

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

Thérapies ciblées en dehors de la voie Th2

RÉSUMÉ: Le dupilumab est la première thérapie ciblée ayant obtenu une AMM dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte. Cette molécule cible deux cytokines inflammatoires de la réponse immunologique de type Th2 (les interleukines 4 et 13).

D'autres voies immunologiques en dehors de la voie Th2 sont également impliquées dans la physiopathologie de la dermatite atopique. Elles rendent compte des différents profils cliniques des patients ayant une dermatite atopique. Les traitements en cours d'évaluation ciblant les autres voies immunologiques que la voie Th2 sont exposés dans cet article.



C. DROITCOURT
Service de Dermatologie,
Hôpital Pontchaillou, RENNES.

La dermatite atopique (DA) est une maladie complexe et hétérogène caractérisée par différents phénotypes ou profils cliniques liés aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui caractérisent différents endotypes. Les phénotypes varient en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, du taux d'IgE totales, de facteurs environnementaux et de la présence ou non d'une mutation de la filaggrine.

La physiopathologie de la DA est complexe et fait intervenir plusieurs mécanismes :

- une prédisposition génétique impliquant la barrière cutanée (mutation de la filaggrine notamment) et l'immunité (TLSP, *Thymic stromal lymphopoietin*);
- une altération de la fonction barrière cutanée (anomalies biochimiques, de la perméabilité, des jonctions serrées, du microbiote cutané);
- des anomalies immunologiques cutanées sous l'action de facteurs environnementaux;
- des anomalies de diversité des microbiotes cutanés et digestifs.

Une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique domi-

nant pourrait conduire à un traitement plus ciblé.

Ainsi, un article récent publié dans le JACI a montré que le profil moléculaire des patients atteints de DA changeait avec l'âge, avec une modification de la polarisation des lymphocytes T auxiliaires incluant une activation de l'axe Th1/Th17 et une diminution de l'axe Th2/Th22. En outre, les auteurs ont montré qu'il existe avec l'âge des modifications des anomalies de la barrière épithéliale associées à une augmentation de l'expression des marqueurs de différenciation terminale (filaggrine et loricrine) et une diminution de l'hyperplasie épithéliale, ainsi qu'une diminution des taux d'IgE totales et spécifiques [1].

Cette meilleure compréhension des différents profils immunologiques et des anomalies de la barrière épidermique chez les patients souffrant de DA sévère et chronique notamment pourrait être la base d'une approche thérapeutique plus "personnalisée" et "ciblée".

Parmi les voies thérapeutiques, il y a bien sûr le dupilumab qui a obtenu une autorisation de mise sur le

I Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

atopique (16,7 %/7,1%/11,9% *versus* 7,5 %). En outre, 50 % des patients obtiennent un EASI 90 (amélioration de 90 % du score EASI) avec la plus forte dose d'upadacitinib à 16 semaines. Cette efficacité semble se maintenir à 32 semaines (congrès de l'EADV 2018 et AAD 2019).

Plusieurs essais randomisés contrôlés de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib sont en cours chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans), dont un en association avec les corticoïdes locaux. Un autre avec un bras comparatif dupilumab devrait bientôt ouvrir (NCT03738397). Un essai ouvert non contrôlé chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, évaluant la tolérance de plusieurs schémas thérapeutiques d'upadacitinib, devrait également être ouvert prochainement.

● **Anti-JAK1 sélectif (PF-04965842)**

Un autre anti-JAK1 sélectif (PF-04965842) a aussi été proposé, qui montre une réduction du score EASI de 82 % *versus* 35 % dans le groupe placebo. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EADV 2017.

● **Tofacitinib**

Le tofacitinib par voie orale (anti-JAK1/3) a une AMM en France pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la rectocolite hémorragique. Son utilisation a été rapportée chez 6 patients souffrant de DA avec une amélioration du score de gravité SCORAD de 66 % entre 8 et 29 semaines de traitement. Aucun effet indésirable n'a été rapporté [4]. Aucun essai n'est prévu actuellement.

Le tofacitinib par voie topique a été évalué chez des patients ayant une DA plus modérée [5]. L'amélioration du score EASI était de 82 % dans le groupe tofacitinib *versus* 30 % dans le groupe placebo à 4 semaines de traitement. La tolérance était bonne.

■ **Le fezakinumab, anti-IL22 (voie Th22)**

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré une activation de la voie Th22 (IL22), notamment à la phase aiguë de la DA [6]. L'IL22 favorisait l'hyperplasie épithéliale et inhiberait la différenciation des kératinocytes et la formation de la barrière cutanée (en inhibant la filaggrine et la lorincrine). Un essai de phase IIa randomisé, contrôlé, a évalué, chez 60 patients adultes ayant une DA, la tolérance et l'efficacité du fezakinumab (anticorps monoclonal anti-IL22, administration par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, ILV-094).

Cet essai montre une amélioration du SCORAD (score entre 0 et 103) entre le début et à 12 semaines du traitement (critère de jugement principal) plus importante dans groupe fezakinumab (réduction de $13,8 \pm 2,7$ points) que dans le groupe placebo (réduction de $8,0 \pm 3,1$). Le SCORAD 50 (amélioration de 50 % du score) était obtenu pour 22,5 % des patients du groupe fezakinumab *versus* 15 % dans le groupe placebo, à 12 semaines. Un effet rémanent était observé à 10 semaines de la dernière injection intraveineuse. La tolérance est bonne [7]. Cibler la voie Th22/IL22 pourrait être une alternative thérapeutique intéressante, en particulier chez les patients ne répondant pas au dupilumab ciblant la voie Th2.

■ **Molécules ciblant la voie Th17**

Les lymphocytes Th17 sont impliqués dans la physiopathologie de la DA, notamment à la phase chronique, en particulier sous l'action de l'interleukine IL23 stimulant leur prolifération. Ainsi, une régulation négative de l'interleukine 23 pourrait être une cible potentielle dans le traitement de la DA. Le rôle de ces lymphocytes Th17 dans la DA a été montré chez des patients asiatiques [8].

1. Le secukinumab, anti-IL-17A

L'interleukine 17A est produite par les lymphocytes Th17 auxiliaires. Des travaux ont montré que cette cytokine était élevée dans le sang périphérique et les lésions cutanées de patients ayant une DA et qu'elle stimulerait la réponse Th2 à la phase aiguë de l'inflammation de la DA [9]. Elle diminuerait également l'expression de la filaggrine, protéine clé de la barrière cutanée [10].

Deux essais randomisés contrôlés contre placebo de phase II évaluant l'efficacité du secukinumab chez des patients adultes souffrant de DA ont été proposés : l'un est en cours (NCT03568136), l'autre a fini sa phase de recrutement (NCT02594098). Les résultats devraient être connus dans le courant de l'année 2019.

Deux essais sont en cours évaluant la tolérance et l'efficacité d'un anticorps monoclonal ciblant l'IL-17C (MOR106, Galapagos NV, voie intraveineuse, NCT03568071 et NCT03689829).

2. L'ustekinumab, anti-IL12/IL23

Deux essais randomisés contrôlés contre placebo ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab chez des patients adultes ayant une DA. Un des essais a été réalisé chez des patients japonais. Les résultats ont été publiés et sont négatifs : l'ustekinumab n'améliore pas les patients ayant une DA par rapport au placebo, à 12 semaines [11]. L'autre essai réalisé aux États-Unis ne montre pas d'amélioration notable chez les patients traités par ustekinumab par rapport au placebo à 16 semaines de traitement [12].

■ **Inhibiteurs de phosphodiesterase topique et oral**

Les inhibiteurs de phosphodiesterase réguleraient plusieurs cytokines impli-

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

quées dans la dermatite atopique dont les interleukines IL17, IL22, IL13, IL31, IL33 et IL5.

● L'aprémilast

L'aprémilast a une AMM en France pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique. Un essai de phase II récemment publié a montré une amélioration modérée avec une diminution du score EASI de 31 % pour l'aprémilast à 40 mg *versus* 11 % pour le placebo, à 12 semaines de traitement. Les effets indésirables sous aprémilast étaient plus fréquents, incluant nausée, diarrhée, céphalée et nasopharyngite [13].

● Le crisaborole

L'utilisation d'un inhibiteur de la phosphodiesterase topique (crisaborole) a été approuvée par la FDA en décembre 2016 pour le traitement de la DA légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans [14]. Il n'a pas été comparé aux corticoïdes locaux ni au tacrolimus topique. Il est en cours d'étude par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

■ Conclusion

Les options thérapeutiques dans la prise en charge des patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère vont s'élargir dans les années à venir. En plus

des traitements ciblant la voie Th2, plusieurs molécules ciblant d'autres voies sont en cours d'évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

- ZHOU L, LEONARD A, PAVEL AB *et al.* Age-specific changes in the molecular phenotype of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019 Jan 24. pii: S0091-6749(19)30107-1
- BAO L, ZHANG H, CHAN LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT*, 2013;2:e24137.
- GUTTMAN-YASSKY E, SILVERBERG JI, NEMOTO O *et al.* Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:913-921.e9.
- LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.
- BISSONNETTE R, PAPP KA, POULIN Y *et al.* Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.
- ESAKI H, BRUNNER PM, RENERT-YUVAL Y *et al.* Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1639-1651.
- GUTTMAN-YASSKY E, BRUNNER PM, NEUMANN AU *et al.* Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conven-
- NODA S, SUAREZ-FARINAS M, UNGAR B *et al.* The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1254-1264.
- DHINGRA N, GUTTMAN-YASSKY E. A possible role for IL-17A in establishing Th2 inflammation in murine models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2071-2074.
- GUTOWSKA-OWSIAK D, SCHAUPP AL, SALIMI M *et al.* IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*, 2012;21:104-110.
- SAEKI H, KABASHIMA K, TOKURA Y *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol*, 2017;177:419-427.
- KHATTRI S, BRUNNER PM, GARCET S *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2017;26:28-35.
- SIMPSON E, IMAFUKU S, POULIN Y *et al.* A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients With Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2019;139:1063-1072.
- PALLER AS, TOM WL, LEBWOHL MG *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:494-503.e6.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Sanofi-Genzyme (orateur).