

MEYSSELLE Léna, x année, Faculté Lyon-Est/sud
SASSOLAS Bérénice, x année, Faculté Lyon-Est/sud

Le Dupilumab, une biothérapie innovante pour traiter les enfants atteints de dermatite atopique

Résumé

La dermatite atopique est une maladie cutanée inflammatoire chronique touchant principalement la population pédiatrique. A l'origine de démangeaisons intenses et d'une sécheresse cutanée, cette maladie altère fortement la qualité de vie des enfants atteints. Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle et met en jeu une réponse inflammatoire de type 2. L'IL-4 et l'IL-13 sont au cœur de cette réponse et favorisent l'altération de la barrière cutanée, l'inflammation et le prurit. Le Dupilumab est un anticorps monoclonal qui se fixe sur la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 4 et empêche la liaison de l'IL-4 au récepteur type I et II ou l'IL-13 au récepteur de type II. En pratique clinique, chez les enfants atteints de DA modérée à sévère de 6 à 11 ans, de récentes études ont prouvé l'efficacité du Dupilumab avec une amélioration des scores cliniques (EASI, SCORAD et IGA) et montré qu'il ne présentait que très peu d'événements indésirables.

Mots clés : Dupilumab - Dermatite atopique - Réponse inflammatoire type 2 – Anticorps monoclonal – Biothérapie

Article : Paller, A. S., Siegfried, E. C., Thaçi, D., Wollenberg, A., Cork, M. J., Arkwright, P. D., Gooderham, M., Beck, L. A., Boguniewicz, M., Sher, L., Weisman, J., O'Malley, J. T., Patel, N., Hardin, M., Graham, N. M. H., Ruddy, M., Sun, X., Davis, J. D., Kamal, M. A., ... Shumel, B. (2020). Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis : A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(5), 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>

Contexte

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire chronique évoluant par poussées et caractérisée par un prurit intense, une xérose cutanée et des lésions de type eczéma (érythème, papules, vésicules, et suintement lors de la phase aiguë et lichénification lors de la phase chronique). Jusqu'à 20% des enfants sont touchés par cette maladie qui impacte fortement leur qualité de vie. [1] La physiopathologie de la DA est multifactorielle et principalement caractérisée par une barrière cutanée altérée et une réponse inflammatoire de type 2. [1,2]

Des prédispositions génétiques sont observées chez les patients atteints de DA. La mutation du gène codant pour la filaggrine (FLG), qui est une protéine structurale de la couche cornée, est un exemple de mutation qui engendre une altération de la fonction barrière de la peau [1,2]. Des polymorphismes génétiques sont à l'origine de la surexpression d'interleukines de type 2 comme l'IL-4 et l'IL-13 induisant la sous-expression de FLG. [2]

La dérégulation immunitaire joue un rôle essentiel dans la DA. Les agents extérieurs, en traversant la barrière cutanée altérée, activent les kératinocytes qui libèrent différentes cytokines comme l'IL-1 β , l'IL-25, l'IL-33, et la TSLP. Ces dernières stimulent les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) qui libèrent de l'IL-5 et de l'IL-13, cytokines caractéristiques de la réponse inflammatoire de type 2. Les cytokines libérées par les kératinocytes stimulent aussi les cellules dendritiques favorisant la prolifération des lymphocytes Th2/Tc2 qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-4,

l'IL-5, l'IL-13, l'IL-31 et l'IL-33. [2] Les cytokines IL-4 et IL-13 stimulent la production d'IgE par les lymphocytes B et le recrutement des éosinophiles dans le tissu périphérique. Cette libération d'interleukines favorise aussi la diminution de production de peptides antimicrobiens qui entraîne la colonisation bactérienne de la peau par *Staphylocoque Aureus*. Ce dernier est un facteur altérant la barrière cutanée chez les patients atteints de DA et favorisant ainsi le prurit et l'inflammation. [1,2,3] De plus, l'IL-4 et l'IL-13 stimulent les neurones sensoriels humains et favorisent le prurit qui altère grandement la qualité de vie des patients. [1,2]

La prise en charge de la DA repose sur l'hydratation de la peau pour rétablir la barrière cutanée grâce aux émoullissants associés aux dermocorticoïdes lors des poussées inflammatoires ; ou Tacrolimus en seconde intention. Dans les cas de DA sévères chez l'enfant ou l'adulte, des traitements systémiques tels que le Méthotrexate sont utilisés. [3] Cependant, ces traitements nécessitent une surveillance biologique stricte à cause des événements indésirables (EI) qu'ils présentent comme l'hépatotoxicité, et du manque de preuve d'efficacité chez les enfants. [3,4] Des thérapies plus ciblées ont récemment vu le jour et apparaissent comme une révolution thérapeutique grâce à leur faible nombre d'EI. Le Dupilumab est la première biothérapie systémique utilisée dans le traitement de la DA. [1] Cette revue se focalisera sur les mécanismes d'action du Dupilumab avant de montrer son efficacité clinique et sa sécurité chez les enfants atteints de DA de 6 à 11 ans.

Dupilumab et mécanismes d'action (Figure 1)

Le Dupilumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG4 qui cible la sous-unité α du récepteur IL-4 qui se lie à l'IL-4 ou l'IL-13. [5] Le récepteur IL-4 est composé d'une sous-unité constante (la sous-unité IL-4R- α) et d'une sous-unité variable. Le type I est formé suite à la liaison de l'IL-4 avec la sous-unité IL-4R- α qui permet le recrutement de la sous-unité gamma (γ C). Pour le type II, la liaison de l'IL-4 avec la sous-unité IL-4R- α permet le recrutement de la sous-unité IL-13R α 1. Le type II peut aussi être formé suite à la liaison de l'IL-13 à la sous-unité IL-13R α 1 qui permet le recrutement de la sous-unité IL-4R- α . [5] Ces 2 types de récepteurs sont présents à la surface de nombreuses cellules impliquées dans la physiopathologie de l'inflammation de type 2 : les kératinocytes, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B, les éosinophiles, etc. [5,6]

La liaison de l'IL-4 et l'IL-13 aux récepteurs de type I ou II active la transphosphorylation des protéines kinases JAK associées à chaque sous-unité. Les JAKs activées permettent la phosphorylation des protéines STAT. Cela initie une cascade de signaux qui activent l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire de type 2. [5]

Il existe différents mécanismes d'action du Dupilumab. Il peut inhiber la liaison de l'IL-4 à IL-4R- α . (*Figure 1A*) Il peut également inhiber le recrutement de la sous-unité γ C vers la sous-unité IL-4R- α pour former le type I (*Figure 1B*) ou inhiber le recrutement de la sous-unité IL-4R- α vers la sous-unité IL-13R α 1 pour former le type II. (*Figure 1C*) [5,6]

Au niveau moléculaire, une analyse transcriptomique de la peau des patients atteints de DA et traités par Dupilumab a montré que le Dupilumab permettait une baisse significative de l'expression des gènes associés à l'hyperplasie, aux lymphocytes T, aux cellules dendritiques, et à la production des chimiokines de type 2. [7]

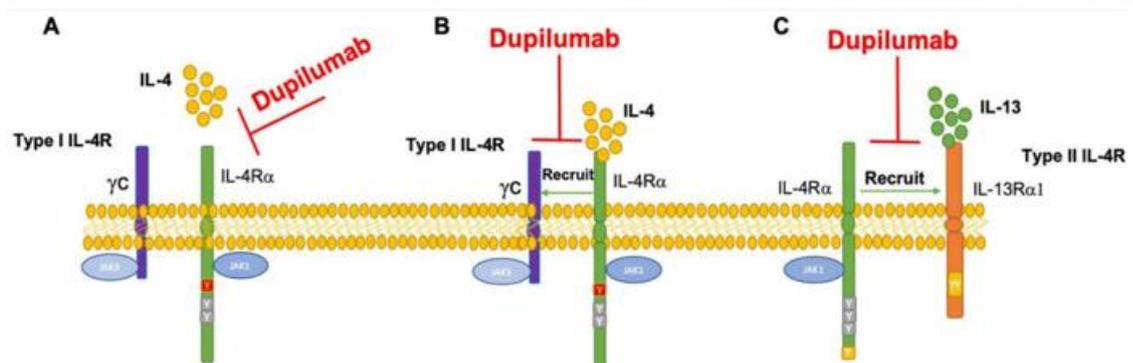
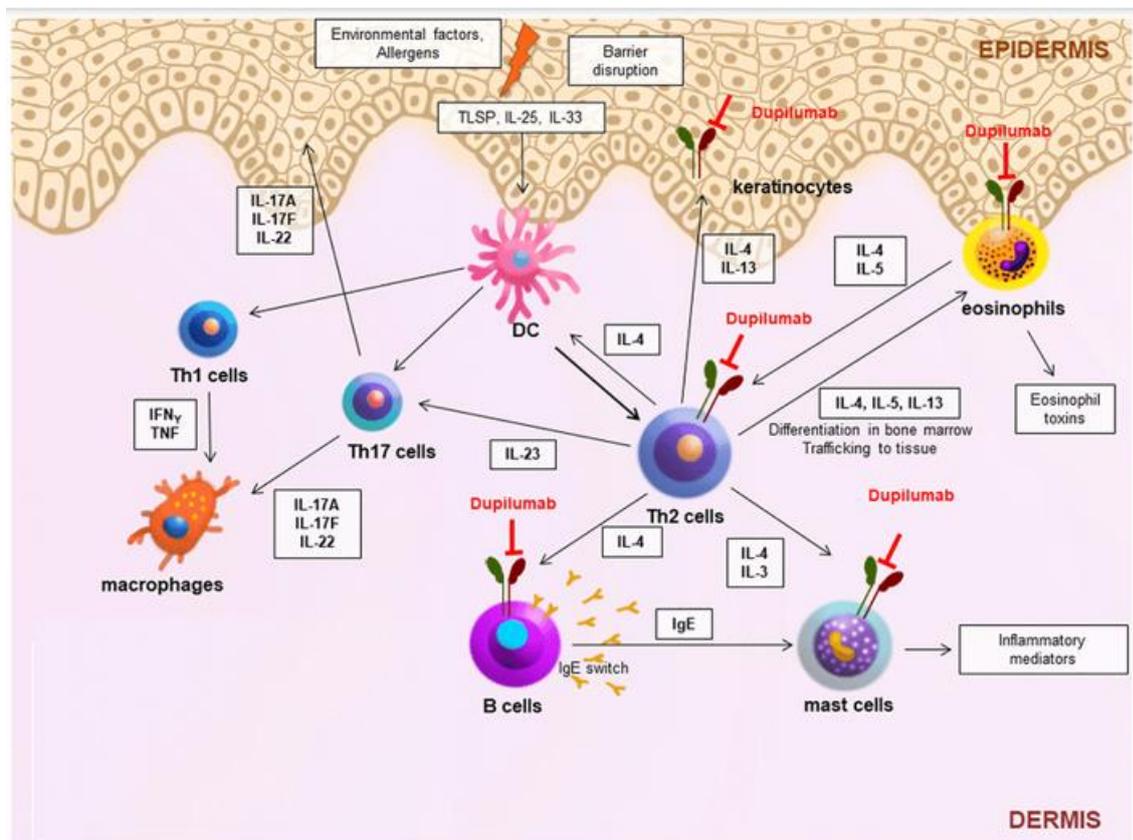


Figure 1 – Les mécanismes d'action du Dupilumab [5,6] la légende de la figure manque ici

Efficacité clinique et sécurité du Dupilumab

Le Dupilumab a fait preuve de son efficacité clinique dans la DA sévère ou modérée chez l'enfant dans plusieurs études. Des scores ont été mis en place afin d'évaluer la sévérité de la DA et d'apprécier l'efficacité d'un traitement. Le score d'évaluation globale par l'investigateur ou score IGA évalue les symptômes de la DA et permet de coter la sévérité des lésions sur une échelle de 0 à 4. [8] Le score SCORAD développé en Europe est le plus utilisé et prend en compte l'avis subjectif du patient, la surface corporelle touchée, le prurit et la qualité du sommeil [8]. Le score varie de 0 à 103. Enfin, le score EASI (Eczema area and severity index) de 0 à 72 évalue l'étendu de la maladie sur 4 régions du corps (tête et cou, tronc, bras et jambes) et mesure la sévérité de 4 signes cliniques : érythème, induration, excoriation et lichénification [8].

Dans un essai de phase III d'une durée de 16 semaines, randomisé et contrôlé par un placebo chez des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de DA sévère, le Dupilumab en association aux dermocorticoïdes a montré une amélioration clinique et statistique significative des signes, des symptômes et de la qualité de vie. Sur 367 patients randomisés, le premier groupe a reçu 300 mg toutes les 4 semaines, le second groupe a reçu une dose basée sur le poids du Dupilumab toutes les 2 semaines ; soit 100 mg (si poids initial < 30kg) soit 200 mg (si poids initial > 30kg). Le groupe 3 a bénéficié du placebo. Les trois groupes ont utilisé des corticostéroïdes topiques standardisés concomitant de puissance moyenne. Dans cette étude, 32,8% des patients du groupe 1 et 29,5% des patients du groupe 2 ont obtenu un score IGA entre 0 et 1 contre 11,4% pour le groupe placebo. De plus 69,7% et 67,2% des groupes 1 et 2 ont vu une amélioration de plus de 75% de leur score EASI face à une amélioration de 26,8% pour le placebo [4]. Une amélioration de la qualité du sommeil a été observée grâce au SCORAD chez les enfants traités par Dupilumab. Dans une autre étude de cohorte de 52 semaines, multicentrique de phase IIa puis de phase III incluant des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de DA sévère, il a été prouvé la sécurité et l'efficacité à long terme du traitement.[9] Les patients ont reçu une dose unique de Dupilumab de 2 ou 4 mg kg⁻¹ puis une phase de prélèvements pharmacocinétiques pendant 8 semaines, enfin 2 ou 4 mg kg⁻¹ par semaine pendant 4 semaines (phase IIa), suivi du même parcours (2 ou 4 mg kg⁻¹/sem) pour la phase III [9]. Le score EASI a diminué de 37% pour les patients ayant pris 2mg kg⁻¹ de Dupilumab et de 33% pour ceux qui ont pris 4 mg kg⁻¹ à la deuxième semaine, soit la phase IIa. [9] À la 52ème semaine de traitement, en phase III, les patients ayant reçu 2mg kg⁻¹ de Dupilumab ont vu une amélioration de leur score EASI de -92% et de -84% pour le groupe 4 mg kg⁻¹. Les résultats de l'étude ont prouvé la sécurité et l'efficacité du Dupilumab comme traitement à long terme pour les enfants âgés de 6 à 11 ans souffrant de DA sévère.

Bien qu'ils soient rares, les EI les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par Dupilumab par rapport à ceux traités par placebo sont la conjonctivite et les réactions au site d'injection. [4]

Discussion

Le Dupilumab est un anticorps monoclonal humain inhibant la voie de signalisation de l'IL-4 et 13 et diminuant ainsi l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire de type 2. [5,7]

Son efficacité clinique a d'abord été prouvée chez les adultes et adolescents. Plus récemment, une étude de 16 semaines a prouvé son efficacité chez les enfants de 6 à 11 ans atteints de DA sévère en montrant une baisse significative des résultats des scores cliniques IGA et EASI en comparaison avec le groupe placebo. [4] Cependant, cette étude ne présentait pas de données sur l'efficacité à plus long terme. Une autre étude d'une durée de 52 semaines réalisée en 2020, chez la même tranche d'âge, a prouvé son efficacité à plus long terme et sa sécurité. [9] Quelques EI ont été rapportés tels que la conjonctivite et des réactions au site d'injection mais ils restent rares, légers et transitoires. [4] Cette revue ne présente pas l'efficacité du Dupilumab chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans qui a été évaluée dans une étude datant de 2022. [10]

Les avancées scientifiques et technologiques ont permis une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de la DA. En se basant sur ces connaissances, d'autres thérapies ciblées ont vu le jour telles que le Tralokinumab et le Lebrikizumab (anticorps anti-IL-13) indispensables dans le cadre de la médecine personnalisée. [1]

Bibliographie **Style VANCOUVER**

1. Sroka-Tomaszewska, J., & Trzeciak, M. (2021). Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4130. <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
2. Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis : Clinical implications. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(2), 84–92. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
3. Yang, E. J., Sekhon, S., Sanchez, I. M., Beck, K. M., & Bhutani, T. (2018). Recent Developments in Atopic Dermatitis. *Pediatrics*, 142(4), Article e20181102. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1102>
4. Paller, A. S., Siegfried, E. C., Thaçi, D., Wollenberg, A., Cork, M. J., Arkwright, P. D., Gooderham, M., Beck, L. A., Boguniewicz, M., Sher, L., Weisman, J., O'Malley, J. T., Patel, N., Hardin, M., Graham, N. M. H., Ruddy, M., Sun, X., Davis, J. D., Kamal, M. A., ... Shumel, B. (2020). Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis : A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(5), 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
5. Harb, H., & Chatila, T. A. (2019). Mechanisms of Dupilumab. *Clinical & ; Experimental Allergy*, 50(1), 5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>
6. Kychygina, A., Cassagne, M., Tauber, M., Galiacy, S., Paul, C., Fournié, P., & Simon, M. (2022). Dupilumab-Associated Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & ; Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08934-0>
7. Hamilton, J. D., Suárez-Fariñas, M., Dhingra, N., Cardinale, I., Li, X., Kostic, A., Ming, J. E., Radin, A. R., Krueger, J. G., Graham, N., Yancopoulos, G. D., Pirozzi, G., & Guttman-Yassky, E. (2014). Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(6), 1293–1300. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.013>
8. Chopra, R., & Silverberg, J. I. (2018). Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clinics in Dermatology*, 36(5), 606–615. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.012>
9. Cork, M. J., Thaçi, D., Eichenfield, L. F., Arkwright, P. D., Sun, X., Chen, Z., Akinlade, B., Boklage, S., Guillemin, I., Kosloski, M. P., Kamal, M. A., O'Malley, J. T., Patel, N., Graham, N. M. H., & Bansal, A. (2020). Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < ; 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis : results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.19460>
10. Paller, A. S., Simpson, E. L., Siegfried, E. C., Cork, M. J., Wollenberg, A., Arkwright, P. D., Soong, W., Gonzalez, M. E., Schneider, L. C., Sidbury, R., Lockshin, B., Meltzer, S., Wang, Z., Mannent, L. P., Amin, N., Sun, Y., Laws, E., Akinlade, B., Dillon, M., ... Padlewska, K. (2022). Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 400(10356), 908–919. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01539-2)