

I Revues générales

Inflammation de type 2 en dermatologie

RÉSUMÉ : Il existe différents mécanismes et voies de l'inflammation impliquant les cellules de l'immunité telles que les lymphocytes, mais également d'autres types cellulaires : les éosinophiles et les mastocytes. Ces cellules produisent diverses cytokines responsables de symptômes tels le prurit ou l'apparition de phénomènes inflammatoires.

La compréhension de ces mécanismes de l'inflammation est importante et permet de relier un symptôme à différents acteurs cellulaires et cytokiniques, notamment le prurit et l'interleukine 31. Elle a également permis le développement de traitements ciblés et la prise en charge de plusieurs pathologies jusqu'ici interprétées comme très différentes : l'eczéma atopique, l'urticaire et la pemphigoïde bulleuse.



A.-C. BURSZTEJN
Service de Dermatologie, CHRU de NANCY.

De nouveaux traitements sont récemment apparus dans la prise en charge de la dermatite atopique (DA) et se développent pour d'autres pathologies. Cela a été rendu possible grâce à une meilleure compréhension des mécanismes des réponses immunitaires et de leur dérégulation dans certaines situations pathologiques et grâce au développement de traitements ciblés modulant cette réponse immunitaire. L'objectif de ces traitements ciblés est une meilleure prise en charge des patients par le biais d'un traitement efficace avec une balance bénéfice/risque intéressante et un meilleur contrôle de la maladie à long terme [1-4].

Dans le cas des dermatoses inflammatoires chroniques, un contrôle à long terme de la maladie est très important étant donné les conséquences néfastes de ce type de maladie sur la vie des patients, et ce de façon pérenne [5, 6]. En effet, environ 3 patients sur 5 atteints de DA modérée à sévère sous traitement systémique sont insuffisamment contrôlés par leur traitement [6]. Les conséquences de cette insuffisance du contrôle de la maladie portent sur le sommeil, la santé

mentale, la qualité de vie et la productivité au travail ou à l'école des patients [5, 6]. Un meilleur contrôle à long terme de la maladie serait un facteur déterminant d'une amélioration globale de la qualité de vie.

L'intérêt d'un traitement ciblé est d'agir de manière sélective sur les voies de signalisation impliquées au cours d'une pathologie donnée, permettant une action thérapeutique optimisée et une balance bénéfice/risque favorable. En effet, un traitement ciblé permet de limiter les effets indésirables en vue d'une meilleure adhésion au traitement au long cours [4, 7]. À l'inverse, les traitements immunosuppresseurs à large spectre, en inhibant de façon globale le système immunitaire, présentent une toxicité plus importante et leur profil de tolérance doit être bien évalué [1-3].

Les cibles potentielles au cours des maladies inflammatoires dermatologiques sont multiples : récepteurs des cellules immunitaires, cytokines agissant sur ces cellules immunitaires, enzymes ou autres molécules impliquées dans la signalisation des cellules immunitaires [8, 9].

Que connaissons-nous des réponses immunitaires impliquées dans les dermatoses inflammatoires chroniques ?

Ces dermatoses inflammatoires sont connues de longue date comme étant secondaires à une dérégulation des lymphocytes (L) T producteurs de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) 2, l'IL4, l'interféron (IFN) γ et le *tumor necrosis factor* (TNF). Il a ensuite été reconnu qu'il existait différents types de lymphocytes, libérant chacun majoritairement certaines cytokines : les LT *helper* (h) 1 sécrétant l'IL2, l'IFN γ et le TNF, les LTh2 sécrétant les IL4, 5 et 13, les LTh17 sécrétant l'IL17 [8].

Mais les LT ne sont pas les seules cellules immunitaires à produire des cytokines, les cellules lymphoïdes innées (ILC) 1, 2 et 3 en produisent également, de même que les lymphocytes *natural killer* (NK), les éosinophiles et les mastocytes.

Enfin, différentes réponses immunitaires à médiation cellulaire ont été distinguées (**tableau I**) :

– l'inflammation de type 1, impliquant les LTh1, ILC1 et LNK avec pour princi-

paux médiateurs l'IFN γ , l'IL12, l'IL2 et le TNF ;

– l'inflammation de type 2, impliquant les LTh2, ILC2, éosinophiles et mastocytes avec pour principaux médiateurs les IL4, IL13, IL31 et IL5 ;

– l'inflammation de type 3, impliquant les LTh17, ILC3 et les LT cytotoxiques 17 avec pour principaux médiateurs les IL17, IL22 et IL23 [8, 10].

Ces différents types d'inflammation, bien que pouvant interagir, ont des rôles distincts. La réponse immunitaire de type 1 est plus spécifiquement dédiée à la protection contre les infections à bactéries intracellulaires, les infections virales et contre le cancer. La réponse immunitaire de type 2 est plus spécifiquement dédiée à la défense contre les infections parasitaires. Quant à la réponse immunitaire de type 3, elle est utile à la défense contre les infections à bactéries extracellulaires et fongiques [8].

Diverses pathologies inflammatoires peuvent résulter d'une dysfonction de ces réponses immunitaires : psoriasis et rhumatisme psoriasique pour les réponses de type 1 et 3 [11], dermatite atopique, asthme et œsophagite à éosinophiles pour la réponse de type 2 [12].

La réponse immunitaire de type 2 dans les maladies inflammatoires

En cas de dysfonctionnement de cette voie de réponse immunitaire, une inflammation de type 2 apparaît, se manifestant cliniquement par différentes pathologies inflammatoires (**fig. 1**).

Les maladies dites "atopiques" sont désormais clairement identifiées comme étant principalement secondaires à une dérégulation de cette voie de type 2, qu'il s'agisse de la dermatite atopique, de l'asthme, de la rhinite allergique ou de la polyposse nasale, mais également de l'œsophagite à éosinophiles. Ainsi, l'inflammation de type 2 affecte non seulement la peau mais aussi les voies respiratoires et le tractus digestif. Chez un patient donné, plusieurs de ces maladies peuvent s'exprimer ou être isolées. Un facteur génétique prédisposant est en cause, mais des facteurs environnementaux sont également impliqués [13, 14].

L'inflammation de type 2 pourrait également jouer un rôle dans d'autres maladies inflammatoires comme la pemphigoïde bulleuse [15, 16], le pru-

	Réponse immunitaire de type 1	Réponse immunitaire de type 2	Réponse immunitaire de type 3
Protection naturelle	Bactéries intracellulaires, infections virales, cellules cancéreuses	Parasites	Bactéries extracellulaires, infections fongiques
Cellules immunitaires	 Th1 ILC1 NK	 Th2 ILC2 Éosinophile Mastocyte	 Th17 ILC3 Tc17
Cytokines clés	IFN γ , IL12, IL2, TNF	IL4 IL5 IL13 IL31	IL17, IL22, IL23
Exemples de voies de signalisation intracellulaires associées au travers des réponses immunitaires	Calcineurine-NFAT		
	La signalisation de la calcineurine-NFAT agit sur les trois réponses immunitaires et agit dans les lymphocytes T, y compris Th1, Th2, Th17		
	JAK-STAT		
	La signalisation de la voie JAK-STAT agit sur les trois réponses immunitaires et interagit auprès de multiples cytokines : JAK1 : $\approx$ 40 ; JAK2 : $\approx$ 30 ; JAK3 : $\approx$ 10 ; TYK : $\approx$ 10		

Tableau I : Les 3 types de réponses immunitaires à médiation cellulaire. Rôle naturel, cellules immunitaires impliquées, cytokines clés, voies de signalisation associées.

Revue générale

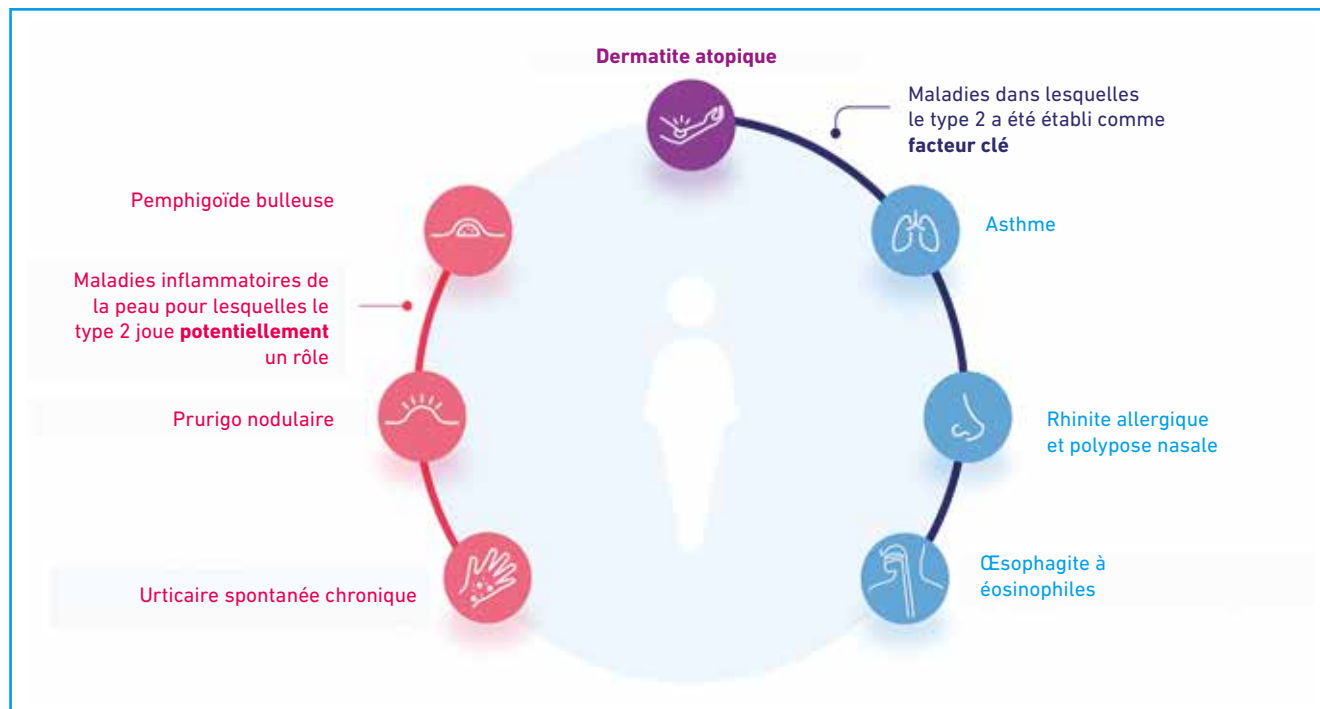


Fig. 1 : Maladies inflammatoires associées à une dérégulation de l'inflammation de type 2.

prurigo nodulaire [17, 18] ou l'urticaire chronique spontanée [19, 20].

1. La dermatite atopique

L'inflammation de type 2 joue un rôle prédominant au cours de la dermatite atopique, et ce indépendamment des caractéristiques du patient (son âge ou son origine ethnique, par exemple) [10]. Les cytokines clés qui contribuent à cette inflammation de type 2 sont l'IL4, l'IL13 et l'IL31 [14]. L'IL4 et l'IL13 jouent un rôle central au cours de la dermatite atopique et sont impliquées dans le prurit, l'altération de la barrière cutanée et l'augmentation de la susceptibilité aux infections. L'IL31 joue un rôle important dans le déclenchement du prurit [21, 22].

L'IL4 et l'IL13 augmentées vont ainsi induire une altération de la synthèse des lipides, une diminution de la régulation des protéines structurales épidermiques et des molécules d'adhérence, une inhibition de la différenciation des kératinocytes, responsable des altérations de

la barrière cutanée [22-25]. L'altération de la barrière est ensuite responsable de la xérose et du prurit mais également du risque d'infection, du passage transcutané d'allergènes, de l'apparition d'une inflammation cutanée et de lésions d'eczéma [14, 22, 26]. Le risque infectieux et la colonisation bactérienne à *Staphylococcus aureus* est secondaire à l'inhibition des peptides antimicrobiens et d'enzymes protectrices et à la majoration de la régulation de protéines telles que la fibronectine et le fibrinogène qui favorisent l'adhérence du staphylocoque. Le staphylocoque va lui-même contribuer au dysfonctionnement de la barrière cutanée, majorant encore la xérose, le prurit... [24, 27].

L'induction du prurit est secondaire aux IL4 et 13 qui provoquent une sensibilisation des fibres nerveuses aux agents pruritogènes en abaissant le seuil de sensibilité, notamment en réponse à l'histamine. L'IL31, quant à elle, sous la dépendance de l'IL4, stimule directement les neurones et favorise la croissance neu-

ronale. Le prurit va lui-même altérer la barrière cutanée et induire une inflammation cutanée, des lésions d'eczéma, voire des infections cutanées [14, 28-30]. En outre, ces cytokines vont induire les LTh2 et ainsi une boucle de stimulation (auto-entretien de l'inflammation).

2. Le prurigo nodulaire

Le prurigo est caractérisé par un prurit intense et l'apparition secondaire de papules et nodules hyperkératosiques. Sa physiopathologie est encore mal comprise mais plusieurs hypothèses impliquant l'inflammation cutanée et la plasticité neuronale semblent contribuer aux démangeaisons. Le cycle chronique du prurit et des lésions de grattage a rarement une étiologie précise connue. Il a en revanche été montré que les cytokines de type 2 IL4 et IL31 étaient fortement exprimées dans la peau lésée de patients atteints de prurigo alors qu'elles sont absentes des lésions de psoriasis, de même qu'une forte expression du facteur de transcription STAT6 y est observée. Ces

POINTS FORTS

- Il existe différents types d'inflammation qui bien qu'intriqués ont des rôles différents.
- L'inflammation de type 2 permet une défense antiparasitaire.
- Cette même voie est aujourd'hui impliquée dans les maladies atopiques, non seulement cutanées mais également respiratoires et digestives.
- L'inflammation de type 2 est également impliquée dans d'autres pathologies telles que l'urticaire chronique spontanée, le prurigo nodulaire ou la pemphigoïde bulleuse.

cytokines vont induire des modifications épidermiques telles qu'une hypertrophie épidermique ou de la spongiose [17, 31].

La compréhension de ces mécanismes et la constatation d'une amélioration du prurit et des lésions cutanées au cours du traitement des patients atteints de dermatite atopique par le dupilumab ont suggéré l'effet bénéfique de cette molécule dans le traitement du prurigo nodulaire avec un certain succès [32, 33]. Ces résultats ont été confirmés par les études PRIME et PRIME-2 [34, 35].

3. La pemphigoïde bulleuse

La pemphigoïde bulleuse est une dermatose bulleuse auto-immune touchant majoritairement les sujets de plus de 60 ans. Cliniquement, les premières lésions cutanées sont des lésions urticariennes ou eczématiformes. Secondairement apparaissent des bulles à toit tendu par destruction de la jonction dermoépidermique due à la présence d'anticorps dirigés contre les protéines de cette jonction.

Des cytokines de type 2 (IL4, IL13 et IL31) à un taux élevé ont été observées dans la peau lésionnelle ou le sang de patients atteints. Ces cytokines sont certainement impliquées à la fois dans le prurit dont souffrent les patients atteints de pemphigoïde bulleuse, dans l'hyperéosinophilie et la production d'anticorps de ces patients [15].

4. L'urticaire chronique spontanée

L'urticaire est caractérisée par l'apparition de papules fugaces et migratrices, prurigineuses, parfois associées à des phénomènes d'angioedème persistant plus de 6 semaines, sans facteur déclenchant identifié [36]. Il s'agit d'une pathologie complexe et non encore parfaitement élucidée impliquant à la fois l'activation et la dégranulation des mastocytes et basophiles, mais également la libération de médiateurs inflammatoires de type 1 et 2 [36-38].

Là encore, les cytokines de type 2 ont été identifiées dans la peau ou le sang circulant de patients atteints d'urticaire chronique spontanée, laissant supposer le rôle de ces cytokines dans le développement de cette pathologie [20]. En effet, certaines de ces cytokines (IL4, IL13, IL31) sont responsables de prurit, un symptôme fréquent au cours de l'urticaire. Par ailleurs, l'IL4 et l'IL13 contribuent à la production d'IgE, à la prolifération des mastocytes et à la surexpression de son récepteur qui, une fois activé, libérera d'autres cytokines, renforçant la sensation de prurit [13].

■ Conclusion

L'implication des cytokines de type 2 dans des pathologies très diverses telles que l'atopie, l'urticaire, certaines

maladies bulleuses auto-immunes ou le prurigo est aujourd'hui démontrée, ouvrant la voie à l'usage de thérapeutiques ciblées pour prendre en charge les patients souffrant de ces pathologies. Si aujourd'hui une molécule, le dupilumab, a déjà été proposée dans plusieurs de ces indications (hors AMM), d'autres molécules ayant pour cible ces cytokines de type 2 sont en développement et pourront certainement élargir l'arsenal thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Seegräber M, Sour J, Walter A *et al.* Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2018;11:467-474.
2. ARMSTRONG AW, HUANG A, WANG L *et al.* Real-world utilization patterns of systemic immunosuppressants among US adult patients with atopic dermatitis. *PLoS One*, 2019;14:e0210517.
3. WU J, GUTTMAN-YASSKY E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*, 2020;20:525-538.
4. HAJAR T, GONTIJO JRV, HANIFIN JM. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*, 2018;93:104-107.
5. ZUBERBIER T, ORLOW SJ, PALLER AS *et al.* Patient perspectives on the management of atopic dermatitis *J Allergy Clin Immunol*, 2006;118:226-232.
6. WEI W, ANDERSON P, GADKARI A *et al.* Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol*, 2018;45:150-157.
7. SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:623-633.
8. ANNUNZIATO F, ROMAGNANI C, ROMAGNANI S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:626-635.
9. RENERT-YUVAL Y, GUTTMAN-YASSKY E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;124:28-35.
10. GAUSE WC, WYNN TA, ALLEN JE. Type 2 immunity and wound healing: evolu-

Revue générale

- tionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nat Rev Immunol*, 2013;13:607-614.
11. COATES LC, FITZGERALD O, HELLIWELL PS *et al.* Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*, 2016;46:291-304.
 12. HILL DA, SPERGER JM. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016;16:9.
 13. GANDHI NA, BENNETT BL, GRAHAM NMH *et al.* Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2016;15:35-50.
 14. WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T *et al.* Atopic Dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4:1.
 15. HASHIMOTO T, KURSEWICZ CD, FAYNE RA *et al.* Pathophysiologic mechanisms of itch in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:53-62.
 16. TERAKI Y, HOTTA T, SHIOHARA T. Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J Invest Dermatol*, 2001;117:1097-1102.
 17. FUKUSHI S, YAMASAKI, AIBA S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol*, 2011;165:990-996.
 18. FOSTINI AC, GIROLOMONI G, TESSARI G. Prurigo nodularis: an update on etio-pathogenesis and therapy. *J Dermatol Treat*, 2013;24:458-462.
 19. KAY AB, CLARK P, MAURER M *et al.* Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*, 2015;175:1294-1302.
 20. CAPRONI M, CARDINALI C, GIOMI B *et al.* Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci*, 2004;36:57-59.
 21. ERICKSON S, NAHMAS Z, ROSMAN IS *et al.* Immunomodulating Agents as Antipruritics. *Dermatol Clin*, 2018;36:325-334.
 22. SILVERBERG J, KANTOR R. The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*, 2017;35:327-334.
 23. BERDYSHEV E, GOLEVA E, BRONOVA I *et al.* Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*, 2018;3:e98006.
 24. HÖNZKE S, WALLMEYER L, OSTROWSKI A *et al.* Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and β -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*, 2016;136:631-639.
 25. HOWELL MD, FAIRCHILD HR, KIM BE *et al.* Th2 cytokines act on S100/A11 to down-regulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*, 2008;128:2248-2258.
 26. KIM BE, LEUNG DYM, BOGUNIEWICZ M *et al.* Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*, 2008;126:332-337.
 27. BIEDERMANN T, SKABYTSCA Y, KAESLER S *et al.* Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol*, 2015;6:353.
 28. OETJEN LK, MACK MR, FENG J *et al.* Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*, 2017;171:217-228.e13.
 29. FELD M, GARCIA R, BUDDENKOTTE J *et al.* The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:500-508.e24.
 30. MIAKE S, TSUJI G, TAKEMURA M *et al.* IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2019;20:4053.
 31. MISERY L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*, 2022;187:464-471.
 32. GAEL M, ADAM T, MARIANO-BOURIN M *et al.* Efficacy of dupilumab in chronic prurigo and chronic idiopathic pruritus: a systematic review of current evidence and analysis of response predictors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1541-1551.
 33. Sanofi. January 19, 2022. Second positive Phase 3 Dupixent® (dupilumab) trial confirms significant improvements for patients with prurigo nodularis. [Press release] <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2022/2022-01-19-06-00-00-2368986>
 34. Sanofi – Communiqué de presse du 22/10/21 - <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2021/2021-10-22-05-00-00-2318876>
 35. YOSIPOVITCH G *et al.* Dupilumab Significantly Improves Itch and Skin Lesions in Patients With Prurigo Nodularis: Results From a Phase 3 Trial (LIBERTY-PN PRIME2); Late breaking oral presentation. Presented at the 2022 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD 2022); Boston, MA, USA; March 25–29, 2022.
 36. YOSIPOVITCH G *et al.* Dupilumab Significantly Improves Itch and Skin Lesions in Patients with Prurigo Nodularis: Results from a 2nd Phase 3 Trial (LIBERTY-PN PRIME); Late breaking oral presentation. Presented at the 31th Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV 2022); Milan, Italy; September 7-10, 2022.
 37. Sanofi – Communiqué de presse du 19/01/22. <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2022/2022-01-19-06-00-00-2368986>
 38. ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al.* The EAACI/GA?LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2018;73:1393-1414.
 39. BRACKEN SJ, ABRAHAM S, MACLEOD AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*, 2019;10:627.
 40. KOLKHIR P, CHURCH MK, WELLER K *et al.* Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1772-1781.

L'auteur a déclaré être oratrice et expert pour le compte de Sanofi, LEO Pharma, Pfizer et Lilly.