




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Mise au point

Les anti-IL-1 : nouvelles molécules et nouvelles indications[☆]

Anna Moltó, Alejandro Olivé*

Service de rhumatologie, hôpitaux universitaires allemands Tris i Pujol, Ctra del Canyet s/n. 08916, Badalona, Espagne

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 20 septembre 2009

Disponible sur Internet le 12 février 2010

Mots clés :

Interleukine 1

Anakinra

Polyarthrite rhumatoïde

Syndromes auto-inflammatoires

Spondylarthropathies

RÉSUMÉ

La famille de l'interleukine-1 (IL-1) comprend IL-1 et son inhibiteur naturel, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra). Le rôle de chacune de ces molécules dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) est bien établi et, dans cette indication, de nouvelles molécules modulant les actions de l'IL-1 sont en cours d'étude. L'anakinra est une forme recombinante de l'IL-1Ra dont la bonne tolérance a été démontrée et qui possède l'indication dans le traitement de la PR. Néanmoins, d'autres molécules sont en développement, comme un anticorps monoclonal anti-IL-1 ou l'IL-1 Trap. De plus, la démonstration récente de la relation entre l'IL-1, l'inflammasome et les voies de l'immunité innée, a conduit à la mise en évidence de nouvelles indications des anti-IL-1, tout particulièrement dans les syndromes auto-inflammatoires, mais aussi dans d'autres maladies inflammatoires. Nous avons effectué ici une revue de la littérature, limitée aux journaux en langue anglaise (recherche Pubmed portant sur la période de janvier 1985 à décembre 2008 et sur l'association entre IL-1 et : anakinra, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Still de l'adulte, syndromes auto-inflammatoires, goutte, chondrocalcinose articulaire ou pseudo-goutte, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux systémique) dans le but de préciser les nouvelles indications potentielles des anti-IL-1. Même s'il n'existe pas de données suffisantes à l'heure actuelle pour évaluer pleinement l'efficacité et la tolérance des anti-IL-1 chez les patients ayant des pathologies inflammatoires autres que la PR, les nouvelles données disponibles sont prometteuses pour l'avenir.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire dont le rôle dans la réponse inflammatoire est bien établi. Elle a été impliquée dans la physiopathologie de nombreuses maladies chroniques, dont la polyarthrite rhumatoïde (PR) et, à ce jour, les anti-IL-1 constituent un traitement validé dans la PR réfractaire.

Néanmoins, la récente implication de l'IL-1 dans l'inflammasome et les récepteurs NALP ouvre de nouvelles voies de recherche. Les mutations de NALP3 sont considérées comme responsables d'un groupe de maladies appelées syndromes auto-inflammatoires, dont la physiopathologie implique une activation anormale de l'inflammasome entraînant une production accrue d'IL-1. Plus récemment, l'IL-1 a aussi été impliquée dans la cascade inflammatoire des épisodes inflammatoires aigus de la goutte et de la chondrocalcinose articulaire (CCA) par le biais de l'inflammasome NALP3. Ces découvertes récentes ont conduit à explorer de nouvelles cibles thérapeutiques pour les molécules anti-IL-1.

2. La famille de l'interleukine-1

L'IL-1 est un médiateur essentiel de l'inflammation. Elle existe sous deux formes : IL-1 α et IL-1 β . Chaque forme est le produit d'un gène différent, mais la structure tridimensionnelle des deux formes d'IL-1 est proche. Ces deux formes sont synthétisées par les cellules mononucléées, principalement par les monocytes/macrophages [1].

2.1. L'IL-1 α

La majorité de l'IL-1 α reste dans le milieu intracellulaire sous la forme de son précurseur et semble avoir le rôle d'un messenger autocrine. Mais on a démontré qu'une petite partie de ce précurseur est transportée à la surface de la cellule et est associée à la membrane cellulaire. Il a été suggéré qu'il pourrait alors agir comme un messenger paracrine pour les cellules adjacentes [1].

2.2. L'IL-1 β

À l'inverse, la plus grande partie de l'IL-1 β est sécrétée dans le milieu extracellulaire et passe dans la circulation. Pour obtenir une activité biologique optimale, le précurseur de l'IL-1 β doit être clivé par plusieurs enzymes. Une protéase intracellulaire, l'enzyme de conversion de l'IL-1 β , appelée *IL-1 β -converting enzyme* (ICE),

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2009.10.011).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aolive.germanstrias@gencat.cat (A. Olivé).

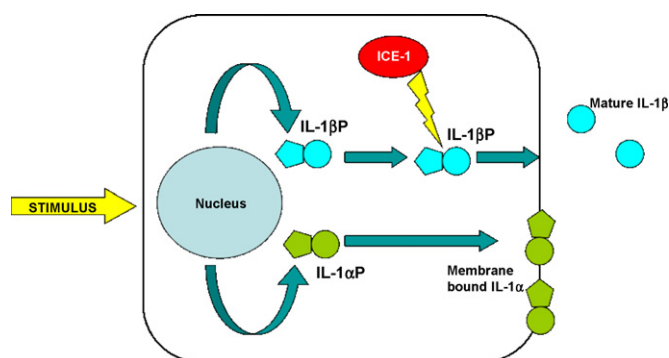


Fig. 1. Production d'IL-1. IL-1αP : précurseur de l'IL-1α ; IL-1βP : précurseur d'IL-1β ; ICE-1 : enzyme de conversion de l'IL-1. *Nucleus* : noyau ; *stimulus* : stimulus ; *membrane bound IL-1α* : IL-1α membranaire ; *mature IL-1β* : mature IL-1β.

également connue sous le nom de caspase-1, apparaît être très spécifique de cette action [1] (Fig. 1).

L'IL-1β est donc un médiateur systémique destiné à être sécrété par les cellules alors que l'IL-1α est principalement un régulateur intracellulaire et un médiateur local de l'inflammation.

2.3. L'antagoniste du récepteur de l'IL-1

L'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) est le troisième membre de la famille de l'IL-1 qui est produit et sécrété par presque toutes les cellules synthétisant de l'IL-1. L'IL-1Ra est un antagoniste naturel qui agit par compétition : il se fixe au récepteur de l'IL-1 mais n'active pas la cellule cible.

2.4. Les récepteurs de l'IL-1

Il existe deux types différents de récepteurs de l'IL-1 (IL-1R) que l'on appelle IL-1RI et IL-1RII. La fixation de l'IL-1α ou de l'IL-1β à IL-1RI entraîne une activation, une transmission intracellulaire et une réponse de la cellule cible. En revanche, l'IL-1RII ne transmet pas le signal et semble agir comme un leurre dont le rôle est de lutter contre des concentrations excessives d'IL-1 [2]. Même si les trois membres de la famille de l'IL-1 ont des séquences d'acides aminés différentes, chacun a la capacité de se fixer aux IL-R avec une forte affinité : IL-1α et IL-1β sont des agonistes de IL-1RI, alors que IL-1Ra empêche la fixation d'IL-1α et d'IL-1β au récepteur spécifique [3] (Fig. 2).

3. Actions biologiques de l'IL-1

Les effets biologiques de l'IL-1α et de l'IL-1β [2] ont été revus en détail, particulièrement l'action sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [4], sur le métabolisme osseux [5], dans la physiopathologie de la PR et dans la perte de la masse maigre [6].

L'injection systémique d'IL-1 recombinant entraîne de la fièvre, une anorexie, une hypotension, une leucopénie et une thrombopénie. L'IL-1 stimule la production des protéines aiguës de l'inflammation par le foie, notamment celle de l'IL-6, du fibrinogène, des fractions du complément et de divers facteurs de la coagulation. L'IL-1 stimule également l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien aboutissant à la production d'ACTH, d'hormone de croissance, de vasopressine et de somatostatine [4]. L'IL-1 agit sur le système hématopoïétique en augmentant la production de divers facteurs de croissance et agit en synergie avec ces facteurs de croissance pour stimuler la production des polynucléaires et des plaquettes [7].

Le caractère pléiotrope de l'activité biologique de l'IL-1 est basé sur son action qui touche de nombreux récepteurs membranaires

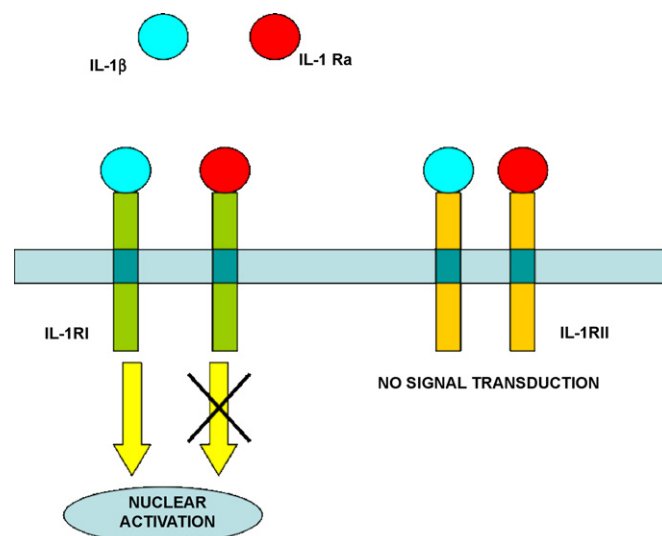


Fig. 2. *Nuclear activation* : activation nucléaire ; *no signal transduction* : pas de transduction du signal (le reste inchangé).

et de nombreux gènes. De manière générale, l'IL-1 peut initier la transcription de l'ARNm ou le stabiliser, cela pour une grande variété de gènes, dont les gènes de la famille de l'IL-1 elle-même. De même, l'IL-1 augmente le niveau de transcription de gènes d'autres cytokines pro-inflammatoires, de facteurs de croissance des lymphocytes, de facteurs de croissance des cellules souches et de facteurs de croissance des cellules mésenchymateuses.

Il a été démontré que l'IL-1 agit en synergie avec la bradykinine, avec d'autres cytokines et avec des facteurs de croissance. Il existe une remarquable synergie d'action entre l'IL-1 et le TNFα. Si la synergie entre l'IL-1 et divers facteurs de croissance est fréquente, elle se fait surtout sur la synthèse des prostanoïdes. Il s'agit d'un phénomène observé d'abord in vitro, mais aussi in vivo. Le mécanisme de cette synergie pourrait impliquer une modulation des récepteurs. Toutefois, dans l'exemple de la synergie entre l'IL-1 et le TNFα, les récepteurs du TNFα sont réprimés par l'IL-1. En conséquence, le blocage d'une seule de ces cytokines peut ne réduire l'activité de la maladie que de 50 % [8].

De plus, l'IL-1β stimule la différenciation Th17 chez l'homme. Les lymphocytes Th17 sont, avec les lymphocytes Th1 et Th2, des lymphocytes effecteurs qui interviennent largement dans les phénomènes d'inflammation et d'auto-immunité. Les lymphocytes Th17 jouent un rôle central dans la PR. L'hypothèse actuelle est que la PR est due à une anomalie de la balance Th1/Th17 avec prédominance de la réponse Th17 [9].

Dans l'articulation, l'IL-1 stimule la sécrétion de collagénases et d'autres enzymes impliquées dans la dégradation cartilagineuse par les chondrocytes. L'IL-1 stimule aussi la différenciation des progéniteurs des ostéoclastes, contribuant ainsi à l'activation des ostéoclastes matures et à la stimulation de la résorption osseuse.

4. Actions biologiques de l'IL-1Ra

Si dans la plupart des cellules la sécrétion d'IL-1Ra est un phénomène inductible, les kératinocytes et les cellules intestinales épithéliales expriment IL-1Ra de manière constitutionnelle dans leur cytoplasme. L'IL-1Ra représente la première cytokine constitutionnelle agissant comme un antagoniste spécifique du récepteur.

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont essayé d'élucider les propriétés biologiques de l'IL-1Ra et aucun effet agoniste n'a été clairement rapporté à ce jour. L'IL-1Ra soluble naturel est une glycoprotéine de 22 kD. La forme recombinante (anakinra) est une protéine non glycosylée de 17 kD qui a une

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388017>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388017>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)