Revues générales

Les biomédicaments dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique qui touche de plus en plus d'adultes. Son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage est parfois majeur. Les traitements topiques sont souvent en échec dans la DA modérée à sévère de l'adulte et d'autres solutions thérapeutiques doivent alors être proposées.

Parmi les traitements systémiques, seule la ciclosporine dispose d'une AMM dans cette indication, mais son utilisation au long cours est limitée par sa toxicité, notamment rénale.

Plusieurs biomédicaments sont ainsi en cours de développement dans la DA afin de répondre à un besoin de traitements davantage ciblés sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie et moins pourvoyeurs d'effets indésirables. Le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur des interleukines (IL) 4 et 13, a donné des résultats prometteurs dans des essais de phase III menés chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère.

D'autres molécules ciblant les voies immunes activées au cours de la DA sont également en cours de développement. L'arrivée sur le marché du dupilumab et des autres biomédicaments ne manquera pas de répondre à un besoin thérapeutique pressant en cas de DA réfractaire aux traitements conventionnels.

D. STAUMONT-SALLÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Claude Huriez,
CHRU de LILLE.
Université Lille 2, Inserm U1011,
Institut Pasteur de LILLE.

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire fréquente, qui affecte 10 à 20 % de la population dans les pays occidentaux. Même si cette affection débute classiquement dans la 1re année de vie pour s'améliorer, voire disparaître, avant l'adolescence, 3 à 5 % des adultes (jusqu'à 10 % selon de récentes estimations) en sont affectés [1]. Chez l'adulte en particulier, et dans les cas les plus sévères, il n'est pas rare de se trouver en situation d'échec avec les traitements topiques actuels (émollients, dermocorticoïdes et tacrolimus). La prescription de traitements systémiques peut alors être envisagée, mais leur mode d'action n'est pas spécifique de l'affection et leur utilisation non dénuée d'effets indésirables. La photothérapie est souvent efficace, mais sa prescription est limitée par le risque carcinologique cutané.

Parmi les traitements immunosuppresseurs disponibles, seule la ciclosporine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la DA, mais sa prescription est classiquement limitée à 2 ans en raison de sa néphrotoxicité potentielle. Son utilisation nécessite une surveillance très régulière de la fonction rénale et de la tension artérielle. En outre, l'arrêt de la ciclosporine, même après une prescription prolongée à la plus petite dose efficace, se solde assez régulièrement par une reprise évolutive plus ou moins rapide de la pathologie.

Les autres immunosuppresseurs, tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, peuvent donner des résultats intéressants en pratique mais le niveau de preuve de leur efficacité reste faible. La révolution thérapeutique que nous avons connue avec l'arrivée des biomédicaments dans le

psoriasis nous incite à porter notre espoir dans le développement des biomédicaments dans la DA modérée et sévère, en particulier de l'adulte. Le recours à des thérapies davantage ciblées sur la physiopathologie offre, en effet, l'avantage de combiner une plus grande efficacité thérapeutique à une meilleure tolérance.

Rappels sur la physiopathologie de la DA

La physiopathologie de la DA est complexe et implique des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques contribuant à une altération de la barrière cutanée [2]. Un rappel rapide de la dysrégulation de la réponse immune caractéristique de la DA permet de présenter les cibles qui ont été sélectionnées pour développer des biomédicaments dans la DA (***fig. 1***).

La DA est caractérisée par une infiltration de la peau par des lymphocytes T (LT) et des cellules dendritiques (CD) présentatrices d'antigènes. La polarisation des LT s'oriente en faveur d'une polarisation Th2 et Th22 dans la DA, à l'origine d'une production excessive de cytokines de profil Th2 (IL4, 5, 13 et 31) et Th22 (IL22). Les voies TNF et Th17 sont également activées dans la physiopathologie de la DA, mais à un moindre degré que dans le psoriasis.

L'IL4 et l'IL13 favorisent la synthèse d'immunoglobulines E (IgE) qui vont pouvoir reconnaître des allergènes de l'environnement et favoriser leur présentation aux LT *via* les CD exprimant les récepteurs de l'IgE. L'IL4 et l'IL13 entretiennent également les altérations de la barrière cutanée en diminuant la

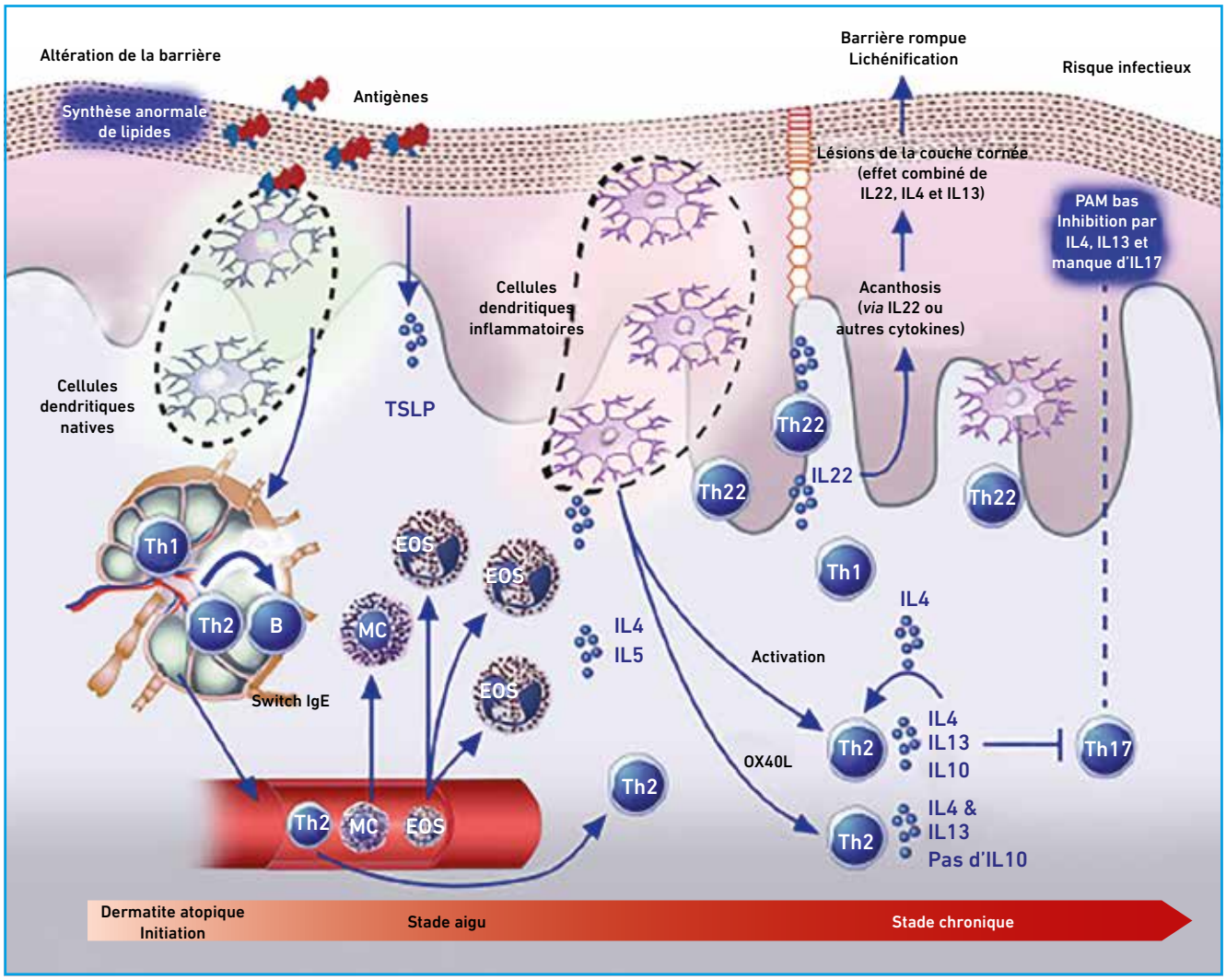

Fig. 1 : Physiopathologie de la DA et principales cibles des biomédicaments en cours de développement dans la DA. IL : interleukine ; TSLP : *Thymic Stromal Lymphopoietin* ; PAM : peptides antimicrobiens (d'après [2]).

Revues générales

synthèse de peptides antimicrobiens, la production de lipides et l'expression de gènes codant pour des protéines structurales de la barrière cutanée comme la filaggrine.

L'IL5 favorise le recrutement des éosinophiles, qui participent à leur tour à l'activation des CD et amplifient ainsi la polarisation Th2.

La production d'IL31 est augmentée par la présence du staphylocoque doré et contribue au prurit en activant des récepteurs exprimés par les fibres nerveuses sensitives cutanées.

L'IL22 contribue également aux altérations de la barrière cutanée en aggravant le déficit en filaggrine.

Les kératinocytes ont des propriétés pro-inflammatoires dans la DA ; ils produisent de grandes quantités de TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*), cytokine capable d'initier et d'auto-entretenir la réponse inflammatoire en stimulant les CD. La production de TSLP est elle-même amplifiée par les cytokines de profil Th2.

Les biomédicaments actuellement disponibles dans d'autres indications sont décevants dans la DA

À l'heure actuelle, aucun biomédicament ne dispose d'une AMM dans la DA. Les biomédicaments développés pour d'autre maladies inflammatoires sont globalement décevants dans la dermatite atopique.

1. Thérapie ciblant le lymphocyte B : rituximab (Ac anti-CD20)

L'analyse des quelques petites séries ou *case reports* publiés dans la littérature fournit des résultats contradictoires concernant l'efficacité du rituximab dans la DA [3]. Il s'agit d'un traitement lourd altérant profondément et durablement le compartiment lymphocytaire B et dont la prescription est rarement justifiée dans la DA. Il en est de même pour le tocilizumab (anticorps [Ac] monoclonal anti-IL6), indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, qui a été responsable d'infections bactériennes sévères chez des patients atteints de DA [4].

2. Thérapie ciblant l'IgE : omalizumab (anti-IgE)

Les résultats obtenus avec l'omalizumab dans la DA sont globalement décevants [5]. Des aggravations de la DA ont été rapportées. L'omalizumab semble être davantage efficace en cas de DA associée à un asthme.

3. Thérapie ciblant l'IL5

Le mepolizumab est un Ac monoclonal humanisé dirigé contre l'IL5, qui a montré son efficacité dans l'asthme sévère avec éosinophilie. Bien qu'il réduise significativement le nombre d'éosinophiles circulants et cutanés chez les malades atteints de DA, le mepolizumab se révèle peu efficace sur le plan clinique dans cette pathologie [6].

4. Thérapie ciblant le TNF

L'infliximab a été prescrit chez 9 adultes dans le cadre d'une étude pilote [7]. Une amélioration clinique a été observée pour la majorité des malades traités, mais avec une réponse thérapeutique trop courte pour conclure à une efficacité des anti-TNF.

5. Thérapies ciblant la voie Th17

L'efficacité de l'ustékinumab (Ac monoclonal anti-IL12/IL23 p40) a été rapportée dans une étude de phase II (16 patients traités par ustékinumab *versus* 17 sous placebo) [8]. Les résultats d'une étude de phase II incluant un plus grand nombre de patients (en cours, clinicaltrials.gov) seront nécessaires pour confirmer l'intérêt de cette molécule dans cette pathologie. Le sécukinumab, Ac monoclonal anti-IL17, est actuellement évalué dans la DA dans un essai clinique de phase II (clinicaltrials.gov).

Des biomédicaments ciblant les mécanismes physiopathologiques de la DA sont en cours de développement

Ces molécules sont évaluées principalement chez l'adulte atteint de DA modérée à sévère (***tableau I***). Plusieurs d'entre elles ont également été évaluées dans l'asthme, dont la physiopathologie est proche de celle de la DA.

Cible	Molécule (s)	Phase de développement
Anti-IL4R et IL13R	Dupilumab (REGN668/SAR231893) Regeneron/ Sanofi	Phase III
Anti-IL13	Lebrikizumab (TNX650) Roche Tralokinumab (CAT354) AstraZeneca/Leo	Phase II
Anti-IL31R	Nemolizumab (CIM331) Chugai/Galderma BMS-981164 Bristol-Myers-Squibb	Phase II
Anti-TSLP	AMG157/MDI9920 Amgen/MedImmune MK-8226 Merck	Phase I
Anti-IL22	ILV-094 Université Rockfeller	Phase II
Anti-IgE	Ligelizumab (QGE031) Novartis MEDI4212 MedImmune	Phase I

Tableau I : Principaux biomédicaments en cours de développement dans la DA. IL : interleukine ; R : récepteur, TSLP : *Thymic Stromal Lymphopoietin* ; IgE : immunoglobuline E.

1. Thérapies anti-IL4

Plusieurs inhibiteurs de l'IL4 et de ses voies de signalisation sont en cours de développement dans l'asthme et dans la DA. Le dupilumab (REGN668/SAR231893, Regeneron/Sanofi) est un Ac monoclonal dirigé contre la sous-unité α commune aux récepteurs de l'IL4 et de l'IL13. Cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans la DA de l'adulte dans deux études indépendantes multicentriques de phase III (SOLO 1 et SOLO 2) [9] dans lesquelles ont été inclus 1 379 patients (671 dans SOLO 1 et 708 dans SOLO 2) présentant une DA modérée à sévère non contrôlée par les traitements topiques. Les patients ont été randomisés pour recevoir une injection sous-cutanée de 300 mg de dupilumab ou de placebo, une fois par semaine ou tous les 15 jours en alternance avec le placebo, pendant 16 semaines.

Dans l'étude SOLO 1, 38 % des patients ayant reçu une injection hebdomadaire et 37 % de ceux ayant reçu une injection quotidienne (respectivement 36 % et 36 % dans SOLO 2) ont atteint un score IGA (*Investigator's global assessment*) de 0 ou 1 ("blanchi" ou quasiment "blanchi") et une diminution de ce score d'au moins 2 points à 16 semaines par rapport au score de départ. Dans les deux études, une amélioration d'au moins 75 % du score EASI ([*Eczema area and severity index*], EASI75) était observée chez 40 à 50 % des patients sous dupilumab quelle que soit la posologie ($p < 0,001$ par rapport au placebo) (***fig. 2***). Une réduction d'au moins 3 points sur l'échelle d'évaluation du prurit était obtenue à 16 semaines ($p < 0,001$ pour les deux schémas d'administration). Le profil de sécurité était rassurant, l'incidence d'effets indésirables dans le groupe dupilumab étant comparable à celle du groupe placebo. Sont actuellement en cours d'évaluation l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab chez l'adulte, l'efficacité du dupilumab chez des patients en échec de ciclosporine ou présentant une contre-indication à la ciclosporine, et l'efficacité et le profil de tolérance du dupilumab chez l'enfant atteint de DA âgé de 6 à 18 ans.

2. Thérapies anti-IL13

Ces deux Ac monoclonaux ciblant l'IL13 (lebrikizumab/TNX650, Roche et tralokinumab/CAT354, AstraZeneca/Leo) ont fait la preuve de leur efficacité dans l'asthme sévère. Ils sont en cours d'évaluation dans la DA dans des essais cliniques de phase II et des études de phase III sont prévues courant 2017 (clinicaltrials.gov).

3. Thérapies anti-IL31

Deux Ac anti-IL31 sont en cours de développement : BMS-981164 (Bristol-Myers-Squibb) et le nemolizumab (CIM331, Chugai/Galderma). L'efficacité du nemolizumab a récemment été rapportée dans le prurit de la DA dans un 1er essai de phase I [10]. Les résultats d'une étude de phase II ont été présentés lors du congrès de l'*European Society*

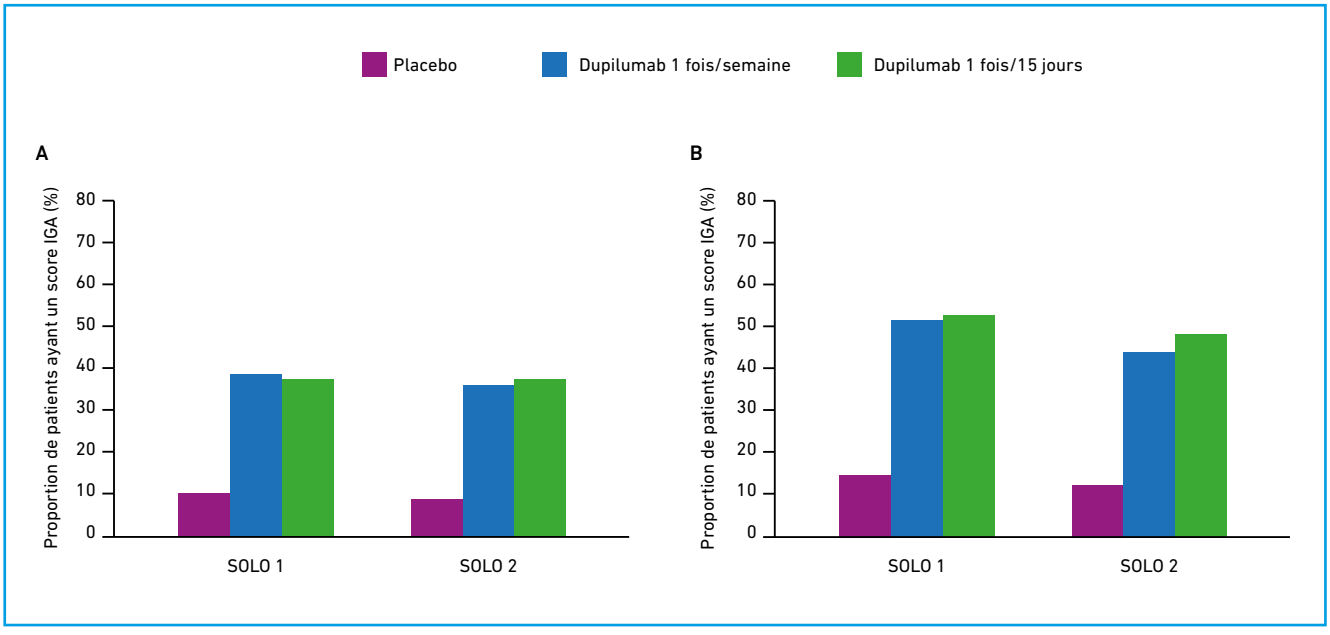

Fig. 2 : Résultats des études de phase III (SOLO 1, 671 patients inclus, et SOLO 2, 708 patients inclus) ayant évalué l'efficacité du dupilumab dans la DA modérée et sévère de l'adulte résistant aux traitements topiques. Patients ayant reçu par voie sous-cutanée dupilumab 300 mg ou placebo 1 fois/semaine ou dupilumab 300 mg 1 fois tous les 15 jours en alternance avec un placebo. **A :** critère d'évaluation principal à 16 semaines : proportion de patients ayant un score IGA (*Investigator's global assessment*) égal à 0 ou 1 ("blanchiment" complet ou quasi complet) et une réduction d'au moins 2 points par rapport au score IGA de départ. **B :** critère d'évaluation secondaire à 16 semaines : proportion de patients ayant atteint l'EASI75 (=75 % d'amélioration du score EASI [*Eczema area and severity index*]) (d'après [9]).

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Il existe un réel besoin thérapeutique dans la DA, en particulier la DA modérée à sévère de l'adulte résistant aux traitements topiques.
- Plusieurs biomédicaments ciblant les mécanismes physiopathologiques de la DA sont en cours de développement.
- Le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL4 et de l'IL13, a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans des essais cliniques de phase III.
- D'autres biomédicaments ciblant les voies Th2 (IL13, IL31, TSLP) et Th22 (IL22) sont également en cours d'évaluation.
- L'enjeu sera de bien identifier les patients éligibles à ces nouvelles molécules (y compris les enfants dans un second temps) et de positionner l'indication de ces traitements par rapport aux autres moyens thérapeutiques disponibles (en particulier la ciclosporine).

for Dermatological Research (ESDR) en septembre 2016 [11].

Des patients adultes atteints de DA modérée à sévère réfractaire aux traitements topiques ont reçu pendant 12 semaines un traitement par voie sous-cutanée par placebo (n = 46) ou nemolizumab (4 posologies comparées : 0,1 mg/kg [n = 46], 0,5 mg/kg [n = 45], 2 mg/kg [n = 47] toutes les 4 semaines ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines). Tous les critères d'évaluation étaient significativement réduits à la semaine 12 dans le groupe nemolizumab : réduction du prurit chez 60 % des patients ; EASI50 obtenu pour 50 % des patients pour les posologies 0,5 mg/kg toutes les 4 semaines et 2 mg/kg toutes les 8 semaines ; diminution du score IGA d'au moins 2 points pour 20 % des patients. Le profil de tolérance était rassurant (œdèmes périphériques rapportés).

4. Thérapies anti-TSLP

Deux Ac dirigés contre la TSLP sont en cours de développement : AMG157/MDI9920 (Amgen/MedImmune) et MK-8226 (Merck). L'efficacité de la molécule AMG157/MDI9920 a été montrée dans l'asthme allergique modéré. Son intérêt dans la DA est en cours d'évaluation dans un essai de phase I conduit chez des sujets sains et des patients porteurs d'une DA modérée à sévère (clinicaltrials.gov).

5. Thérapie anti-IL22

L'Ac monoclonal anti-IL22 (ILV-094, Université Rockfeller) est en cours d'essai clinique de phase II dans la DA (clinicaltrials.gov).

6. Thérapies anti-IgE

D'autres Ac monoclonaux avec une affinité pour l'IgE supérieure à celle de l'omalizumab sont en cours d'évaluation dans la DA, tels que l'anti-IgE MEDI4212 (MedImmune) [12] et le ligelizumab (QGE031, Novartis) (clinicaltrials.gov).

D'autres approches "biologiques" sont en cours de réflexion

D'autres approches que les biomédicaments sont à un stade plus précoce d'évaluation dans la DA : immunothérapie par les vaccins (variole, grippe, fièvre jaune…), injection de cellules souches mésenchymateuses autologues, transplants de microbiome autologue.

Conclusion

Compte tenu de la prévalence élevée de la DA, de son retentissement important sur la qualité de vie et des difficultés thérapeutiques rencontrées dans les cas les plus sévères, l'arrivée sur le marché des biomédicaments est très attendue dans cette indication. La première molécule à recevoir l'AMM dans la DA devrait être le dupilumab. Les résultats des essais cliniques de phase III avec cette molécule ciblant l'Il4 et l'IL13 sont très prometteurs, même s'il n'est pas encore possible de prédire la même révolution que nous avons connue dans la prise en charge du psoriasis.

Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la DA vont également permettre le développement d'autres biomédicaments, mais aussi de petites molécules dont l'action ciblée ne manquera pas de venir renforcer l'arsenal thérapeutique encore bien insuffisant dans cette pathologie. L'enjeu sera de bien identifier les patients éligibles à ces nouvelles molécules (y compris chez l'enfant dans un second temps), de prédire – si possible à l'aide de biomarqueurs – les patients répondeurs, de positionner l'indication de ces traitements par rapport aux autres moyens thérapeutiques disponibles (en particulier la ciclosporine) et, bien sûr, de prendre en compte l'impact médico-économique de la prescription d'une molécule *a priori* coûteuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016;387:1109-1122.
2. Guttman-Yassky E, Nograles K, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis--Part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1110-1118.

3. Simon D, Hösli S, Kostylina G *et al.* Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:122-128.
4. Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128: 1128-1130.
5. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 138:1719-1722.e1.
6. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T *et al.* Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*, 2005;60:693-696.
7. Jacobi A, Antoni C, Manger B *et al.* Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:522-526.
8. Khattri S, Brunner PM, Garcet S *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/exd.13112. [Epub ahead of print].
9. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E *et al.* SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
10. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H *et al.* The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*, 2016;174:296-304.
11. Kabashima K, Furue M, Hani J *et al.* Humanized anti-interleukin-31 receptor A antibody nemolizumab (CIM331) suppresses pruritus and improves eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Poster 5. 46th Annual ESDR Meeting, Munich, Germany, 7-10 september 2016.
12. Sheldon E, Schwickart M, Li J *et al.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of MEDI4212, an Anti-IgE Monoclonal Antibody, in Subjects with Atopy: A Phase I Study. *Adv Ther*, 2016;33:225-251.

L'auteure déclare une collaboration en tant que consultante avec les laboratoires Janssen, Novartis et Sanofi et une participation en tant qu'investigateur principal local pour les études SOLO-2, SOLO CONTINUE et OLE (REGENERON) concernant le dupilumab.