

COMMENT JE TRAITE ...

certaines pathologies cutanées par le biais de l'immunité innée

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : L'immunité innée repose sur une organisation biologique complexe qui a des implications certaines dans diverses pathologies, en particulier au niveau de la peau. Son fonctionnement dépend de deux piliers principaux qui sont les récepteurs PRR (Protein Recognition Receptor) et des peptides antimicrobiens. Chez l'homme, les principaux PRRs sont les Toll-Like Récepteurs (TLRs) et les peptides antimicrobiens majeurs comprenant les α - et β -défensines, et les cathélicidines. L'expression de ces composants de l'immunité innée est modulée par certains médicaments, ce qui représente un mode d'action qui était resté ignoré par le passé.

MOTS-CLÉS : Défensine - Récepteur Toll-Like - Immunité innée - Imiquimod

INTRODUCTION

Pourquoi la peau d'une grenouille n'est-elle pas le siège d'infections fréquentes? Pourquoi la langue des bovins, si souvent mordue, ne s'infecte-t-elle pas? Pourquoi y a-t-il un équilibre de la flore cutanée humaine? Les réponses à ces questions se trouvent dans l'activité de l'immunité innée dont la fonction première est de détecter certains signaux de danger biologique (1, 2). Chez l'homme, l'immunité innée repose sur la présence de peptides antimicrobiens, en particulier les α - et β -défensines, et les cathélicidines libérées par diverses lignées cellulaires (1-6). Comme son nom l'indique, elle est distincte de l'immunité adaptative et ne nécessite aucune phase initiale de sensibilisation préalable.

Le processus de l'immunité innée est initié par l'activation de récepteurs PRRs (Pattern Recognition Receptors) qui sont communs à de nombreux organismes vivants. Ces PRRs regroupent plusieurs familles de récepteurs appelés TLR (Toll-Like Receptor), d'après leur similitude avec les Toll récepteurs de la drosophile, auxquels s'ajoutent les NLR (NOD-Like Receptor), RLR (RIG-Like Receptor) et CLR (C-Lectine Receptor) (7). Ils sont exprimés par de nombreuses cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, mastocytes (8), polynucléaires), par des cellules résidentes tissulaires (kératinocytes, fibroblastes) (9), ainsi que par des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B). Les PRRs sont stimulés en particulier par des ligands exogènes appelés

HOW I TREAT... SOME SKIN DISORDERS FROM THE ANGLE OF INNATE IMMUNITY

SUMMARY : Innate immunity represents a complex biological organization exhibiting some implications in diverse disorders, in particular at the level of the skin. Its functioning relies on two main groups of components encompassing the PRRs (Protein Recognition Receptors) and the antimicrobial peptides. In humans, particularly in the skin, the major PRRs are represented by the Toll-like receptors (TLRs). The main antimicrobial peptides encompass the α - and β -defensins, and cathelicidins. The expression of the innate immunity compounds is modulated by some drugs. This feature represents a mode of action that remained ignored in the past.

KEYWORDS : Defensin - Toll-Like Receptor - Innate immunity - Pattern Recognition Receptor - Pathogen-associated molecular pattern - Imiquimod

PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns), qui sont des agents microbiens et différents ligands tels que des débris de l'apoptose cellulaire. L'activation de ces PRRs induit la production de différentes cytokines, en particulier l'interféron (IFN)-I, ainsi que la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire.

La découverte de l'importance de l'immunité innée dans la plupart des dermatoses inflammatoires a suscité le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques agonistes et antagonistes des TLRs. Les indications sont aussi diverses que l'acné (10), les pityrosporoses (11), les dermatomycoses (12-16), la dermatite atopique (17), des pathologies auto-immunes (18), la rosacée (19), le mycosis fongoïde (20), et probablement d'autres dermatoses encore.

AGONISTES DES TLR

La principale application des agonistes des TLR pourrait cibler certaines pityrosporoses et des maladies allergiques, car les agonistes des TLR-4 et 9 sont capables de transformer une réponse allergique de nature Th2 en une réponse Th1. Le mécanisme d'action est alors original, puisqu'il permet de supprimer la réponse IgE spécifique. Par ailleurs, les agonistes des TLR-7 et 9, sont utilisés en thérapeutique anticancéreuse de type monothérapie et, surtout, en association à une chimiothérapie et radiothérapie. Ils peuvent aussi être utilisés comme adjuvant associé à un antigène tumoral dans des stratégies de stimulation de l'immunité antitumorale. L'archétype thérapeutique de cette classe de composés est l'imiquimod, agoniste de TLR-7 et TLR-8

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Dermatologue, Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(21), qui a prouvé son activité dans les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires (22-24). La réaction inflammatoire ressemble à celle d'une réaction du greffon contre l'hôte (25). Ce médicament semble prometteur pour contrôler la carcinogenèse en champs (26-28). D'autres cancers cutanés, y compris le mélanome mince à croissance lente semble également répondre à l'imiquimod (29). Des agonistes des TLR sont également développés dans des affections virales, en particulier les condylomes à HPV (30), l'herpès génital et l'infection par le VIH, ainsi que dans le syndrome de fatigue chronique (agoniste TLR-3).

ANTAGONISTES DES TLR

Les antagonistes des TLR ont un intérêt potentiel dans les infections sévères (31) en bloquant l'activation des TLR-4 par les liposaccharides (LPS) des bacilles Gram-négatif. D'autres applications anti-infectieuses sont envisageables, car l'activation des TLR contribue à la déplétion des lymphocytes CD4 au cours de l'infection par le VIH (32).

Des antagonistes des TLR sont, de plus, développés pour traiter des maladies auto-immunes. L'inhibition des TLR-3, -7 et -9 endosomaux impliqués dans la production d'IFN-I est une des stratégies possibles dans le lupus érythémateux et d'autres maladies auto-immunes IFN-dépendantes. Cependant, la prudence s'impose, car la modulation des TLR peut avoir différentes conséquences activatrices ou inhibitrices. En effet, dans des modèles lupiques, le TLR-9 a un effet protecteur réduisant le risque d'apparition d'une néphropathie lupique (18).

MODULATEURS DES PEPTIDES ANTIMICROBIENS

L'acide rétinoïque exerce un effet inhibiteur sur les β -défensines (32). La colonisation excessive de la dermatite atopique par le staphylocoque doré a été rapportée être réduite par les inhibiteurs de la calcineurine (33). Cette observation, en apparente contradiction avec les propriétés immunosuppressives de ces médicaments, pourrait être liée à une stimulation des défenses immunitaires innées sous la dépendance des β -défensines et des TLRs (33, 34). Si cette hypothèse se vérifie, le pimecrolimus et le tacrolimus, agents supprimeurs reconnus de l'immunité adaptative, seraient, de manière apparemment paradoxale, des agents stimulant l'immunité innée. Une dualité d'action similaire existerait pour les dermocorticoïdes.

CONCLUSION

La reconnaissance de l'implication de l'immunité innée dans diverses dermatoses n'en est probablement qu'à ses débuts. Elle permet de mieux comprendre certaines constatations cliniques, et elle ouvre la voie à de nouveaux concepts thérapeutiques. L'imiquimod en est l'archétype.

BIBLIOGRAPHIE

1. Flagothier C, Uhoda E, Goffin V, et al.— Biocénose cutanée, peptides antimicrobiens cutanés et antiseptiques. *Dermatol Actual*, 2004, **86**, 22-24.
2. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL.— Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*, 2005, **125**, 9-13.
3. Izadpanah A, Gallo RL.— Antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **52**, 381-390.
4. Bowdish DM, Davidson DJ, Hancock RE.— Immunomodulatory properties of defensins and cathelicidins. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006, **306**, 27-66.
5. Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H, et al.— Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human α -defensins from neutrophils. *Br J Dermatol*, 2007, **157**, 1124-1131.
6. Yamasaki K, Gallo RL.— Antimicrobial peptides in human skin disease. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 11-21.
7. Beg AA.— Endogenous ligands of Toll-like receptors : implications for regulating inflammatory and immune responses. *Trends Immunol*, 2002, **23**, 509-512.
8. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M.— Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology*, 2008, **213**, 251-260.
9. Pernet I, Reymermier C, Guezennec A, et al.— An optimized method for intensive screening of molecules that stimulate β -defensins 2 or 3 (hBD2 or hBD3) expression in cultured normal human keratinocytes. *Int J Cosmet Sci*, 2005, **27**, 161-170.
10. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L.— The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology*, 2003, **206**, 96-105.
11. Donnarumma G, Paoletti I, Buommino E, et al.— Malassezia furfur induces the expression of β -defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner. *Arch Dermatol Res*, 2004, **295**, 474-481.
12. Roeder A, Kirschning CJ, Rupec RA, et al.— Toll-like receptors as key mediators in innate antifungal immunity. *Med Mycol*, 2004, **42**, 485-498.
13. Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, et al.— Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to Malassezia furfur. *Arch Dermatol Res*, 2006, **297**, 280-288.
14. Kawai M, Yamazaki M, Tsuboi R, et al.— Human beta-defensin 2, an antimicrobial peptide is elevated in scales collected from tinea pedis patients. *Int J Dermatol*, 2006, **45**, 1389-1390.
15. Jensen JM, Pfeiffer S, Akaki T, et al.— Barrier function, epidermal differentiation, and human beta-defensin 2 expression in tinea corporis. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 1720-1727.

16. Speth C, Rambach G, Würzner R, Lass-Flörl C.— Complement and fungal pathogens : an update. *Mycoses Epub*, 2008, Aug. 13.
17. Howell MD.— The role of human beta defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007, 7, 413-417.
18. Marshak-Rothstein A, Rifkin IR.— Immunologically active autoantigens : the role of Toll-like receptors in the development of chronic inflammatory disease. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25, 419-441.
19. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al.— Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nature Med*, 2007, 13, 975-980.
20. Gambichler T, Skrygan M, Appelhans C, et al.— Expression of human beta-defensins in patients with mycosis fungoides. *Arch Dermatol Res*, 2007, 299, 22.
21. Schön MP, Schön M.— Imiquimod : mode of action. *Br J Dermatol*, 2007, 157, S8-S13.
22. Quatresooz P, Piérard GE.— Imiquimod-responsive basal cell carcinomas and Factor XIIIa-enriched dendrocytes. *Clin Exp Dermatol*, 2003, 28, S27-S29.
23. Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, Paquet P, et al.— Comment je traite... un carcinome basocellulaire par l'imiquimod topique (Aldara®). *Rev Med Liège*, 2005, 60, 207-209.
24. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2008, 18, 6-10.
25. Hermanns-Lê T, Paquet P, Nikkels AF, et al.— Prolonged imiquimod treatment and graft-versus-host reaction : histological mimicry in the pattern of monocyte-macrophage-dendrocyte lineage skin infiltration. *Dermatology*, 2003, 206, 361-365.
26. Uhoda I, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Nudging epidermal field cancerogenesis by imiquimod. *Dermatology*, 2003, 206, 357-360.
27. Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, Henry F, et al.— L'imiquimod : sus aux kératoses actiniques et à la cancérogenèse en champ. *Dermatol Actual*, 2007, 102, 8-10.
28. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Quatresooz P.— Emerging therapies for ionizing radiation-associated skin field carcinogenesis. *Expert Opin Pharmacother*, sous presse.
29. Bourguignon R, Paquet P, Quatresooz P, Piérard GE.— Comment je traite... un lentigo malin apr l'imiquimod topique (Aldara®). *Rev Med Liège*, 2005, 60, 691-694.
30. Arrese JE, Paquet P, Claessens N, et al.— Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-response modifier. *J Cutan Pathol*, 2001, 28, 131-134.
31. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL.— Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med*, 2007, 13, 552-559.
32. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, et al.— Differential gene induction of human β -defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol*, 2004, 123, 522-529.
33. Pournaras CC, Lubbe J, Saurat H.— Staphylococcal colonization in atopic dermatitis treatment with topical tacrolimus (Fk506). *J Invest Dermatol*, 2001, 116, 480-481.
34. Xhaufaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, Piérard GE.— Comment je préviens... une exacerbation de dermatite atopique. *Rev Med Liège*, 2006, 61, 600-603.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be