

Anticorps monoclonaux thérapeutiques

En dermatologie aussi !

Aurélien Du-Thanh^{1,2}, Bernard Guillot^{1,2}

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques en dermatologie ont d'abord été utilisés pour la prise en charge du psoriasis, puis, plus récemment, de l'urticaire chronique spontanée et de la dermatite atopique. Trois exemples seront abordés dans cette revue : le dupilumab, l'omalizumab et le lanadélumab. Leur mode d'action spécifique résulte d'une meilleure compréhension des mécanismes inflammatoires de ces maladies chroniques qui partageaient autrefois des traitements topiques ou systémiques plus ou moins ciblés. Leur utilisation onéreuse doit cependant être raisonnée par la mise en perspective de l'épidémiologie, de l'évaluation précise de la sévérité, de l'optimisation des traitements de première ligne, et de la balance bénéfices/risques. <



¹Univ Montpellier, Département de dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, CHU de Montpellier, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, France.

²Inserm 1058, Pathogenèse et contrôle des infections chroniques (PCCI), 34394 Montpellier, France.

a-du_thanh@chu-montpellier.fr

à la fois social et intime ; les maladies de peau, parfois défigurantes, et douloureuses (tout comme leurs traitements topiques), sont au 4^e rang mondial des pathologies reconnues comme affectant le plus la qualité de vie [3]. Une méta-analyse récente met ainsi en évidence une augmentation des tendances suicidaires chez les patients atteints de dermatite atopique (DA) [4] et les co-morbidités cardiovasculaires directement liées au psoriasis cutané encouragent sa prise en charge active [5].

Trois exemples d'utilisation des anticorps monoclonaux thérapeutiques en dermatologie inflammatoire

Parmi les AcM thérapeutiques utilisés en dermatologie inflammatoire, la majorité sont indiqués dans le psoriasis. Dans l'acné, pourtant première dermatose chronique en France, les AcM ne seront utilisés que dans les formes syndromiques sévères de la maladie et hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans la dermatite atopique et l'urticaire chronique spontanée (UCS), ils sont d'utilisation plus récente mais tout aussi prometteurs.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques dans l'eczéma/la dermatite atopique

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique affectant majoritairement les enfants mais également 4,52 % des adultes français de plus de 15 ans, soit plus de 2 millions de personnes [3]. Elle se caractérise par des lésions cutanées érythémato-vésiculeuses, prurigineuses, avec des topographies variables, y compris les mains et le visage, selon l'âge. Des co-morbidités peuvent s'y associer : asthme, rhinite allergique, etc. La gêne ressentie est « très ou assez importante » dans la vie personnelle chez 50,3 % des patients

Dans son livre, la jeune médecin généraliste Jaddo décrit avec humour ses difficultés à différencier eczéma et psoriasis [1] : « Quel que soit le diagnostic, ça se finira avec des corticoïdes locaux. Alors bon à quoi bon ? ». Jaddo pourra-t-elle bientôt écrire que, quel que soit le diagnostic, ça se finira avec des anticorps monoclonaux (AcM) thérapeutiques ? Pourtant déjà bien installés en dermatologie (hospitalière), les AcM soulèvent encore la question de leur coût et de leur innocuité à long terme (malgré une tolérance immédiate satisfaisante), car, pour la plupart des médecins, les dermatoses inflammatoires chroniques sont sans enjeu vital, et n'ont peu, voire pas, d'enjeu fonctionnel. Les trois cas avérés et une suspicion de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)¹ [2] chez des patients psoriasiques après traitement ont entraîné le retrait du marché de l'éfalizumab en 2009, alors que ce risque est mieux accepté face à une maladie de Crohn ou une polyarthrite rhumatoïde. Pourtant, l'impact des dermatoses chroniques sévères sur la qualité de vie est important. La peau est en effet un organe

¹ La LEMP est une affection subaiguë démyélinisante du système nerveux central, attribuable à une infection par le virus JC.

Nom de l'étude	N	Durée de l'étude (semaines)	Traitements topiques systématiques	Obtention de l'EASI 75 à 156 (%)		Obtention IGA 0/1 à 156 ou -2 points (%)		Survenue d'une conjonctivite		Références
				Dupilumab (2 doses)	Placebo	Dupilumab (2 doses)	Placebo	Dupilumab (2 doses)	Placebo	
LIBERTY AD SOLO 1 et 2	1 379	16	non	44-51	12-15	36-38	10	10	2,7	[7]
LIBERTY AD CHRONOS	740	52	oui	64-69	23	38,7-39,2	12,4	15,8	5,4	[8]
LIBERTY AD CAFE	325	16	oui	59,1-62,6	29,6	NA	NA	16,4-28	11,1	[19]

Tableau 1. Résumé des principales études pivotales concernant le dupilumab dans la dermatite atopique.

et dans le cadre professionnel chez 45,3 %. Comparé à la population générale, le score EQ-5D² montre une altération significative de la qualité de vie des personnes souffrant d'eczéma [3]. Environ 100 000 personnes souffrent de formes sévères de dermatite atopique, soit 6 % des patients. Au moins 3 grands acteurs semblent être impliqués dans la physiopathologie de cette maladie et se potentialiser les uns les autres : un défaut structurel de la barrière cutanée (avec, entre autres, des mutations du gène codant la filaggrine³ chez 1/3 des patients), une polarisation Th2 des lymphocytes avec une sur-expression des IL(interleukines)-4 et 13, et une dysbiose du microbiote de surface avec prédominance de *Staphylococcus aureus* [6]. Le dupilumab (Dupixent[®]) est le premier AcM disponible dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en 2^e ligne après la ciclosporine. Il s'agit d'un anticorps humain de sous-classe IgG1 dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4, capable de bloquer les voies de signalisation dépendant de l'IL-4 et de l'IL-13⁴. Il s'administre par voie sous-cutanée à la posologie de 300 mg tous les 14 jours après une dose de charge de 600 mg. Le dupilumab a obtenu l'AMM en France en février 2018 après les études pivotales industrielles LIBERTY AD SOLO 1 & 2 et LIBERTY AD CHRONOS, qui ont montré pour la première fois son efficacité [7, 8] en termes d'activité de la dermatite atopique (Tableau 1) et de qualité de vie. Ces 3 études avaient pour critères de jugement une amélioration significative des scores d'activité de la maladie comme l'IGA (*investigator global assessment*) 0/1 et/ou un score EASI (*eczema area severity index*) amélioré d'au moins 75 %. Seuls variaient la durée de l'étude (16 ou 52 semaines), la possibilité d'utiliser des traitements topiques additionnels, y compris dans le groupe placebo, et un traitement antérieur par ciclosporine. Dans l'étude LIBERTY AD CHRONOS, menée sur 52 semaines chez

740 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère également traités par dermocorticoïdes, le bon résultat obtenu sous deux doses différentes de dupilumab à la 16^e semaine de traitement s'est maintenu durant les 36 semaines restantes. Seuls 13 et 14 % des patients sous dupilumab ont présenté des poussées pendant les 52 semaines (contre 41 % des patients sous placebo, pourtant traités par dermocorticoïdes). La tolérance a été jugée satisfaisante malgré 15 % de conjonctivites au total, contre 38 % dans une étude française en vie réelle [9], retrouvant aussi une éosinophilie supérieure à 500 cellules/mm³, asymptomatique de signification indéterminée, chez 57 % des 241 patients de cette étude. Dans les recommandations européennes, le dupilumab figure au même rang que les traitements immunosuppresseurs pour les formes sévères de dermatite atopique de l'adulte [10]. D'autres AcM thérapeutiques sont en cours d'étude, tels que des AcM dirigés spécifiquement contre les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-31), mais aussi, en particulier, un anticorps anti-IL-17 (déjà disponible pour le psoriasis, intéressant pour certaines formes cliniques de dermatite atopique), et un anticorps anti-TSLP (lymphopoïétine stromale thymique). Les cibles thérapeutiques sont donc multiples et probablement combinables.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques dans l'urticaire chronique spontanée

Si 20 % de la population générale aura au moins un épisode d'urticaire aiguë, moins de 10 % développeront une urticaire chronique (UC) qui durera au moins 6 semaines. Aiguë ou chronique, l'urticaire se manifeste par des plaques érythémateuses et œdémateuses prurigineuses et/ou des angioœdèmes, fugaces et mobiles. L'impact de l'UC sur la qualité de vie est majeur, avec des scores de

² Le score EQ-5D est un instrument pour mesurer la qualité de vie liée à la santé (QdVS). Il s'agit d'un questionnaire simple et rapide qui permet d'évaluer l'impact de l'état de santé sur la qualité de vie selon 5 dimensions : mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleurs/gêne et anxiété/dépression. Chaque item a cinq niveaux de réponse.

³ La filaggrine est un acteur majeur de la différenciation terminale des kératinocytes et de la formation de la barrière cutanée.

⁴ Les récepteurs de type II lient l'IL-4 et l'IL-13. Ils sont constitués d'une chaîne IL-4R α et d'une chaîne IL-13R α 1.



Nom de l'étude	N	Durée de l'étude (semaines)	Amélioration du score ISS à la semaine 12		Amélioration du score UAS7 à la semaine 12		Références
			OMA 300 mg/ 4 semaines	Placebo	OMA 300 mg/ 4 semaines	Placebo	
ASTERIA I	319	24	-9,4	-3,63	-20,75	-8	[13]
ASTERIA II	323	12	-9,8	-5,1	66 % UAS7 < 6	19 % UAS < 6	[14]
GLACIAL	336	24	-8,6	-4	-19	-8,5	[15]

Tableau II. Résumé des principales études pivotales concernant l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée.

Catégorie de population	Prophylaxie à long terme si au moins 5 crises par an
Femmes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Macroprogestatifs <i>per os</i> (si en âge de procréer) 2. Acide tranexamique <i>per os</i> 3. Danazol <i>per os</i> 4. Substitut de C1 inhibiteur intra-veineux pluri-hebdomadaire
Femmes enceintes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acide tranexamique <i>per os</i> 2. Substitut de C1 inhibiteur intra-veineux pluri-hebdomadaire
Enfant	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acide tranexamique <i>per os</i> 2. Danazol <i>per os</i> 3. Substitut de C1 inhibiteur intra-veineux pluri-hebdomadaire
Hommes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acide tranexamique <i>per os</i> 2. Danazol <i>per os</i> 3. Substitut de C1 inhibiteur intra-veineux pluri-hebdomadaire

Tableau III. Prophylaxie à long terme dans l'angioedème héréditaire avec déficit en C1 inhibiteur.

qualité de vie comparables à ceux des insuffisants coronariens [11]. Depuis 2015, les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans, avec une UC spontanée rebelle aux anti-histaminiques seuls (environ 10 % des cas) peuvent bénéficier d'un traitement additionnel par omalizumab (Xolair®) 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de sous-classe IgG1 anti-IgE, dont le mécanisme d'action est mal compris dans l'UC : il préviendrait la dégranulation mastocytaire par internalisation des récepteurs de la région Fc des IgE de type I (RFcε1) non occupés [12]. Trois études pivotales industrielles, ASTERIA I et II et GLACIAL [13-15], ont permis de montrer son efficacité et sa bonne tolérance chez 978 patients urticariens. Les critères de jugement comportaient des scores d'activité, tels que l'UAS (*urticaria activity score*) et le score de sévérité du prurit (ISS, *itch severity score*). Dans le groupe de patients traités par omalizumab à 300 mg, l'amélioration des scores a été significative par rapport au placebo (Tableau II). Dans les recommandations internationales sur l'urticaire chronique de 2018, l'omalizumab figure en 3^e ligne de traitement, après échec des anti-histaminiques (1^{re} ligne), des anti-histaminiques à posologie augmentée (2^e ligne) [16]. D'autres molécules sont en cours de développement et/ou d'étude dans l'urticaire chronique, comme le ligélizumab (NCT03580356).

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques dans les angioedèmes héréditaires

L'angioedème héréditaire, dû à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase (C1 inhibiteur, C1-INH), est une maladie rare (1 naissance sur 50 000, en Italie) caractérisée par la survenue imprévisible de crises d'angioedème de topographie variable, y compris au niveau de la muqueuse intestinale. L'atteinte laryngée touchera la moitié des patients au moins une fois et sera létale sans traitement dans 25 % des cas [17]. Il s'agit d'une affection autosomique dominante par mutation du gène *SERPING1* codant le C1-INH. La forme mutée de C1-INH n'exerce plus son contrôle négatif sur la production de bradykinine par les kininogénases⁵. Cette surproduction de bradykinine entraîne alors une extravasation plasmatique brutale par fixation à des récepteurs membranaires endothéliaux, responsable des symptômes. La

⁵ L'hydrolyse du kininogène par les kininogénases conduit à la production de la bradykinine qui agit sur les muscles lisses, ce qui dilate les vaisseaux sanguins, et qui augmente la perméabilité des capillaires.

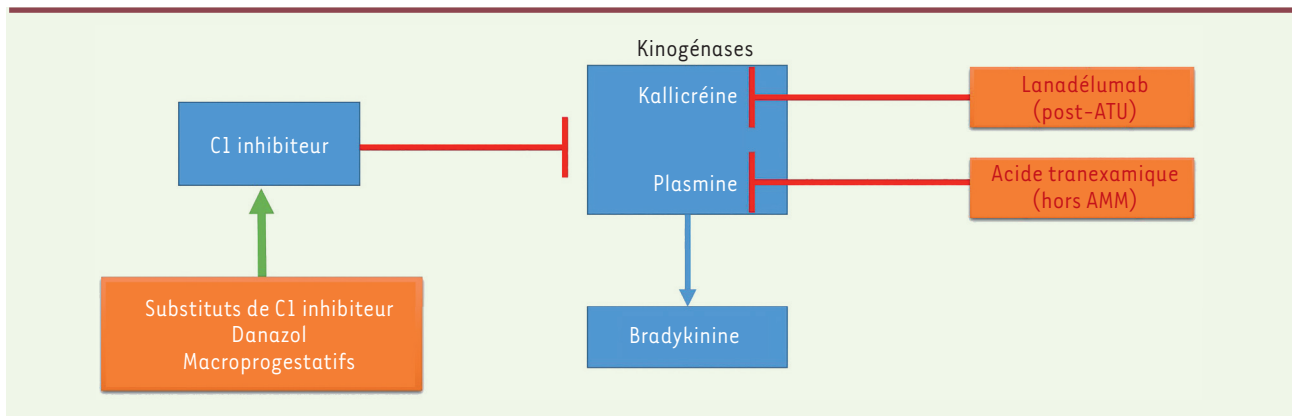


Figure 1. Effet du lanadélumab. Le C1-INH (C1 inhibiteur) exerce un contrôle négatif sur les kinogénases (dont la kallikréine) qui produisent la bradykinine responsable des angioœdèmes. Le lanadélumab, un AcM humain dirigé contre la kallikréine, inhibe son action protéolytique sur le kinogène de haute masse moléculaire. Il prévient donc la formation excessive de bradykinine chez les patients porteurs d'un déficit en C1-INH.

prophylaxie à long terme des crises est proposée en cas de crises fréquentes (plus de 5 par an en France, *Tableau III*), mais l'utilisation au long cours des molécules disponibles est parfois problématique chez certains patients avec des antécédents thromboemboliques ou avec un capital veineux appauvri. Le lanadélumab, un AcM humain dirigé contre la kallikréine inhibe son action protéolytique sur le kinogène de haute masse moléculaire. Il prévient donc la formation excessive de bradykinine (*Figure 1*). Il est administré à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée, actuellement en phase post-ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte, chez les patients de plus de 12 ans. L'étude HELP [18] a montré une diminution significative du nombre mensuel de crises avec le lanadélumab *versus* placebo, passant respectivement de 3,5 et 4 crises par mois à 0,26 (contre 1,97) avec une bonne tolérance clinique immédiate, en dehors de douleurs aux points d'injection.

Conclusion

En dermatologie inflammatoire, les AcM thérapeutiques sont toujours plus nombreux, toujours plus performants. Des questions concernant leur place, leur coût, leur innocuité à long terme, la durée du traitement, la définition de marqueurs clinico-biologiques prédictifs de leur efficacité, se posent encore à l'heure où de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs de la kinase Janus font déjà leur apparition dans le même champ de dermatoses. Leur utilisation et celle des traitements topiques ou des anti-histaminiques ne sont pas mutuellement exclusives dans l'eczéma et l'urticaire chronique, de même que le recours à l'éducation thérapeutique du patient, qui devrait être un pré-requis à leur prescription pour s'assurer d'abord de sa pertinence, puis de son optimisation. ♦

SUMMARY

Monoclonal antibodies: also for dermatologists!

Therapeutic monoclonal antibodies are henceforth commonly used in the management of psoriasis but have been also used more recently

in chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis. Three examples are developed herein: dupilumab, omalizumab and lanadelumab. The specificity of their mechanism of action results from a better understanding of the inflammatory pathways in these chronic diseases, which previously shared either the same targeted topical or systemic treatments. However, their high costs should be put into perspective with the epidemiology, the precise evaluation of the severity, the optimization of first line treatments and the long-term benefit/risk ratio. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur est consultante ponctuelle pour les laboratoires Novartis, Sanofi, Janssen, AbbVie. Elle a bénéficié de prises en charge de frais de congrès.

RÉFÉRENCES

- Jaddo. *Juste après dresseuse d'ours : les histoires brutes et non romancées d'une jeune médecin généraliste*. Paris : Fleuve Éditions, 2011 : 304 p.
- Carson KR, Focosi D, Major EO, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 816-24.
- Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M, et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « objectifs peau » study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 ; 32 : 1967-71.
- Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association between atopic dermatitis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2019 ; 155 : 178-87.
- Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 480-9.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016 ; 387 : 1109-22.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 2335-48.

RÉFÉRENCES

- 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 : 2287-303.
- Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 81 : 143-51.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 ; 32 : 850-78.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 197-201
- Chang TW, Chen C, Lin CJ, et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135 : 337-42
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015 ; 135 : 67-75
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 924-35.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 132 : 101-9.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018 ; 73 : 1393-414.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014 ; 69 : 602-16.
- Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 : 2108-21.
- de Bruin-Weller M. Time to get rid of the investigator's global assessment as the primary outcome for clinical trials in atopic dermatitis ? *Br J Dermatol* 2019 ; 181 : 12-3.

TIRÉS À PART

A. Du-Thanh



/ Lieu privilégié d'écriture pour des chercheurs et cliniciens-chercheurs reconnus au plan international..., mais aussi pour les jeunes scientifiques et médecins en formation.

/ Éditoriaux, Synthèses, Nouvelles et Dossiers techniques : une information scientifique et médicale intelligible, précise et mise en perspective.

/ Des analyses et débats sur l'Histoire de la médecine et de la biologie, un regard critique sur les retombées diagnostiques et thérapeutiques des dernières avancées et leurs dimensions éthiques dans les Forums, Chroniques et Perspective/Horizons.

/ Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des schémas et tableaux synthétiques et lisibles, des données chiffrées, une bibliographie utile, afin qu'aucun fait biologique et médical ne vous échappe.

médecine/sciences est indexé dans PubMed/Medline, Current Contents, série Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica PASCAL CABS BIOSIS

Avec *m/s*, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE *M/S*
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Pour recevoir un numéro de *m/s* gratuitement inscrivez-vous sur www.medecinesciences.org

