

Biothérapies en dermatologie

A. S. CHEHAD,
Service de Dermatologie,
CHU Lakhdar Benbadis, Constantine, Algérie.

Résumé

Les biothérapies ou biomédicaments dérivés de cellules vivantes, sont devenues en une quinzaine d'années un traitement courant du psoriasis. Actuellement, leur utilisation s'est étendue à de nombreuses affections dermatologiques autres que le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Certaines indications ont déjà reçu l'approbation des agences de médicaments (Food and Drug Administration, Agence Européenne des Médicaments), telles que le psoriasis, la dermatite atopique, le mélanome, l'hidrosadénite suppurée et l'urticaire chronique. Ces dernières années, leurs indications dans d'autres affections inflammatoires dermatologiques suscitent un intérêt considérable.

>>> Mots-clés :

Biothérapies, biomédicaments, anticorps monoclonal, anti-TNF α , anti-IL.

Abstract

Biologics or biopharmaceuticals derived from living cells, are becoming in the last 15 years a common treatment for psoriasis. Currently their use spans many dermatologic conditions beyond psoriasis and psoriatic arthritis. Some indications such as psoriasis, atopic dermatitis, melanoma, hidradenitis suppurative and chronic urticaria, have already been approved by the main drugs agencies like the European Medicines Agency or the Food and Drug Administration. In recent years, there has been considerable interest in their use for other inflammatory skin diseases.

>>> Key-words :

Biologics, biopharmaceuticals, monoclonal antibody, anti-TNF α , anti-IL.

Introduction

Depuis l'utilisation du premier anti-tumor necrosis factor α (TNF α) dans la maladie de Crohn, fin des années 1990, les biothérapies sont devenues des options thérapeutiques incontournables dans plusieurs maladies cutanées modérées à sévères. Avec les avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie de diverses maladies dermatologiques, de nombreuses nouvelles molécules, issues de la biotechnologie sont développées ou en cours de développement. Les biothérapies déjà approuvées ou à l'étude sont dirigées contre le psoriasis, la dermatite atopique, le mélanome, l'hidrosadénite suppurée, le pemphigus vulgaire et l'urticaire chronique ainsi que dans plusieurs autres dermatoses le plus souvent hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Nomenclature :

Par rapport aux petites molécules, les biothérapies sont des protéines de masse moléculaire élevée qui doivent être injectées, car elles se dégraderaient dans le tractus gastro-intestinal si elles étaient administrées par voie orale. Alors que les petits médicaments moléculaires sont capables de traverser la membrane cellulaire, les bio-médicaments agissent à l'extérieur ou à la surface des cellules. De plus, les biothérapies nécessitent une ingénierie à partir de cellules vivantes spécialisées ⁽¹⁾.

La nomenclature des protéines de fusion et des anticorps monoclonaux suit les règles établies par les dénominations communes internationales établies par l'Organisation Mondiale de la Santé. «-cept» est utilisé comme suffixe pour

les protéines de fusion (exp, Etanercept), et «-mab» (pour « monoclonal antibodies ») est utilisé comme suffixe pour désigner les anticorps monoclonaux (AcM). L'origine de l'AcM est indiquée en rajoutant un «-u» pour l'origine entièrement humaine (exp, le sécukinumab). Les AcM provenant à la fois de l'homme et de la souris sont humanisés, «-zu-» (exp, ixekizumab) ou chimériques, «-xi-» (exp, infliximab) ⁽²⁾.

Psoriasis :

Le psoriasis est une affection cutanée à médiation immunitaire, phénotypiquement hétérogène et qui suit souvent une évolution par poussées-rémissions ⁽³⁾. Les traitements systémiques traditionnels de la maladie sont représentés par l'acitrétine, la cyclosporine et le méthotrexate ⁽⁴⁾. Avec la découverte des cellules-clés et des médiateurs impliqués dans la maladie (figure 1) ⁽⁵⁾, les biothérapies sont devenues des options thérapeutiques importantes dans les formes modérées à sévères. Initialement, le TNF- α était considéré comme la principale cytokine impliquée dans la physiopathologie du psoriasis, d'où les premières AMM pour les trois Anti- TNF- α ,

les seuls disponibles actuellement en Algérie, l'Etanercept (Enbrel[®]), l'Infliximab (Remicade[®]) et l'Adalimumab (Humira[®]) respectivement en 2004, 2006 et 2008 ⁽³⁾. Néanmoins, l'axe IL-23 / IL-17A a récemment été reconnu comme jouant également un rôle important dans le psoriasis en plaques ⁽⁷⁾. Cela a conduit au développement de nouveaux médicaments, tels que l'AcM ciblant IL-12/23 l'ustekinumab (Stelara[®]) et les inhibiteurs de l'IL-17A. Trois AcM anti-IL-17 ont obtenu l'AMM pour le psoriasis en plaques : le secukinumab (Cosentyx[®]) en 2015 ; l'ixekizumab (Taltz[®]) en 2016 et le brodalumab (Kyntheum[®]) en 2017 (8-11). Les dernières biothérapies approuvées dans le psoriasis sont les anti-IL 23 : le guselkumab (Tremfya[®]) en Septembre 2017, et le Tildrakizumab (Ilumya[®]) en Mars 2018 ⁽¹¹⁾.

Le succès des biothérapies susmentionnées a entraîné leur large prescription ce qui a augmenté le fardeau financier inhérent à leur utilisation. Cependant, l'approbation officielle, depuis 2016, des 3 biosimilaires des anti-TNF- α Etanercept (Erelzi[®]), Adalimumab (Amjevita[®]) et Infliximab (Inflectra[®]) représente une épargne économique non négligeable ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

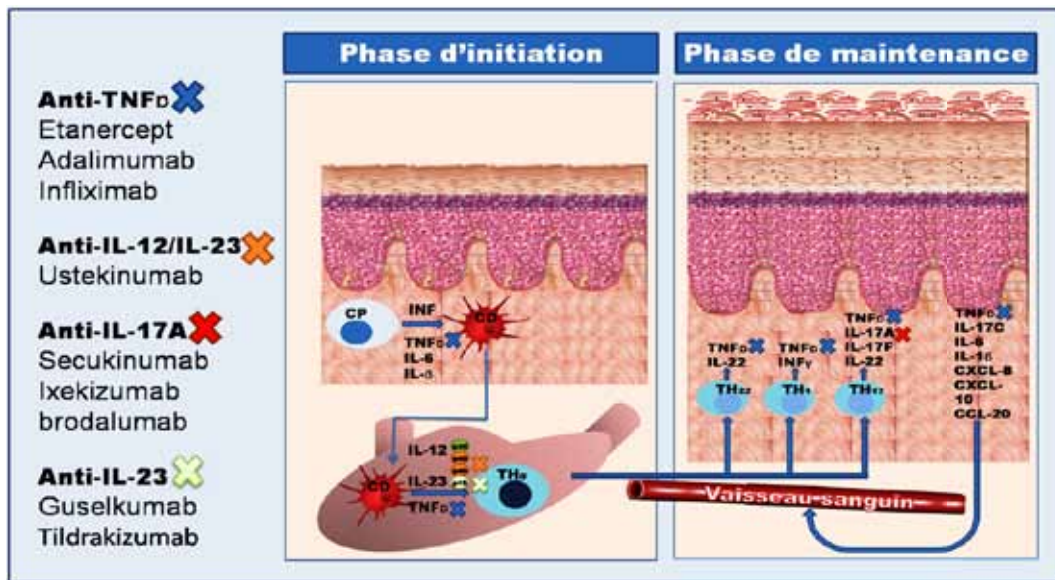


Figure 1 : La pathogénie du psoriasis est subdivisée en deux phases : la phase d'initiation et la phase de maintenance. Le « stress » des kératinocytes entraîne la libération de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'ADN libéré et le peptide antimicrobien LL-37 (cathélicidine) forment un complexe qui va se lier à son site récepteur présent sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CP) du derme. Ces dernières sécrètent des interférons de type 1 (IFN- α et - β), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukines (IL) IL-6 et IL-1 qui stimulent la migration des cellules dendritiques myéloïdes (CD) vers les ganglions lymphatiques de drainage. Au contact des Lymphocytes T naïves (TH0), les CD sécrètent TNF- α , IL-12 et IL-23 qui induisent la différenciation des TH0 en Th1, Th17 et Th22 matures. Lors du retour à la peau via les vaisseaux sanguins, ces lymphocytes T spécifiques libèrent du TNF- α , IFN- γ , IL-17A et -F, et IL-22 qui stimulent la prolifération et altèrent la différenciation des kératinocytes. Ceux-ci vont produire eux-mêmes des cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1) et chimiokines (CXCL8, CXCL10 et CCL20) pro-inflammatoires qui augmentent l'activation et la maturation des cellules T déjà présentes et ferment la boucle du cycle inflammatoire. Les biomédicaments approuvés jusqu'à maintenant vont agir sur les différents médiateurs inflammatoires.

La dermatite atopique :

La dermatite atopique (DA) est la plus fréquente des maladies inflammatoires chroniques cutanées touchant 2 à 10% des adultes et jusqu'à 15 à 30 % des enfants dans les pays développés ⁽³⁾.

De nombreux patients atteints de DA, essentiellement modérée à sévère, peuvent ne pas répondre ou sont mal contrôlés par les thérapeutiques standards voire même la photothérapie ⁽¹⁵⁾. Les traitements systémiques actuels sont principalement hors AMM, ont une efficacité limitée et des effets secondaires non négligeables ⁽¹⁶⁾.

Une meilleure compréhension de la pathogenèse de la DA a permis le développement de biomédicaments, qui inhibent sélectivement certaines voies-clés de la maladie. Le Dupilumab, un antagoniste de l'IL-4 et de l'IL-13, qui s'oppose à la réaction inflammatoire médiée par les lymphocytes T de type 2 (Th2), est le médicament biologique le plus avancé de ce groupe ⁽¹⁶⁾. Dans les essais cliniques, il a démontré son efficacité en réduisant l'activité et les symptômes de la maladie et en améliorant son phénotype génomique par la réduction significative des chimiokines Th2 et l'inversion des marqueurs épidermiques-clés de la DA. Il a également un profil de sécurité favorable. Après son approbation par la FDA, la Commission Européenne a accordé, en Septembre 2017, une autorisation de mise sur le marché à Dupilumab (Dupixent®) dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte candidat à un traitement systémique ⁽¹⁶⁾.

La nouvelle ère a seulement commencé avec le développement des douzaines de nouveaux agents biologiques ciblant une variété de voies cytokiniques (en particulier l'IL-17, IL-22, IL-31 et TSLP) ⁽¹⁷⁾.

Mélanome :

Le mélanome est un problème majeur de santé publique dans les pays occidentaux avec une incidence et une mortalité en constante augmentation ⁽³²⁾. Bien que l'excèse chirurgicale des mélanomes diagnostiqués à un stade précoce, soit associée à un taux de survie de 95% à 5 ans, près de 20 % des patients atteints de mélanome développeront une maladie métastatique dont le pronostic est extrêmement sombre ⁽³³⁾. Les molécules classiquement utilisées au stade métastatique (dacarbazine, fotémustine) ont une efficacité limitée et sans impact sur la survie globale ⁽³²⁾.

Les anti-BRAF vemurafenib (Zelboraf®), le Dabrafenib (Tafinlar®) et l'anti-MEK trametinib (Mekinist®) ont été approuvés dès 2011. Le taux de réponses à ces thérapies ciblées est élevé (45% à 53%), mais la durée médiane de celle-ci est inférieure à 1 an ⁽³⁵⁾.

Quoique l'association anti-BRAF / anti-MEK ait montré de meilleurs taux et durées de réponse, leur indication est limitée à 40% de patients présentant cette mutation ^(35,37).

Il est bien montré que le mélanome est une tumeur immunogène, et cette hypothèse est appuyée par des observations cliniques, des études histologiques et l'efficacité partielle des immunothérapies, comme les activateurs immunitaires IFN- α 2b et IL-2, tous deux approuvés dans le traitement du mélanome ⁽⁴¹⁾.

Les AcM capables de bloquer les points de contrôle immunitaires « checkpoints » de l'antigène-4 des lymphocytes-T cytotoxiques (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 = CTLA-4), de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death protein 1 = PD-1) et son ligand (PD-L) ont démontré une grande efficacité dans le mélanome métastatique et autres tumeurs solides ⁽⁴³⁾.

L'Ipilimumab (Yervoy®) est le premier et le seul médicament anti-CTLA-4 approuvé depuis 2010 ; le taux de réponses est seulement de 10,9 % mais avec une rémission prolongée assez élevée de 60 % à 2 ans. Cependant, 23 % des patients présenteront des effets indésirables d'origine immunitaire de grade 3 ou 4 ⁽⁴⁵⁾.

Les anticorps anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®) et pembrolizumab (Keytruda®), approuvés depuis 2015, ont démontré un taux de réponses de 30 à 40 %, avec une majorité de réponses prolongées ⁽⁴⁹⁾.

Plusieurs études sont actuellement en cours pour d'autres AcM ciblant le PD-1 ou son ligand ⁽⁵¹⁾, ainsi que de nombreuses associations, également à l'essai, afin d'élever la barre d'efficacité de l'immunothérapie : anti-PD-1 avec anti-BRAF, anti-MEK ou anti-CTLA-4, et anti-PD-L1 avec anti-BRAF ⁽⁵²⁾.

Hidrosadénite suppurée :

L'hidrosadénite suppurée (HS) est une maladie cutanée inflammatoire chronique, récidivante et délabrante du follicule pileux qui se manifeste par des lésions inflammatoires des zones des glandes apocrines du corps ⁽⁵³⁾.

Plusieurs médiateurs inflammatoires ont été impliqués dans la pathogenèse de l'HS, mais seulement certains sont des cibles des bio-médicaments existants ⁽⁵⁹⁾. Les biopsies de lésions de l'HS ont révélé une abondance de PNN, Th1, Th17, macrophages et cellules dendritiques. Les cytokines impliquées comprennent le TNF- α , l'IFN- γ et les interleukines (IL-1 β , IL-10, IL-17A et IL-23) ⁽⁶⁰⁾.

Les niveaux du TNF- α sont cinq fois plus élevés dans les lésions de l'HS par rapport à d'autres dermatoses inflammatoires, en particulier le psoriasis ⁽⁶⁰⁾.

En 2015, l'adalimumab est devenu le premier et le seul

AcM approuvé dans l'indication : HS modérée à sévère ⁽⁶²⁾. Son efficacité a été initialement observée chez des patients atteints de la maladie de Crohn associée à une HS où il a été constaté une résolution concomitante des lésions de l'HS, en plus d'une diminution des symptômes de la MICI ⁽⁶⁴⁾. Bien que l'adalimumab soit le seul médicament ayant une AMM, plusieurs autres biothérapies ont démontré une efficacité potentielle en ciblant les différentes cytokines inflammatoires impliquées dans l'HS, notamment le TNF- α (infliximab), IL-1 (anakinra), IL-7A (sécukinumab) et IL-12/23 (ustekinumab) ⁽⁶²⁾.

Le pemphigus :

Le pemphigus est une dermatose bulleuse auto-immune potentiellement mortelle affectant la peau et les muqueuses. Il se caractérise par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les molécules d'adhésion desmogléine 1 et desmoglycine 3 responsables de la cohésion entre les kératinocytes de la peau et des muqueuses ⁽⁶⁵⁾. Les corticoïdes systémiques associés ou non aux immunosuppresseurs sont considérés comme le traitement standard de la maladie ⁽⁶⁹⁾.

Le Rituximab (Mabtera[®]) est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B. Bien qu'il n'ait pas reçu d'AMM dans les maladies bulleuses auto-immunes, certaines indications sont reconnues comme acceptables : pemphigus corticorésistant, corticodépendant ou en cas de contre-indication aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs ⁽⁷⁰⁾. Cependant, vu que le traitement au long cours par les corticoïdes pourrait induire des effets secondaires graves et même potentiellement mortels, certaines études ont suggéré que l'utilisation du rituximab en première intention dans le pemphigus permettrait un sevrage rapide de la corticothérapie ⁽⁶⁵⁾.

Urticaires chroniques :

L'urticaire chronique (UC) est définie comme la survenue d'enflure (urticaire superficielle), angioedème ou les deux pendant plus de 6 semaines ⁽⁷⁴⁾. La libération de l'histamine et autres facteurs pro-inflammatoires est considérée comme le « résultat final » justifiant l'utilisation des antihistaminiques H1, en tant que traitement de première intention de l'UC ⁽⁷⁵⁾. Le concept d'un rôle central de l'IgE et du Fc ϵ RI dans la stimulation initiale des mastocytes (ou basophiles) aboutissant à leur dégranulation a conduit à l'avènement de nouvelles thérapies ciblées. Omalizumab (Xolair[®], anti-IgE) s'est montré très efficace et sûr, même au long cours, ou sur les rechutes, dans l'UC (spontanée ou induite) avec amélio-

ration substantielle de la qualité de vie des patients ⁽⁷⁶⁾.

Conclusion :

Les biothérapies sont devenues des médicaments largement utilisées en dermatologie. Avec la recherche fondamentale toujours en cours, de nombreux autres bio-médicaments prometteurs sont également à l'étude ainsi que des biosimilaires, afin de diminuer le fardeau financier des produits originaux.

Date de soumission :

31 Mars 2018

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Référence :

- Morrow T, Felcone, L.H. Defining the difference : What makes biologics unique. *Biotechnol. Healthc.* 2004, 1,24–29.
- World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. <http://www.webcitation.org/6rGAZvnd2>.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease; psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361:496-509.
- Yiu ZZ, Warren RB. Novel oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17:191-200.
- Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:133-9.
- Veilleux MS, Shear NH. Biologics in patients with skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1423-1430. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.012.
- Torres T, Romanelli M, Chiricozzi A. A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: bispecific biological agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25: 751-4.
- AbuHilal M, Walsh S, Shear N. The role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis and update on IL-17 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2016; 20:509-16.
- Cosentyx approval history. 2016. <https://www.drugs.com/history/cosentyx>.
- Taltz approval history. 2016. <https://www.drugs.com/history/taltz>.
- Habashy J, Robles DT, James WD. Psoriasis Medication, Updated: Mar 27, 2018. <https://emedicine.staging.medscape.com/article/1943419-medication#12>.
- FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. 2016. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm494227>.
- FDA approves Erelzi, a biosimilar to Enbrel. 2016. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm518639>.
- FDA approves Amjevita, a biosimilar to Humira. 2016. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm522243.htm>.
- Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:623-33.
- Osinka K, Dumycz K, Kwiek B, Feleszko W. Novel Therapeutic Approaches to Atopic Dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* Published online : 31 Aug 2017.

17. Silverberg NB, Silverberg JI. The Atopic Dermatitis Biologic Era Has Begun. *Cutis*. 2017 Sep;100(3):145-146.
18. Lacy KE, Karagiannis SN, Nestle FO. Immunotherapy for Melanoma. *Expert Rev Dermatol*. 2012;7(1):51-68.
19. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol*. 19(16), 3622–3634 (2001).
20. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30.
21. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H Et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition along in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877-88.
22. Julia F, Thomas L, Dumontet C, Dalle S. Targeted therapies in metastatic melanoma: toward a clinical breakthrough? *Anticancer Agents Med. Chem.* 10(9), 661–665 (2010).
23. Marconcini R, Spagnolo F, Stucci L Al. Current status and perspectives in immunotherapy for metastatic melanoma. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 15), pp: 12452-12470.
24. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
25. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1270-1.
26. Singh BP, Salama AK. Updates in therapy for advanced melanoma. *Cancers (Basel)* 2016;8.
27. Hsueh EC, Gorantla KC. Novel melanoma therapy. *Exp Hematol Oncol* 2016; 5:23.
28. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10:105-15.
29. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A et al. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa / hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017.
30. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG et al. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1292-8.
31. Maarouf M, Clark AK, Lee DE, Shi VY et al. Targeted Treatments for Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Current Literature and Ongoing Clinical Trials, *Journal of Dermatological Treatment*, (2017). DOI: 10.1080/09546634.2017.1395806.
32. Jimenez-Gallo D, de la Varga-Martinez R, Ossorio-Garcia L et al. The Clinical Significance of Increased Serum Pro Inflammatory Cytokines, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:2450401.
33. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomized trial. *Lancet* 2017; 389: 2031–40
34. Zhao CY, Murrell DF. Pemphigus vulgaris: an evidence-based treatment update. *Drugs* 2015; 75: 271–84.
35. Duvert-Lehembre S, Joly P. *La Revue de médecine interne*. 35 (2014) 166–173.
36. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. doi: 10.1111/all.13397.
37. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 337–342 e332.
38. 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(1):67-75.

Prochain dossier

Endocrinologie

Novembre 2018