

# Applications des biomédicaments dans la dermatite atopique et l'urticaire chronique

## *The use of biological therapies in atopic dermatitis and chronic urticaria*

D. Staumont-Sallé<sup>a,\*,b,c</sup>

<sup>a</sup> Service de Dermatologie, hôpital Claude Huriez, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

<sup>b</sup> Université Lille 2, 59000 Lille, France

<sup>c</sup> Inserm U1011, Institut Pasteur de Lille, 59019 Lille, France

Disponible sur Internet le 14 février 2014

### Résumé

La dermatite atopique (DA) et l'urticaire chronique spontanée (UCS) sont deux dermatoses inflammatoires chroniques fréquentes, qui peuvent altérer considérablement la qualité de vie. Il n'est pas rare de se trouver en situation d'échec avec les traitements dits conventionnels, à savoir les dermocorticoïdes pour la DA et les antihistaminiques de seconde génération pour l'UCS. Le recours à des traitements immunosuppresseurs peut alors être envisagé, mais leur mode d'action n'est pas spécifique de l'affection et leur utilisation non dénuée d'effets indésirables. La révolution thérapeutique que nous avons connue avec l'arrivée des biomédicaments dans le psoriasis nous incite à porter notre espoir dans le développement de thérapies davantage ciblées sur la physiopathologie de la DA et de l'UCS.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Biomédicaments ; Thérapies ciblées ; Réponse immunitaire ; Dermatite atopique ; Urticaire chronique

### Abstract

Atopic dermatitis (AD) and spontaneous chronic urticaria (SCU) are two chronic inflammatory skin diseases with a high impact on quality of life. Failure of conventional therapies – topical steroids in AD and anti-histamines in SCU – is not rare. This could lead to treatment with immunosuppressive drugs, but the mode of action of such drugs is not specific for the pathophysiology of these diseases, and their use is not without undesirable side effects. The therapeutic revolution which we have seen with the advent of biological therapies for psoriasis has brought new hope for the development of other drugs aimed more at the pathophysiology of AD and SCU.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords*: Atopic dermatitis; Chronic urticaria; Biological therapy; Targeted therapy; Immune response

La dermatite atopique (DA) et l'urticaire chronique spontanée (ou idiopathique) (UCS) sont deux dermatoses inflammatoires fréquentes. La DA affecte près de 25 % des enfants et 3 à 5 % des adultes dans les pays occidentaux. Environ 1 % de cette population est concernée par l'UCS. Ces maladies chroniques altèrent considérablement la qualité de vie des malades et de leur entourage, en particulier lorsque les traitements conventionnels se trouvent en échec. La révolution thérapeutique que nous avons connue avec l'arrivée des

biomédicaments dans le psoriasis nous incite à porter notre espoir dans le développement de thérapies davantage ciblées sur la physiopathologie de la DA et de l'UCS. Ces nouvelles approches thérapeutiques ont pour objectif de combiner une meilleure tolérance à une plus grande efficacité thérapeutique dans les situations les plus sévères.

### 1. Dermatite atopique

En cas de DA sévère de l'adulte ou de l'adolescent réfractaire à un traitement topique bien conduit (associant dermocorticoïdes ou tacrolimus et émollients), il est classique d'avoir recours à des traitements immunosuppresseurs dont

\* Correspondance.

Adresse e-mail : [delphine.salle@chru-lille.fr](mailto:delphine.salle@chru-lille.fr).

l'action n'est pas spécifique aux mécanismes immunologiques sous-tendant la DA. Ces médicaments, tels que la ciclosporine, le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, exposent le malade à des complications liées à l'immunosuppression induite ou à une toxicité propre à chaque molécule. Aucun biomédicament ne dispose d'une AMM dans la DA à l'heure actuelle. La plupart des biomédicaments dont l'utilisation dans la DA sévère a été rapportée dans la littérature sont des molécules ayant été développées pour d'autres maladies inflammatoires, en particulier le psoriasis ou l'asthme.

## 2. Cibles thérapeutiques potentielles dans la DA

Les stratégies immunomodulatrices vont cibler les différents mécanismes immunologiques sous-tendant la physiopathologie de la DA [1]. De manière schématique, la dysrégulation de la réponse immune dans la DA est caractérisée par :

- une production accrue à la phase aiguë de cytokines de profil Th2 : IL-4, IL-13, IL-5 et IL-31 ; l'IL-4 et IL-13 induisent la production d'IgE par les lymphocytes B, entretiennent la réponse Th2 locale (en favorisant la production par les kératinocytes de la chimiokine *thymic stromal lymphopoietin* [TSLP]), diminuent la production de peptides anti-microbiens, et aggravent les anomalies de différenciation dans l'épiderme ; l'IL-5 permet le recrutement des éosinophiles et prolonge la survie de ces cellules productrices de médiateurs pro-inflammatoires ; l'IL-31 est impliquée dans le prurit dans la DA ;
- un recrutement à la phase chronique de lymphocytes Th1 (produisant de l'IFN- $\gamma$ ) et de lymphocytes Th22 synthétisant de grandes quantités d'IL-22, cytokine qui inhibe la différenciation terminale de l'épiderme et entretient donc les altérations de la barrière cutanée ;
- un recrutement de cellules Th17 et une production d'IL-17 aux stades aigus et chroniques de la maladie, mais de façon nettement moins importante que dans le psoriasis.

## 3. Biomédicaments disponibles évalués ou en cours d'évaluation dans la DA

### 3.1. Thérapie ciblant l'IgE : omalizumab

L'omalizumab, Ac monoclonal IgG<sub>1</sub> humanisé dirigé contre l'IgE, a une AMM dans l'asthme allergique sévère (Tableau 1). Les résultats obtenus avec l'omalizumab dans la DA réfractaire aux traitements conventionnels sont globalement décevants [2], sauf si la DA est associée à un asthme. Ainsi, même si une réponse IgE excessive est souvent observée chez les malades atteints de DA, celle-ci ne doit sans doute jouer qu'un rôle secondaire dans la physiopathologie de la maladie.

### 3.2. Thérapie ciblant le lymphocyte B : rituximab

Le rituximab, Ac monoclonal anti-CD20 induisant une déplétion du répertoire lymphocytaire B, a été développé

initialement en hématologie. Ce biomédicament est prescrit hors AMM en Dermatologie, en particulier dans le pemphigus. L'analyse des quelques petites séries ou case reports publiés dans la littérature fournit des résultats contradictoires concernant l'efficacité du rituximab dans la DA [3,4]. Des études contrôlées seront nécessaires pour valider ou non l'intérêt de ce biomédicament dans la DA.

### 3.3. Thérapies ciblant la réponse Th2

#### 3.3.1. Thérapies anti-IL-4

Plusieurs inhibiteurs de l'IL-4 et de ses voies de signalisation sont en cours de développement dans l'asthme et dans la DA. Le pitrakinra est un antagoniste de la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de l'IL-4, dont l'effet thérapeutique potentiel (par injection sous-cutanée ou par inhalation) a été confirmé dans des essais cliniques de phase 1 et 2 dans l'asthme [5]. Des résultats préliminaires encourageants ont été observés chez des malades atteints de DA traités par injection sous-cutanée de pitrakinra dans une étude de phase 2 [6]. Le pascolizumab (SB 240683), Ac monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-4, a également fait la preuve de son efficacité dans des essais cliniques de phase 1 et 2 dans l'asthme [7]. Le pascolizumab n'a pas encore été testé dans la DA. Un autre Ac anti-IL-4-R (dupilumab ou REGN668) est en cours d'évaluation dans la DA (un essai de phase 3 va être mis en place prochainement) et dans l'asthme éosinophilique (essai de phase 2) [8].

#### 3.3.2. Thérapies anti-IL-5

Le mepolizumab est un Ac monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-5, utilisé dans le cadre d'essais cliniques dans les syndromes hyperéosinophiliques. Bien qu'il réduise significativement le nombre d'éosinophiles circulants et cutanés chez les malades atteints de DA, le mepolizumab se révèle peu efficace sur le plan clinique dans cette pathologie [9].

#### 3.3.3. Thérapies anti-IL-31

Des antagonistes de l'IL-31 font l'objet d'essais cliniques de phase 1 dans la DA et d'autres dermatoses inflammatoires caractérisées par un prurit [10].

#### 3.3.4. Thérapies anti-TSLP

La chimiokine TSLP joue un rôle essentiel dans l'induction de la réponse inflammatoire dans la DA. Des antagonistes de la TLSP sont en cours d'évaluation dans la DA dans des essais cliniques de phase 1 [10].

### 3.4. Thérapies ciblant la réponse Th1

Le principe de cette stratégie thérapeutique dans la DA est d'apporter, dès la phase aiguë de la maladie, de l'IFN- $\gamma$  recombinant (Th1) afin de restaurer l'équilibre Th1/Th2 et diminuer la réponse IgE. Le traitement par IFN- $\gamma$  n'a cependant été efficace que chez un nombre limité de malades atteints de DA [11].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3385913>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3385913>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)