Revues Générales
Immunologie

Peau et immunologie

RÉSUMÉ : La connaissance du fonctionnement du système immunitaire est de plus en plus nécessaire pour comprendre et traiter les maladies dermatologiques inflammatoires, oncologiques et infectieuses.
Les modifications génétiques ou multifactorielles activatrices de l'immunité innée (polynucléaires et macrophages) sont à l'origine des maladies dites auto-inflammatoires. Les modifications génétiques ou multifactorielles activatrices de l'immunité acquise (lymphocytes) sont à l'origine des maladies auto-immunes et allo-immunes. Les modifications génétiques inhibitrices de l'immunité innée ou acquise sont à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections.
Les traitements biologiques qui modifient le système immunitaire (immunothérapies), soit en l'activant, soit en l'inhibant, sont respectivement utilisés pour traiter les cancers et les maladies inflammatoires.

→ **J.-D. BOUAZIZ, M. RYBOJAD**
Service de Dermatologie
du Pr. Martine Bagot,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La fonction du système immunitaire est de permettre à notre corps de se défendre contre les micro-organismes et d'empêcher la survenue de cancers définissant le concept "d'immunosurveillance". Ces fonctions de défense sont dites effectrices et doivent être adaptées à la situation d'agression sans être trop fortes – avec sinon le risque d'émergence de maladies dirigées contre le soi (maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires) – et sans être trop faibles – avec le risque d'émergence de cancers ou une sensibilité accrue aux infections (déficits immunitaires). Si le système immunitaire n'était que "effecteur", toute activation de celui-ci dans des situations d'agression aboutirait à une boucle d'inflammation incontrôlée : voilà pourquoi un bras "régulateur", ou "anti-inflammatoire", est couplé au bras effecteur de la réponse immune.

Le système immunitaire humain comprend le système immunitaire inné, sorte de système immunitaire archaïque, et le système immunitaire acquis hyperspécialisé en fonction du type de pathogène. Le système immunitaire inné implique essentiellement les polynucléaires et les macrophages, intervient rapidement dans la réponse immunitaire et constitue la première ligne de défense.

Le système immunitaire acquis, qui caractérise les vertébrés, implique les lymphocytes T et les lymphocytes B (qui produisent les anticorps), met plus de temps à agir, mais agit spécifiquement sur un type de pathogène et se souvient du pathogène impliqué en cas de nouvelle attaque (mémoire immunitaire). Les lymphocytes T ont besoin d'être activés par les cellules dendritiques qui présentent une partie de la molécule pathogène (l'antigène) et leur dit de s'activer.

Les lymphocytes T sont divisés en lymphocytes T CD8 ou lymphocytes T cytotoxiques qui assurent la lyse des cellules tumorales ou infectées, et les lymphocytes T CD4 auxiliaires (appelés aussi T helper = Th) qui aident les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B et qui produisent des molécules solubles appelées interleukines lesquelles ayant une action pro ou anti-inflammatoire. Les lymphocytes T CD4 sont soit effecteurs et alors caractérisés par la production d'interleukines pro-inflammatoires (interféron

gamma = Th1 ; interleukine 4 = Th2 ; interleukine 17 = Th17), soit régulateurs et caractérisés alors par les molécules qu'ils expriment (lymphocytes T régulateurs ou Tregs qui sont CD4+ CD25+ CD127-FoxP3+), ou par les interleukines anti-inflammatoires qu'ils produisent (interleukine 10).

Déficit immunitaire responsables d'infections à tropisme cutané

La maladie dermatophytique a été décrite dans les pays du Maghreb comme une infection dermatophytique particulièrement rebelle aux traitements, étendue, profonde (atteinte du derme) avec possibles atteintes systémiques (ganglions, système nerveux central). La prédominance ethnique de cette affection suggérait une composante génétique qui a été découverte en 2012 par une équipe française [1]. En effet, les patients ayant une maladie dermatophytique avaient une mutation inactivatrice d'une molécule appelée CARD9 à l'origine de l'incapacité des lymphocytes T CD4 de type Th17 à se défendre contre les dermatophytes.

Notre équipe à Saint-Louis en a décrit également un cas dans lequel le traitement par posaconazole avait eu une efficacité spectaculaire [2] (***fig. 1***). Le rôle de l'interleukine 17 dans la défense antimicrobienne contre le *Candida* est également bien reconnu dans la mesure où il existe de nombreuses maladies génétiques avec sensibilité au *Candida* et mutations de l'interleukine 17 (mutation de l'interleukine 17 ou de son récepteur, anticorps anti-IL17, mutation des voies métaboliques aboutissant à la synthèse d'IL17).

Fig. 1 : Maladie dermatophytique avant et après posaconazole.

Hyperactivation du système immunitaire inné à l'origine des maladies auto-inflammatoires

On appelle inflammasome un complexe protéique intracellulaire des cellules du système immunitaire inné qui s'active avec des signaux extérieurs de "danger" et aboutit à la production d'interleukines pro-inflammatoires et, en particulier, l'interleukine 1 et l'interleukine 18. Lorsque des mutations activatrices de cet inflammasome se produisent, cela aboutit à des maladies auto-inflammatoires dont la plus connue est la maladie périodique avec les lésions de "pseudo-érysipèle" bien connues par le dermatologue. Un autre groupe de maladies auto-inflammatoires est appelé le groupe des cryopyrinopathies (syndrome de Muckle-Wells, CINCA [chronique/infantile/neurologique/cutané/articulaire], urticaire familial au froid [***fig. 2***]) dans lesquels les manifestations cutanées (urticaire neutrophilique) et systémiques (fièvres, manifestations articulaires) sont déclenchées par le froid. Dans l'urticaire

Fig. 2 : Urticaire au froid avec mutation de NLRP3.

Revues Générales
Immunologie

familiale au froid, la protéine hyperactivée est la protéine NLRP3, et le traitement par anticorps anti-IL1 (canakinumab) qui a l'AMM en France est très efficace.

Comment restaurer la tolérance des lymphocytes aux antigènes du soi ?

Dans les maladies auto-immunes, les lymphocytes T (lymphocytes T auto-réactifs) et les lymphocytes B (production d'auto-anticorps) perdent la tolérance et attaquent des antigènes du soi. Ils reconnaissent un antigène spécifique d'un organe (p. ex. la desmogléine 3 dans le pemphigus vulgaire ou la BP180 dans la pemphigoïde bulleuse), l'ADN ou ses composants dans les connectivites (lupus, sclérodermie), ou de nombreux antigènes non identifiés (lichen, morphées, vitiligo). Un exemple expérimental de maladies auto-immunes à de nombreux antigènes du soi est l'allogreffe de moelle osseuse où les lymphocytes du donneur reconnaissent de nombreux antigènes du receveur responsable à long terme d'une réaction chronique du greffon contre l'hôte ou GVH (lichen, morphées, vitiligo plus récemment décrit ; on parle alors *stricto sensu* d'allo-immunité plutôt que d'auto-immunité). La manière la plus classique de traiter ses maladies auto-immunes est d'utiliser des médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, méthotrexate, ciclosporine, mycophénolate mofétil, azathioprine) qui diminuent l'activité des lymphocytes T effecteurs (CD8 et CD4).

L'approche thérapeutique nouvelle est de favoriser les fonctions régulatrices des lymphocytes T CD4, ce qui pourrait avoir l'avantage de restaurer la tolérance immunitaire sans risque accru d'infections. Pour l'instant les techniques de transfert adoptif de lymphocytes Tregs sont peu efficaces, en particulier en raison d'écueils techniques, mais les espoirs thérapeutiques dans le futur sont prometteurs. Une autre approche est d'injecter aux patients des molécules qui permettraient d'amplifier les Tregs dans l'organisme. L'utilisation de faibles doses d'interleukine 2 permet en effet d'amplifier les Tregs dans l'organisme, et des résultats cliniques très prometteurs ont été obtenus pour le traitement des cryoglobulinémies liées à l'hépatite C, pour le traitement des pelades [3] et de la GVH chronique [4].

Comment stimuler les lymphocytes T à se défendre contre les tumeurs ?

Les lymphocytes T effecteurs antitumoraux sont activés par les cellules présentatrices d'antigènes par l'antigène tumoral, lui-même présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et par des récepteurs d'activation (CD28) (***fig. 3***). Dans le mélanome, les idées les plus anciennes d'immunothérapie était d'injecter aux patients soit des lymphocytes antitumoraux (les TIL [*tumor-infiltrating lymphocytes*]), soit des cellules présentatrices d'antigènes chargées d'antigènes tumoraux. Bien que séduisantes sur le plan immunologique, ces deux techniques ne semblent pas amener un bénéfice clinique important pour le patient.

Lorsqu'un lymphocyte antitumoral est activé par la cellule présentatrice d'antigène, il reçoit aussi des signaux négatifs par des récepteurs inhibiteurs (CTLA4, PD1). Les nouveaux traitements dans le mélanome métastatique incluent des anticorps dirigés contre ces récepteurs inhibiteurs (anticorps anti-CTLA4,

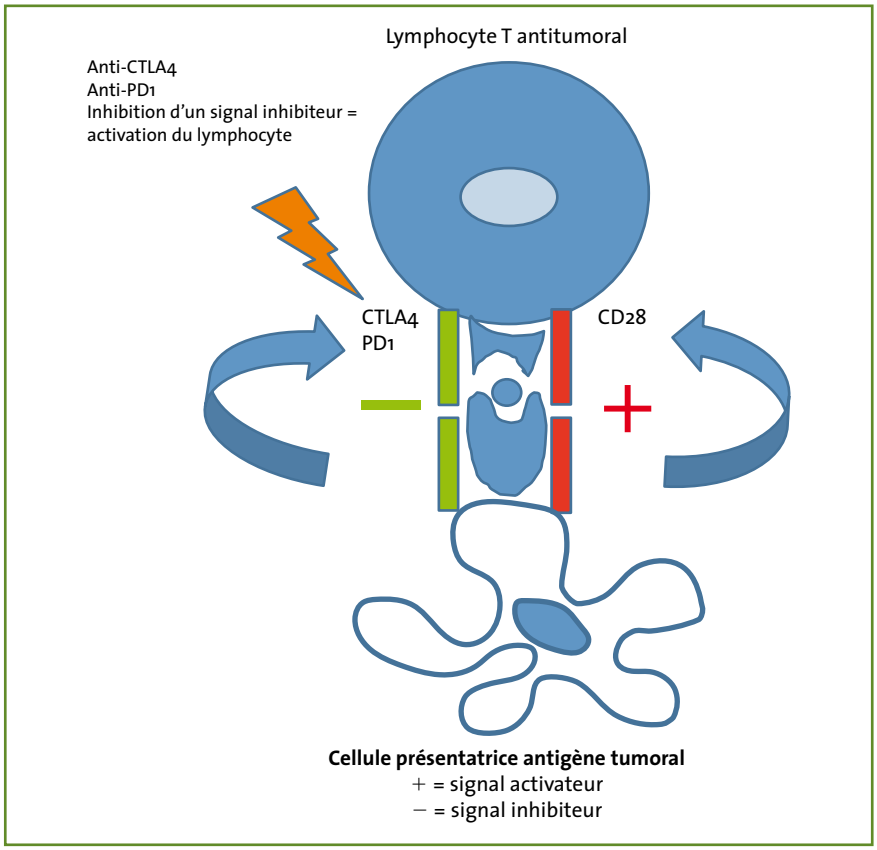

Fig. 3 : Schéma de présentation d'un antigène tumoral à un lymphocyte T antitumoral.

POINTS **FORTS**

- Les mutations des gènes qui impliquent l'inflammasome aboutissent à la production excessive d'interleukine 1 et sont responsables de maladies auto-inflammatoires (maladie périodique, syndrome TRAPS, cryopyrinopathies).
- La perte de tolérance des lymphocytes aux antigènes du soi définit les maladies auto-immunes et, en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, les maladies allo-immunes (réaction du greffon contre l'hôte).
- La stimulation de la réponse immunitaire lymphocytaire T antitumorale représente une avancée majeure pour le traitement du mélanome.

ipilimumab ; anticorps anti-PD1, pembrolizumab) à l'origine d'une réponse cellulaire T accrue favorisant l'élimination de la tumeur mais favorisant également l'apparition de maladies auto-immunes (colites auto-immunes notamment).

Conclusion

Les travaux d'immunologie fondamentales du XX^{e} siècle font que le XXI^{e} siècle verra l'avènement de multiples thérapies ciblées sur les différents composant activateurs et inhibiteurs du système immunitaire, pour permettre de mieux prendre en charge les patients atteints de maladies inflammatoires et tumorales.

Bibliographie

1. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB *et al.* Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med*, 2013;369:1704-1714.
2. Jachiet M, Lanternier F, Rybojad M *et al.* Posaconazole Treatment of Extensive Skin and Nail Dermatophytosis Due to Autosomal Recessive Deficiency of CARD9. *JAMA Dermatol*, 2014 Nov 5. [Epub ahead of print]
3. Castela E, Le Duff F, Butori C *et al.* Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2014;150:748-751.
4. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT *et al.* Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 2011;365:2055-2066.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.