



Article
scientifique

Revue de la
littérature

2022

Published
version

Open
Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Dermatologie : dernières avancées des thérapies ciblées dans la dermatite atopique, la pelade et l'urticaire chronique spontanée

Piletta-Zanin, Aurélie; Hsieh, Aurélie; Muhlstadt, Michaël; Andenmatten-Trigona, Béatrice

How to cite

PILETTA-ZANIN, Aurélie et al. Dermatologie : dernières avancées des thérapies ciblées dans la dermatite atopique, la pelade et l'urticaire chronique spontanée. In: Revue médicale suisse, 2022, vol. 18, n° 767, p. 156–160. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.767.156

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:166827>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2022.18.767.156](https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.767.156)

Dermatologie

Dernières avancées des thérapies ciblées dans la dermatite atopique, la pelade et l'urticaire chronique spontanée

AURÉLIE PILETTA-ZANIN^a, Dre AURÉLIE HSIEH^b, Dr MICHAEL MÜHLSTÄDT^b et Dre BÉATRICE ANDENMATTEN-TRIGONA^b

Rev Med Suisse 2022; 18: 156-60 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.767.156

Depuis quelques années apparaissent sur le marché de multiples thérapies ciblées. Il est parfois difficile de s'y retrouver tant le choix est grand et l'avancée rapide. Cet article résume les nouveautés dans le domaine de la dermatite atopique, de la pelade et de l'urticaire chronique spontanée. Il a été démontré récemment que les anticorps anti-IL (interleukines)-4 et anti-IL-13 ainsi que les inhibiteurs des Janus kinases (JAK) étaient efficaces dans la dermatite atopique modérée à sévère. Dans la pelade sévère, les inhibiteurs des JAK semblent prometteurs. Le ligelizumab et le némolizumab vont compléter les options thérapeutiques de l'urticaire chronique et du prurigo respectivement. Ces avancées permettent d'améliorer la qualité de vie de personnes présentant des pathologies dermatologiques invalidantes, à un certain coût.

Dermatology

Latest developments in targeted therapies for atopic dermatitis, alopecia areata and chronic spontaneous urticaria

In recent years, a lot of targeted therapies have appeared on the market. The huge choice and rapid development make it sometimes difficult to stay up to date. This article reviews the latest therapies in the field of atopic dermatitis, alopecia areata and chronic spontaneous urticaria. Anti-IL-4 and anti-IL-13 antibodies and, more recently, JAK inhibitors have been proven to be effective for moderate to severe atopic dermatitis. JAK inhibitors seem promising for the treatment of severe alopecia areata. Ligelizumab and nemolizumab will provide therapeutic options for chronic spontaneous urticaria and prurigo respectively. These breakthroughs will improve the quality of life of people suffering from invalidating dermatitis, at a certain price.

INTRODUCTION

Les dernières années ont été marquées par l'apparition de multiples molécules de biothérapie, aujourd'hui essentielles dans la prise en charge de nombreuses pathologies dermatologiques. Si les progrès effectués dans le cadre du traitement du psoriasis ont longtemps occupé les devants de la scène, c'est bel et bien au tour de la dermatite atopique de reprendre le flambeau avec l'arrivée de nombreuses molécules dont les inhibiteurs des Janus kinases (JAK), aujourd'hui très étudiés

en dermatologie. L'objectif de cet article est de passer en revue ces nouvelles thérapies ciblées dans la dermatite atopique (DA) mais également dans d'autres dermatoses inflammatoires (tableau 1).

DERMATITE ATOPIQUE

La DA concerne jusqu'à 25% des enfants et 5% des adultes. Sa physiopathologie comprend l'altération de la barrière cutanée et une réponse inflammatoire de type 2 impliquant les interleukines (IL) 4, 5, 13 et 31 ainsi que la voie de signalisation JAK/STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Il existe aujourd'hui des traitements récemment approuvés ou à des stades avancés de développement qui agissent sur ces molécules inflammatoires ou leur voie de signalisation intracellulaire.

Inhibition des cytokines IL-4 et IL-13

Dupilumab

Le dupilumab (Dupixent) est un anticorps monoclonal recombinant humain qui bloque la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 (figure 1). Autorisé par Swissmedic depuis avril 2019, il est le premier agent biologique approuvé dans le traitement de la DA modérée à sévère chez les patients ne répondant pas à un traitement de deuxième ligne. Il est administré par voie sous-cutanée (SC) à raison de 600 mg en dose de charge puis 300 mg toutes les 2 semaines. Un suivi sanguin n'est pas nécessaire. L'efficacité et la sécurité du dupilumab ont également été évaluées chez des patients âgés de 12 à 17 ans. Une extension de l'indication dès 12 ans est ainsi entrée en vigueur fin 2020. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont les conjonctivites inflammatoires non infectieuses, les réactions au site d'injection, l'herpès labial et la blépharite.

Tralokinumab et lébrikizumab

Parmi les traitements en cours de développement, le tralokinumab et le lébrikizumab sont deux anticorps en étude de phase III qui ont pour cible l'IL-13 (figure 1). Les résultats sont prometteurs avec des effets secondaires similaires au dupilumab. Ces molécules seront à suivre de près ces prochaines années.

Inhibition de la cytokine IL-31

Némolizumab

Le némolizumab est un anticorps monoclonal humanisé administré par voie SC. Il vise le récepteur A de l'IL-31,

^aFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^bService de dermatologie et vénéréologie, Département des spécialités de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
aurelie.piletta-zanin@etu.unige.ch | auhh@hcuge.ch | mmuh@hcuge.ch | beta@hcuge.ch

TABLEAU 1

Les nouvelles thérapies ciblées en dermatologie

*Selon le Compendium.

ALAT : alanine transaminase; AMM : autorisation de mise sur le marché; CK : créatine phosphokinase; DFG : débit de filtration glomérulaire; EMA : Agence européenne des médicaments; IgE : immunoglobuline E; IL : interleukine; IVRS : infection des voies respiratoires supérieures; JAK : Janus kinase; LDL : Low Density Lipoprotein.

Mode d'action	Médicament	Indication	Posologie pour les indications dermatologiques	Effets secondaires fréquents	Phase d'étude	Prix CHF ^a (28 jours)
Anticorps antirécepteur de l'IL-13	Dupilumab (Dupixent)	- Dermatite atopique modérée à sévère - Asthme sévère - Polypose rhinosinusienne sévère	600 mg SC puis 300 mg SC toutes les 2 semaines	- Réaction au site d'injection - Conjonctivite, blépharite - Céphalées - Herpès labial - Éosinophilie	AMM obtenue	1273,85
Anticorps anti-IL-13	Tralokinumab	Dermatite atopique	600 mg SC puis 300 mg SC toutes les 2 semaines	- IVRS - Céphalées - Conjonctivite	Phase III	--
	Lébrigizumab	Dermatite atopique	Encore non définie	- IVRS - Rhinopharyngite - Céphalées - Réaction au site d'injection - Conjonctivite	Phase III	--
Inhibiteurs des JAK1 et JAK2	Baricitinib (Olmiant)	- Dermatite atopique - Polyarthrite rhumatoïde - Covid-19	4 mg 1x/j, peut être diminuée à 2 mg 1x/j si infection chronique/récurrente ou comme dose d'entretien	- IVRS - Élévation du LDL-cholestérol - Élévation ALAT, CK - Céphalées - Nausées et douleurs abdominales - Diminution du DFG	AMM obtenue	1105,45 (même prix si 2 mg 1x/j)
Inhibiteurs de la JAK1	Upadacitinib (Rinvoq)	- Dermatite atopique - Polyarthrite rhumatoïde - Arthrite psoriasique - Spondylarthrite ankylosante	Adulte: 15-30 mg 1x/j Adolescents (12-17 ans): 15 mg 1x/j	- IVRS - Poussée de dermatite atopique - Acné - Céphalées - Élévation CK - Rhinopharyngite - Nausées	Phase III, commercialisation prévue début 2022 pour la dermatite atopique	1082,60
Inhibiteurs de la JAK1	Abrocitinib (Cibinqo)	Dermatite atopique	100-200 mg 1x/j selon sévérité et comorbidités	- IVRS - Rhinopharyngite - Nausées - Céphalées - Acné - Élévation CK - Infection herpétique	Approuvé par l'EMA	--
Anticorps anti-IL-31	Némolizumab	- Dermatite atopique - Prurigo nodulaire	Encore non définie	- Réaction au site d'injection - Diarrhées - Douleurs gastriques - Inconfort musculo-squelettique	Phase III	--
Anticorps anti-IgE	Ligélizumab	Urticaire chronique	Encore non définie	- Réaction au site d'injection - IVRS - Céphalées	Phase III	--

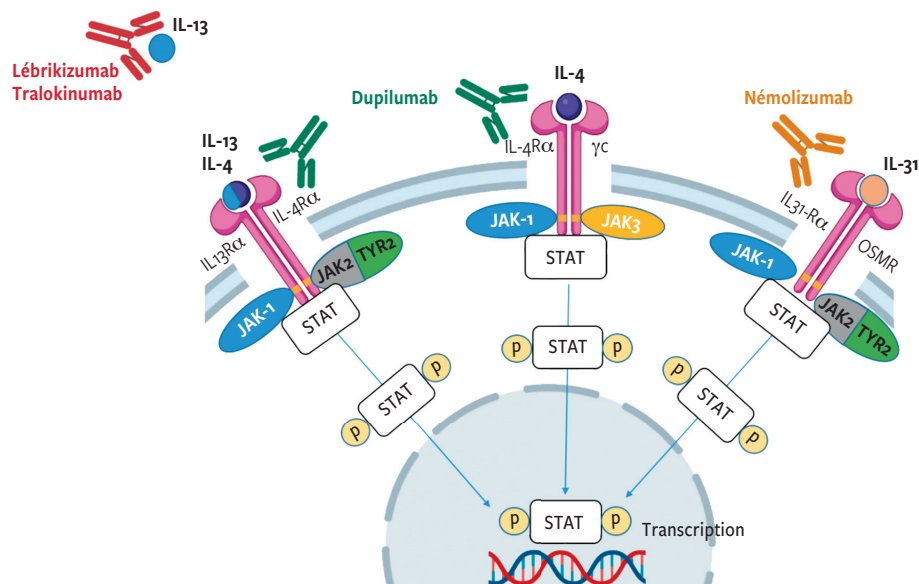
cytokine jouant un rôle important dans la physiopathologie du prurit, activée notamment au cours de la DA et du prurigo nodulaire (figure 1). Un essai clinique de phase III comprenant 215 patients atteints de DA avec un prurit modéré à sévère a étudié l'efficacité du némolizumab versus placebo. L'étude a montré qu'une dose de 60 mg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines permettait une réduction de l'échelle du prurit de 42,8, comparée à 21,4% dans le groupe placebo. Concernant le score EASI (Eczema Area and Severity Index), les résultats étaient également en faveur du némolizumab (-45,9 vs -33,2%). Il était associé à quelques effets indésirables modérés tels que des réactions locales au site d'injection. Il est intéressant de relever que 24% des patients du groupe sous némolizumab ont rapporté une péjoration de leur DA alors que le prurit était diminué.¹

Le némolizumab pourrait représenter une belle option thérapeutique dans les dermatoses prurigineuses telles que la DA, mais également dans le prurigo nodulaire, comme semble le prouver une récente publication. Cette étude de phase II, multicentrique, randomisée et en double aveugle, incluant 70 patients, a montré qu'après une injection SC unique de 0,5 mg/kg de némolizumab chez des patients atteints de prurigo modéré à sévère, le prurit était amélioré de 53% dès la 4^e semaine, en comparaison de 20% dans le groupe placebo. Un tiers des patients n'avait plus ou presque plus de prurit et les nodules de prurigo avaient régressé de 75% chez un quart des patients. Les effets secondaires principaux étaient des diarrhées, des douleurs gastriques et un inconfort musculo-squelettique.² Bien que ces résultats doivent encore être renforcés par d'autres études à plus grande échelle et sur une

FIG 1 Mode d'action du dupilumab, du tralokinumab, du lébrikizumab et du némolizumab

Le dupilumab inhibe le récepteur de types I (IL-4Rα/γc) et II (IL-4Rα/IL-13Rα) des IL-4 et 13. Le némolizumab inhibe le récepteur A de l'IL-31. Le lébrikizumab et le tralokinumab se fixent à l'IL-13.

JAK: Janus kinase; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription.



plus longue durée, le némolizumab semble une option thérapeutique intéressante.

Inhibiteurs de la voie de signalisation JAK/STAT

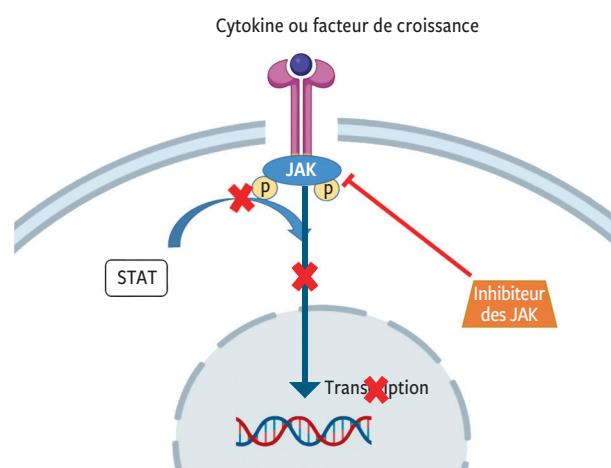
La nouveauté porte sur les inhibiteurs des JAK, traitements per os, utilisés dans la prise en charge de la DA modérée à sévère. Ces molécules modulent une voie de signalisation intracellulaire JAK/STAT impliquée dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire (figure 2).

Baricitinib

Le baricitinib (Olumiant) est un inhibiteur sélectif des JAK1, JAK2. Il est le premier inhibiteur de JAK approuvé pour le traitement de la DA modérée à sévère, en cas d'échec des traitements topiques et d'échec ou de contre-indication aux immunosuppresseurs classiques. Il est remboursé en Suisse depuis février 2021. Il est nécessaire d'effectuer un bilan biologique comprenant un dépistage des hépatites virales, de la tuberculose et du VIH ainsi qu'une analyse des tests hépatiques et des paramètres lipidiques avant d'instaurer le traitement. Plusieurs essais cliniques de phase III ont confirmé son efficacité et sa sécurité. Une étude randomisée a évalué l'utilisation du baricitinib en association avec des corticostéroïdes topiques (CST) chez 329 patients atteints de DA modérée à sévère. Une proportion significativement plus élevée de patients ayant reçu 4 mg de baricitinib + CST, en comparaison à un placebo + CST, a obtenu un score Investigator Global Assessment de 0 ou 1 (30,6 vs 14,7%), une amélioration de 75% de l'EASI-75 (47,7 vs 22,9%) et une diminution du score à l'échelle du prurit Numerical Rating Scale (44,0 vs 20,2%) dès la 16^e semaine. Une amélioration du prurit pouvait être constatée dès le 2^e jour sous baricitinib. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS),

FIG 2 Mode d'action des inhibiteurs des JAK

Les inhibiteurs des JAK empêchent la phosphorylation de STAT, bloquant la transduction du signal et par conséquent l'action des cytokines. JAK: Janus kinase; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription.



l'augmentation du LDL-cholestérol (Low Density Lipoprotein) de la créatine phosphokinase et des céphalées. Des cas de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ont également été décrits.³ Le traitement ne devrait par ailleurs pas être employé pendant la grossesse et l'allaitement.

Upadacitinib et abrocitinib

Les inhibiteurs sélectifs des JAK ont été développés dans le but de bloquer plus précisément des composants de la voie de signalisation et de diminuer ainsi les effets secondaires indésirables.

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de la JAK1, sa commercialisation est prévue pour début 2022. Une étude de phase IIIb a comparé l'efficacité et la sécurité de l'upadacitinib à celles du dupilumab chez 692 adultes atteints de DA modérée à sévère. À la 16^e semaine, l'EASI-75 était atteint chez 71% des patients sous upadacitinib et 61% sous dupilumab. L'action de l'upadacitinib était plus rapide que celle du dupilumab. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'acné (16%) et les IVRS sous upadacitinib.⁴

L'abrocitinib est un inhibiteur de la JAK1 qui semble prometteur. Dans une étude de phase III, 838 patients ont été randomisés en 4 groupes (abrocitinib 100 et 200 mg par jour, dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines et placebo). Les résultats ont montré que l'abrocitinib à la dose de 200 mg par jour semble être plus efficace que le dupilumab. Les effets secondaires retrouvés étaient des nausées, une acné, des IVRS et des céphalées.⁵

PELADE

La pelade est une maladie créant une alopécie non cicatricielle, pouvant aller jusqu'à une atteinte de toutes les zones pilaires comme dans la pelade universelle. La physiopathologie implique une augmentation des cytokines comme l'IFN γ (interféron gamma) et l'IL-15 ainsi que la voie de signalisation JAK/STAT. Plusieurs études ont confirmé l'efficacité des inhibiteurs des JAK dans des cas de pelade sévère.⁶ Une récente étude de phase II, randomisée et versus placebo, incluant 110 patients atteints de pelade étendue, a évalué l'efficacité du baricitinib. À 36 semaines, l'analyse montrait une amélioration significative dans le groupe traité avec 4 mg. Les effets secondaires principaux étaient des IVRS, une acné et des nausées.⁷ Pour l'heure, ce traitement s'emploie hors indication.

L'efficacité des inhibiteurs des JAK sous forme topique semble plus mitigée, avec des repousses très partielles ainsi que des rechutes sous traitement. Les effets secondaires sont quant à eux mineurs, avec principalement une irritation locale.

INHIBITEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION JAK/STAT ET LIMITATIONS

Une récente mise en garde a été publiée par la FDA concernant le tofacitinib. Il a été observé chez des patients de plus de 50 ans, traités pour une polyarthrite rhumatoïde et présentant un facteur de risque cardiovasculaire, qu'un nombre plus important d'événements cardiovasculaires graves survenait (infarctus du myocarde, AVC, thrombose et décès) sous tofacitinib en comparaison aux anti-TNF. Le risque de lymphomes et de cancers pulmonaires est également accru. Selon les nouvelles recommandations, le tofacitinib doit être utilisé seulement s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques chez les patients de plus de 65 ans, qui fument ou ont fumé, ou qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancers. Ces effets secondaires n'ont pour la plupart pas été décrits lors d'études impliquant une indication dermatologique. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients atteints d'une DA ou de pelade sont plus jeunes et présentent

moins de comorbidités. Cette mise en garde nous rappelle que nous avons, pour l'instant, peu de données à long terme concernant ces molécules, qui doivent donc être utilisées avec prudence.⁸ Pour pallier ces potentiels effets secondaires graves, de nouveaux inhibiteurs plus ciblés, tels que ceux mentionnés, sont en cours de développement.

URTICAIRE CHRONIQUE SPONTANÉE

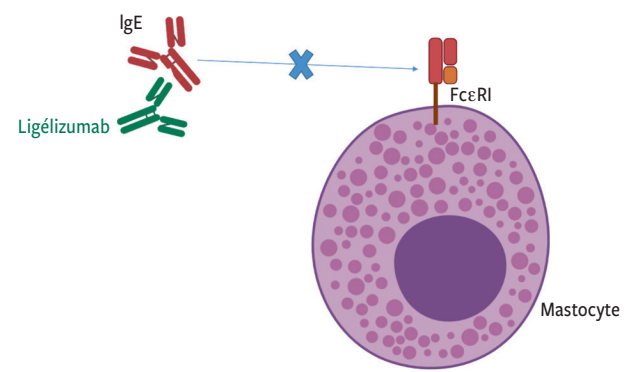
L'urticaire chronique spontanée est une maladie fréquente dont la prise en charge thérapeutique a été facilitée par la commercialisation de l'omalizumab, le seul anti-IgE (immunoglobuline E) sur le marché depuis 2014 pour cette indication. Ce médicament est proposé après l'échec des antihistaminiques à hautes doses. Le ligélizumab est un nouvel anti-IgE en cours d'étude. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé IgG1k qui lie les IgE et les empêche d'activer le récepteur Fc ϵ RI (figure 3). Comparé à l'omalizumab, le ligélizumab a une affinité pour l'IgE 50 fois plus importante, ce qui permet une dégranulation moindre des mastocytes. Une étude randomisée et contrôlée de phase IIb incluant 382 patients est en cours depuis 2016. Elle compare des doses mensuelles de 24, 72 et 240 mg de ligélizumab à l'omalizumab et à un placebo. Le contrôle total de l'urticaire à la 12^e semaine a été obtenu chez respectivement 30, 51 et 42% des sujets des 3 groupes ligélizumab, chez 26% dans le groupe omalizumab et 0% dans le groupe placebo. Après l'arrêt de la dose de 240 mg par mois, l'urticaire était encore contrôlée pendant 28 semaines en moyenne, un effet plus durable par rapport au traitement par omalizumab. Les effets secondaires les plus fréquents ont été des réactions au site d'injection, des IVRS et des céphalées.⁹ Deux études de phase III sont en cours. Le ligélizumab pourrait être prochainement commercialisé et semble être une bonne alternative à l'omalizumab.

CONCLUSION

La dermatologie a été longtemps marquée par l'emploi de corticostéroïdes topiques ou d'immunosuppresseurs pour traiter les dermatoses inflammatoires. Depuis plusieurs années, l'arsenal thérapeutique s'étoffe grâce aux thérapies

FIG 3 Mode d'action du ligélizumab

Le ligélizumab est un anticorps monoclonal qui lie les IgE et les empêche d'activer le récepteur Fc ϵ RI.



ciblées. Cette avancée spectaculaire est possible grâce à de larges études impliquant un grand nombre de patients, et financées pour la plupart par des firmes pharmaceutiques. Bien que le prix élevé de ces nouveaux traitements reste un frein important quant à leur prescription, ils ont permis d'améliorer la qualité de vie de milliers de patients.

Ce que l'on savait déjà: l'efficacité du dupilumab a fait ses preuves dans les études cliniques. En pratique clinique, nous l'utilisons avec de bons résultats. Il est par ailleurs bien toléré.

Ce qui est nouveau: les inhibiteurs des JAK offrent une nouvelle option thérapeutique dans la dermatite atopique en cas d'échec des traitements classiques. Ils sont une option hors indication pour le traitement de la pelade.

Ce que l'on ne connaît toujours pas: les effets secondaires à long terme des inhibiteurs des JAK dans les indications dermatologiques.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med* 2020;383:141-50.
- 2 *Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med* 2020;382:706-16.
- 3 Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined with Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:1333-43.
- 4 Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021;157:1047-55.
- 5 Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1101-12.
- 6 *Zheng C, Tosti A. Alopecia Areata

New Treatment Options Including Janus Kinase Inhibitors. *Dermatol Clin* 2021;39:407-15.

7 King B, Ko J, Forman S, et al. Efficacy and Safety of the Oral Janus Kinase Inhibitor Baricitinib in the Treatment of Adults with Alopecia Areata: Phase 2 Results from a Randomized Controlled Study. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:847-53.

8 Risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables graves et de tumeurs malignes lors de l'utilisation du tofacitinib comparé aux inhibiteurs du TNF-alpha. *Bull Med Suisses* 2021;102:1237-9.

9 **Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the Treatment of Chronic Urticaria. *Immunotargets Ther* 2021;10:27-45.

* à lire

** à lire absolument