

Paris, le 26 février 2019

Information presse

A l'origine d'une maladie rare, un intestin frileux et intolérant à ses propres bactéries

Un mécanisme de tolérance vis-à-vis de la flore intestinale serait impliqué dans la survenue d'une forme familiale de maladie rare auto-inflammatoire induite par le froid. C'est ce que montrent les travaux de chercheurs du Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (Inserm/Université de Lille/CNRS/CHU de Lille/Institut Pasteur de Lille), du laboratoire de physiopathologie des maladies génétiques d'expression pédiatrique (Inserm/Sorbonne Université) et du département d'immunologie de l'université d'Hohenheim. Ces travaux, parus dans [Nature Communications](#), mettent en évidence l'implication dans la survenue de la maladie d'une réponse inflammatoire exacerbée contre la flore intestinale permettant une réponse immunitaire plus efficace contre certains pathogènes. Ils ouvrent ainsi la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques pour la prise en charge des patients.

Le syndrome auto-inflammatoire induit par le froid (ou urticaire familial au froid) se manifeste par des accès de fièvre déclenchés par le froid, accompagnés de crises d'urticaire et de douleurs digestives et articulaires. Les patients - une vingtaine de cas identifiés à ce jour - sont porteurs d'une mutation sur le gène *NLRP12* qui s'exprime selon un mode autosomique dominant (la présence d'un seul allèle muté est suffisant pour que la maladie se manifeste). Jusqu'à présent, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie demeuraient inconnus.

Une équipe de recherche dirigée par Mathias Chamailard, chercheur Inserm au sein du Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (Inserm/Université de Lille/CNRS/CHU de Lille/Institut Pasteur de Lille) et ses collaborateurs au sein du laboratoire de physiopathologie des maladies génétiques d'expression pédiatrique (Inserm/Sorbonne Université), ainsi que du département d'immunologie de l'université d'Hohenheim, ont cherché à mieux comprendre comment se développait ce syndrome grâce à des études menées chez la souris et chez l'Homme.

Les chercheurs ont constaté que l'inactivation du gène *NLRP12* déclenchait chez la souris une inflammation intestinale, mais la rendait résistante à certaines bactéries pathogènes, ce qui laisse à penser que *NLRP12* pourrait jouer un rôle clef dans la tolérance immunitaire vis à vis de la flore intestinale.

Or, l'équipe de recherche a observé qu'une autre molécule appelée *NOD2* jouait également un rôle dans l'immunité intestinale en favorisant la défense contre ces mêmes pathogènes bactériens. En outre, une mutation sur le gène *NOD2* prédispose à la maladie de Crohn qui présente de troublantes similitudes avec le syndrome dont il est question ici : des douleurs intestinales et une prévalence plus importante dans les pays froids que dans les pays chauds. Enfin, les chercheurs ont constaté l'existence d'une interaction physique entre cette protéine *NOD2* et la protéine *NLRP12*.

Baisse de tolérance aux bactéries de la flore intestinale

Chez les personnes atteintes du syndrome auto-inflammatoire lié au froid, la production de la protéine NLRP12 est réduite. Reproduit chez la souris, ce phénomène modifie l'activité de NOD2 et réduit la tolérance aux bactéries commensales avec un recrutement accru de cellules inflammatoires dans le tube digestif. En revanche, l'efficacité d'élimination des pathogènes s'en trouve améliorée. Autrement dit, en situation normale, NLRP12 réprime l'activité de NOD2 et améliore la tolérance aux bactéries intestinales. Ces résultats suggèrent qu'un inhibiteur de la voie NOD2 pourrait atténuer les symptômes de ces patients.

La baisse de tolérance chez les sujets atteints du syndrome auto-inflammatoire lié au froid génère une inflammation chronique qui pourrait expliquer les douleurs intestinales chez les patients. Mais pourquoi le froid déclenche-t-il des manifestations supplémentaires hors du système digestif ? Les chercheurs suspectent une augmentation de la perméabilité intestinale en cas de température basse. Chez les sujets sains, ce phénomène serait sans conséquence mais chez les sujets malades, de nombreuses molécules ayant une activité pro-inflammatoire ainsi que des débris bactériens pourraient passer en masse dans le sang. Une inflammation locale secondaire pourrait donc expliquer en partie les autres symptômes comme la fièvre, les céphalées et les douleurs articulaires. Mathias Chamaillard et ses collègues s'attaquent désormais, chez la souris, à cette nouvelle piste de travail.

Sources

Proteasomal degradation of NOD2 by NLRP12 in monocytes promotes bacterial tolerance and colonization by enteropathogens

Sylvain Normand¹, Nadine Waldschmitt^{1,2}, Andreas Neerincx³, Julio Martinez-Torres⁴, Camille Chauvin¹, Aurélie Couturier-Maillard¹, Olivier Boulard¹, Laetitia Cobret^{5,6}, Fawaz Awad^{5,6}, Ludovic Huot¹, Andre Ribeiro-Ribeiro⁴, Katja Lautz⁷, Richard Ruez¹, Myriam Delacre¹, Clovis Bondu¹, Martin Williams^{8,9}, Charlotte Scott^{8,9}, Anthony Segal⁴, Serge Amselem^{5,6}, David Hot¹, Sonia Karabina^{5,6}, Erwin Bohn¹⁰, Bernhard Ryffel¹¹, Lionel F. Poulin¹, Thomas A. Kufer¹² & Mathias Chamaillard¹

1 University of Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 8204 - CIIL - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, F-59000 Lille, France.

2 Technische Universität München, Chair of Nutrition and Immunology, 85350 Freising-Weihenstephan, Germany.

3 Department of Pathology, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QP, UK.

4 Division of Medicine, University College London, WC1E 6BT London, UK.

5 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 933, F-75012 Paris, France.

6 Inserm, UMR_S 933, F-75012 Paris, France.

7 Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University of Cologne, Cologne, Germany.

8 Laboratory of Immunoregulation, VIB Inflammation Research Center, 9052 Ghent, Belgium.

9 Department of Internal Medicine, Ghent University, Ghent 9000, Belgium.

10 Interfakultaeres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Eberhard Karl Universität Tuebingen, 72076 Tuebingen, Germany.

11 CNRS, Orléans University, INEM, UMR 7355, F-45071 Orléans, France.

12 Department of Immunology, Institute of Nutritional Medicine, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany.

Nature Communications : <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07750-5>

Contact chercheur

Mathias Chamaillard

Directeur de recherche Inserm

Responsable de l'équipe Récepteurs NODS-like dans l'infection et l'immunité

Unité 1019 Centre d'infection et immunité de Lille (CIIL)

+33 (0)3 59 31 74 27

mathias.chamaillard@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)

