

Nouvelles possibilités thérapeutiques

Réponse immunitaire TH2: signification et influence thérapeutique

Dr méd. Marcus Kühn^a, Dr méd. Florentia Dimitriou^b, Dr méd. Urs C. Steiner^a

Universitätsspital Zürich: ^aKlinik für Immunologie; ^bKlinik für Dermatologie

Au cours des dernières années, nous avons assisté au développement de nouveaux médicaments, appelés biomédicaments, qui reconnaissent de manière ciblée les cytokines et les récepteurs sur les cellules, et influencent ainsi le système immunitaire. Cet article s'intéresse de plus près à la réponse immunitaire TH2 et à ses manifestations cliniques, et explique les possibilités thérapeutiques et développements actuels relatifs aux biomédicaments.

Contexte

L'une des principales fonctions du système immunitaire est d'empêcher et de combattre les infections dans l'organisme. Nous distinguons d'une part le système immunitaire inné constitué des macrophages, granulocytes, cellules dendritiques, cellules tueuses naturelles (cellules NK) et facteurs du complément, qui induit une réponse immunitaire non spécifique en quelques heures, et d'autre part le système immunitaire adaptatif composé des lymphocytes B et T ainsi que d'anticorps, qui développe une réponse immunitaire spécifique en l'espace de plusieurs jours. A la suite d'un contact avec un agent pathogène infectieux ou un corps étranger (antigène), des cellules présentatrices d'antigène (CPA) du système immunitaire inné sont activées. Lorsque celles-ci rencontrent des lymphocytes T CD4, CD8 et des lymphocytes B naïfs spécifiques au niveau des follicules lymphatiques, une réponse immunitaire ciblée est induite. Tandis que les lymphocytes T CD8 se transforment en lymphocytes T CD8 effecteurs cytotoxiques, les lymphocytes T CD4 se différencient en lymphocytes T CD4 effecteurs, qui se subdivisent principalement en lymphocytes T auxiliaires TH1 et TH2. Les lymphocytes B se développent en plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques (fig. 1).

Selon l'antigène déclencheur, diverses interleukines (IL; cytokines) sont libérées par les cellules immunitaires activées afin d'orchestrer une réaction inflammatoire ciblée. Tandis qu'une réponse immunitaire TH1 se forme après contact du système immunitaire

avec des agents pathogènes bactériens et viraux, une réaction médiée par les lymphocytes TH2 figure au premier plan en cas de cause allergique ou parasitaire. Dans le cas de diverses autres affections, telles que la dermatite atopique, l'asthme bronchique éosinophilique ou la rhinosinusite chronique avec polypes, une réaction inflammatoire de type TH2 prédomine.

Les allergies sont un exemple type de réponse immunitaire TH2. Des antigènes/allergènes normalement inoffensifs, comme par exemple les protéines issues du pollen des graminées, des phanères d'animaux, du venin d'hyménoptères ou de molécules médicamenteuses sous forme de complexes haptène-protéine, sont absorbés par des CPA telles que les cellules dendritiques ou les macrophages, puis traités et présentés dans le ganglion lymphatique aux lymphocytes T et B naïfs, qui sont ainsi activés, se différencient et prolifèrent. La sécrétion des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 caractéristiques d'une réponse immunitaire TH2 occupe une place centrale dans cette interaction des cellules immunitaires naturelles et spécifiques. Ce milieu inflammatoire stimule la genèse, la maturation et l'activation de granulocytes éosinophiles et basophiles ainsi que l'activation des mastocytes. En même temps, les IL-4 et IL-13 sont principalement responsables d'une commutation isotypique des lymphocytes B avec formation de plasmocytes producteurs d'anticorps IgE.

Ces dernières années, de nouveaux médicaments, les biomédicaments, ont été développés pour exercer une influence thérapeutique sur diverses maladies. Les biomédicaments sont produits à partir d'organismes



Marcus Kühn

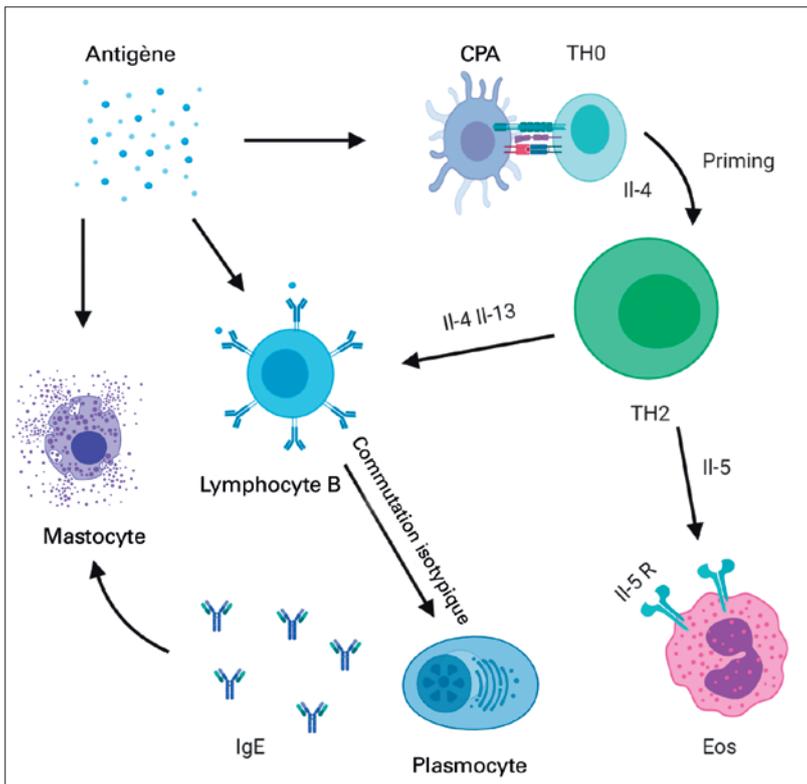


Figure 1: Réponse immunitaire TH2. L'antigène est phagocyté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA circulent dans les ganglions lymphatiques locaux, où elles induisent des lymphocytes T CD4 et auxiliaires non différenciés (TH0) en lymphocytes TH2. La libération des cytokines interleukines (IL-) 4, IL-5 et IL-13 génère un milieu inflammatoire TH2 et entraîne la commutation isotypique des lymphocytes B spécifiques en plasmocytes producteurs d'IgE ainsi que le recrutement de granulocytes éosinophiles (Eos). Des anticorps IgE spécifiques se lient au récepteur FcεR1 présent sur les mastocytes. Lorsque les anticorps IgE liés au niveau des mastocytes sont réticulés avec l'antigène spécifique, cela entraîne une libération ciblée de médiateurs mastocytaires.

biologiques ou à l'aide de ceux-ci. Ils sont composés de protéines, d'acides nucléiques, de sucres ou d'une combinaison de ces substances. En font notamment partie les anticorps monoclonaux (AcM), capables de bloquer par exemple des cytokines, anticorps ou récepteurs [1]. Le présent article se penche sur les nouvelles possibilités thérapeutiques qui peuvent être employées en présence de maladies inflammatoires induites par TH2.

Cytokines TH2, anticorps IgE

Interleukine 4

L'IL-4 est principalement produite par les lymphocytes TH2, les cellules lymphoïdes innées résidant dans les tissus du groupe 2 («group 2 innate lymphoid cells» [ILC2]), les granulocytes basophiles, les mastocytes et les cellules NK, et elle se lie aux sous-unités alpha (IL-4Rα) et gc (IL-4Rgc) du récepteur de l'IL-4, qui sont exprimées sur les lymphocytes T CD4 et CD8, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules de l'épithélium

pulmonaire, les cellules caliciformes des voies respiratoires et les cellules musculaires lisses. Avec l'IL-13, l'IL-4 joue un rôle décisif dans la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes TH2 spécifiques et dans la commutation isotypique des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE.

La voie de signalisation de l'IL-4 peut être inhibée par le dupilumab, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui se fixe au récepteur IL-4Rα et au récepteur alpha de l'IL-13 (IL-13Rα). En Suisse, le dupilumab est autorisé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère.

Interleukine 5

L'IL-5 est principalement sécrétée par les lymphocytes TH2, les mastocytes, les cellules NK, les granulocytes éosinophiles et basophiles, ainsi que les ILC2. Cette cytokine induit la maturation, l'activation et le recrutement de granulocytes éosinophiles par fixation au récepteur de l'IL-5 sur les éosinophiles.

Pour le traitement dirigé contre l'IL-5, deux anticorps monoclonaux humanisés sont disponibles: le mépolizumab (de type IgG1) et le reslizumab (de type IgG4). Le benralizumab, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, a en outre été développé; il se lie avec une affinité et une spécificité élevées à la sous-unité alpha du récepteur humain de l'IL-5 (IL-5Rα) à la surface des granulocytes éosinophiles et basophiles. Tandis qu'avec leur liaison hautement spécifique à l'IL-5, le mépolizumab et le reslizumab bloquent la voie de signalisation de la cytokine et réduisent ainsi la formation et la survie des éosinophiles, le benralizumab interagit aussi bien avec l'IL-5Rα qu'avec les récepteurs FcγRIII sur les cellules immunitaires effectrices, telles que les cellules NK. Il en résulte une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) accrue et l'apoptose des éosinophiles et basophiles.

Interleukine 13

L'IL-13 est principalement synthétisée par les lymphocytes TH2, les cellules NK, les mastocytes, les granulocytes basophiles et les ILC2. Avec l'IL-4, l'IL-13 est cruciale pour la commutation isotypique en IgE des plasmocytes et elle est impliquée dans la régulation des éosinophiles tissulaires et des mastocytes. Au niveau des poumons, l'IL-13 est l'un des principaux médiateurs de l'asthme allergique et, du fait de l'induction d'une hyperplasie des cellules caliciformes, elle est responsable de la sécrétion accrue de mucus et de l'hyperactivité bronchique [2].

L'IL-13 se lie à l'IL-13Rα1 et l'IL-13Rα2, deux sous-unités du récepteur de l'IL-13. L'IL-13Rα1 forme avec l'IL-4Rα un hétérodimère ayant une grande affinité pour l'IL-13 et

explique la synergie entre l'IL-4 et l'IL-13. L'IL-13R α 1 se trouve sur les lymphocytes B, les granulocytes éosinophiles, les monocytes, les macrophages, les cellules de l'épithélium pulmonaire, les cellules caliciformes des voies respiratoires, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.

Le principal biomédicament contre l'IL-13 est actuellement le lébrikizumab, dont l'utilisation est testée en cas de dermatite atopique. Le dupilumab présente également un effet inhibiteur de la voie de signalisation de l'IL-13, puisqu'il empêche la liaison de l'IL-4 et du complexe IL-13/IL-13R α 1 à l'IL-4R α .

Anticorps IgE

Les anticorps IgE sont responsables des allergies ou des réactions d'hypersensibilité de type 1. La condition sine qua non pour des réactions cliniques après contact avec un allergène repose sur la phase dite de sensibilisation, durant laquelle sont produits des anticorps IgE spécifiques. Comparé aux autres isotypes d'anticorps, l'IgE est surtout présente dans les tissus et elle se fixe au récepteur Fc ϵ RI de forte affinité à la surface des mastocytes et des basophiles. Un deuxième contact de l'anticorps avec l'antigène entraîne une réticulation de ces récepteurs, suivie de l'activation des mastocytes et de la libération de nombreux médiateurs différents (notamment histamine, IL-4, IL-5), qui déclenchent les symptômes allergiques pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie potentiellement mortelle.

L'omalizumab, premier anticorps monoclonal humanisé anti-IgE autorisé jusqu'à présent, agit en se liant aux anticorps IgE libres, entraînant ainsi une diminution des anticorps libres ainsi qu'une régulation à la baisse du Fc ϵ RI sur les basophiles et les mastocytes.

Maladies pour lesquelles la réponse immunitaire TH2 joue un rôle majeur

Dermatite atopique

La dermatite atopique est une maladie cutanée inflammatoire chronique eczémateuse et prurigineuse, caractérisée par une barrière épidermique endommagée et une prédisposition génétique. L'expression de l'IL-4 et l'IL-13 est corrélée avec l'activité de la maladie et joue un rôle décisif dans la pathogenèse [3].

L'effet thérapeutique du dupilumab en cas de dermatite atopique a été prouvé en 2017 dans une étude de phase 3. Sampson et al. ont traité respectivement 671 et 708 adultes dans deux études parallèles et identiques contrôlées contre placebo par 300 mg de dupilumab en sous-cutané à un rythme hebdomadaire ou bimensuel [4]. Au bout de 16 semaines de traitement, une amélioration considérable du prurit, des altérations cutanées

et du taux d'infections cutanées, avec une amélioration correspondante de la qualité de vie, a été observée sous dupilumab. Le dupilumab a été globalement bien toléré – les effets indésirables typiquement décrits incluaient conjonctivites, infections herpétiques orales et réactions locales au niveau du site d'injection. Certains patients traités ont développé une éosinophilie périphérique passagère, non significative sur le plan clinique et auto-limitante. Le dupilumab a été autorisé en 2017 par la «Food and Drug Administration» (FDA) pour le traitement de la dermatite atopique. En avril 2019, le médicament a également été autorisé en Suisse. Le dosage recommandé chez les adultes consiste en une dose initiale de 600 mg en injection sous-cutanée, suivie de 300 mg toutes les deux semaines. Des études à long terme corroborent le profil d'effets indésirables favorable du médicament [5, 6].

L'anticorps anti-IL-5 mépolizumab n'a montré aucune amélioration clinique en cas de dermatite atopique [7]. Il est probable qu'avec seulement deux administrations de 750 mg i.v. à une semaine d'intervalle, le protocole d'étude ait été trop bref pour atteindre l'effet souhaité. Le reslizumab et le benralizumab n'ont pas été étudiés dans le cadre de la dermatite atopique.

Dans l'étude de phase 2 TREBLE publiée en 2018, l'association du lébrikizumab bloquant l'IL-13 et de stéroïdes topiques a montré un effet prometteur chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Une dose de 125 mg de lébrikizumab a été administrée par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines sur une période de 12 semaines, avec une réduction significative de l'eczéma [8]. La réalisation d'une étude de phase 3 est actuellement prévue.

Les données relatives au bénéfice de l'anticorps anti-IgE omalizumab en cas de dermatite atopique sont controversées. Diverses études ne révèlent une réponse clinique que chez certains patients [9].

Asthme bronchique

L'asthme bronchique est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'adolescent et de l'adulte, et il se caractérise par une hyperréactivité bronchique ainsi que par une obstruction variable des voies respiratoires. Les deux phénotypes cliniques les plus fréquents sont caractérisés par une inflammation éosinophilique. Ils sont classés en asthme allergique de type «early-onset» et en asthme éosinophilique de type «adult-onset». La physiopathologie complexe repose sur une réponse immunitaire TH2 avec ou sans tableau inflammatoire éosinophilique associé. En cas d'asthme réfractaire au traitement malgré une dose maximale de corticostéroïdes inhalés (CSI) et de bêta-agonistes à longue durée d'action (LABA), un traitement par bio-

médicaments permettant une épargne cortisonique peut être indiqué.

En 2013, le dupilumab a pour la première fois montré des résultats prometteurs chez des patients atteints d'asthme bronchique modéré à sévère dans une étude de phase 2a contrôlée contre placebo [10]. Une dose de 300 mg de dupilumab a été administrée hebdomadairement à 52 patients et a entraîné une réduction significative des exacerbations asthmatiques. Les études consécutives ont confirmé l'effet positif du biomédicament, même après allongement de l'intervalle d'administration (300 mg de dupilumab toutes les deux semaines), une dose inférieure de 200 mg ayant également montré des résultats tout aussi bons [11]. Le dupilumab a ensuite été autorisé aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement de l'asthme bronchique. Après une dose initiale de 600 mg ou 400 mg, un traitement d'entretien avec 200–300 mg toutes les deux semaines est habituellement indiqué.

Depuis juin 2016, le mépolizumab est autorisé en Suisse comme traitement complémentaire de l'asthme bronchique éosinophilique sévère et réfractaire au traitement. L'autorisation a été possible grâce à de nombreuses études soulignant, au cours des dernières années, le succès thérapeutique retentissant des anti-IL-5 [12–14]. La dose normale est de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines. Le mépolizumab est bien toléré; des réactions allergiques ainsi que la survenue d'infections répétées des voies respiratoires, de réactivations du virus varicelle-zona et de céphalées ont rarement été décrites.

Le reslizumab a également montré un effet positif en cas d'asthme éosinophilique [15, 16]. L'administration s'effectue par voie intraveineuse toutes les quatre semaines à une dose maximale de 3,0 mg/kg de poids corporel. Des études comparatives du reslizumab et du mépolizumab n'ont jusqu'à présent pas encore été publiées [17].

En 2016 ont également été publiées les études SIROCCO et CALIMA, dans lesquelles des patients atteints d'asthme éosinophilique sévère ont été traités par benralizumab [18, 19]. Toutes les quatre ou huit semaines, 30 mg de benralizumab ont été associés comme traitement complémentaire sous-cutané, ce qui a entraîné une amélioration de la fonction pulmonaire ainsi qu'une réduction des exacerbations asthmatiques chez environ $\frac{1}{3}$ des patients traités. En Suisse, le médicament a été autorisé pour l'asthme réfractaire au traitement en juin 2018.

Par rapport au mépolizumab, le benralizumab entraîne une déplétion plus intense des éosinophiles périphériques en quelques semaines [20]. Le benralizumab a été bien toléré dans les deux études; malgré l'incidence accrue d'infections des voies respiratoires documentée sous traitement, l'étude BORA a récemment publié un profil à long terme favorable du médicament sur une période de traitement de deux ans [21].

Chez les patients atteints d'asthme modéré à sévère et présentant des taux élevés de périostine sérique, le lébrikizumab a montré un effet en partie favorable [22], qui n'a toutefois pas perduré.

L'omalizumab est employé comme traitement combiné pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les adultes et les enfants (à partir de six ans) atteints d'asthme allergique sévère et persistant. L'effet positif de l'inhibiteur d'IgE a été démontré dans de nombreuses études [23]. La dose administrée tous les mois par voie sous-cutanée est déterminée à partir de la valeur de référence d'IgE sérique mesurée avant le début du traitement et du poids corporel, des tableaux de dosage étant disponibles à cet effet. Le traitement est globalement bien toléré. Des symptômes généraux ont été décrits, notamment une fatigue suivant l'injection, mais aussi des anaphylaxies très rares.

Tableau 1: Biomédicaments ciblant les TH2 et leurs indications en Suisse.

Biomédicament	Cible	Indication	Forme d'administration
Dupilumab (Dupixent®)	IL-4α IL-13α	Dermatite atopique	300 mg s.c. toutes les 2 semaines (dose de charge 600 mg)
Mépolizumab (Nucala®)	IL-5	Asthme bronchique éosinophilique	100 mg s.c. toutes les 4 semaines
		Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA)	300 mg s.c. toutes les 4 semaines
Reslizumab (Cinqaero®)	IL-5	Asthme bronchique éosinophilique	Dose adaptée au poids corporel (max. 3 mg/kg) i.v. toutes les 4 semaines
Benralizumab (Fasenra®)	IL-5α	Asthme bronchique éosinophilique	30 mg s.c. toutes les 8 semaines (dose de charge 30 mg aux semaines 0, 4, 8)
Omalizumab (Xolair®)	IgE	Asthme bronchique allergique	Dose adaptée au poids corporel et au taux d'IgE (150–600 mg) s.c. toutes les 4 semaines
		Urticaire chronique spontanée (UCS)	300 mg s.c. toutes les 4 semaines

IL: interleukine; IgE: immunoglobuline E; s.c.: sous-cutanée; i.v.: intraveineuse.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

Parmi les maladies médiées par TH2 figure également la rhinosinusite chronique avec polypes (CRSwNP). La prévalence des polypes nasaux s'élève à 2,7% et elle peut atteindre jusqu'à 5% chez les hommes, les plus de 60 ans et les asthmatiques [24]. Avant l'utilisation de biomédicaments, les options thérapeutiques consistaient à administrer des glucocorticostéroïdes topiques et/ou systémiques ainsi qu'à résectionner chirurgicalement les polypes nasaux. Le taux de récurrence après une opération ou après l'interruption de la corticothérapie est élevé.

Dans l'étude contrôlée contre placebo et récemment publiée SINUS, Bachert et al. ont utilisé le dupilumab chez des patients atteints de CRSwNP et ils ont pu mettre en évidence des résultats convaincants [25]. L'administration de 300 mg en sous-cutané toutes les deux semaines a entraîné une nette régression des polypes nasaux. Il a ainsi été possible de réduire considérablement les corticostéroïdes systémiques ainsi que la nécessité d'un curetage chirurgical. Grâce aux données favorables disponibles, le dupilumab a été autorisé pour le traitement de la CRSwNP par la FDA et l'EMA, mais pas encore en Suisse.

Le blocage de l'IL-5 par le mépolizumab (750 mg toutes les quatre semaines) dans le traitement de la CRSwNP a montré un effet convaincant [26]. Dans le quotidien clinique également, un traitement faiblement dosé à base de 100 mg en sous-cutané toutes les quatre semaines en utilisation off-label est souvent cliniquement efficace. Tandis que l'emploi du reslizumab est actuellement testé, aucune étude concernant le benralizumab n'a jusqu'à présent été publiée [27].

Autres maladies éosinophiliques

Dans leur étude de phase 3 multicentrique, en double aveugle, parue en 2017, Wechsler et al. ont montré un effet prometteur du mépolizumab chez des patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) réfractaire au traitement. A quatre semaines d'intervalle, 300 mg de mépolizumab ont été administrés par voie sous-cutanée, ce qui a abouti à un plus faible taux de récurrence des vascularites des petits vaisseaux par rapport au placebo [28]. En Suisse, le mépolizumab est autorisé dans le traitement de l'EGPA réfractaire.

De même, chez les patients atteints du syndrome hyperéosinophilique (SHE) FIP1L1-PDG-FRA¹ négatif, le mépolizumab ainsi que récemment le benralizumab se sont révélés efficaces pour épargner les stéroïdes [29–31].

Le tableau 1 présente un aperçu des biomédicaments ciblant les TH2 et de leurs indications en Suisse.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08619>.

¹ FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor alpha

Correspondance:

Dr méd. Marcus Kühn
Klinik für Immunologie
Universitätsklinik Zurich
Gloriastrasse 23
CH-8091 Zurich
Marcus.Kuehn[at]usz.ch

L'essentiel pour la pratique

- La dermatite atopique, la rhinosinusite chronique avec polypes et l'asthme sont des maladies avec une réponse immunitaire des lymphocytes auxiliaires de type 2 (TH2) dominante.
- Le traitement de ces réactions inflammatoires éosinophiliques idiopathiques s'avère souvent difficile.
- L'utilisation de biomédicaments ouvre la voie à un traitement immunomodulateur individualisé, ciblé et relativement pauvre en effets indésirables.