

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

Le boom des thérapies de la voie Th2 dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : La dermatite atopique, maladie chronique inflammatoire responsable d'un prurit important et dont l'impact sur la qualité de vie des patients est majeur, bénéficie à ce jour du développement croissant de nouvelles voies thérapeutiques visant à améliorer la prise en charge des patients.

Le dupilumab, première thérapie ciblant la réponse immunologique de type Th2 caractérisant la dermatite atopique, en bloquant les effets de 2 cytokines inflammatoires (IL4 et 13), a initié l'ère des thérapies ciblées dans la dermatite atopique.

D'autres traitements impactant la réponse de type Th2 sont actuellement en développement à des stades plus ou moins avancés et seront détaillés dans cette revue.



A.-S. DARRIGADE, J. SENESCHAL
Service de Dermatologie
et Dermatologie pédiatrique,
Centre de référence des maladies rares
de la peau,
Hôpital Saint-André, BORDEAUX.

Le développement de thérapies ciblées pour la prise en charge de la dermatite atopique (DA) est de plus en plus important. Il permet d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques, autres que les traitements immunomodulateurs conventionnels, aux patients souffrant de cette maladie. Le dupilumab, un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement la voie Th2, est désormais la première biothérapie actuellement sur le marché. Il a permis de démontrer cliniquement l'importance de la voie Th2 pour le traitement de la DA.

Cependant, même si les résultats associés à l'utilisation du dupilumab ont grandement amélioré la prise en charge des patients, le développement d'autres cibles thérapeutiques reste important afin d'obtenir des résultats thérapeutiques proches de ceux que l'on obtient désormais avec les nouvelles biothérapies dans le psoriasis permettant de mettre en rémission quasiment 1 patient sur 2.

D'autres thérapies sont actuellement développées dans le but de cibler la voie Th2. Ainsi, les inhibiteurs de JAK permettent, par leur mécanisme d'action,

de bloquer la signalisation de nombreuses cytokines, y compris celles de la voie Th2. Cependant, d'autres voies thérapeutiques, notamment *via* les anticorps monoclonaux, sont en cours de développement comme nous le verrons dans cet article.

Les biothérapies hors dupilumab

1. Les anti-IL13 : lebrikizumab et tralokinumab

L'interleukine 13 (IL13) est une cytokine majeure de la voie Th2. Elle est présente en grandes quantités au niveau sanguin et cutané chez les patients atteints de DA [1, 2]. Sa présence élevée au niveau cutané est corrélée à la sévérité de la DA. Par ailleurs, un polymorphisme génétique du gène de l'IL13 est associé à la DA. L'ensemble de ces données permet de soutenir l'intérêt de cibler cette cytokine dans la DA.

Il existe actuellement 2 biothérapies ciblant spécifiquement l'IL13 : lelebrikizumab et le tralokinumab.

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

>>> L'étude TREBLE est un essai de phase II multicentrique, randomisé, contre placebo, en double aveugle, ayant évalué le lebrikizumab dans la DA modérée à sévère non contrôlée par les dermocorticoïdes [3]. Le lebrikizumab est un anticorps monoclonal qui se lie de manière spécifique à l'IL13 soluble avec une forte affinité, empêchant sa fixation sur le récepteur de l'IL13 composé de 2 sous-unités : IL-13Ra1/IL-4Ra.

Dans l'étude TREBLE, réalisée dans 62 centres, les patients étaient autorisés à appliquer des dermocorticoïdes (triamcinolone 0,1 % ou hydrocortisone 2,5 %). Un groupe de patients recevait une dose unique de lebrikizumab 125 mg, un groupe une dose unique de 250 mg, un groupe une dose de 125 mg toutes les 4 semaines et un groupe un placebo. L'EASI 75 à la semaine 12 était atteint chez 54,9 % des patients sous lebrikizumab 125 mg/4 semaines (vs 34 % dans le groupe placebo ; $p=0,036$). L'IGA 0-1 à la semaine 12 était significativement plus élevé dans les 3 groupes lebrikizumab *versus* placebo. Le SCORAD 50 à la semaine 12 était davantage atteint dans le groupe lebrikizumab 125 mg/4 semaines et 250 mg dose unique (51 % et 47,2 % respectivement) comparativement au groupe placebo (34,6 %).

La baisse du BSA à la semaine 12 était plus importante dans le groupe lebrikizumab 125 mg/4 semaines par rapport aux autres groupes avec lebrikizumab. Une amélioration du DLQI était retrouvée dans le groupe 125 mg/4 semaines sans différence significative. La tolérance était correcte, avec 3 patients (2 %) ayant un effet secondaire sous lebrikizumab (infection herpétique) et 1 patient (2 %) dans le groupe placebo.

Il est à rappeler que, dans cette étude, les dermocorticoïdes ont été utilisés 2 semaines avant la visite de randomisation mais également pendant la période de traitement, expliquant en partie les résultats obtenus dans le groupe placebo

et diminuant l'efficacité thérapeutique du traitement évalué. De nouvelles données sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

>>> Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humanisé anti-IL13. Une étude de phase IIb a été conduite pour évaluer son efficacité et sa tolérance chez les patients adultes atteints de DA modérée à sévère [4]. Quatre groupes ont été évalués : 3 groupes recevant du tralokinumab à 45 mg, 150 mg ou 300 mg et un groupe recevant un placebo, toutes les 2 semaines sur une période de 12 semaines. L'application de dermocorticoïdes au cours de l'étude était autorisée. Au total, 204 patients ont été inclus, soit au moins 50 patients par groupe.

Après 12 semaines, le score EASI était significativement meilleur pour les groupes recevant 150 mg et 300 mg. L'obtention de l'EASI 50 était significativement supérieure dans les groupes traités comparativement au placebo et meilleure dans le groupe traité avec la dose la plus élevée : 300 mg (73,4 % pour le groupe 300 mg vs 51,9 % pour le groupe placebo). Un résultat comparable était observé pour l'obtention de l'EASI 75 (42,5 % pour le groupe 300 mg vs 15,5 % pour le groupe placebo).

Dans ce groupe de 300 mg, l'amélioration du score EASI était retrouvée à la 4^e semaine et maintenue jusqu'à la 12^e. Le SCORAD était significativement différent dans les groupes 150 mg et 300 mg *versus* le groupe placebo. L'amélioration du SCORAD était effective à partir de la 2^e semaine de traitement et maintenue tout au long de l'étude, avec les meilleurs résultats dans le groupe 300 mg (44,1 % pour le groupe 300 mg vs 19,5 % pour le groupe placebo).

De même, l'évaluation numérique entre 0 et 10 du prurit montrait une amélioration significative dès la 1^{re} semaine dans les 3 groupes recevant du traloki-

numab *versus* placebo. Les effets secondaires rapportés étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées, sans différence entre les groupes tralokinumab et placebo.

Ces 2 essais thérapeutiques sont réalisés contre placebo. Une étude comparative contre ciclosporine afin d'évaluer au mieux leur efficacité chez des patients adultes atteints d'une DA modérée à sévère en échec des soins locaux par dermocorticoïdes est nécessaire.

2. Anti-IL31 : nemolizumab

L'interleukine 31 (IL31) est une cytokine de type Th2 jouant un rôle dans le prurit, symptôme majeur associé à la DA. Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur A de l'IL31. Il se lie à ce récepteur sur de nombreuses cellules comme les neurones, empêchant ainsi la fixation de l'IL31 à son récepteur et l'activation de la signalisation, soulageant alors le prurit.

>>> L'étude EXPLORING CIM331 (XCIMA) est une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, multicentrique, multidose contre placebo, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du nemolizumab chez les adultes atteints de DA modérée à sévère sur 12 semaines [5]. Plusieurs doses ont été administrées mensuellement : 0,1 mg/0,5 mg/2 mg ou placebo en sous-cutané. Au total, 216 patients ont effectué l'étude dans sa totalité ; 9 patients du groupe 0,1 mg, 9 patients du groupe 0,5 mg, 7 patients du groupe 2 mg et 9 patients du groupe placebo ont interrompu l'étude en cours de réalisation.

De façon intéressante, cette étude avait comme critère de jugement principal le pourcentage d'amélioration du score prurit à la semaine 12 et non l'amélioration d'un critère objectif. Dans les 3 groupes ayant reçu du nemolizumab, il y avait une amélioration significative de l'échelle visuelle analogique (EVA)

I Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

du prurit de manière dose-dépendante en comparaison au placebo, et ce dès la 1^{re} semaine : diminution de 43,7 % dans le groupe 0,1 mg, de 59,8 % dans le groupe 0,5 mg, de 63,1 % dans le groupe 2 mg contre 20,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,01$). L'amélioration de ce score était constatée dès les premières semaines alors que l'usage des dermocorticoïdes n'était autorisé qu'à partir de la 4^e semaine, suggérant que l'amélioration du prurit était donc notée même en l'absence de dermocorticoïdes. Il y avait une diminution dans l'échelle verbale du prurit et le SCORAD de manière dose-dépendante chez les patients traités, ainsi qu'une amélioration de l'IGA, de l'EASI et du score du sommeil. L'amélioration du DLQI était quant à elle non significative.

Concernant les effets secondaires, 1 patient du groupe 0,1 mg, 3 patients du groupe 2 mg et 1 patient du groupe placebo ont eu des effets secondaires sévères. Pour 3 d'entre eux, il s'agissait d'une exacerbation de la DA. Également chez 10 patients ayant interrompu l'étude, il s'agissait d'une exacerbation de la DA. Les effets secondaires du nemolizumab les plus fréquents étaient donc une exacerbation de la DA, une nasopharyngite, une infection des voies respiratoires supérieures, un œdème périphérique et une élévation des CPK.

>>> Une étude d'extension réalisée sur 52 semaines a été récemment publiée, confirmant les résultats initiaux observés sur 12 semaines quant à l'amélioration du score du prurit avec un maintien pendant les 52 semaines supplémentaires [6]. L'évaluation de la tolérance n'a pas relevé d'autres effets secondaires supplémentaires par rapport à ceux observés sur l'étude initiale menée sur 12 semaines. Cependant, il restait plus difficile d'évaluer l'amélioration des scores objectifs de la DA en raison du faible nombre de patients inclus et de l'hétérogénéité des réponses. Ce traitement semble donc améliorer la composante prurigineuse, toutefois son efficacité sur l'améliora-

tion des scores objectifs de la DA reste à confirmer sur la base d'études incluant un plus grand nombre de patients.

3. Anti-thymic stromal lymphopoietin (TSLP) : tezepelumab

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) est une cytokine produite par les cellules épithéliales en réponse à un stimuli inflammatoire. Les cellules dendritiques activées par TSLP induisent la production de cytokines Th2 comme IL4, IL5, IL13 et TNF α . De ce fait, il se peut que TSLP soit une cytokine importante dans l'inflammation cutanée présente dans la DA et l'altération de la barrière cutanée.

Le tezepelumab est le premier anticorps anti-TSLP, entièrement humanisé, monoclonal de type IgG2 λ . Il se lie à la TSLP et empêche donc son interaction avec son récepteur. Une étude de phase IIa PATHWAY menée dans l'asthme a montré une diminution du nombre d'exacerbations contre placebo chez des sujets ayant un asthme incontrôlé.

Une étude d'efficacité et de tolérance a été menée chez des patients atteints de DA modérée à sévère traités de manière continue avec des dermocorticoïdes de classe 3 [7]. Cette étude était randomisée, en double aveugle, contre placebo. Les patients pouvaient appliquer des dermocorticoïdes de classe 3 une fois par jour au cours de l'étude. Un groupe recevait tezepelumab 280 mg et un autre un placebo, toutes les 2 semaines, en sous-cutané pendant 12 semaines. Au total, 111 patients ont été inclus, 56 dans le groupe placebo et 55 dans le groupe tezepelumab.

Bien que la différence ne soit pas significative, le score EASI 50 était plus souvent atteint dans le groupe traité, 64,7 % pour tezepelumab et 48,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,091$). De même, à la 12^e semaine l'EASI 75 était obtenu chez 24,4 % des patients pour le groupe tezepelumab contre 19,8 % pour le groupe placebo avec une augmentation à la

16^e semaine de 36,9 % et 21,9 % respectivement, ce qui restait non significatif ($p = 0,096$). Le prurit était également amélioré sous tezepelumab (35,53 vs 21,05 ; $p = 0,05$).

Concernant les effets secondaires, le plus fréquent était une réaction au site d'injection chez 5,4 % des patients recevant le tezepelumab alors que cet effet n'était pas retrouvé dans le groupe placebo. Les autres effets secondaires étaient peu graves et il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes.

Ces résultats non significatifs ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de cette molécule pour la prise en charge de la DA modérée à sévère. De plus, le fait que les patients aient eu la possibilité de poursuivre les dermocorticoïdes de classe 3 au cours de l'étude peut expliquer l'absence de résultats significatifs. À noter que le groupe traité par tezepelumab recevait une dose de dermocorticoïdes inférieure à celle du groupe placebo (323,4 mg vs 429,3 mg).

4. Anti-OX40 : GBR830

L'OX40 ou CD134 est un facteur de costimulation des lymphocytes T. Il s'exprime à la surface des lymphocytes T (LT) effecteurs mais aussi régulateurs. Il se lie donc à OX40-ligand exprimé à la surface des cellules dendritiques et épithéliales. Leur liaison entraîne une activation des lymphocytes avec une prolifération et une prolongation des LT, la capacité à devenir des LT mémoires, l'augmentation de leur capacité d'adhésion, de migration et de leur fonction effectrice comme la production de cytokine.

De plus, l'activation de la voie OX40 et son ligand permettent la promotion de la réponse de type Th2. Chez les patients atteints de DA, le nombre de cellules OX40 + est augmenté en comparaison aux patients psoriasiques ou à la peau normale. L'expression d'OX40 est également plus élevée. Un anticorps anti-OX40 nommé GBR830 humanisé de

type IgG1 a été développé dans le traitement des maladies auto-immunes et des pathologies inflammatoires chroniques.

Dans une 1^{re} étude preuve de concept, l'administration de 2 doses de 10 mg/kg de GBR830 chez des patients atteints de DA modérée à sévère a prouvé son efficacité et sa tolérance. Cette étude de phase IIa, randomisée, en double aveugle, contre placebo, a été menée aux États-Unis et au Canada pour évaluer l'efficacité et la tolérance du GBR830 chez des patients atteints de DA modérée à sévère [8]. Deux injections en intraveineuse à 1 mois d'intervalle ont été réalisées et les patients ont été suivis pendant 85 jours. Tous les patients ayant du GBR830 recevaient la même dose (10 mg/kg). Au total, 46 patients ont reçu le GBR830 et 16 le placebo.

Tout d'abord, l'évaluation du traitement dans cette étude preuve de concept s'est faite d'un point de vue biologique : l'expression d'OX40 et OX40-ligand dans la peau atteinte de DA était diminuée sous traitement ainsi que la prolifération et l'hyperplasie épidermique. Le traitement s'associait également à la réduction d'expression des cytokines de type Th1 comme l'IFN γ et CXCL-10 mais également des cytokines et chémokines de type Th2 telles qu'IL31, CCL11, CCL17 et TSLP-récepteur.

Sur le plan clinique, une plus grande proportion de patients recevant GBR830 a obtenu le score EASI 50 et EASI 75 au jour 71 du suivi : 76,9 % et 42,3 % respectivement contre 37,5 % et 25 % des patients dans le groupe placebo. Cette molécule semble donner des résultats prometteurs qu'il sera important de confirmer lors d'études incluant un plus grand nombre de patients.

5. Anti-IL33

L'IL33 est une cytokine produite par les kératinocytes jouant le rôle d'un signal de danger et permettant la promotion de la réponse immunitaire de type Th2.

Cette cytokine est augmentée chez les patients atteints de DA, suggérant l'intérêt de la cibler. Les données cliniques d'un anticorps monoclonal ciblant cette cytokine (ANB020) demeurent limitées. Dans une étude de phase IIa preuve de concept incluant 12 patients atteints de DA modérée à sévère [9], 1 mois après une seule injection, 10 patients (83 %) ont atteint EASI 50 et 33 % le score EASI 75. Ces résultats encourageants suggèrent une certaine rapidité d'action de la molécule mais restent à confirmer sur les études de phase IIb actuellement en cours.

Conclusion

On assiste actuellement à un boom des biothérapies ciblant la voie Th2 dans la dermatite atopique. Après le dupilumab, 1^{re} biothérapie disponible sur le marché, de nombreuses autres apparaissent ciblant l'IL13, cytokine majeure dans l'inflammation de la DA, mais aussi l'IL31, la cytokine du "prurit". D'autres voies sont testées, ciblant les cytokines produites par les kératinocytes en réponse à un signal de danger, comme la TSLP ou l'IL33, mais également les voies de costimulation comme l'axe OX40/OX40L.

Après l'ère du psoriasis et des voies Th1/Th17, l'ère de la dermatite atopique et des thérapies de la voie Th2 est désormais ouverte.

BIBLIOGRAPHIE

1. KARO-ATAR D, BITTON A, BENHAR I *et al.* Therapeutic Targeting of the Interleukin-4/Interleukin-13 Signaling Pathway: In Allergy and Beyond. *BioDrugs*, 2018;32:201-220.
2. TAZAWA T, SUGIURA H, SUGIURA Y *et al.* Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*, 2004;295:459-464.
3. SIMPSON EL, FLOHR C, EICHENFIELD LF *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in

adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:863-871.e11.

4. WOLLENBERG A, HOWELL MD, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:135-141.
5. RUZICKA T, HANIFIN JM, FURUE M *et al.* Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:826-835.
6. KABASHIMA K, FURUE M, HANIFIN JM *et al.* Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;142:1121-1130.e7.
7. SIMPSON EL, PARNES JR, SHE D *et al.* Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1013-1021.
8. GUTTMAN-YASSKY E, PAVEL AB, ZHOU L *et al.* GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 6 févr 2019. pii: S0091-6749(19)30191-5. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.053. [Epub ahead of print]
9. OGG G. Proof-of-Concept Phase-2a Clinical Trial of ANB020 (Anti-IL-33 Antibody) in the Treatment of Moderate-to-Severe Adult Atopic Dermatitis. Professor Graham Ogg University of Oxford United Kingdom European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress. 29 May 2018. [(accessed on 3 October 2018)]; Available online: <https://www2.anaptysbio.com/wp-content/uploads/ANB020-Graham-Ogg-EAACI-052918.pdf>.

A.-S. Darrigade a déclaré les liens d'intérêts suivants : Sanofi-Genzyme (orateur).
J. Seneschal a déclaré les liens d'intérêts suivants : Sanofi-Genzyme, Lilly, AbbVie (orateur et investigateur).