Revues générales

L'immunité de type 2 dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : L'immunité de type 2 est une boucle inflammatoire qui implique de nombreux acteurs cellulaires et des médiateurs solubles (cytokines de type 2 : IL4, IL5, IL9, IL13 et IL31). Dans la dermatite atopique, les signaux de type 2 impliqués sont des alarmines (TSLP, IL25, IL33), produites par les kératinocytes. On retrouve une activation des lymphocytes T Th2 par les cellules dendritiques qui rencontrent et présentent les allergènes de l'environnement et une cascade d'événements inflammatoires impliquant les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles et les lymphocytes B qui produisent des IgE.

C. ROUX[1], J.-D. BOUAZIZ[2]
[1] Assistance publique des hôpitaux de Paris, PARIS.
[2] Hôpital Saint-Louis et unité Inserm U976, équipe immunité cutanée et inflammation, PARIS.

L'immunité de type 2 définit un type de réaction immunitaire essentiellement dirigée contre les allergènes (donc impliquée en particulier dans les maladies atopiques) et les parasites, mais elle intervient aussi dans les réactions immunitaires qui induisent de la fibrose et, de manière moins prégnante, dans tout type de réaction inflammatoire. L'immunité de type 2 ne semble pas indispensable à la qualité des défenses antivirales, notamment contre la COVID-19, puisque son blocage par le dupilumab (un anticorps monoclonal anti-cytokine de type 2) ne semble pas favoriser les infections virales [1]. Elle fait intervenir l'immunité adaptative impliquant les lymphocytes T CD4 dits Th2 (T *helper* ou "aidants" ou "auxiliaires" de type 2) considérés comme les véritables chefs d'orchestre de l'inflammation allergique, qui vont induire la production d'anticorps de type immunoglobuline E par les lymphocytes B et les plasmocytes.

Il existe d'autres types de réaction immunitaire, dont les principales sont les immunités de type 1 (Th1, réponse cellulaire plutôt utile contre les pathogènes intracellulaires) et 17 (Th17, jouant un rôle important contre les bactéries extracellulaires et les champignons, en amplifiant la réponse innée avec les polynucléaires neutrophiles). Une revue complète sur les mécanismes moléculaires fins de régulation de l'immunité de type 2 a été publiée dans la revue *Allergy* [2].

Les acteurs

1. Les alarmines Th2

Les alarmines sont des motifs moléculaires associés au danger. Dans la peau, suite à l'exposition à des allergènes par exemple, les kératinocytes vont produire des alarmines qui peuvent activer l'immunité de type 2. Dans la dermatite atopique (DA), les alarmines les plus connues sont la TSLP, l'IL33, l'IL25 et le GM-CSF.

2. Les lymphocytes T conventionnels dits Th2

Les lymphocytes polarisés Th2 expriment un facteur de transcription qui définit leur lignée fonctionnelle dont le nom est GATA3. Ces lymphocytes Th2

Revues générales

POINTS **FORTS**

- L'immunité de type 2 est centrée par les lymphocytes T CD4 auxiliaires Th2 qui produisent les cytokines de type 2.
- L'immunité de type 2 est primordiale dans l'allergie (dont la dermatite atopique) et pour les réponses immunitaires contre les parasites.
- Les cytokines de type 2 sont l'IL4, l'IL5, l'IL9, l'IL13 et l'IL31.

se caractérisent par leur propension à produire des cytokines Th2.

3. Les cytokines de type 2

Il existe 5 cytokines de type 2 :

>>> L'IL4 : elle stimule les lymphocytes B, ce qui les incite à produire davantage d'immunoglobulines, et favorise la différenciation de celles-ci en immunoglobuline E (IgE). De plus, l'IL4 permet à un lymphocyte T CD4 non polarisé (Th0) de devenir un lymphocyte Th2.

>>> L'IL5 : cette interleukine joue un rôle fondamental dans le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles. Elle semble avoir un rôle important dans l'asthme mais pas dans la dermatite atopique.

>>> L'IL9 : elle augmente l'expression des interleukines 4, 5 et 13, et agit comme une boucle de stimulation dans l'inflammation de type 2.

>>> L'IL13 : elle partage les fonctions et le récepteur de l'IL4 à la différence qu'elle ne permet pas à un lymphocyte Th0 de devenir Th2. L'IL13 semble avoir un rôle important dans la dermatite atopique mais pas dans l'asthme, en diminuant notamment la cohésion interkératinocytaire.

>>> L'IL31 : cette cytokine est considérée comme la cytokine Th2 du prurit dont il existe des récepteurs sur certains neurones de la peau

Les principaux anticorps monoclonaux ciblant les cytokines de type 2 qui ont l'AMM ou qui sont en cours de développement dans la DA sont le dupilumab qui cible la sous-unité commune des récepteurs à l'IL4 et l'IL13 (IL4-Rα) (AMM en France chez l'adulte en 2e ligne de systémique et en 1re ligne de systémique chez l'adolescent de plus de 12 ans), le lebrikizumab (phase III) et le tralokinumab (phase III terminée) qui ciblent l'IL13 ainsi que le nemolizumab (phase III en cours) qui cible le récepteur à l'IL31.

4. Les IgE

Ce sont des immunoglobulines (produites par les plasmocytes) clés dans l'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

5. Les polynucléaires éosinophiles

Ce sont des cellules myéloïdes issues de la moelle osseuse qui, à la fois, ont besoin d'IL5 pour s'activer et qui produisent de l'IL5 elles-mêmes. Ils ont un rôle crucial dans l'asthme mais un rôle "spectateur"/"*bystander*" dans la dermatite atopique. Les dommages tissulaires qu'ils peuvent induire dans le poumon sont en partie liés à leur production de protéines granuleuses comme les protéines basiques (MBP) et la peroxydase éosinophilique (EPO).

6. Les cellules dendritiques

Ce sont des cellules présentatrices de l'antigène (allergènes et parasites dans l'inflammation de type 2) qui sont indispensables pour activer les lymphocytes Th2.

7. Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (*innate lymphoid cells*, ILC) sont des effecteurs tissulaires qui se distinguent des lymphocytes B et T par l'absence de récepteur de l'antigène issu de réarrangements géniques. Elles ne sont donc pas spécifiques d'un allergène par exemple. Elles sont polarisées comme les lymphocytes T *helper* et ce sont les ILC2 qui produisent les cytokines de type 2.

8. Les mastocytes

Ce sont des cellules innées de la lignée granuleuse qui peuvent être activées par les cytokines de type 2 et qui produisent des cytokines de type 2. Les mastocytes relarguent aussi des médiateurs lipidiques, de l'histamine et des protéases (qui digèrent les protéines) à l'origine de dégâts tissulaires dans l'inflammation allergique.

9. Les polynucléaires basophiles

Ce sont également des cellules innées dérivées de la lignée granuleuse qui produisent beaucoup d'IL4 et qui possèdent, comme les mastocytes, les récepteurs aux IgE de haute affinité. Les basophiles, les éosinophiles et les mastocytes interagissent avec les cellules nerveuses et sont à l'origine dans la peau d'un grand nombre de molécules pruritogènes comme les cytokines, les neuropeptides, les protéases et des médiateurs lipidiques.

10. Les inhibiteurs de la voie Th2

Un rétrocontrôle de la voie Th2 existe, notamment par des cytokines inhibitrices telles que l'IL10 et le TGFβ, produites par des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les autres types de réponse immunitaire, Th1 et Th17, peuvent également l'enrayer. La réponse immunitaire globale résulte donc sensiblement d'un équilibre entre

les différentes voies. Un dérèglement avec une polarisation excessive vers la voie Th2 entraîne ainsi des pathologies comme la dermatite atopique.

L'histoire de l'immunité de type 2 dans la dermatite atopique

L'histoire est simplifiée et décrite comme unidirectionnelle dans cet article mais les voies d'activation sont multidirectionnelles et comprennent des boucles d'amplification multiples [3] (***fig. 1***). L'épiderme des patients atteints de dermatite atopique est plus perméable à l'exposome allergisant (allergènes, pollution, irritants) (1A). Les kératinocytes s'activent et produisent les alarmines Th2 (TSLP, IL25, IL33, GM-CSF) (1B). Les alarmines Th2 activent les ILC2, les cellules dendritiques et les mastocytes (1C). Les cellules dendritiques présentent les allergènes aux lymphocytes Th qui deviennent Th2 (1D). Ces lymphocytes Th2 vont produire des cytokines de type 2, activer et recruter les polynucléaires éosinophiles et basophiles (1E) et *in fine* induire la production d'IgE par les lymphocytes B (1F).

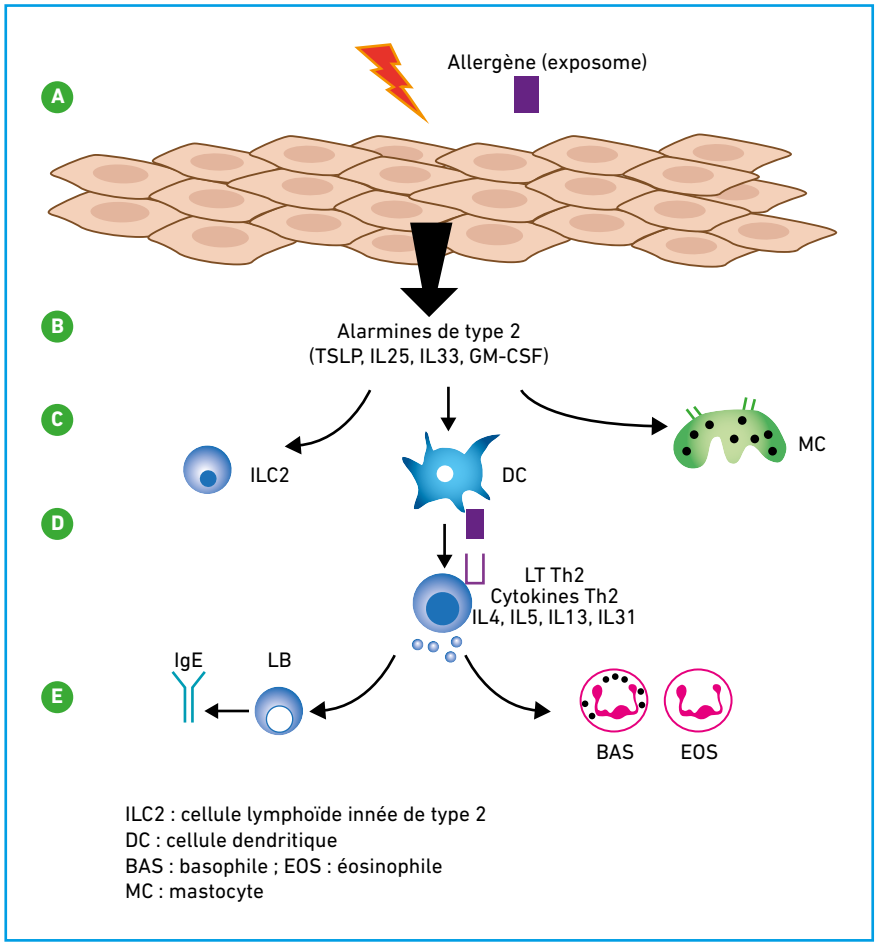

Fig. 1.

Conclusion

Il y a d'autres maladies dermatologiques de type 2 en plus de la dermatite atopique, les témoins indirects biologiques de routine qui permettent de les suspecter sont l'hyperéosinophilie et l'hyper-IgE. La meilleure compréhension des mécanismes de l'immunité de type 2 a permis de voir apparaître de nouvelles thérapeutiques approuvées ou en cours de développement ciblant les cytokines de type 2, les alarmines de type 2 et leurs récepteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Patruno C, Stingeni L, Fabbrocini G *et al.* Dupilumab and COVID-19: What should we expect? *Dermatol Ther*, 2020. *Online ahead of print.*
2. Cezmi AA, Arkwright PD, Brüggen MC *et al.* Type 2 Immunity in the skin and Lungs. *Allergy*, 2020;75:1582-1605.
3. Connelly D *et al.* Atopic dermatitis: emerging and current treatments. The Pharmaceutical Journal, 2017;298. online I DOI:10.1211/PJ.2017.20202373.

C. Roux a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
J.-D. Bouaziz a déclaré les liens d'intérêts suivants : orateur, expert ponctuel et investigateur pour Sanofi (dupilumab), Lilly (lebrikizumab), LEO Pharma (tralokinumab), et Galderma (nemolizumab).