Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie (2013) **48**, 105—112

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

MISE AU POINT

Mécanismes d'action de l'imiquimod et implication dans le traitement des affections cutanées virales humaines et animales☆

Imiquimod: Mode of action and implication in treatment of cutaneous viral infections in humans and animals

C. Pressanti*, M.-C. Cadiergues

Service dermatologie, École nationale vétérinaire de Toulouse, 23, chemin des Capelles, 31076 Toulouse, France

Reçu le 5 mars 2013 ; accepté le 1er septembre 2013

MOTS CLÉS
Imiquimod ;
Immunomodulateur ;
Antiviral ;
Animal ;
Toll-like récepteurs

Résumé L'imiquimod, un analogue nucléosidique de la famille des imidazoquinolines, est un immunomodulateur à usage cutané et cutanéo-muqueux utilisable chez l'Homme pour le traitement des verrues ano-génitales, des carcinomes baso-cellulaires et de certaines formes de kératoses actiniques. Ses propriétés antivirales et antitumorales ont également été mises à profit dans le traitement d'autres affections cutanées. Il a plus récemment été utilisé chez les animaux domestiques. Dans cette synthèse, le mécanisme d'action de l'imiquimod est détaillé. Ce dernier repose essentiellement sur son rôle en tant que ligand des Toll-Like récepteurs (TLRs) 7 et 8. Cela lui confère ses propriétés antivirales en générant une synthèse accrue d'interféron alpha, de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et d'autres médiateurs promouvant, entre autre, l'activation des cellules présentatrices d'antigènes, impliquées dans l'immunité antivirale. L'imiquimod agit également sur la voie des caspases favorisant l'apoptose cellulaire, ce qui lui confère des propriétés antitumorales. Le rôle de l'imiquimod dans le traitement des atteintes virales et tumorales est illustré à partir d'exemples tirés de la littérature chez l'homme, mais également chez le chat, le cheval et plus récemment chez le chien.
© 2013 AFVAC. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

☆ Crédits de formation continue. — La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CNVFCC (cf. sommaire).

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : c.pressanti@envt.fr (C. Pressanti).

0758-1882/$ — see front matter © 2013 AFVAC. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
http://dx.doi.org/10.1016/j.anicom.2013.10.001

KEYWORDS
Imiquimod;
Immune response modifier;
Antiviral;
Animals;
Toll-like receptors

Summary Imiquimod, an imidazoquinoline amine, is a topical immune response modifier approved in human for the treatment of anogenital warts, basal cell carcinoma and actinic keratosis. Its antiviral and antitumor properties have been used in the treatment of a variety of skin conditions in people and more recently in animals. In this review, the antiviral mechanism of action of imiquimod, through activation of Toll-like Receptor 7 and 8 and interferon alpha synthesis is discussed. Imiquimod activity results in the induction of proinflammatory cytokines, chemokines and other mediators leading to activation of antigen-presenting cells and other components of innate immunity and finally in antiviral activity. Imiquimod can also induce apoptosis with interaction with caspase activation, and explain the antitumor effect of this drug. Examples drawn from publications of use of imiquimod in viral skin diseases in people and animals are detailed in this review and show that this topical drug can be chosen for the treatment of cutaneous particular diseases in cats, horses and more recently in dogs.
© 2013 AFVAC. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'imiquimod est un analogue nucléosidique de la famille des imidazoquinolines. Malgré la faible taille de la molécule, ses propriétés hydrophobes évitent sa pénétration systémique et lui permettent d'être incorporé dans des préparations à usage cutané. L'imiquimod est classé comme agent de chimiothérapie présentant des propriétés antivirales réservé à l'usage externe qui agit comme modificateur de la réponse immunitaire. Il est indiqué dans le traitement des affections virales et tumorales cutanéo-muqueuses.

Largement utilisé depuis la fin des années 1990 en médecine humaine, son utilisation est de plus en plus courante en médecine vétérinaire depuis le milieu des années 2000.

Le but de cette synthèse est de décrire le mode d'action de l'imiquimod afin d'illustrer son rôle dans le traitement des infections virales.

Mode d'action de l'imiquimod

De nombreuses études réalisées chez la souris vers la fin des années 1990 ont montré que l'utilisation d'une crème à base d'imiquimod augmentait, sur le site d'application, la quantité de protéines et de cytokines pro-inflammatoires [1—3]. D'autres études, dont celle de Suzuki et al., ont prouvé, sur ces mêmes sites cutanés d'application, une activation des cellules de Langerhans et une augmentation de leur capacité à migrer vers les nœuds lymphatiques drainant [4]. Chez la souris, une application intra-vaginale d'imiquimod augmentait au sein de ce tissu l'expression de cytokines notamment l'interféron alpha (IFN-α) et le Tumor Necrosis Factor α (TNF-α). Chez l'Homme, des études réalisées sur des cultures de kératinocytes ont montré des résultats similaires [5,6].

L'ensemble de ces études ont permis de prouver que les propriétés antivirales de l'imiquimod ne sont pas directes mais sont liées à sa capacité d'induire localement la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN-α, γ et le TNF-α [2,3].

C'est au début des années 2000 que le mode d'action précis de l'imiquimod a été en partie élucidé grâce à la mise en évidence de sa fixation sur le Toll-Like Récepteur (TLR)-7 et 8.

Action dépendante des TLR

Les TLRs sont des acteurs prépondérants de l'immunité innée (Fig. 1). Présents à la surface ou dans le cytoplasme de nombreuses cellules cutanées dont les cellules mononucléées et tout particulièrement les cellules dendritiques, ces récepteurs sont capables de reconnaître des motifs particuliers associés aux pathogènes ou Pathogens Associated Molecular Pattern (PAMPs). La fixation du ligand sur son récepteur TLR induit le déclenchement de voies de signalisations intracellulaires aboutissant à la synthèse rapide de cytokines par la cellule elle-même [7].

L'imiquimod est un ligand synthétique du TLR-7 et du TLR-8 [8,9], deux TLR phylogénétiquement très proches, endosomaux et reconnaissant l'ARN viral simple brin. La fixation du ligand sur son récepteur va induire une cascade d'évènements biochimiques intracellulaires reposant sur l'action de certaines enzymes capables de phosphoryler (activité de kinase) ou de déphosphoryler (phosphatase) les protéines. Les réactions « en chaîne » initiées par le récepteur membranaire aboutissent à l'activation de facteurs de transcription notamment Nuclear Factor κB (NF-κB), Interferon Releasing Factor (IRF-5) et IRF-7, qui une fois transloqués dans le noyau, induisent la synthèse « de novo » de cytokines [10]. Ces évènements intracellulaires sont détaillés sur la Fig. 1.

L'activation des TLR-7 et 8 aboutit donc à la synthèse :

- d'IFN de type I et surtout d'IFN-α ;
- de cytokines pro-inflammatoires : TNF-α, interleukines (IL) de type : 2, 6, 8 et 12, IFN-γ ;
- de chimiokines : CCL (CC chemokine ligands)-3, 4 et 2 ;
- de facteurs de croissance : Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF), Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GMCSF), Opioid Growth Factor (OGF).

Action indépendante des TLR

L'activation TLR ne peut à elle seule expliquer le mode d'action de l'imiquimod (Fig. 2). En effet, une application d'imiquimod réalisée sur une lignée immortelle de kératinocytes n'exprimant ni le TLR-7 ni le TLR-8 permet l'expression

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/2400677

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/2400677

Daneshyari.com