



Inflammation et auto-immunité : les NOD-like receptors et leur impact en clinique

Rev Med Suisse 2008; 4: 1103-6

O. Gaide

Dr Olivier Gaide
Département de dermatologie et
vénérologie
HUG, 1211 Genève 14
olivier.gaide@medecine.unige.ch

Inflammation and auto-immunity: an update on the NOD-like receptors and their clinical role

Clinical and molecular research on inflammation has soared tremendously thanks to the discovery of Toll-like receptors (TLRs). These efforts have resulted in the recent identification and characterization of a new class of proteins called NOD-like receptors (NLR), which are intracellular analogs of the TLRs. These molecules act as true sensors of the dangers encountered by the cell and are essential for the initiation of the inflammatory response. Their implication in the pathogeny of numerous auto-inflammatory and autoimmune diseases revolutionizes our understanding of the mechanisms underlying the development of these diseases. We discuss here these major discoveries as well as their clinical implications.

La recherche clinique et moléculaire sur les mécanismes de contrôle de l'inflammation s'est intensifiée de manière spectaculaire suite à la découverte des *Toll-like receptors* (TLR). Ces efforts ont permis l'identification et la caractérisation d'une nouvelle classe de protéines appelées *NOD-like receptors* (NLR), qui sont les pendants intracellulaires des TLR. Ils agissent comme de véritables senseurs des dangers encourus par la cellule et sont essentiels à l'initiation de la réponse inflammatoire. Leur implication dans la pathogenèse de nombreuses maladies auto-inflammatoires et auto-immunes modifie notre compréhension des mécanismes impliqués dans ces maladies. Nous discutons ici ces découvertes majeures, ainsi que leurs implications cliniques en dermatologie courante.

INTRODUCTION

La recherche sur les *Toll-like receptors* (TLR) a tout juste dix ans. Pourtant, on ne compte plus les publications sur le sujet et l'imiquimod (activateur du TLR-7) fait déjà partie de notre pratique courante comme *booster* de l'immunité antivirale/tumorale. Toutefois, les TLR sont le sommet d'un iceberg dont la partie immergée est constituée de nombreuses autres molécules impliquées dans l'activation de l'immunité, notamment les *NOD-like receptors* (NLR).¹ La structure de ces protéines cytoplasmiques est caractérisée par la succession de trois domaines permettant, respectivement, de détecter le danger (LRR), de former un large complexe d'activation (NACHT) et enfin de recruter et d'activer leur cible moléculaire (type domaine de la mort, PYD ou CARD) (figure 1).² On distingue actuellement pas moins de 21 NLR, classés selon leur structure en plusieurs sous-familles (NALP1-14, IPAF, NAIP, NOD1-5 et CIITA). Cette architecture n'est pas très éloignée de celle des TLR, mais de par sa plus grande variabilité, elle permet un éventail de détection et de réponse plus étendu (figure 1). La plupart des signaux activateurs des NLR sont des produits microbiens qui entraînent l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires permettant l'activation des bras inné (neutrophiles) et adaptatif (cellules T) de l'immunité. Mais le rôle des NLR ne s'arrête pas là, puisqu'ils détectent de nombreuses attaques non microbiennes et ont été récemment rattachés à plusieurs maladies génétiques auto-inflammatoires et auto-immunes. L'observation de ces maladies rares et des données obtenues en laboratoire apporte une lumière nouvelle sur les mécanismes impliqués dans des maladies fréquemment rencontrées en pratique dermatologique, comme le vitiligo, l'acné et la goutte.

MALADIES CUTANÉES ET NLR

Du vitiligo au lupus érythémateux: auto-immunité et NALP1

Le vitiligo est une maladie fréquente dont la pathogénie restait pourtant mal connue jusque-là. On détectait chez ces patients des anticorps et des cellules T antimélanocytes, sans pouvoir réellement expliquer leur présence.³ Or, on a récemment découvert que les formes familiales du vitiligo sont liées à des muta-

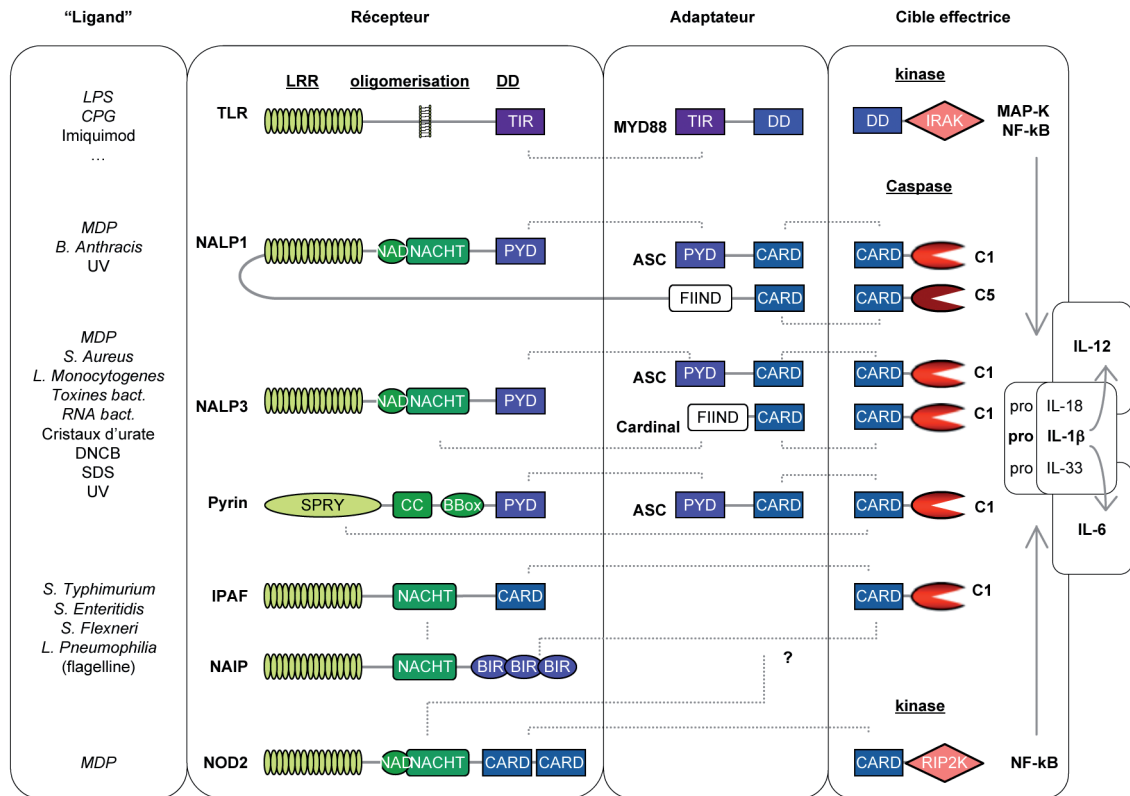


Figure 1. Représentation schématique de la structure des principaux NLR, de leurs activateurs respectifs ainsi que des voies de signalisation induisant l'activation des interleukines

La diversité structurelle des NLR permet la détection de nombreuses molécules associées à la présence de danger menaçant la cellule. Seul le MDP semble se lier directement au NLR, qui sert probablement de senseur du danger. Le domaine d'oligomérisation est le plus souvent un domaine NACHT, alors que le domaine effecteur appartient à la famille des domaines de la mort: DD, TYR, CARD ou PYD, qui interagissent spécifiquement avec un domaine de même classe (par exemple PYD-PYD). La kinase ou caspase cible peut être recrutée directement dans le complexe, ou par l'intermédiaire d'une protéine jouant le rôle d'un adaptateur. Les kinases augmentent l'expression de la pro-IL-1 β , alors que les caspases permettent sa maturation en IL-1 β actif. CARD: Caspase recruitment domain; DD: Death domain; MDP: muramyl-dipeptide; NACHT: présente dans NALP, CIITA, HET-E et TPI; PYD: Pyrin domain; TIR: Toll-IL-1 receptor domain.

tions de NALP1, également associées à diverses maladies auto-immunes (diabète, thyroïdites auto-immunes et lupus érythémateux systémique).⁴ NALP1, ASC et caspase-1 forment un complexe moléculaire contrôlant l'activation de cytokines clés de l'inflammation, notamment l'interleukine (IL)-1 β , raison pour laquelle ce complexe est appelé «inflammasome».⁵ Bien que le rôle fonctionnel des mutations de NALP1 n'ait pas été étudié, on peut proposer le modèle suivant: les microtraumatismes, dont l'effet sur le vitiligo est évident,⁶ induisent une activation exagérée de l'inflammasome et une sécrétion augmentée d'IL-1, activée, responsable de la perte de tolérance aux auto-antigènes présents dans les mélanocytes. De manière similaire, une perte de tolérance permettrait de développer une réponse auto-immune dirigée contre les cellules centrofolliculaires (thyroïdite), pancréatiques (diabète) ou cutanées (lupus). Ce modèle semble corroboré par le rôle clé de l'inflammasome de NALP3 dans la tolérance et la sensibilisation aux allergènes cutanés (voir ci-dessous).

Des maladies auto-inflammatoires familiales à l'acné en passant par la goutte: NALP3 et Pyrin

Les mutations découvertes dans le gène codant pour NALP3 identifient un groupe de syndromes regroupés sous le terme de cryopyrinopathies (cryopyrin étant synonyme de NALP3).⁷ La forme la moins sévère, l'urticaire familial lié au froid (FCAS), est caractérisée par des fièvres répétitives, une atteinte cutanée à type d'urticaire et des douleurs articulaires. Dans le syndrome de Muckle-Wells, plus sévère, ce tableau peut s'accompagner par une perte auditive progressive et une amyloïdose rénale. Dans la forme la plus sévère (NOMID ou CINCA), les manifestations sont présentes tôt dans la vie et s'accompagnent d'une atteinte systémique cutanée, articulaire et nerveuse (CNS). La corrélation génotype-phénotype n'est pas parfaite mais reste un outil pronostique valable, si l'on garde en considération le fait que 50% des patients n'ont pas de mutation détectable de NALP3. La qualité de vie et le pronostic de ces patients



Tableau 1. NOD-like receptors (NLR) associés à des maladies cutanées et réponse aux inhibiteurs de l'IL-1 (anakinra)

NLR	Maladie associée	Réponse à l'anakinra
NALP1	Association démontrée • Vitiligo	??
	Association possible • Lupus • Diabète type I	?? Partielle
NALP3	Association démontrée • Cryopyrinopathies (FCAS, MWS, CINCA) • Goutte • Pseudo-goutte	Oui Oui ? (probable)
	Association possible • Arthrite juvénile idiopathique systémique (SoJIA) • Adult onset Still Disease (AoSD) • Syndrome de Schnitzler • Dermite de contact allergique • Maladie neutrophilique (Sweet, PG)	Oui Oui Oui ?? ??
Pyrin	Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)	Partielle
PSTPIP1	Association démontrée • Arthrite pyogénique, <i>pyoderma gangrenosum</i> et acné (PAPA)	Oui
	Association probable • Acné, <i>pyoderma gangrenosum</i> (PG), Sweet	??
NOD2	Crohn	Non
	Blau syndrome	??
CIITA	Bare Lymphocyte syndrome II (BLSII)	Non

sont améliorés spectaculairement par l'anakinra (IL-1ra, inhibiteur soluble de l'IL-1), dont le profil toxicologique est excellent.⁷ L'arrivée prochaine sur le marché d'un anticorps humanisé bloquant l'IL-1 β , dont les études cliniques semblent prometteuses, va encore étoffer notre arsenal thérapeutique ciblant cette voie de signalisation. D'autres maladies auto-inflammatoires similaires pourraient également être dues à des dysfonctions de l'inflammasome. En effet, l'arthrite juvénile idiopathique systémique (SoJIA, anciennement maladie de Still), la maladie de Still de l'adulte (AoSD) et le syndrome de Schnitzler sont tous trois caractérisés par des atteintes articulaires évoluant par poussées, accompagnées de lésions urticariennes et d'une gammaopathie monoclonale pour le syndrome de Schnitzler, ainsi que par une sécrétion augmentée d'IL-1 β et une réponse très favorable à l'anakinra (tableau 1).⁸⁻¹⁰

La goutte et la pseudo-goutte sont des maladies inflammatoires caractérisées par la présence dans les articulations ou la peau de cristaux d'urate ou de pyrophosphate, respectivement. Ces cristaux sont suspectés d'agir comme des signaux de danger signant le largage d'ADN par des cellules mortes, et ont été identifiés récemment comme étant des activateurs très puissants de l'inflammasome.¹¹ La présence de NALP3 est d'ailleurs essentielle, chez la souris, pour le recrutement massif des neutrophiles induit par ces cristaux.¹¹ L'importance de l'IL-1 β dans ce système suggère d'ailleurs que d'autres maladies neutrophiliques, par exemple le syndrome de Sweet et le *pyoderma gangrenosum*, sont liées à une activation de l'inflammasome. La pertinence clinique de ces observations a été démontrée

dans une étude clinique lausannoise démontrant l'excellente activité de l'anakinra dans le traitement de formes rebelles de gouttes.¹²

Finalement, il est utile de se pencher sur la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et le syndrome d'arthrite pyogénique, acné et *pyoderma gangrenosum* (PAPA). La FMF est une maladie dont la clinique est très proche de celles des cryopyrinopathies, mais sans élément cutané. Elle est due à une mutation dans le gène codant pour Pyrin (figure 1) qui semble inhiber NALP3 mais qui pourrait également former un véritable inflammasome, dont l'activité est modulée par PSTPIP1.⁷ Or cette molécule est mutée dans le syndrome PAPA, caractérisé par un acné nodulo-kystique, un phénomène de pathergie (formation d'abcès stérile sur les sites de ponction veineuse) ainsi que par des ulcères stériles d'extension rapide, remplis de neutrophiles (*pyoderma gangrenosum*, anciennement connu sous le terme d'ulcère phagédénique), réalisant avec l'atteinte des articulations le tableau d'une maladie neutrophilique récidivante.¹³ Il est certain que l'acné, dans ses formes sévères (*acne fulminans*, SAPHO, tétrade acnéique), partage de nombreuses caractéristiques cliniques avec ces syndromes : évolution par poussées inflammatoires, infiltrat neutrophilique, atteinte concomitante articulaire. Il est donc possible que le syndrome PAPA représente un modèle rare mais informatif de l'acné et du *pyoderma gangrenosum*, suggérant que les NLR jouent un rôle important dans ces maladies. Finalement, il est intéressant de noter que la FMF est traitée depuis l'antiquité par la colchicine, tout comme la goutte, ce qui suggère un mécanisme moléculaire commun certainement lié aux NLR.

De la dermatite de contact au booster anti-tumoral : immunité adaptative et NALP3

Nous avons récemment démontré l'importance de l'inflammasome dans l'hypersensibilité de contact. En effet, l'inflammasome est essentiel pour la sécrétion d'IL-1 β par les kératinocytes humains exposés à des irritants ou des sensibilisants puissants (comme le DNCB).¹⁴ De plus, chez la souris, la présence de NALP3 est essentielle pour l'activation des cellules T et la sensibilisation à ces substances. Il est d'ailleurs possible d'utiliser l'anakinra pour induire une tolérance à un sensibilisant (liée en partie aux cellules T régulatrices) ou, au contraire, de décupler l'effet d'un sensibilisant moyen en activant l'inflammasome avec le SDS.¹⁵ Ceci suggère qu'en l'absence de signaux de danger, un signal de tolérance est envoyé au système immunitaire, alors qu'en présence de danger, l'IL-1 β favorise le développement de cellules Th17 et Th1 actives. Ces observations peuvent être utiles pour l'amélioration des techniques de désensibilisation et d'immunothérapie antitumorale. Pour rappel, le DNCB est utilisé en clinique dans l'alopecie en aire (immunomodulateur) et le mélanome (immunostimulant).¹⁶

MALADIE DE CROHN ET NOD2

La maladie de Crohn est clairement associée à la fois à une sécrétion majorée d'IL-1 β dans la muqueuse et à des mutations dans le gène codant pour NOD2. In vitro, NOD2



permet de détecter la présence du muramyl-dipeptide, un composant de la paroi bactérienne. NOD2 active RIP-2, une kinase permettant d'augmenter l'expression de la pro-IL-1 β , et semble également activer faiblement la caspase-1. Les mécanismes par lesquels les mutations de NOD2 influencent le Crohn restent controversés, certains éléments suggérant une perte de fonction et d'autres un gain de fonction.¹⁷ L'étude de l'efficacité des traitements bloquant l'activité de l'IL-1 β dans cette maladie permettra peut-être de juger de l'utilité de cette découverte.

DISCUSSION

Devant un tableau clinique d'épisode inflammatoire récurrent, il est devenu essentiel d'évoquer l'éventualité d'une maladie liée à l'activation des NLR, puisqu'on dispose maintenant d'un traitement efficace et sûr (anakinra, IL-1Ra). Toutefois, il est également utile de reconnaître la valeur éducative de ces syndromes rares, qui peuvent permettre de mieux comprendre les mécanismes phytopathologiques de maladies fréquentes que nous croyons parfois connaître, comme le vitiligo et l'acné. En effet, cette

ouverture d'esprit a permis à des patients atteints de goutte de bénéficier d'une nouvelle approche thérapeutique efficace. Il faut espérer que ceci se répète dans le futur pour d'autres maladies impliquant l'IL-1 β , que ce soit l'acné, le vitiligo, les maladies neutrophiliques ou la maladie de Behçet (bien qu'aucune étude clinique ne soit actuellement enregistrée pour ces maladies). ■

Implications pratiques

- Un inhibiteur de l'interleukine-1 β (anakinra) est disponible en clinique dès aujourd'hui, d'autres sont à venir
- Devant une maladie récurrente de la peau et des articulations, il faut penser à une maladie auto-inflammatoire liée aux NLR car un traitement efficace est disponible
- Des formes rebelles de goutte peuvent bénéficier d'un traitement d'anakinra
- L'irritation cutanée par des détergents favorise la sensibilisation aux allergènes cutanés

Bibliographie

- 1 Creagh EM, O'Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: A trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol* 2006;27:352-7.
- 2 * Gaide O, Hoffman HM. Insight into the inflammasome and caspase-activating mechanisms. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4:61-77.
- 3 Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: Auto-immunity and immune responses. *Int J Dermatol* 2006;45:583-90.
- 4 ** Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 2007;356:1216-25.
- 5 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β . *Mol Cell* 2002;10:417-26.
- 6 Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003;148:95-101.
- 7 ** Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006;6:183-95.
- 8 Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
- 9 Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1794-803.
- 10 Ryan JG, de Koning HD, Beck LA, et al. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: Ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:260-2.
- 11 Martinon F, Pettrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.
- 12 ** So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
- 13 Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, et al. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell* 2007;28:214-27.
- 14 Watanabe H, Gaide O, Pettrilli V, et al. Activation of the IL-1 β -processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 2007;127:1956-63.
- 15 * Watanabe H, Gehrke S, Contassot E, et al. The inflammasome acts as a master switch between tolerance and sensitization. *J Immunol* 2008; In press.
- 16 Terheyden P, Kortum AK, Schulze HJ, et al. Chemotherapy for cutaneous melanoma with dacarbazine and epifocal contact sensitizers: Results of a nationwide survey of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:437-44.
- 17 Eckmann L, Karin M. NOD2 and Crohn's disease: Loss or gain of function? *Immunity* 2005;22:661-7.

* à lire

** à lire absolument