

## Mises au point interactives – Thérapeutiques...

# Bases immunologiques incontournables pour comprendre les nouveaux traitements



**J.-D. BOUAZIZ**

Service de dermatologie et INSERM U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les thérapies systémiques classiques inhibent des voies inflammatoires non ciblées, comme le méthotrexate qui inhibe la voie des folates ou la ciclosporine qui inhibe la voie de la calcineurine, importante pour la cytokine d'activation globale du lymphocyte T, l'interleukine (IL) 2.

Ces thérapies systémiques "classiques" sont efficaces dans le psoriasis (exemple du méthotrexate qui permet d'atteindre environ 50 % de PASI 75 dans le psoriasis de l'adulte à 4 mois [1]) mais bien moins efficaces que les biothérapies récemment développées (exemple du guselkumab, anti-IL23 p19, qui permet d'atteindre presque 100 % de PASI 75 à 4 mois [2]).

### Polarisation des lymphocytes T helper et fonction dans les défenses naturelles (fig. 1)

#### 1. Polarisation

Le lymphocyte auxiliaire ou "helper" va acquérir, après discussion avec la cellule dendritique qui lui présente des antigènes, une polarisation des cytokines qu'il produit. Chaque sous-type de cytokine est classé en type 1 (interféron  $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), 2 (IL4, IL5, IL13), 17 (IL17, IL22) et cytokines T régulatrices (TGF $\beta$  et IL10). Chaque sous-type de LT helper (Th) est subdivisé en populations Th1, Th2, Th17 et Tregs. Chacune de ces sous-populations est identifiée par un facteur de transcription spécifique qui "guide" la production des cytokines correspondantes: T-bet pour les Th1,

GATA-3 pour les Th2, ROR $\gamma$  pour les Th17, FOXP3 pour les Tregs.

#### 2. Fonction dans les défenses naturelles

Les Th1 sont particulièrement impliqués dans la défense contre les microbes intracellulaires (notamment le BK) et les défenses anti-tumorales, les Th2 dans l'allergie et les défenses anti-parasitaires, les Th17 dans les défenses anti-champignon et anti-staphylocoque (rôle controversé dans le cancer). Les Tregs assurent la tolérance immunitaire, c'est-à-dire la capacité du système immunitaire à ne pas reconnaître comme étrangers les antigènes du soi.

L'inhibition d'une de ces voies par les biothérapies nécessitera une surveil-

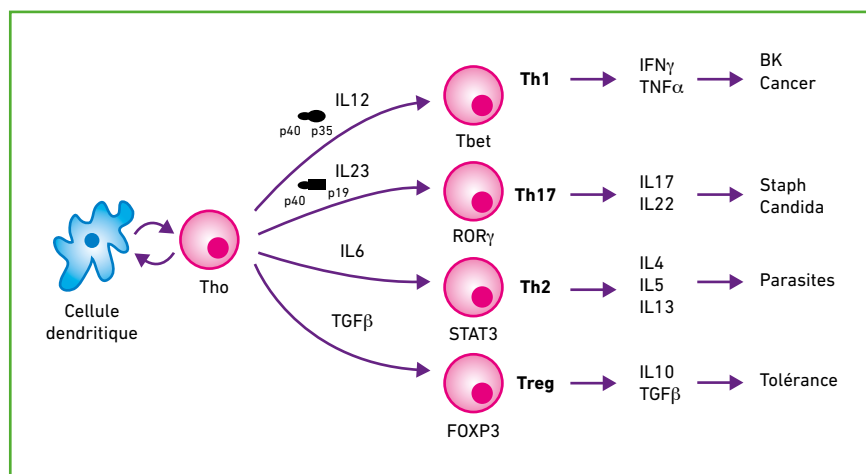


Fig. 1 : Polarisation des lymphocytes T helper (Th).

## Mises au point interactives – Thérapeutiques...

lance particulière des effets secondaires inhérents à l'inhibition des défenses "naturelles" (exemple de la survenue d'infections à BK chez les patients sous TNF $\alpha$  et à *Candida albicans* chez les patients sous anti-IL17A).

L'inhibition des lymphocytes T régulateurs (exemple de l'utilisation des inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire en oncologie) sera à l'origine de maladies auto-immunes (renforcement des voies Th1, Th2 et Th17).

### L'axe Th1/Th17 (fig. 1)

Pour devenir un lymphocyte Th1, le lymphocyte Th non polarisé (Th0) a besoin d'IL12 (constitué de 2 sous-unités p35 et p40) et le lymphocyte Th17 a besoin d'IL23 (constitué de 2 sous-unités p19 et p40). Il est donc possible de cibler la genèse à la fois de la voie Th1 et Th17 (anticorps monoclonal contre p40, par exemple l'ustékinumab) ou de la voie Th17 seule (anticorps anti-p19, par exemple le guselkumab).

La voie Th17 est importante dans plusieurs fonctions dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique : prolifération des kératinocytes, prolifération des synoviocytes, des chondrocytes, des ostéoclastes (qui détruisent l'os), attraction des macrophages et des polynucléaires neutrophiles (psoriasis pustuleux).

Lorsqu'on cible la voie Th17, il est possible de cibler sa cytokine principale, l'IL17A, ou son récepteur commun à plusieurs types d'IL17 (IL17 A à F). Les effets seront différents pour la tolérance et l'efficacité. L'effet de l'IL17 est également différent en fonction du microenvironnement tissulaire dans lequel on se trouve. En particulier, il semble que l'IL17 ait un effet protecteur dans les maladies inflam-

matoires du tube digestif (Crohn, RCH) si bien que les anti-IL17 sont contre-indiqués en cas de MICI et qu'un anticorps anti-récepteur de l'IL17 aggravait la maladie de Crohn dans un essai contrôlé [3].

### L'axe Th2 (fig. 1)

Si l'axe Th17 représente schématiquement l'inflammation chronique neutrophilique, l'axe Th2 représente l'inflammation chronique éosinophilique. Parmi les maladies "allergiques" à polarisation Th2, on retrouve la dermatite atopique, l'asthme et la rhinite allergique. Toutes les cytokines Th2 (IL4, IL5 et IL13) ou leur récepteur (exemple du dupilumab, bientôt disponible en France pour le traitement de la dermatite atopique qui cible le récepteur commun à l'IL4 et l'IL13) sont des cibles potentielles pour ces maladies de la "marche atopique". De manière intéressante, la voie Th2 est également responsable de la fibrose dans de nombreuses maladies de peau et pourra à l'avenir être une voie intéressante à cibler (morphées, maladie de Kimura) [4].

### La voie JAK

La voie JAK (Janus kinase = enzyme qui phosphoryle dans la transduction du signal intracellulaire = voie activatrice) est intéressante à cibler dans de nombreuses dermatoses inflammatoires car c'est une voie par laquelle de nombreuses cytokines pro-inflammatoires transmettent leurs signaux d'activation : IFN $\gamma$ , IL2, IL6, IL12, IL23. La voie JAK intervient dans de multiples fonctions : hématopoïèse, différenciation Th17, différenciation T précoce, activation NK, défense antivirale, différenciation Th1, activation des macrophages, maturation lymphocytaire. De nombreux

anti-JAK1/2/3 (les plus connus étant le tofacitinib, le ruxolitinib et le baricitinib) mais aussi des anti-JAK plus restreints (anti-JAK1) sont développés ou en cours de développement dans de nombreuses maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, MICI, psoriasis, vitiligo, pelade, dermatite atopique, dermatomyosite, réaction chronique du greffon contre l'hôte...

### Conclusion

Une connaissance précise des voies immunologiques ciblées par les nouvelles biothérapies est nécessaire pour que le clinicien puisse apprécier au mieux les indications de ces traitements et la surveillance de leurs potentiels effets secondaires.

### BIBLIOGRAPHIE

1. WARREN RB, MROWIECZ U, VON KIEDROWSKI R *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:528-537.
2. GORDON KB, DUFFIN KC, BISSONNETTE R *et al.* Phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:136-144.
3. TARGAN SR, FEAGAN B, VERMEIRE S *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*, 2016;111:1599-1607.
4. GIESECK RL, WILSON MS, WYNN TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nature Reviews Immunology*, 2017. doi:10.1038/nri.2017.90

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les sociétés suivantes : Novartis, Janssen, Sanofi, Lilly, AbbVie, Néovacs, Celgène.