3. Gibot S. Nouveaux acteurs de l'immunité innée : les récepteurs TREM. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 503-5.
4. Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y et al. Identification of Fc α RI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of Fc γ ITAM. *Immunity* 2005 ; 22 : 31-42.
5. Hamerman JA, Tchao NK, Lowell CA, et al. Enhanced Toll-like receptor responses in the absence of signaling adaptor DAP12. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 579-86.
6. Pinheiro da Silva F, Aloulou M, Skurnik D, et al. D16 promotes *Escherichia coli* sepsis through an Fc γ inhibitory pathway that prevents phagocytosis and facilitates inflammation. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1368-74.
7. Salmon JE, Kapur S, Kimberly RP. Opsonin-independent ligand of Fc gamma receptors. The 3G8-bearing receptors on neutrophils mediate the phagocytosis of concanavalin A-treated erythrocytes and nonopsonized *Escherichia coli*. *J Exp Med* 1987 ; 166 : 1798-813.
8. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol* 2005 ; 5 : 446-58.
9. Turnbull IR, McDunn JE, Takai T, et al. DAP12 (KARAP) amplifies inflammation and increases mortality from endotoxemia and septic peritonitis. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 363-9.

NOUVELLE

Une cigarette, un aromatique... et un cancer

Vincent Mocquet, Jean Marc Egly, Nicholas Geacintov

V Mocquet, J.M. Egly : Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, IGBMC, 1, rue Laurent Fries, BP 10142, 67404 Illkirch Cedex, CU Strasbourg, France.
N. Geacintov : Chemistry Department, New York University, New York, États-Unis.
mocquet@igbmc.u-strasbg.fr
egly@igbmc.u-strasbg.fr
nicholas.geacintov@nyu.edu

► Depuis la deuxième moitié du XX^e siècle, la dégradation de l'hygiène alimentaire, l'exposition aux rayonnements UV ou à certains produits chimiques sont parmi les principaux facteurs de risque du développement de cancers. Les études épidémiologiques de l'OMS mettent en évidence que ces expositions, dans le cadre du travail, provoquent jusqu'à 200 000 morts par an dans les pays développés [1]. Dans le domaine industriel, par exemple, les hydrocarbures provenant du charbon et du pétrole ont été impliqués dans le développement de cancers des voies aériennes, de la peau ou même de la vessie, chez les ouvriers des fours à coke, ou ceux manipulant les goudrons, les imprimeurs et les couvreurs. Cependant, dans les pays occidentaux, le facteur de risque principal est le tabagisme, responsable à lui seul d'environ un tiers des cas de cancers [2]. En France, chaque année, 90 % des 25 000 patients atteints de cancers bronchiques sont fumeurs.

Production de composés aromatiques cancérigènes

Le lien entre tabagisme et cancer a été évoqué dès les années 1930. Aujourd'hui, au moins 200 agents cancérigènes ont été décelés parmi plus de 4 000 substances candidates présentes dans les différentes phases de la fumée de cigarette [3]. Généralement, une cigarette se consume suivant une succession de combustions incomplètes. Entre chaque bouffée, la température du cône de combustion chute de 850°C à 600°C, en raison d'un déficit en oxygène. La combustion lente des goudrons produit alors des composés aromatiques polycycliques tels que les Benzo[a]pyrènes (B[a]P). Ces aromatiques sont hautement cancérigènes et se retrouvent principalement dans la phase particulière de la fumée. Chaque cigarette en produit environ 70 ng. De tels composés se retrouvent d'ailleurs dans tous les produits de combustion incomplète, fumées de barbecue ou gaz d'échappement.

Néanmoins le B[a]P est chimiquement inerte en tant que tel et nécessite une conversion enzymatique au niveau cellulaire afin de devenir actif : c'est un pro-carcinogène. Sa biotransformation est assurée par des mono-oxygénases dépendantes du cytochrome p450, qui convertissent les composés liposolubles en dérivés plus solubles, dont le génotoxique diol époxyde de B[a]P (BPDE) et ses formes énantiomères : majoritairement le (+)-anti-BPDE et le (-)-anti-BPDE [4]. Certaines quantités restant dans notre organisme réagissent avec l'ADN et forment, de façon sélective, des liaisons covalentes avec les guanines : le (+)-*trans*-BPDE-N²-désoxyguanosine, le (+)-*cis*-BPDE-N²-désoxyguanosine et le (-)-*trans*-BPDE-N²-désoxyguanosine [5]. Ces trois adduits diffèrent seulement les uns des autres par l'orientation des groupements OH et du résidu guanine (Figure 1). De par leur structure, ces trois formes stéréo-isomériques d'ad-