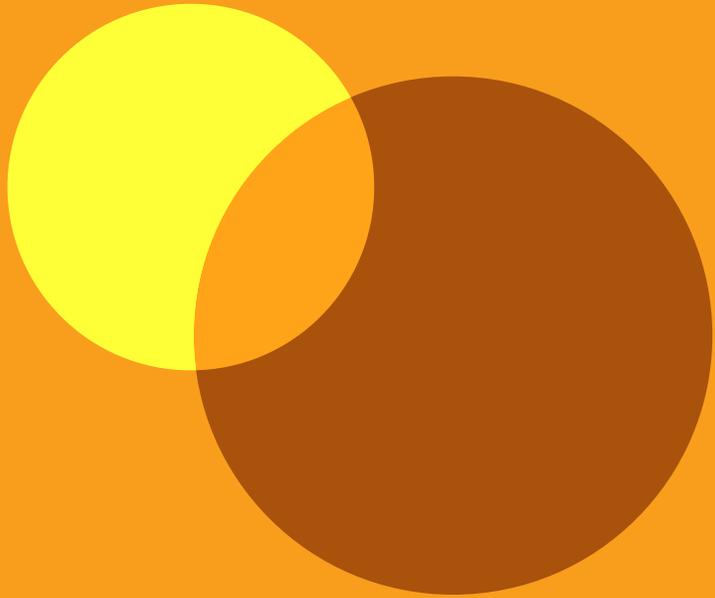


**ACTUALITÉ EN ALLERGIE
ET EN IMMUNOLOGIE
AU CANADA**

SUPPLÉMENT
SPECIAL

**SIMILITUDES, TRAITEMENTS
ÉMERGENTS ET FARDEAU
DES MALADIES À
LYMPHOCYTES T
AUXILIAIRES DE TYPE 2**

Hermenio Lima, MD PhD



L'Actualité en allergologie et en immunologie au Canada est publiée
3 fois par année en version anglaise et française.

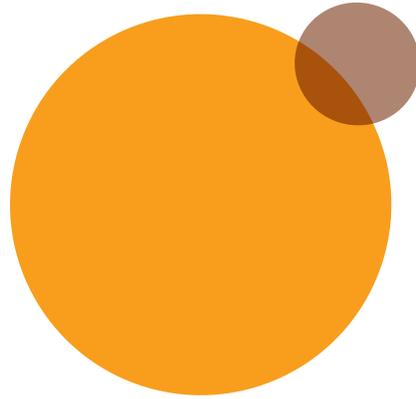
Composition du Comité de rédaction de 2021 :

VIPUL JAIN, MD

NIKHIL JOSHI, MD

JASON OHAYON, MD

SUSAN WASERMAN, MD



Ce supplément offre un contenu éducatif approuvé et affilié à *L'Actualité en allergologie et en immunologie au Canada* et donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat.

Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège Royal, veuillez consulter le site Web du Collège Royal (<https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/maintenance-of-certification-program-f>). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro d'*Actualité en allergologie et en immunologie au Canada*, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com

Ce supplément scientifique est soutenu par une subvention éducative de Sanofi Genzyme.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Hermenio Lima, MD PhD

Le Dr Hermenio Lima est immunologiste clinicien et dermatologue. Il est titulaire d'un doctorat en immunologie de l'Université de Harvard où il a étudié l'immunorégulation des maladies de la peau. Il est le directeur du centre de recherche LEADER (Lima's Excellence in Allergy and Dermatology) récemment créé à Lima. Il est l'investigateur principal de multiples études cliniques et en recherche fondamentale portant notamment sur la dermatite atopique, l'urticaire et le psoriasis. Il a créé un centre de référence et d'excellence sur l'urticaire (UCARE) à son établissement de recherche. Il est également professeur agrégé aux divisions d'immunologie clinique et de dermatologie, et directeur de la division de dermatologie de la faculté de médecine à la Michael G. DeGroot School of Medicine de l'Université McMaster.



SIMILITUDES, TRAITEMENTS ÉMERGENTS ET FARDEAU DES MALADIES À LYMPHOCYTES T AUXILIAIRES DE TYPE 2

Né en 470 avant J.-C., Socrate était un philosophe de la Grèce antique considéré comme le premier philosophe de la morale, et le fondateur de la pensée éthique occidentale. Selon Platon, les contemporains de Socrate l'appelaient atopos, qui veut généralement dire « bizarre » ou « absurde », mais qui signifie littéralement « déplacé », « sans lieu » ou insaisissable pour ses pensées et idées nuancées¹. Et 2300 ans plus tard, le terme « atopie » désigne un ensemble de maladies atopiques : dermatite atopique (DA), asthme allergique (AA), rhume des foins, allergie alimentaire et rhinite allergique (RA)².

À la fin du XIX^e siècle, les scientifiques ont remarqué que les réponses immunitaires provoquent des réactions indésirables dans des cas précis. Le concept selon lequel des réponses immunitaires sont à l'origine de certaines maladies semblait inconciliable avec celui de la fonction protectrice de l'immunité; c'est pourquoi ces maladies ont été appelées « réactions d'hypersensibilité ». Chez l'humain, certaines maladies appartenant au groupe des réactions d'hypersensibilité, aujourd'hui appelées allergies, ont finalement été classées au début du XX^e siècle.

En 1986, Mosmann et Coffman ont observé que la polarité de la réponse immunitaire était due à des stimulus antigéniques chroniques³. Cette polarité est définie par le type de cytokines produites par les lymphocytes T. Les clones de lymphocytes peuvent produire des cytokines à lymphocytes T auxiliaires de type 1 ou Th1 (Interleukine [IL]-2, IFN- γ , TNF- β) ou, de manière exclusive, des cytokines à lymphocytes T auxiliaires de type 2 ou Th2 (IL-4, IL-10, IL-13). Parmi les sous-populations de lymphocytes T auxiliaires pro-inflammatoires, les lymphocytes Th2 sont la principale sous-population à l'origine de l'inflammation des tissus dans l'allergie⁴.

Inventé en 1906 par Clemens von Pirquet, le terme « allergie » provient du grec *allos*, qui signifie « autre, différent », et de *ergon*, qui signifie « œuvre ». Une allergie signifie « œuvres différentes », autrement dit des œuvres différentes des réactions attendues du système immunitaire⁵. Les allergies sont habituellement déclenchées par des antigènes « environnementaux » normalement inoffensifs, et représentent le type d'hypersensibilité le plus fréquent. Par exemple, il se peut que certains allergènes soient dérivés du pollen, de chats et d'acariens de poussière domestique. Lorsqu'une réponse immunitaire est déclenchée en l'absence d'atopie, les lymphocytes T reçoivent un signal de prolifération et de production d'IFN- γ modérées.

Cette cytokine provoque la production par les lymphocytes B d'anticorps spécifiques de types IgG1 et IgG4 contre ces allergènes. En cas d'atopie, le profil de la réponse immunitaire est différent.

Le profil atopique repose sur l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 sécrétées par les lymphocytes T en réaction à un allergène. Ces cytokines stimulent la production d'anticorps IgE spécifiques à l'allergène (**Figure 1**). Des taux sériques élevés d'IgE et des résultats positifs au test de la piqûre épidermique avec un allergène indiquent une réponse de type 2. À quelques exceptions près, le marqueur pathognomonique d'une maladie atopique est l'infiltration des tissus affectés par des lymphocytes Th2.

Dans ce contexte, la différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes de phénotype Th2 dépend généralement de la présence d'IL-4 dans l'environnement cellulaire local. La fixation de l'IL4 à son récepteur (IL4Ra) déclenche une phosphorylation et une dimérisation médiées par l'enzyme Janus Kinase (JAK) 1/3 du facteur de transcription STAT6 (transducteur du signal et activateur de la transcription 6), laquelle se déplace dans le noyau, ce qui entraîne l'expression de la protéine GATA3, le principal facteur de transcription de la lignée des lymphocytes Th2. La protéine GATA3 et la forme activée du facteur de transcription STAT5 favorisent

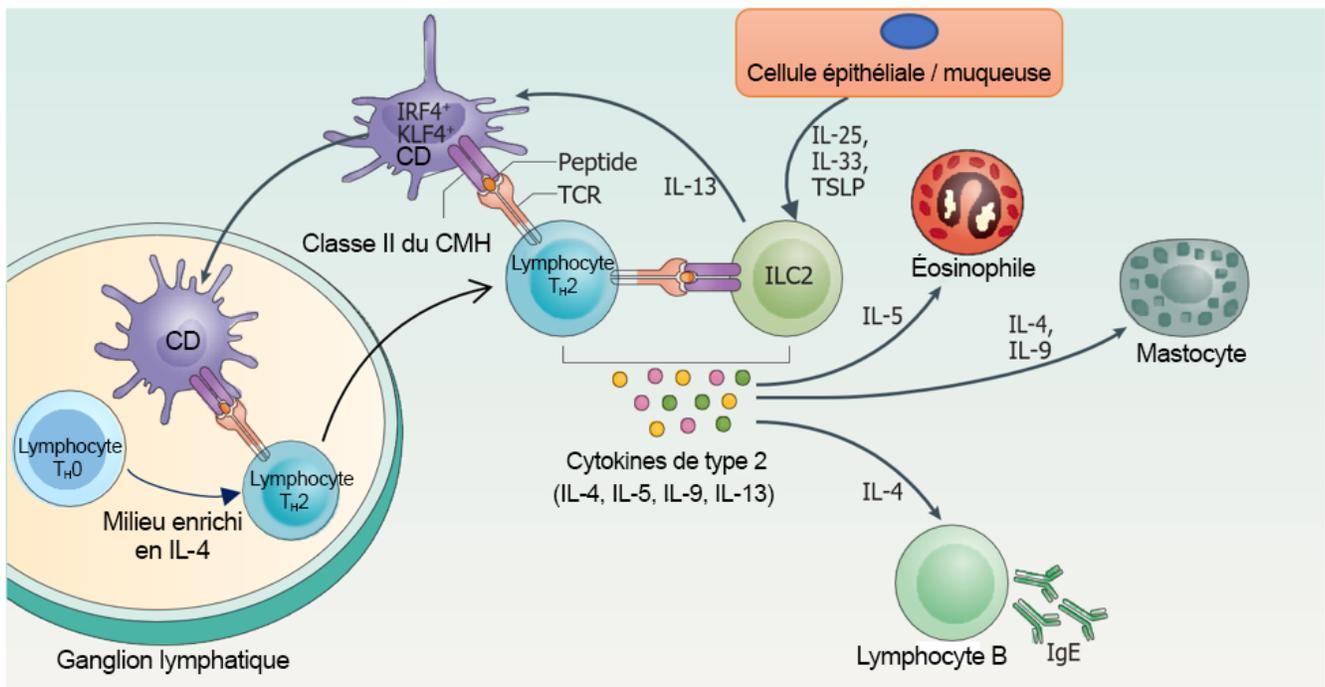


Figure 1. Aperçu des réponses immunitaires de type 2; adaptation de Walker et McKenzie, 2020

l'expression des cytokines de type 2, notamment l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. La stimulation du facteur de transcription STAT6 par l'IL-4 et l'IL-13 active les lymphocytes Th2, un phénomène décrit de façon plus générale comme une réaction de type 2⁶. Ainsi, le facteur de transcription STAT6, l'IL-4 et l'IL-13 interviennent dans la physiopathologie de diverses affections inflammatoires de type 2 telles que l'asthme, la dermatite atopique, l'œsophagite éosinophilique, la rhinosinusite chronique (avec ou sans polypes nasaux) et les allergies alimentaires (**Figure 2**).

De nouvelles données probantes portent à croire que les maladies allergiques chez l'humain sont liées à une sous-population distincte de lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) pathogènes dans les organes cibles¹². La rhinosinusite chronique est caractérisée par une inflammation incessante de la muqueuse nasale et une congestion nasale, avec ou sans polyposse nasale; les symptômes associés peuvent être graves et difficiles à traiter. Cette maladie est étroitement liée à l'asthme difficile à traiter, ce qui évoque une physiopathologie commune¹³. En effet, des lymphocytes Th2

spécifiques de certains allergènes et associés à des phénotypes pathogènes ont été identifiés chez des patients atteints de rhinosinusite chronique, et liés à une inflammation éosinophilique des tissus¹⁴. Récemment, le fait de cibler le récepteur alpha de l'IL-4 s'est avéré efficace contre la rhinosinusite chronique avec polyposse nasale dans le cadre d'essais cliniques¹⁵.

L'asthme sévère difficile à traiter est un exemple classique de maladie chronique de type 2 caractérisée par une inflammation, une congestion, la sécrétion de mucus et une hyperréactivité des voies respiratoires inférieures. Les lymphocytes Th2 pathogènes sont depuis longtemps mis en cause dans l'inflammation allergique des voies respiratoires¹⁶. L'omalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE, est un traitement d'appoint reconnu pour les patients atteints d'asthme allergique non maîtrisé. Les anticorps monoclonaux spécifiques ciblant la voie de l'IL-5 (mépilizumab, reslizumab) et de l'IL-5R (benralizumab) sont homologués comme traitements d'appoint de l'asthme éosinophilique non maîtrisé. Enfin, un anticorps monoclonal spécifique de l'IL4R

alpha, le dupilumab, est homologué pour le traitement de l'asthme de type 2 parfois caractérisé par des phénotypes d'asthme allergique ou éosinophilique. D'autres traitements ciblant des lymphocytes Th2 pathogènes, comme les traitements qui inhibent l'action de la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) et de l'IL-33, sont actuellement à l'étude¹⁷.

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire de la peau très répandue, dont les caractéristiques génétiques reflètent une perturbation de la barrière cutanée et une inflammation excessive de type 2. La sous-population de lymphocytes Th2 mémoires CCR8+ exprimant des taux élevés d'IL-5, à l'origine de l'inflammation chronique de la peau, interviennent dans la physiopathologie de la DA¹⁸. La chimiokine TARC (CCL17) est également surexprimée dans la peau des personnes atteintes de DA, et associée à la gravité de la maladie¹⁹. L'inhibition de la voie de signalisation de type 2 avec le dupilumab s'avère d'une grande efficacité contre la DA modérée-à-sévère²⁰. Récemment, de nouveaux médicaments

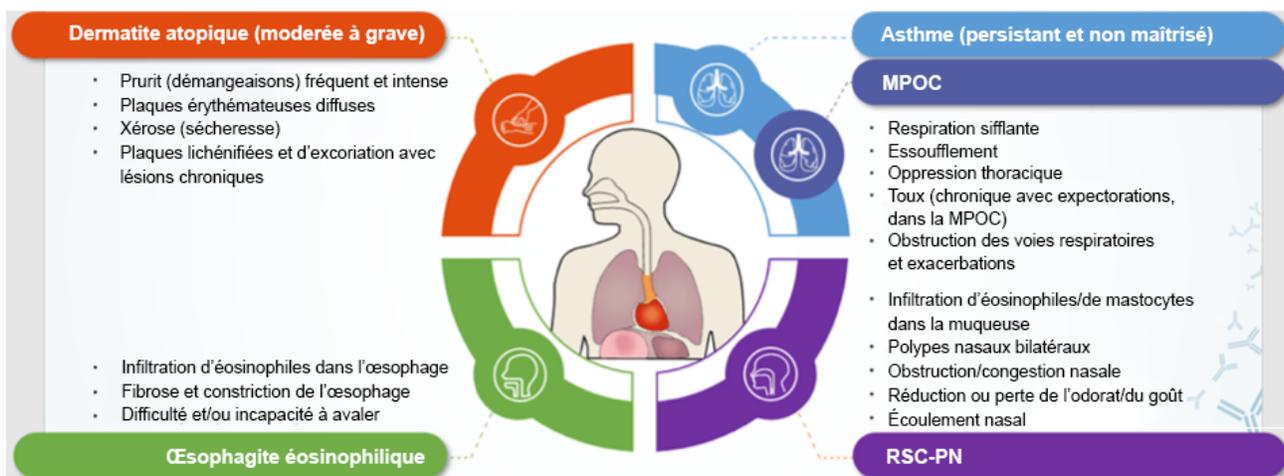


Figure 2. Inflammation de type 2 dans l'asthme sévère, la dermatite atopique, l'œsophagite éosinophilique et la sinusite chronique avec polypes nasaux⁷⁻¹¹

interférant avec les voies de signalisation JAK, connus sous le nom d'inhibiteurs de JAK, se sont avérés prometteurs et sont actuellement à l'étude contre la DA²¹. Plusieurs inhibiteurs ciblant la voie de l'IL-13 sont en cours de développement pour le traitement de la DA, par exemple, le lébrikizumab et le tralokinumab. Le tralokinumab, dont les études de phase III sont terminées, est en cours d'évaluation. Plusieurs autres agents ciblant les voies de signalisation des interleukines, notamment l'IL-12, l'IL-23, l'IL-17A, l'IL-31/31R et l'anti-OX40, sont en cours de développement pour le traitement de la DA²².

Les allergies alimentaires, consécutives à une réaction indésirable à médiation immunitaire à certains aliments, sont devenues un problème de santé de plus en plus répandu à l'échelle mondiale. À l'origine de ces allergies, des lymphocytes Th2 spécifiques de certains allergènes provoquent une substitution de classe des IgE et l'expansion des cellules effectrices allergiques. De plus en plus de données probantes portent à croire que les lymphocytes Th2 pathogènes sont les principaux facteurs intervenant dans les allergies alimentaires. Par exemple, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-33 sont étroitement liées à la physiopathologie intestinale des allergies alimentaires²³. Dans le contexte d'une allergie établie aux arachides, les publications montrent que l'interruption de la voie Th2 avec un anticorps monoclonal, le dupilumab, inhibe les réactions de rappel des IgE, ce qui entrave la réaction des cytokines principalement de type 2 et prévient l'induction de l'anaphylaxie²⁴.

L'œsophagite éosinophilique est une maladie inflammatoire récurrente de l'œsophage médiée par des lymphocytes T auxiliaires

de type 2 et une inflammation principalement éosinophilique, entraînant par conséquent un dysfonctionnement de l'œsophage. Les patients atteints d'œsophagite éosinophilique présentent une série de symptômes tels que la dysphagie, les douleurs thoraciques et le reflux. Une analyse unicellulaire récente des lymphocytes T tissulaires isolés chez des patients atteints d'œsophagite éosinophilique a permis d'identifier une sous-population de lymphocytes Th2 produisant beaucoup d'IL-5 et d'IL-13, et ce, proportionnellement à la gravité de la maladie²⁵. Ainsi, ces données permettent d'ajouter l'œsophagite éosinophilique à la liste croissante de maladies probablement médiées par des lymphocytes T auxiliaires de type 2 pathogènes. Un essai de phase II mené en 2020 a montré l'efficacité potentielle du dupilumab dans le traitement de l'œsophagite éosinophilique²⁶.

Une dernière similitude entre ces maladies est leur fardeau considérable sur la morbidité, le coût des services de santé et l'allocation des ressources. Les troubles allergiques sont courants dans le monde entier, touchant tous les sexes, âges, classes sociales et groupes ethniques²⁷. De par leur nature très ubiquitaire, ces troubles contribuent à la prévalence des cas de morbidité et de mortalité dans le monde entier. La prise en charge et la maîtrise de ces troubles peuvent être influencées, entre autres, par la présence d'affections concomitantes. Chez les patients atteints d'allergies, ces affections concomitantes comprennent, par exemple, la dépression, l'anxiété, d'autres troubles allergiques et l'obésité, lesquels peuvent rendre plus difficile la prise en charge de ces maladies²⁸. Il a été montré qu'en présence d'affections

concomitantes, la qualité de vie liée à la santé et les activités quotidiennes des patients et de leur famille diminuent, et que le recours aux services et les coûts des soins de santé augmentent. En outre, depuis la création du modèle de « marche atopique », un ensemble substantiel de données épidémiologiques longitudinales ont permis de confirmer l'hétérogénéité du profil d'apparition des maladies inflammatoires de type 2^{29,30}. Par ailleurs, d'autres études montrent que la maîtrise de ces affections concomitantes à un stade précoce peut améliorer les issues d'autres troubles allergiques concomitants³¹.

L'examen de l'ensemble des données probantes montre clairement que les maladies inflammatoires d'origine allergique ont en commun des lymphocytes T auxiliaires de type 2 spécifiques, dont les manifestations cliniques dépendent de l'organe ciblé par ces lymphocytes. La pertinence croissante de ces maladies est étayée par le nombre de plus en plus élevé de nouveaux médicaments en cours d'essais cliniques qui ciblent des voies biologiques pathogènes spécifiques des lymphocytes auxiliaires de type 2, et qui se révèlent de plus en plus efficaces dans le traitement de ces maladies. D'autres recherches nous aideront à mieux comprendre cette relation immunologique complexe et fascinante afin d'alléger le fardeau de ces maladies sur les patients, leurs familles, les systèmes de soins de santé et la société.

Références

1. Kennerly M. Socrates Ex Situ. *Advances in the History of Rhetoric*. 2017;20(2):196-208. doi:10.1080/15362426.2017.1327278
2. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. Review. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020;181(1):1-10. doi:10.1159/000502958
3. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of Immunology*. 1986;136(7):2348-2357.
4. Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(2):121-133. doi:10.1038/nri.2017.118
5. Shulman ST. Clemens von Pirquet: A Remarkable Life and Career. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016;piw063. doi:10.1093/jpids/piw063
6. Stark JM, Tibbitt CA, Coquet JM. The Metabolic Requirements of Th2 Cell Differentiation. *Frontiers in Immunology*. 2019;10doi:10.3389/fimmu.2019.02318
7. Weidinger S, et al. *Lancet*. 2016;387:1109-1122
8. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2019
9. GOLD. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2019
10. Hill, David A., and Jonathan M. Spergel. "The immunologic mechanisms of eosinophilic esophagitis." *Current allergy and asthma reports* 16.2 (2016): 9.
11. Schleimer, Robert P. "Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 12 (2017): 331-357.
12. Bertschi NL, Bazzini C, Schlapbach C. The Concept of Pathogenic TH2 Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2021. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2021;182(5):365-380. doi:10.1159/000515144
13. Williamson PA, Vaidyanathan S, Clearie K, Barnes M, Lipworth BJ. Airway dysfunction in nasal polyposis: a spectrum of asthmatic disease? *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(10):1379-1385. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03793.x
14. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(5):961-968. doi:10.1016/j.jaci.2008.07.008
15. Bachert, Claus, et al. "Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials." *The Lancet* 394.10209 (2019): 1638-1650.
16. Seumois G, Ramírez-Suástegui C, Schmiedel BJ, et al. Single-cell transcriptomic analysis of allergen-specific T cells in allergy and asthma. *Science Immunology*. 2020;5(48):eaba6087. doi:10.1126/sciimmunol.aba6087
17. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(5):1394-1403. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.022
18. Islam SA, Chang DS, Colvin RA, et al. Mouse CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by recruiting IL-5+ TH2 cells. *Nature Immunology*. 2011;12(2):167-177. doi:10.1038/ni.1984
19. Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 334-40
20. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1)doi:10.1038/s41572-018-0001-z
21. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(4):736-744. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.005
22. Perspective in Type 2 Inflammation, *AJMC*, <https://www.ajmc.com/view/evolving-treatment-strategies-in-type-2-inflammatory-disease>; July 2019
23. Mitson-Salazar A, Prussin C. Pathogenic Effector Th2 Cells in Allergic Eosinophilic Inflammatory Disease. *Frontiers in Medicine*. 2017;4doi:10.3389/fmed.2017.00165
24. Bruton K, Spill P, Vohra S, et al. Interrupting reactivation of immunologic memory diverts the allergic response and prevents anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(4):1381-1392. doi:10.1016/j.jaci.2020.11.042
25. Eskian M, Khorasanizadeh M, Assa'Ad AH, Rezaei N. Monoclonal Antibodies for Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018;55(1):88-98. doi:10.1007/s12016-017-8659-7
26. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111-122. e10. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.042
27. Gupta, R., et al. "Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases." *Clinical & Experimental Allergy* 34.4 (2004): 520-526.
28. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2018;19(6):821-838. doi:10.1007/s40257-018-0383-4
29. Irvine, A. D., and P. Mina-Osorio. "Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide." *British Journal of Dermatology* 181.5 (2019): 895-906.
30. Belgrave, Danielle CM, et al. "Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies." *PLoS medicine* 11.10 (2014): e1001748.
31. Bergmann RL, Wahn U, Bergmann KE. The allergy march: from food to pollen. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1997;4(1-2):79-83. doi:10.1016/s1382-6689(97)10045-x



ACTUALITÉ EN ALLERGLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR LES
PROCHAINS NUMÉROS DE L'ACTUALITÉ
EN ALLERGLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE
AU CANADA, VEUILLEZ VISITER LE SITE
CANADIANALLERGYANDIMMUNOLOGYTODAY.CA

SUPPLÉMENT
SPECIAL