

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Nouveautés thérapeutiques dans la dermatite atopique



D. STAUMONT-SALLE
Service de Dermatologie,
Hôpital Claude Huriez, CHRU, LILLE.
Université Lille 2,
INSERM U1011, Institut Pasteur, 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 1^{re} année de vie pour s'améliorer voire disparaître avant l'adolescence, environ 4 % 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 (10 à 15 %), il n'est pas rare de se trouver en situation d'échec avec les traitements topiques (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 pho-

tothérapie est souvent efficace, mais sa prescription est limitée par le risque carcinologique cutané. Parmi les traitements immunosuppresseurs disponibles, seule la ciclosporine a l'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 et le mycophénolate mofétil peuvent donner des résultats intéressants en pratique (hors AMM), mais le niveau de preuve de leur efficacité reste faible.

Contrairement au psoriasis, aucune innovation thérapeutique n'avait eu lieu dans la DA depuis l'arrivée sur le marché du tacrolimus topique en 2001. Depuis quelques années, plusieurs biomédicaments et petites molécules sont en cours de développement dans la DA afin de compléter notre arsenal thérapeutique.

Rappels sur la physiopathologie de la DA

Pour comprendre le mode d'action des nouveaux traitements de la DA, un rappel sur la physiopathologie de la maladie est indispensable. Celle-ci est complexe et implique des facteurs génétiques, environnementaux et immunolo-

giques contribuant à une altération de la barrière cutanée [2]. 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 (interleukines 4 (IL4), 5, 13 et 31) et Th22 (IL22). Les voies Th1 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 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 altérant la 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.

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 sensibles 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*), une cytokine capable d'initier et d'entretenir la réponse inflammatoire en stimulant les CD. La production de TSLP est elle-même amplifiée par les cytokines de profil Th2.

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Biomédicaments dans la DA

Ces molécules ont été ou sont actuellement évaluées chez l'adulte atteint de DA modérée à sévère résistante aux soins locaux (émollients et dermocorticoïdes). Plusieurs d'entre elles ont également été évaluées dans l'asthme, dont la physiopathologie est proche de celle de la DA.

1. Anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL4 et de l'IL13 : le dupilumab

Le dupilumab (Regeneron/Sanofi) 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) dans lesquels 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 [3]. 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 tous les jours (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). 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. La survenue de conjonctivites, en général transitoires et de mécanisme encore indéterminé, était relative-

ment fréquente chez les patients sous dupilumab. Dans l'étude CHRONOS récemment publiée, le dupilumab était prescrit à la posologie de 300 mg/semaine ou 300 mg/2 semaines contre placebo, en association à un dermocorticoïde dans les 3 bras. À 16 semaines, le pourcentage de patients atteignant l'EASI75 était supérieur aux études précédentes (64 % à la posologie de 300 mg/semaine, 69 % dans le bras 300 mg/2 semaines, *versus* 23 % dans le groupe dermocorticoïde seul) [4]. Une communication au congrès de l'EADV en septembre 2017 a fait part de l'efficacité du dupilumab chez les patients en échec de la ciclosporine ou présentant une contre-indication ou une intolérance à la ciclosporine (étude CAFE) [5]. Sont actuellement en cours d'évaluation l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab chez l'adulte, et l'efficacité et le profil de tolérance du dupilumab chez l'enfant et l'adolescent.

Le dupilumab est commercialisé aux États-Unis depuis mars 2017 sous le nom de Dupixent. Il peut être prescrit en France dans le cadre d'une ATU nominative depuis mars 2017, devenue ATU de cohorte depuis fin juillet 2017. Le dupilumab a obtenu une AMM européenne le 27 septembre 2017, le dossier est en cours de soumission à la Commission de la Transparence pour une commercialisation prévue courant 2^e semestre 2018.

2. Anticorps monoclonaux (Ac) anti-IL13

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. L'efficacité et la bonne tolérance du tralokinumab ont été démontrées dans une étude de phase II dans la DA modérée à sévère de l'adulte résistante aux traitements locaux. Dans cet essai, les patients recevaient un dermocorticoïde de façon concomitante au tralokinumab (45 ou 150 ou 300 mg/2 semaines en sous-cutané [SC]) ou au placebo; à 12 semaines, le pourcentage de patients ayant obtenu l'EASI50 s'élevait respectivement à 54,1 %, 67 % et 73,1 % pour les trois différentes posologies *versus* 51,7 % dans le groupe contrôle (dermocorticoïde seul) [6]. Un essai international de phase III est actuellement en cours pour le tralokinumab.

Deux anticorps sont en cours de développement : un Ac dirigé contre l'IL31, BMS-981164 (Bristol-Myers-Squibb), et le nemolizumab (CIM331, Chugai), qui est un Ac dirigé contre le récepteur de l'IL31. Les résultats d'une étude de phase II ont été publiés en 2017 pour le nemolizumab [7]. Des patients adultes atteints de DA modérée à sévère réfractaire aux traitements topiques recevaient pendant 12 semaines un traitement par voie sous-cutanée par placebo ($n = 53$) ou nemolizumab (4 posologies comparées : 0,1 mg/kg [$n = 53$], 0,5 mg/kg [$n = 54$], 2 mg/kg [$n = 52$] toutes les 4 semaines ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines). Tous les critères d'évaluation (score de prurit, score EASI) étaient significativement réduits à la semaine 12 dans le groupe nemolizumab, avec un effet dose pour les posologies délivrées toutes les 4 semaines. Le profil de tolérance était rassurant (œdèmes périphériques rapportés). Un essai international de phase III a également été débuté pour le nemolizumab.

3. Anticorps monoclonaux anti-IL31 et anti-IL31R

Des premiers résultats d'efficacité en phase II dans la DA, en particulier les formes les plus sévères, ont été communiqués avec le fezakinumab, Ac monoclonal anti-IL22 (ILV-094, Université Rockefeller) lors du dernier congrès de l'EADV (septembre 2017) [8].

4. Anticorps monoclonal anti-IL22

Des premiers résultats d'efficacité en phase II dans la DA, en particulier les formes les plus sévères, ont été communiqués avec le fezakinumab, Ac monoclonal anti-IL22 (ILV-094, Université Rockefeller) lors du dernier congrès de l'EADV (septembre 2017) [8].

5. Anticorps monoclonal anti-TLSP (Thymic Stromal LymphoPoietin)

Deux anticorps dirigés contre la TSLP sont en cours de développement :

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

AMG157/MDI9920 ou tezepelumab (Amgen/MedImmune) et MK-8226 (Merck). L'efficacité du tezepelumab a été montrée dans l'asthme allergique modéré. Son intérêt dans la DA est en cours d'évaluation dans un essai de phase II.

6. Thérapie anti-IgE

L'omalizumab s'avère décevant dans la DA. D'autres anticorps monoclonaux avec une affinité pour l'IgE supérieure sont en cours d'évaluation dans la DA, tels que l'anti-IgE MEDI4212 (MedImmune) et le ligelizumab (QGE031, Novartis).

7. Anticorps monoclonaux ciblant la voie Th17

Ces molécules sont indiquées dans le psoriasis mais elles pourraient être intéressantes dans la DA compte tenu de la participation d'une réponse Th17 dans la DA également. L'efficacité de l'ustékinumab (anticorps monoclonal anti-IL12/IL23 p40) a été rapportée dans une étude de phase II (16 patients traités par ustékinumab *versus* 17 sous placebo) [9]. Les résultats d'une étude de phase II incluant un plus grand nombre de patients (en cours) seront nécessaires pour confirmer l'intérêt de cette molécule dans cette pathologie. Le sécukinumab, anticorps monoclonal anti-IL17, est actuellement évalué dans la DA dans un essai clinique de phase II.

Petites molécules dans la DA

1. Inhibiteur de phosphodiesterase 4 topique : le crisaborole

La phosphodiesterase 4 (PDE4) participe à la réponse inflammatoire de par sa production par de nombreuses cellules effectrices (LcT, mastocytes, éosinophiles, macrophages...). Le crisaborole est un inhibiteur de la PDE4 qui a fait la preuve de son efficacité dans la DA légère à modérée de l'enfant à partir de

2 ans et de l'adulte, sous forme topique (pommade à 2 %, 2 applications/jour), dans 2 essais cliniques de phase III (total de 1 522 patients âgés de 2 à 79 ans) : obtention du score IGA 0 ou 1 chez respectivement 32,8 % des patients dans le 1^{er} essai et 31,4 % dans le 2^e essai dans le bras traité par crisaborole topique *versus* 25,4 % et 18 % dans les groupes placebo ($p = 0,038$ et $p < 0,001$) [10]. Le crisaborole a obtenu l'accord de commercialisation aux États-Unis depuis décembre 2016 (Anacor/Pfizer).

2. Inhibiteur du récepteur de prostaglandine CRTH2

Ce récepteur est impliqué dans l'activation des lymphocytes de profil Th2. Deux inhibiteurs de CRTH2 (administrés par voie orale) sont en cours de phase II dans la DA : le fevipiprant (Novartis) et le timapiprant (Atopix Therapeutics).

3. Anti-JAK

Les Janus kinases (JAK1, JAK2, JAK3) sont des protéines de type tyrosine kinases impliquées dans les voies de signalisation en réponse à l'activation des récepteurs aux cytokines, en particulier l'IL4 et l'IL13. Certaines de ces molécules sont en développement plus ou moins avancé dans le psoriasis. En ce qui concerne la DA, le tofacitinib (Pfizer) a été testé avec succès par voie orale (5 mg, 2 fois/jour) chez 6 patients présentant une DA modérée à sévère, en échec des traitements systémiques, dans une étude ouverte non contrôlée [11]. Une étude de phase II contrôlée contre placebo a été menée chez 69 patients adultes porteurs d'une DA légère à modérée, traités par une forme topique du tofacitinib (à 2 %) ; à 4 semaines, 81,7 % d'entre eux présentaient une réduction significative du score EASI de départ, contre 29,9 % dans le groupe placebo [12]. Deux autres anti-JAK sont en cours d'essai dans la DA : le baricitinib (anti-JAK1 et 2, Lilly) et l'upadacitinib (anti-JAK1 sélectif, AbbVie).

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

À côté des biomédicaments et des petites molécules, d'autres approches 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 et thérapies ciblées était très attendue dans cette indication. La première molécule disponible en France dans la DA est le dupilumab (ATU depuis mars 2017). Les résultats des essais cliniques de phase III avec cette molécule ciblant l'IL4 et l'IL13 et notre première expérience en vraie vie avec l'ATU (plus de 150 patients actuellement traités) sont très prometteurs, même s'il n'est pas encore possible de prédire avec certitude 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 (définition des critères de sévérité de la DA, place de ces traitements chez l'enfant), 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

- WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016;387:1109-1122.
- GUTTMAN-YASSKY E, NOGRALES K. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis- Part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1110-1118.
- 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.
- BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
- DE BRUIN-WELLER, THAÇI D, SMITH CH *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*, 2017 Nov 28. doi: 10.1111/bjd.16156. [Epub ahead of print]
- WOLLENBERG A, HOWELL MD, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* A Phase 2b dose-ranging efficacy and safety study of tralokinumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. Poster 4496, AAD Meeting 2017, Orlando, USA, March 3-7,2017.
- RUZICKA T, HANIFIN JM, FURUE M *et al.* XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:826-835.
- THOMAS B *et al.* Abstract D3T04.2C. EADV 2017, Geneva, Switzerland, September 13-17, 2017.
- 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.
- 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.
- 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.

L'auteure déclare une collaboration en tant que consultante avec Sanofi et une participation en tant qu'investigateur principal local pour les études SOLO-2, SOLO CONTINUE et OLE (Regeneron/Sanofi) concernant le dupilumab et des études de phase III pour le tralokinumab (LEO Pharma) et le nemolizumab (Galderma).

Tremfya : le guselkumab des laboratoires Janssen

Janssen-Cilag International NV a annoncé aujourd'hui que la Commission européenne (CE) a approuvé Tremfya (guselkumab) pour le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère et candidats à une thérapie systémique. Le guselkumab est le premier médicament biologique qui bloque sélectivement la protéine interleukine (IL)23, un facteur clé de la réponse inflammatoire immunitaire dans le psoriasis.

Le guselkumab est un traitement auto-injectable (après formation du patient) qui nécessite deux doses initiales, une à l'initiation du traitement et l'autre 4 semaines plus tard, suivie d'une dose (traitement d'entretien) toutes les 8 semaines.

L'approbation de la CE s'appuie sur des données issues de trois études cliniques de phase III.

Au cours de ce programme de développement clinique, aucun signal de risque accru de cancer, d'événements cardiovasculaires majeurs ou d'infections graves, notamment la tuberculose ou la réactivation de tuberculose latente, n'a été observé.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Janssen