

COMMUNICATION

Thérapeutiques ciblées dans les maladies inflammatoires cutanées

MOTS-CLÉS : BIOTHÉRAPIE. PSORIASIS. ECZÉMA ATOPIQUE

Targeted therapies in inflammatory skin diseases

KEY-WORDS: BIOLOGICAL THERAPY. PSORIASIS. DERMATITIS, ATOPIC

Hervé BACHELEZ^{1, 2, 3}

L'auteur déclare des activités d'investigateur, et des activités rémunérées de consultant, board d'expert, et orateur pour AbbVie, Almirall, Amgen, Biocad, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Eli-Lilly, Janssen, Leo Pharma, Mylan, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, UCB, et a bénéficié d'un soutien à la recherche par Pfizer.

RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, les avancées majeures dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les pathologies inflammatoires cutanées chroniques ont permis la mise au point de traitements ciblant un ou plusieurs axes de l'inflammation, menant à des progrès considérables en termes d'efficacité. La pathologie dermatologique qui a bénéficié le plus de ces innovations est le psoriasis en plaques dans sa forme sévère, indication qui a vu successivement l'arrivée sur le marché des inhibiteurs du TNF, puis de molécules inhibant l'interleukine-12 et l'interleukine-23, et enfin les anti-interleukine 17. Plus récemment, le développement de biothérapies ciblant spécifiquement l'interleukine-23 permettre d'entrevoir des progrès supplémentaires dans le contrôle à long terme de la maladie. La dermatite atopique sévère de l'adulte est également concernée par ce développement, avec un ciblage préférentiel des réponses immunitaires de type 2, et la commercialisation prochaine du premier traitement biologique dans cette indication. À côté des molécules de nature biologique, des petites molécules immunosuppressives administrées par voie orale ont été développées dans le psoriasis, dont l'apremilast, seule molécule

¹ Service de Dermatologie, APHP Hôpital Saint-Louis, Paris

² Sorbonne Paris Cité Université Paris Diderot

³ UMR INSERM 1163, Laboratoire de Génétique des Maladies Cutanées, Institut Imagine, Paris

Tirés-à-part : Professeur Hervé BACHELEZ, Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris cedex 10 ; e-mail : herve.bachelez@aphp.fr

Article reçu le 11 novembre 2018 et accepté le 19 novembre 2018

commercialisée à ce jour, contrairement aux inhibiteurs de janus kinases. Ces petites molécules sont en développement dans la dermatite atopique, le vitiligo et la pelade.

SUMMARY

Over the last years, major advances in the understanding of pathogenic mechanisms involved in chronic inflammatory skin diseases allowed the design of drugs targeting one or several inflammatory axes, leading to significant progress regarding efficacy. The skin disease which benefited the most from these innovations is plaque psoriasis in its severe forms, for which several biological drugs have been marketed, belonging to the classes of TNF antagonists, and of interleukin 12/23 and IL17 inhibitors. More recently, the development of biological drugs specifically targeting IL23 seems to pave the way for additional advances in disease long term control. Severe atopic dermatitis in adulthood is another targeted indication, with the preferential development of biologics targeting type 2 immune responses, and the forthcoming first marketing approval of any biological treatment in this indication. Aside from biologicals, small immunosuppressive molecules administered through oral route have been developed, among which apremilast, which remains the only small molecule marketed to date in psoriasis, which is not the case for janus kinases inhibitors. These small molecules are currently developed in atopic dermatitis, vitiligo and alopecia areata.

INTRODUCTION

Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes de plusieurs pathologies inflammatoires et dysimmunitaires cutanées ont permis le développement de thérapeutiques ciblant un ou plusieurs acteurs-clé de la physiopathologie de ces maladies, dont l'exemple le plus emblématique reste le psoriasis. Le développement de ces traitements, dont la prescription est régulée par les autorités de santé, a permis d'obtenir des résultats plus ambitieux en termes d'efficacité, avec des profils de tolérance qui sont globalement bons, avec toutefois des spécificités dépendant des cibles et des molécules considérées. Outre le suivi indispensable de leur rapport bénéfice/risque à long terme en vie réelle par la conduite de registres, ces traitements posent des problèmes de coût.

Le psoriasis : des découvertes empiriques au développement à façon [Figure 1]

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire chronique dont la prévalence est estimée en France à environ 4 % de la population générale [1]. Touchant de manière équivalente les 2 sexes, elle se révèle le plus souvent avant l'âge de 40 ans, et ses formes diffuses, sévères, nécessitent le recours précoce, toutefois encore insuffisant, aux traitements systémiques. Longtemps limité aux photothérapies, au méthotrexate, à la ciclosporine et à l'acitrétine, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement développé et diversifié, avec les autorisations de mise sur le marché européennes et le remboursement en France de plusieurs molécules biologiques, à commencer par les inhibiteurs du TNF- α (tumor necrosis factor alpha), que sont l'adalimumab

et l'infliximab (anticorps monoclonaux respectivement humain et chimérique) anti-TNF- α , l'etanercept (récepteur de fusion) [2, 3]. Des biosimilaires de ces 3 molécules, dont les brevets sont récemment tombés dans le domaine public, ont également été approuvées dans l'ensemble de leurs indications après un processus de développement établi selon des règles rigoureuses établies par l'association européenne des médicaments (European Medicines Agency/EMA) [4]. Plus récemment, le certolizumab pegol, fragment pégylé Fab à spécificité anti-TNF α , qui a l'avantage de ne pas passer la barrière placentaire, a été approuvé par l'EMA, avec une prescription possible pendant la grossesse, et son remboursement est en attente dans l'indication du psoriasis. L'ensemble de ces inhibiteurs du TNF sont approuvés et remboursés dans l'indication du rhumatisme psoriasique résistant aux traitements immunomodulateurs conventionnels, dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le méthotrexate [5].

Par la suite, le développement s'est diversifié vers de nouvelles cibles avec l'arrivée sur le marché en 2009 de l'ustekinumab, anticorps monoclonal anti-Interleukine (IL)12/23 p40, inhibant respectivement les réponses lymphocytaires T auxiliaires de type TH₁ et TH₁₇, avec là encore l'indication du psoriasis en plaques modéré-à-sévère et du rhumatisme psoriasique résistant aux traitements conventionnels. [3, 5]. Plus récemment ont été développés des anticorps inhibant spécifiquement l'IL-23 et non l'IL12, en ciblant la protéine p19 de cette cytokine-clé de la différenciation des lymphocytes TH₁₇ qui jouent eux-mêmes un rôle majeur dans l'inflammation cutanée au cours du psoriasis [6]. C'est d'ailleurs la réponse TH₁₇ qui a été privilégiée par plusieurs anticorps monoclonaux réagissant soit avec la cytokine majeure de cette population lymphocytaire, l'IL17A (secukinumab, ixekizumab), soit avec le récepteur IL17RA commun à l'ensemble des cytokines de la famille IL17 (brodalumab). Cette dernière classe a montré des niveaux d'efficacité très élevés sur le court et moyen termes dans les essais cliniques, avec jusqu'à 90 % des malades améliorés de 75 % ou plus sur le court terme [3]. Il est également à noter que de même que l'ensemble des inhibiteurs du TNF remboursés dans les formes réfractaires du psoriasis en plaques sévère, l'ustekinumab, le secukinumab et l'ixekizumab ont reçu une AMM européenne et un remboursement en France dans l'indication du rhumatisme psoriasique résistant aux traitements anti-inflammatoires et immunomodulateurs conventionnels. Il faut ajouter que pour le psoriasis en plaques sévère, l'adalimumab, l'etanercept et l'ustekinumab ont été approuvés chez l'enfant et l'adolescent, respectivement à partir de 4 ans, 8 ans et 12 ans.

Ce panorama des molécules biologiques ne serait pas complet sans que soit rapporté le retrait du marché l'efalizumab, anticorps humanisé anti-CD11a qui avait été approuvé dans l'indication du psoriasis modéré-à-sévère, et qui a fait l'objet de cette décision de retrait en 2009 du fait d'apparition en vie réelle de cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), pathologie de survenue imprévisible et sans possibilité de prophylaxie, dont le risque avait été évalué pour l'efalizumab à environ 1/1000, risque jugé incompatible avec son maintien dans l'arsenal thérapeutique pour une pathologie sans menace vitale [7]. On doit y ajouter

l'arrêt du développement du briakinumab, un autre anticorps humain anti-IL12/23p40 dont le programme de phase 3 avait vu l'émergence d'un signal de tolérance pour les événements cardiovasculaires ischémiques majeurs [8]. Ces éléments montrent à la fois la part de risque inhérente au développement de toute nouvelle thérapeutique, et met en avant la nécessité d'une pharmacovigilance adaptée et renforcée pour ces différents traitements.

Petites molécules

À côté des traitements biologiques ciblés, les 10 dernières années ont été le théâtre du développement de molécules immunosuppressives de petite taille, aussi appelées petites molécules, de synthèse et de nature non biologiques, susceptibles d'être administrées par voie orale ou par voie topique. La seule molécule de ce type approuvée et remboursée dans le psoriasis en Europe reste l'apremilast, là encore dans l'indication du psoriasis modéré-à-sévère avec échec des traitements conventionnels, et dans celle du rhumatisme psoriasique réfractaires aux immunomodulateurs conventionnels [9]. L'apremilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), enzyme qui régule le taux d'AMP cyclique (AMPC) à l'intérieur de nombreuses cellules, dont celles du système immunitaire. L'inhibition de la PDE4 aboutit à une augmentation du taux intracellulaire d'AMPC, elle-même à l'origine d'une diminution de la production de plusieurs cytokines inflammatoires (TNF, IL23 notamment). Si ce dernier traitement à l'avantage de ne pas nécessiter, tout comme les traitements biologiques, de surveillance biologique par des prélèvements sanguins, il a le triple inconvénient d'une efficacité limitée (environ 30 % de probabilité d'atteindre une amélioration cutanée de 75 %), et celui d'un coût, certes inférieur à celui des traitements biologiques originaux, mais très supérieur à celui du méthotrexate et de la ciclosporine. Enfin, un signal de tolérance neuropsychique, avec changements d'humeur, idées suicidaires voir survenue de suicides, fait partie des caractéristiques de ce produit dont le rapport bénéfice/tolérance en vie réelle reste à préciser.

La deuxième classe de petites molécules ayant fait l'objet d'un développement conséquent en dermatologie, particulièrement dans le psoriasis en plaques, est celles des inhibiteurs de janus kinases (Jaks). Cette classe comporte des composés inhibant de manière plus ou moins spécifique un ou plusieurs des 4 membres de cette famille de molécules impliquées dans la transduction du signal de plusieurs couples cytokines/récepteurs, qui sont Jak1, Jak2, Jak3 et tyk2, eux-mêmes interagissant avec des molécules de la famille des Stats (Signal transduction and activation of transcription), qui vont aboutir à augmenter la transcription puis la production de nombreuses cytokines inflammatoires. Le gène codant pour cette dernière kinase a d'ailleurs été identifié comme un des gènes-candidats du psoriasis. Le développement le plus avancé concerne le tofacitinib, qui inhibe préférentiellement Jak1 et Jak3 mais est tout de même considéré comme un pan-jak inhibiteur, mettant en avant la spécificité relative de ces inhibiteurs, d'autant que de plusieurs types

cellulaires et plusieurs fonctions, pathologiques mais aussi physiologiques, sont concernés par cette inhibition. Le tofacitinib a montré une non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à l'étanercept sur la réponse PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 75 à 12 semaines au dosage de 10 mg deux fois par jour par voie orale, mais pas au dosage de 5mg 2 fois par jour, qui est celui qui a justifié une AMM européenne dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique [10]. Compte-tenu de la survenue de cas d'infections opportunistes graves, certes en nombre limité et d'issue régressive sous traitement mais à menace vitale potentielle, le tofacitinib n'a pas été approuvé par la Food and Drug Administration aux USA, et n'a pas fait l'objet d'une soumission auprès de l'EMA pour l'indication du psoriasis [11]. Ces éléments mettent là encore en avant l'influence de la gravité de la maladie sous-jacente sur l'acceptabilité du profil de tolérance d'une molécule à usage thérapeutique, ce qui est tout à fait compréhensible. Le baricitinib, inhibiteur sélectif de Jak1, a montré une supériorité par rapport au placebo dans un essai de phase é au cours du psoriasis, mais c'est la dermatite atopique modérée-à-sévère de l'adulte qui a été choisie pour la suite de son développement. Enfin, un inhibiteur de tyk2, qui permet une inhibition de l'axe IL23-TH17, a montré une efficacité assez remarquable dans les limites d'un essai de phase 2 au cours du psoriasis, récemment publié [12].

La dermatite atopique

La dermatite atopique modérée-à-sévère de l'adulte est la deuxième grande indication en dermatologie inflammatoire à avoir fait chronologiquement l'objet d'un développement de thérapeutiques biologiques ciblées. Ainsi, le dupilumab, anticorps monoclonal réagissant au récepteur commun à l'interleukine-4 (IL-4) et à l'IL-13, toutes deux impliquées dans la différenciation des lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques de type 2 (TH₂ et Tc₂), qui jouent un rôle majeur dans l'inflammation de la dermatite atopique, notamment à la phase aigüe, a montré une efficacité remarquable dans les formes modérées à sévère, avec 36 % des malades recevant le dupilumab « blanchis ou quasiment blanchis » selon le score global du clinicien, contre 8 % pour le groupe placebo [13]. Ces résultats ont été suivis par la publication de résultats d'études de phase 2 avec le tralokinumab, anticorps monoclonal anti-IL13, avec une certaine efficacité à confirmer dans les études de phase 3 [14]. Par ailleurs, le nemolizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL31, cytokine qui joue un rôle important dans le prurit, a montré une efficacité réelle sur le prurit, mais beaucoup moins évidente sur l'inflammation cutanée clinique [15].

Par ailleurs, le développement de plusieurs petites molécules s'intensifie, avec des résultats prometteurs en termes d'efficacité pour les inhibiteurs de jak1 et jak2 comme le baricitinib, qui a montré une supériorité sur le placebo à la dose de 4mg par jour, avec 61 % versus 37 % de probabilité d'obtenir 50 % d'amélioration du score EASI à 16 semaines [16].

Autres indications

Des études sont en cours avec plusieurs inhibiteurs de janus kinases par voie orale ou topique dans la pelade et le vitiligo, deux pathologies dans lesquelles l'immunité adaptative médiée par les lymphocytes T, notamment cytotoxiques, jouent un rôle pathogène majeur. Des résultats intéressants ont été obtenus dans des études pilotes avec le tofacitinib, le baricitinib et le ruxolitinib, ce dernier étant également un inhibiteur de jak1/jak2 [17].

CONCLUSION

Le développement des traitements biologiques ciblés successivement dans le psoriasis en plaques et la dermatite atopique a permis une diversification de l'arsenal thérapeutique, et d'offrir ainsi de nouvelles perspectives de contrôle de la maladie pour des malades en impasse thérapeutique sous stratégies conventionnelles. La diversification des cibles mais aussi des molécules a mis en évidence des signaux de tolérance propres à chaque cible thérapeutique, même si en pratique la tolérance infectieuse est prédominante. Une meilleure définition des algorithmes thérapeutiques est souhaitable, basée notamment sur les profils d'efficacité et de tolérance en vie réelle. Enfin, les coûts directs de ces nouvelles molécules et leur nombre croissant n'est pas sans conséquence au niveau sociétal.

RÉFÉRENCES

- [1] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- [2] Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-2294.
- [3] Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 22;12:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- [4] Cohen AD, Wu JJ, Puig L, Chimenti S, Vender R, Rajagopalan M, et al. Bisoinilars for psoriasis : worldwide overview of regulatory guidelines, uptake and implications for dermatology clinical practice. *Br J Dermatol* 2017;177:1495-1502.
- [5] Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, et al. Nexw Grappa and Eular recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1251-1253.
- [6] Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392:650-661.

- [7] Kothary N, Diak IL, Brinker A, Bezabeh S, Avigan M, Dal Pan G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:546-551.
- [8] Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Reevaluation of the risk of major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 ; 27:622-7.
- [9] Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:37-49.
- [10] Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386:552-61.
- [11] Strober BE, Gottlieb AB, van de Kerkhof PCM, Puig L, Bachelez H, Chouela E, et al. Benefit-risk profile of tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis across six clinical trials. *Br J Dermatol.* 2018 Sep 6. doi: 10.1111/bjd.17149. [Epub ahead of print]
- [12] Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med* 2018;379:1313-1321.
- [13] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-2348. Epub 2016 Sep 30.
- [14] Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun 12. pii: S0091-6749(18)30850-9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.029. [Epub ahead of print]
- [15] Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for atopic dermatitis. 2017;376:826-835.
- [16] Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, 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.* 2018 Feb 1. pii: S0190-9622(18)30129-4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018. [Epub ahead of print]
- [17] Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinases inhibitors in dermatology : a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:745-753.

