

Intérêt des biothérapies et de l'immunothérapie allergénique dans la dermatite atopique

Marc Vocanson

INSERM U1111 – CIRI, LYON - France

Equipe 17: « Immunologie de l'Allergie Cutanée et Vaccination »

Co-PI: Jean-françois Nicolas



Recherche physiopathologique

Maladies allergiques de la peau



Eczéma de contact



Dermatite Atopique (DA)

ECZEMAS



Bénin - Exanthème



SEVERE - Maladies bulleuses

ALLERGIE AUX MEDICAMENTS

Objectifs

- Comprendre la physiopathologie
- Développer de nouveaux tests de diagnostic/de prédiction *in vitro*
- Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques

Intérêt des biothérapies et de l'immunothérapie allergénique dans la dermatite atopique

1. Dermatite atopique (DA): Généralités et Physiopathologie
2. Nouvelles thérapies
3. Mécanismes de l'immunothérapie allergénique (ITA)
4. ITA et DA

Intérêt des biothérapies et de l'immunothérapie allergénique dans la dermatite atopique

1. Dermatite atopique (DA): Généralités et Physiopathologie
2. Nouvelles thérapies
3. Mécanismes de l'immunothérapie allergénique (ITA)
4. ITA et DA

Dermatite atopique

Généralités

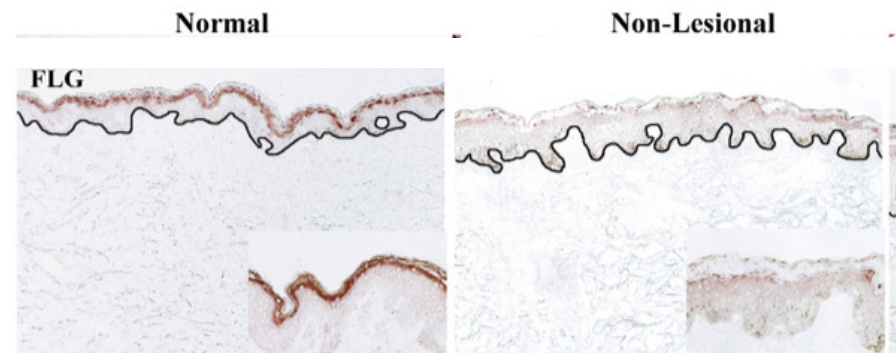
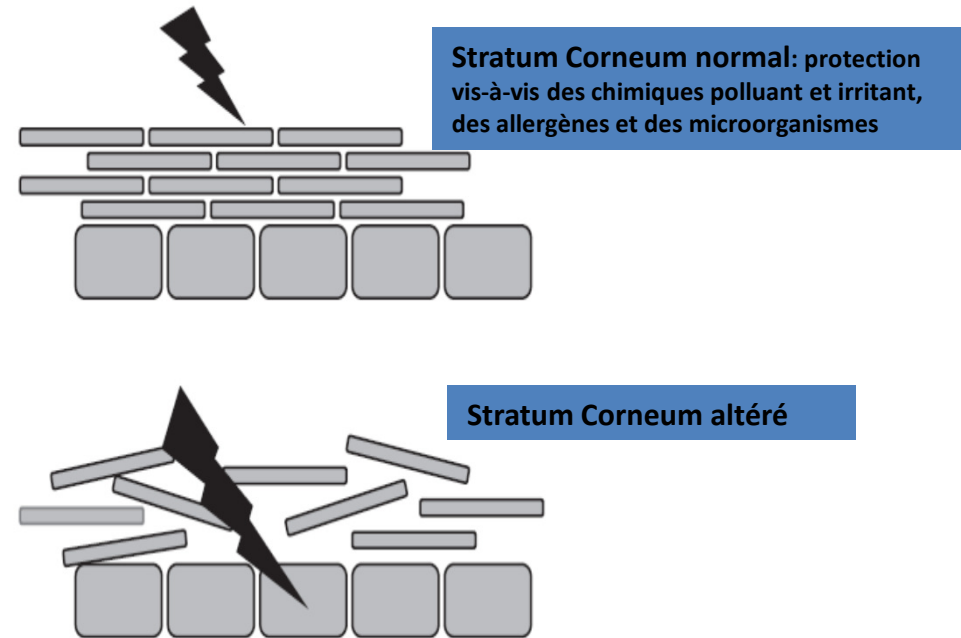
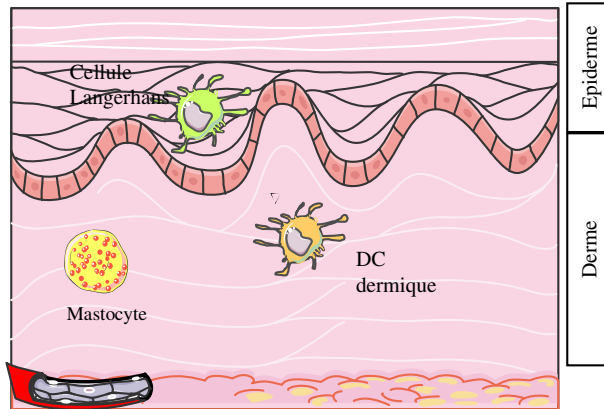


- Dermatose inflammatoire chronique
 - sécheresse intense de la peau
 - poussées d'eczéma
 - prurit
 - Maladie familiale fréquente
 - Prévalence multipliée par 3 dans les 30 dernières années
 - 10% des enfants d'âge scolaire
 - . Début dans l'enfance entre 3 et 6 mois
 - . 75% guérison avant la puberté
 - 3-5% adultes
 - Atopie: asthme et rhinite
 - Facteurs génétiques et environnementaux
-
- Inflammation induite par la pénétration accrue d'antigènes de l'environnement
 - Lymphocytes T et B spécifiques

Dermatite atopique

Physiopathologie

→ Anomalie de barrière

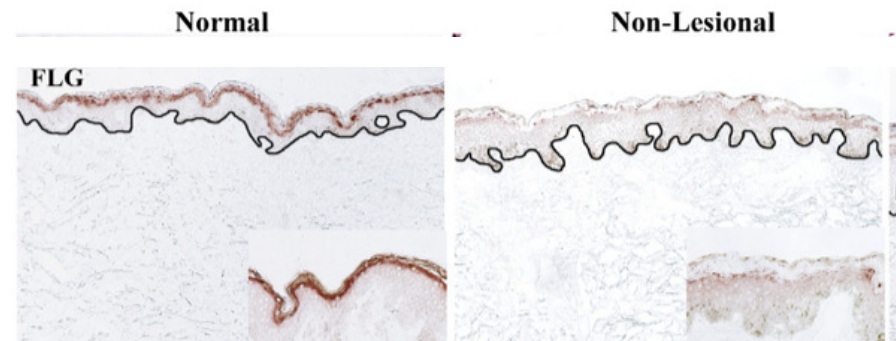
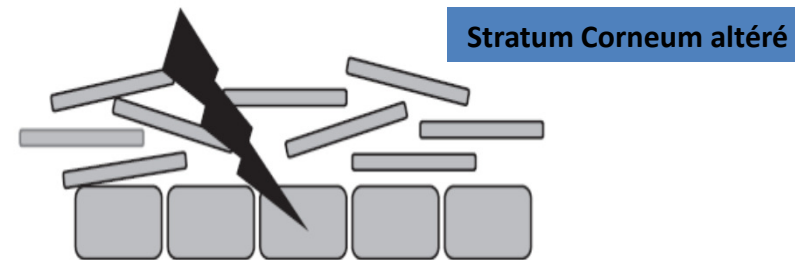
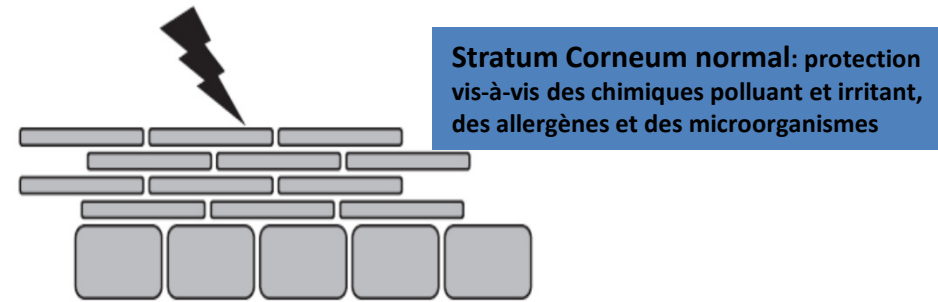
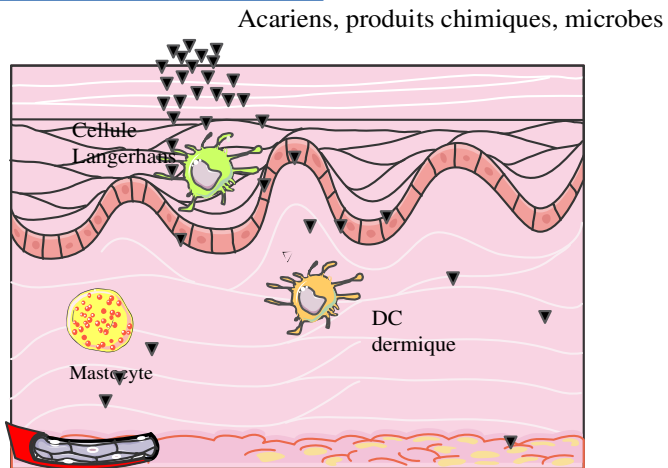


IHC staining of filaggrin, *Suarez-Farinas et al. JACI 2010*

Dermatite atopique

Physiopathologie

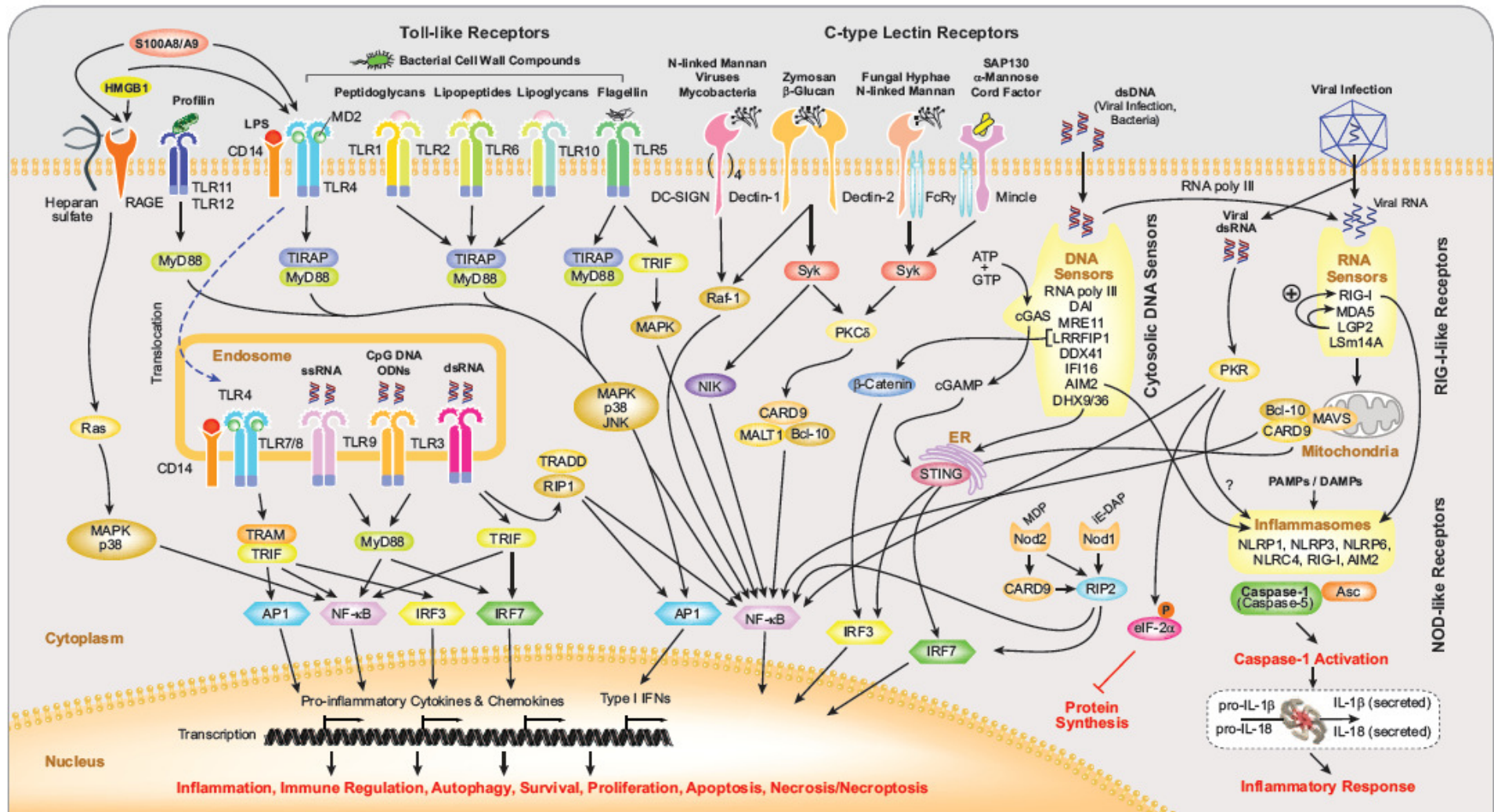
→ Anomalie de barrière



Immunomarquage de la filaggrine Suarez-Farinas et al. JACI 2011

Reconnaissance des antigènes par les récepteurs de danger des cellules cutanées

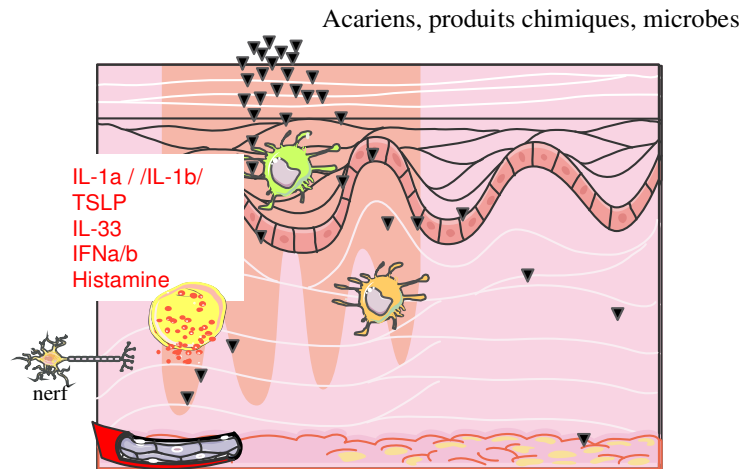
- Pattern Recognition Receptors: récepteurs TLR, RLR, NLR, CLR (exemples)



Dermatite atopique

Physiopathologie

→ Anomalie
de barrière

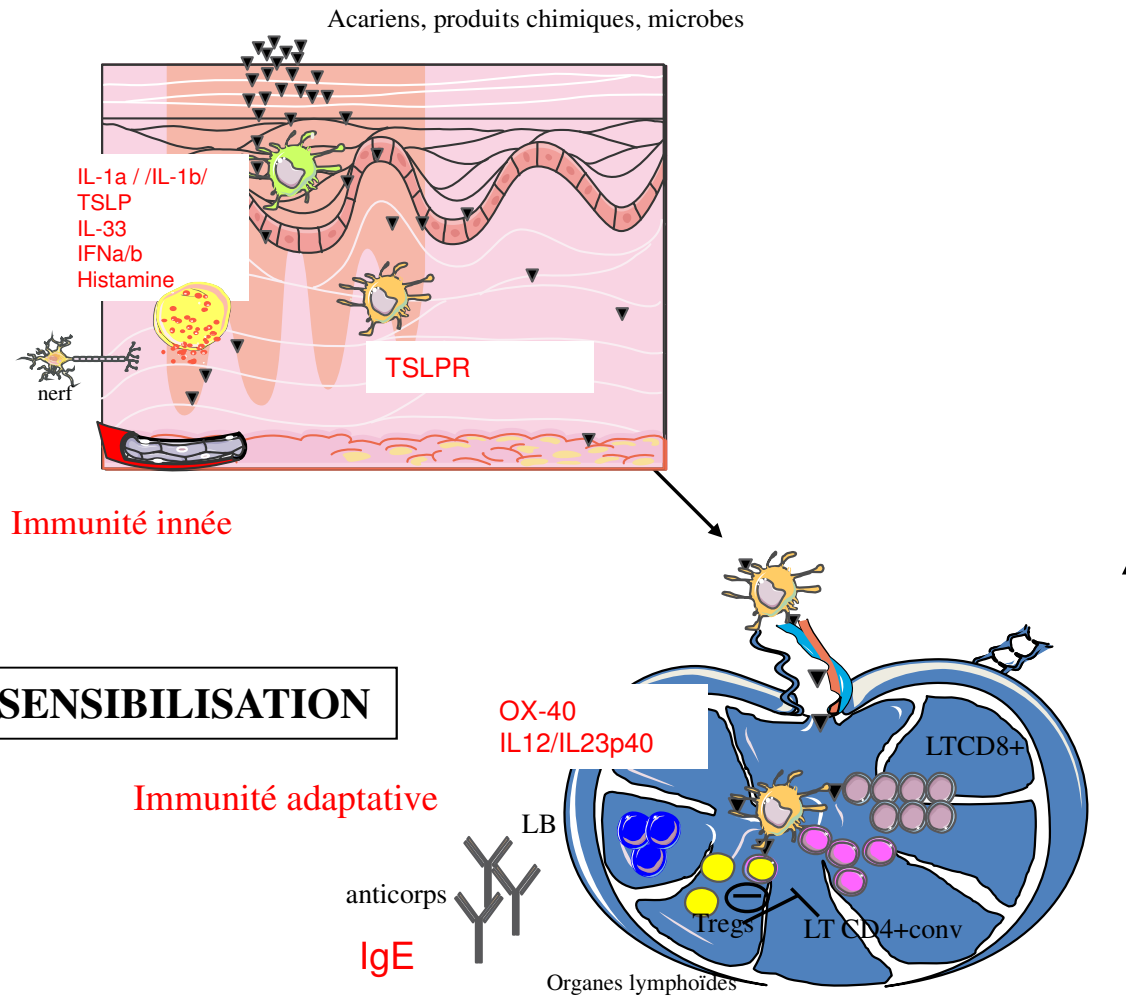


Immunité innée

Dermatite atopique

Physiopathologie

→ Anomalie de barrière



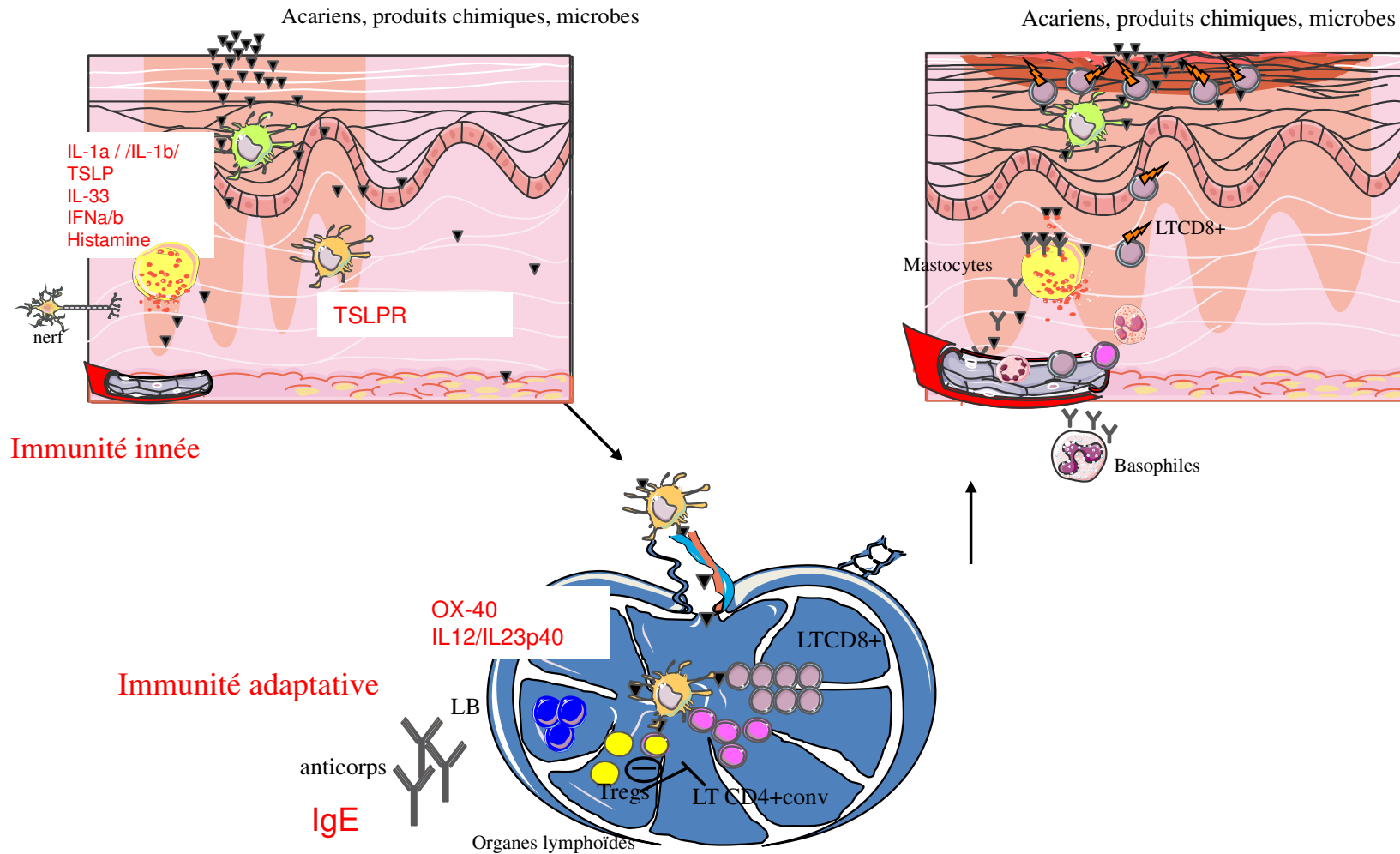
Dermatite atopique

Physiopathologie

→ Anomalie de barrière

=INFLAMMATION AIGUE

Dégranulation mastocytaire → infl. immédiate (min)
APOPTOSE KERATINOCYTAIRE → infl. retardée (hrs)

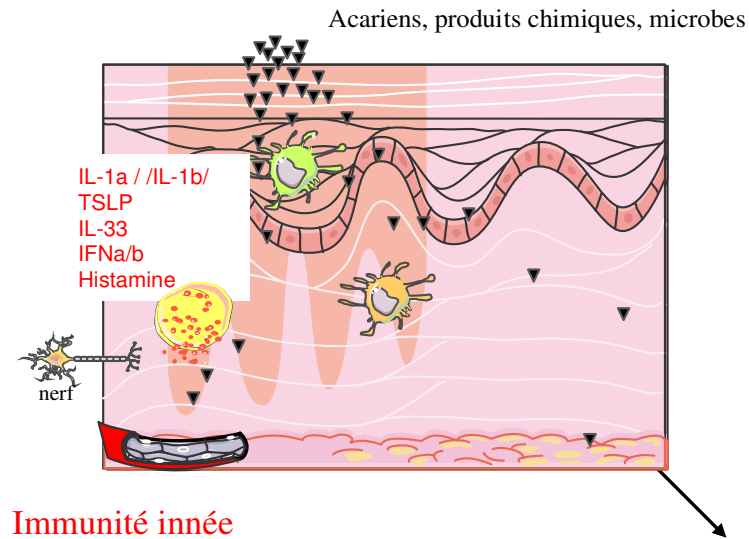


Dermatite atopique

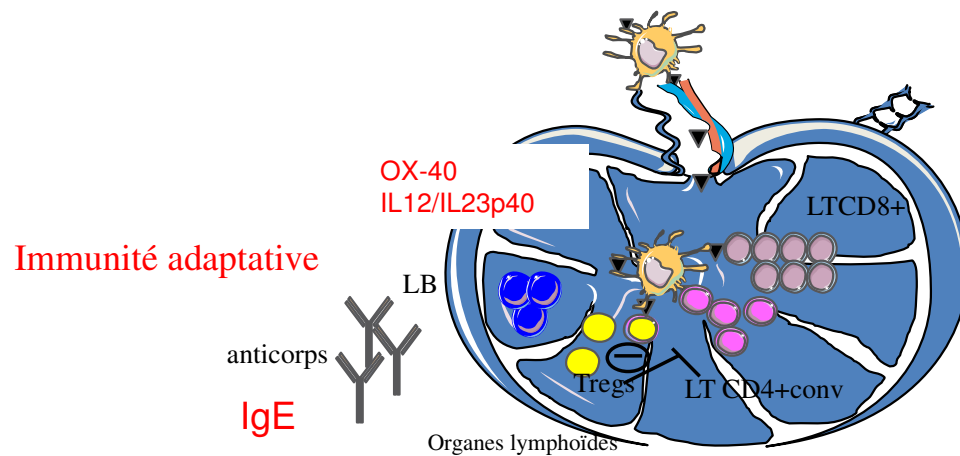
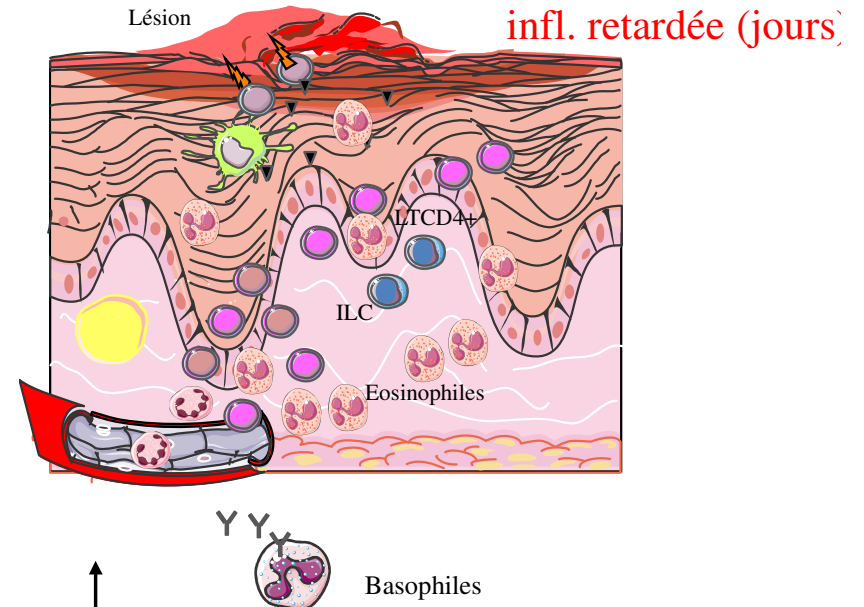
Physiopathologie

→ Anomalie de barrière

→ inflammation de type 2 et type-17/type-22



IL-4
IL-13
IL-17
IL-22
IFNg
IL-31



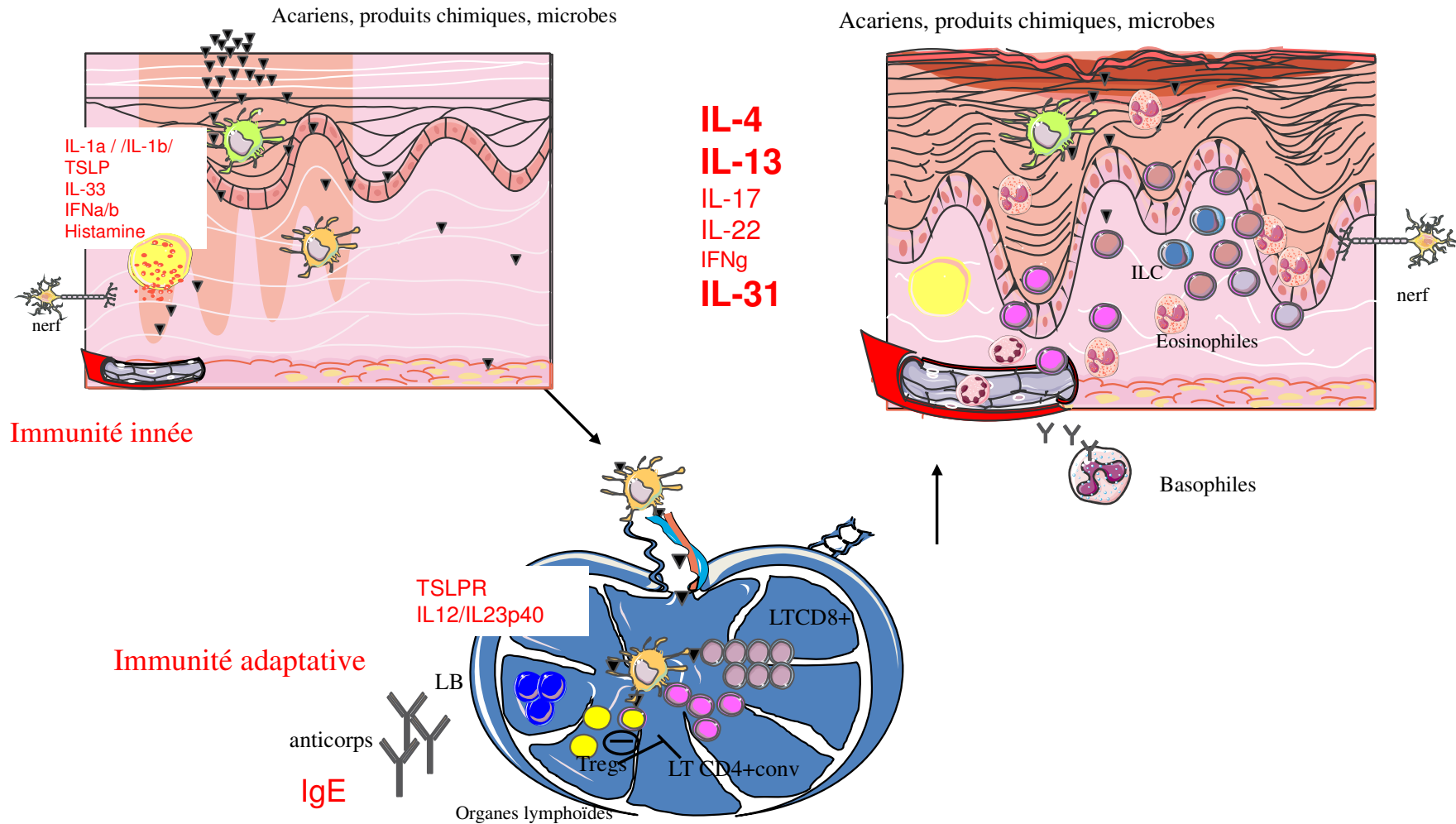
Dermatite atopique

Physiopathologie

→ Anomalie de barrière

Suppression différenciation & hyperplasie → Chronicité

- ↓ Protéines barrières (FLG, LOR)
- ↓ Lipides (FFA, céramides)
- ↓ Jonction serrées



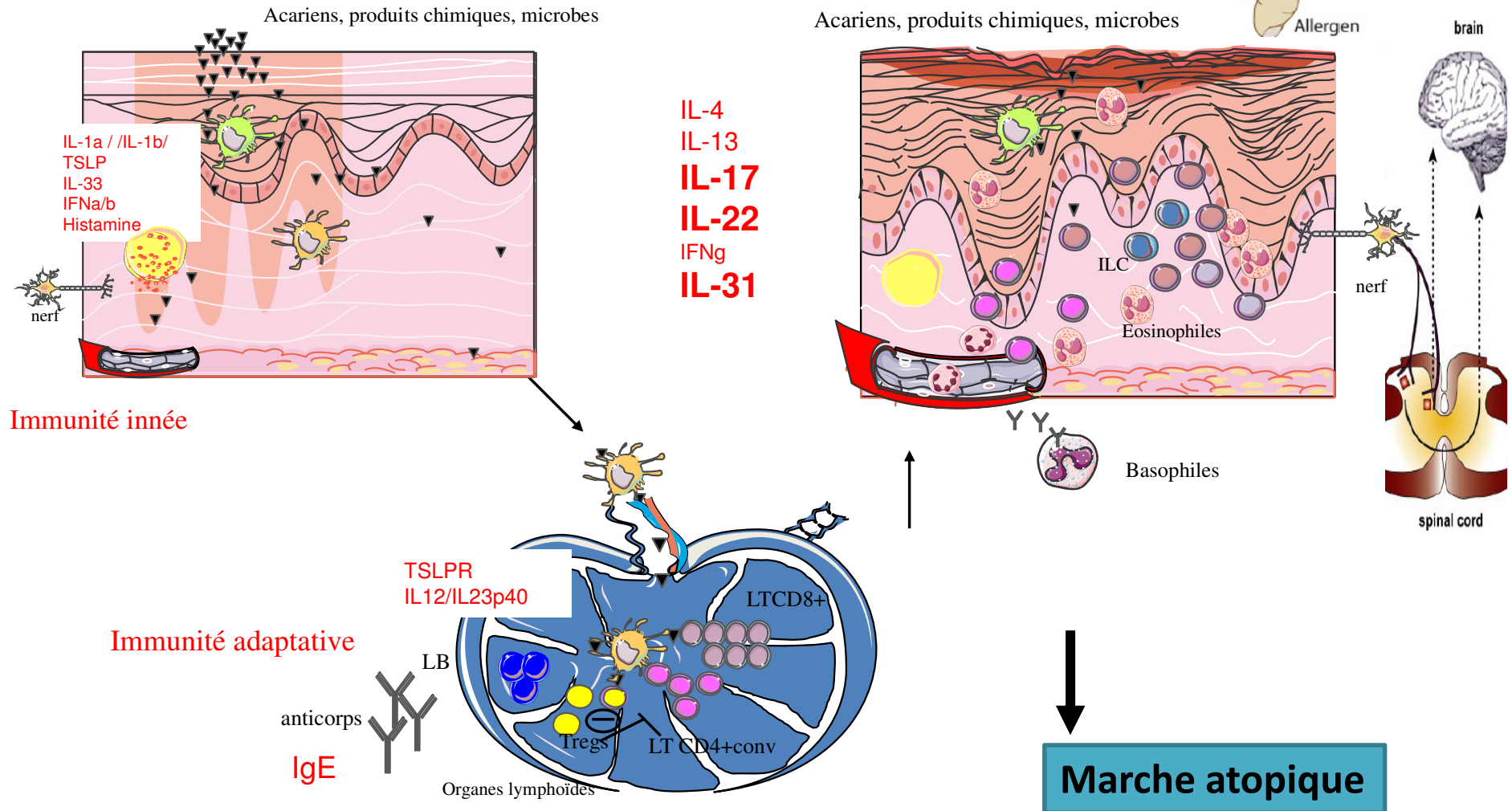
Dermatite atopique

Physiopathologie

→ Anomalie de barrière

Suppression différenciation & hyperplasie → Chronicité

Prurit



Intérêt des biothérapies et de l'immunothérapie allergénique dans la dermatite atopique

1. Dermatite atopique (DA): Généralités et Physiopathologie
2. Nouvelles thérapies
3. Mécanismes de l'immunothérapie allergénique (ITA)
4. ITA et DA

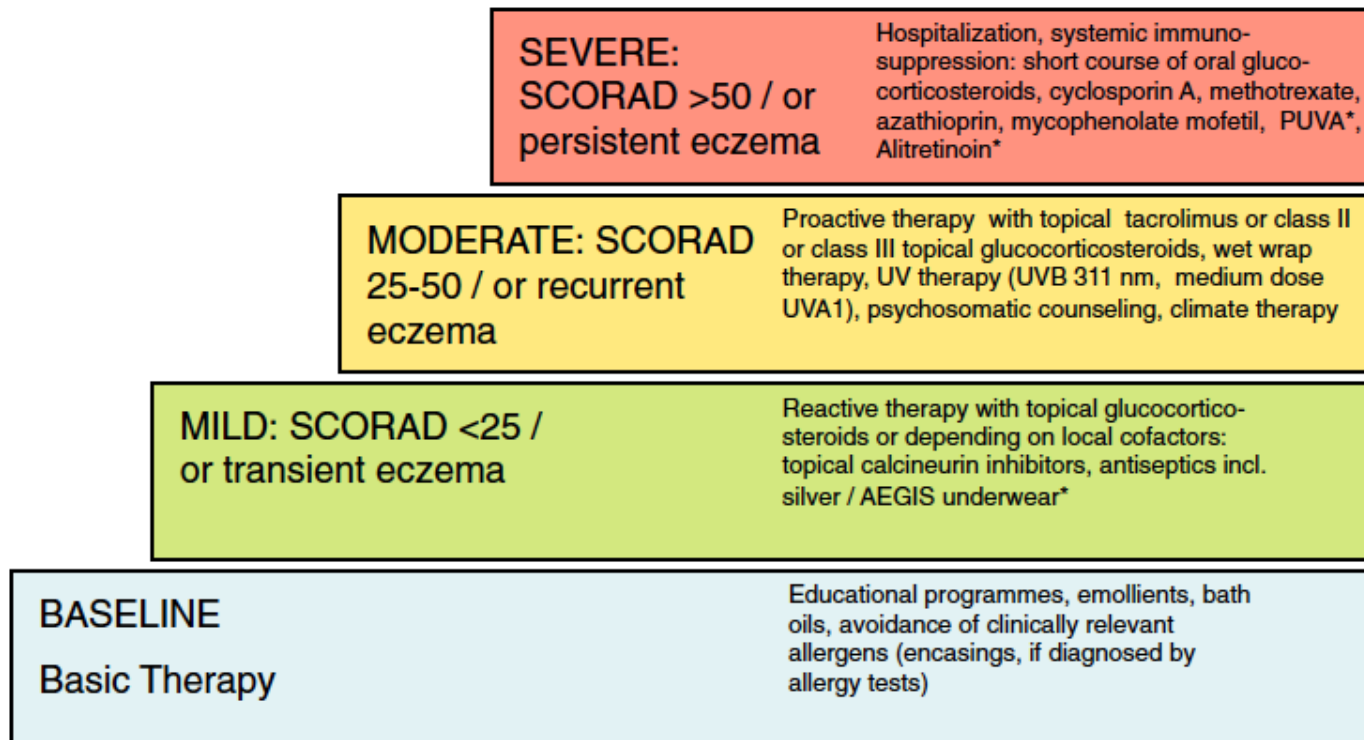
La marche thérapeutique dans la DA

1. Une approche « holistique »

Programme d'accompagnement



2. Des traitements par étapes



Les anticorps monoclonaux (biothérapie) dans la DA

*Les cibles potentielles pour les biothérapies sont nombreuses dans la DA
Seuls certaines font preuve de leur efficacité*

Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought?



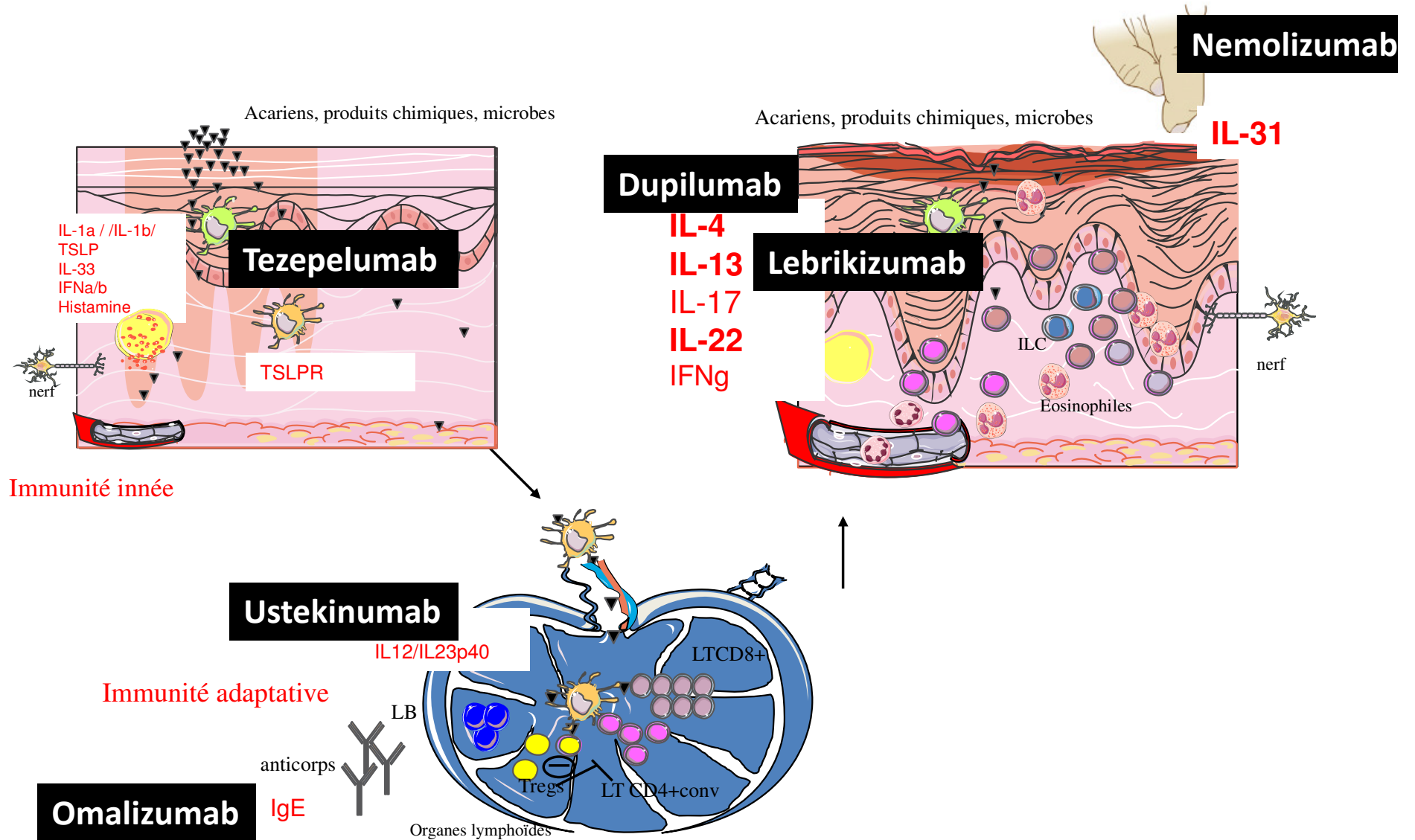
TABLE II. New or in the pipeline: Biologics

Target	Compound	Indication	Phase
TSLP	Tezepelumab	Moderate-severe	2a →
Ora1	Anti-Ora1	Moderate-severe	2a →
IL-4/IL-13R	Dupilumab (Dupixent)	Moderate-severe	Approved by FDA, 2017; approval pending in EU
IL-4	Pitrakinra	Moderate-severe	2a →?
IL-13	Tralokinumab	Moderate-severe	3
IL-13	Lebrikizumab	Moderate-severe	3
IL-5	Mepolizumab	Moderate-severe	2a
IgE	QGE031/ligelizumab	Moderate-severe	2a →?
IL-12/IL-23	Ustekinumab (Stelara)	Moderate-severe	2a →
IL-22	Fezakinumab (intravenous)	Moderate-severe	2a →
IL-17A	Secukinumab (Cosentyx)	Moderate-severe	2a →
IL-31 receptor A	CIM331/nemolizumab	Moderate-severe	2b →
IL-31	BMS-981164	Moderate-severe	1b →?

→, Drug development program is ongoing, phase 3 is planned but not yet running; →?, unknown future of drug development program; EU, European Union; FDA, US Food and Drug Administration.

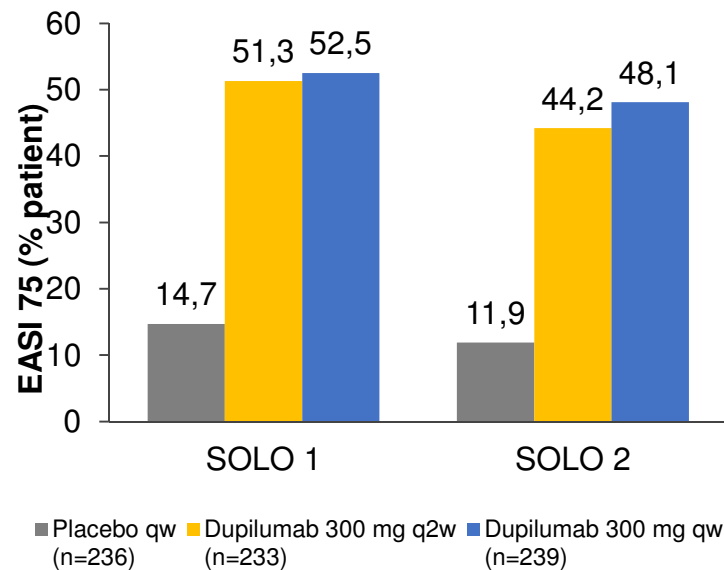
Dermatite atopique

Physiopathologie

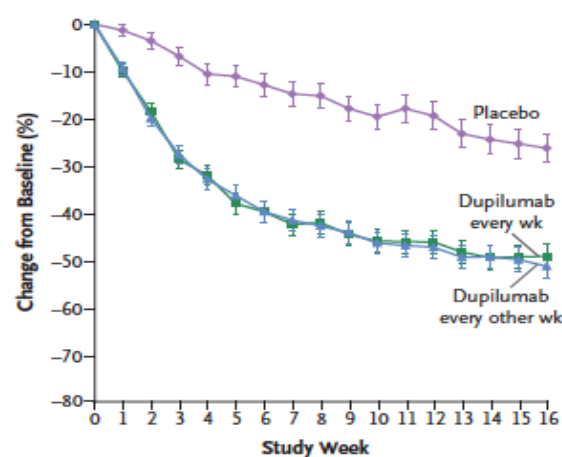


Dupilumab

Anticorps monoclonal humain anti-IL-4 et anti-IL-13



C Pruritus NRS in SOLO 1



- 2 Phases III randomisées double aveugle contre placebo sur 16 sem.
 - 671+708 DA adultes éligibles à un traitement systémique
 - 3 groupes: placebo, 300 mg/sem ou 300 mg/2 semaines par voie SC
- A 16 sem. (SOLO 1-SOLO 2):

Dupilumab	300mg/2 sem	300mg/sem
EASI 75	44.2-51.3%	48.1- 52.5%
Réduction du score du prurit	44.3-51.0%	48.3-48.9%

- Tolérance: très bonne

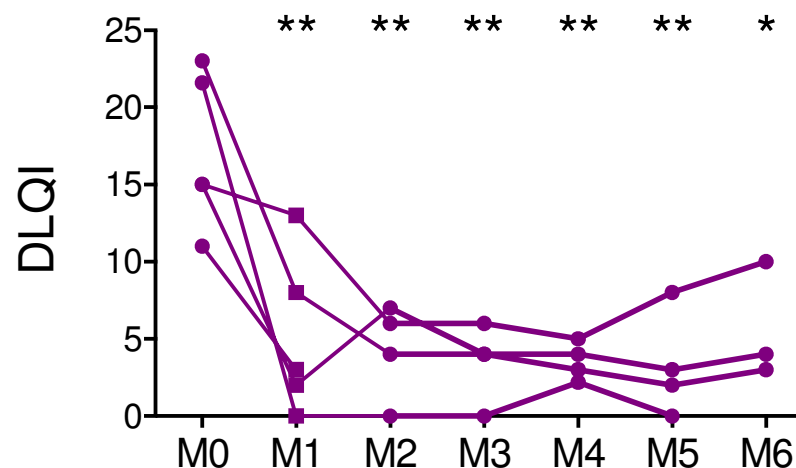
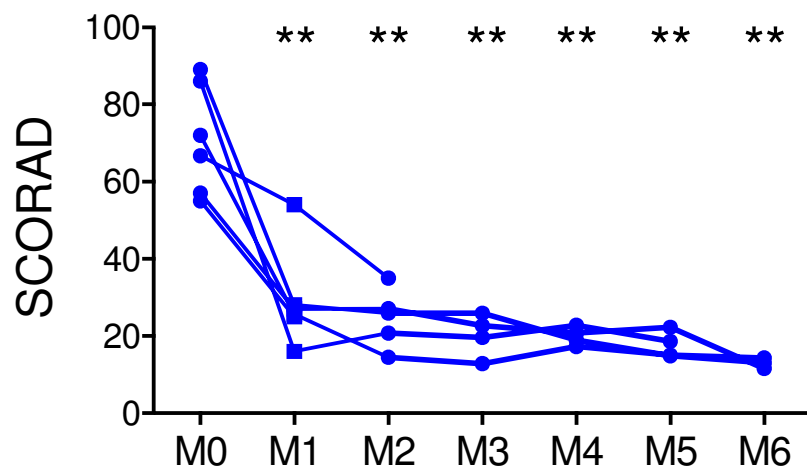
Dupilumab

Notre expérience

A.Nosbaum, CHU Lyon-sud

résultats préliminaires à 6 mois

- 6 patients (4 femmes, 2 homme)



Première biothérapie d'efficacité significative dans la DA

Les petites molécules dans la DA

*Les cibles potentielles pour les biothérapies sont nombreuses dans la DA
Seuls certaines font preuve de leur efficacité*

TABLE I. New or in the pipeline: Topicals

Target	Compound	Indication	Phase
AhR	Tapinarof/benvitimod	Moderate-severe	2a →
PDE4	Crisaborole (Eucrisa)	Mild-moderate	3 in EU (FDA 2016)
PDE4	Roflumilast	Moderate	2a →?
PDE4	RVT-501	Mild-moderate	2a →
JAK1, JAK3	Tofacitinib	Moderate-severe	2a → STOP
JAK1, JAK2	INCB18424	Mild-moderate	2a →
JAK1, JAK3	LEO 124249/JTE-052	Mild-moderate	2a
<i>S aureus</i>	R mucosa bacteria	Antecubital AD	1/2
<i>S aureus</i>	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	Moderate-severe on ventral arms	1/2

→, Drug development program is ongoing, phase 3 is planned but not yet running; →?, unknown future of drug development program; → STOP, drug development program has been stopped; EU, European Union; FDA, US Food and Drug Administration.

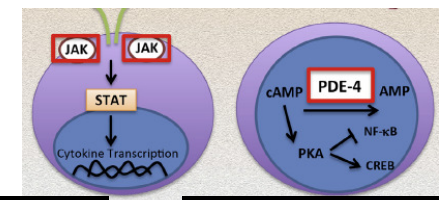
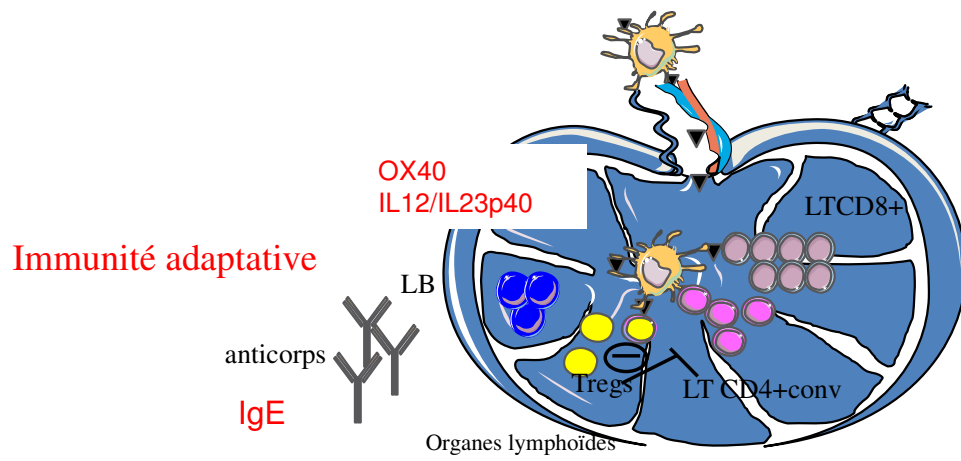
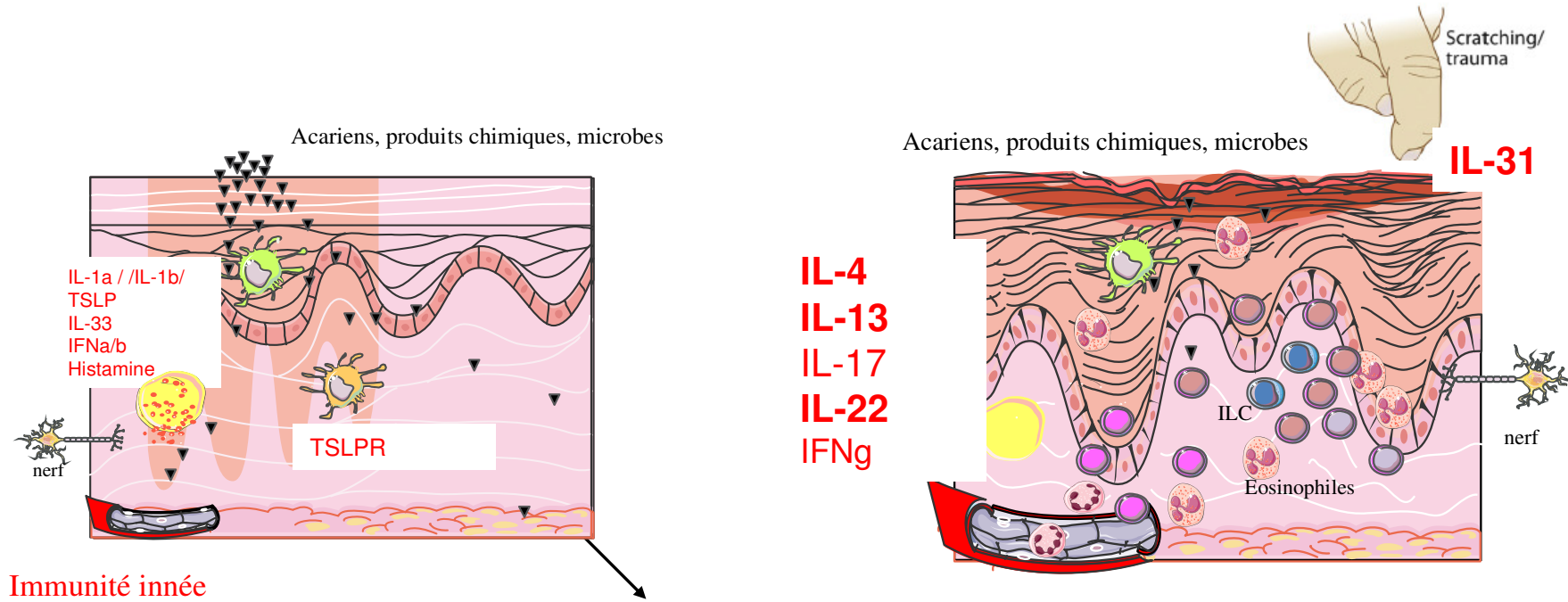
TABLE III. New or in the pipeline: Small molecules

Target	Compound	Indication	Phase
CRTH2	OC000459	Moderate-severe	2a → STOP
CRTH2	QAW 039	Moderate-severe	2b → STOP
PDE4	Apremilast (Otezla)	Moderate-severe	2a → STOP
H4R	ZPL389	Moderate-severe	2a →
JAK 1/2	Baricitinib	Moderate-severe	2b →
JAK 1	Pf-04965842	Moderate-severe	2a →
JAK 1	Upadacitinib (ABT 494)	Moderate-severe	2a →
NK1R	VLY-686/tradipitant	Moderate-severe	2a →
NK1R	Serlopitant	Moderate-severe	2a →

→, Drug development program is ongoing, phase 3 is planned but not yet running;
→ STOP, drug development program has been stopped.

Dermatite atopique

Physiopathologie



Tofacitinib

Crisaborole

L'arrivée des biologiques dans la DA

–

Conclusion

- Nouveaux traitements efficaces et bien tolérés
- Des avantages par rapports aux traitements systémiques conventionnels
 - Tolérance
 - Traitement potentiellement au long cours
- Impact médico-économique à évaluer en France
- Vers une modification de l'algorithme thérapeutique de la DA
 - Comme dans le psoriasis: prise en charge plus agressive et précoce?

Intérêt des biothérapies et de l'immunothérapie allergénique dans la dermatite atopique

1. Dermatite atopique (DA): Généralités et Physiopathologie
2. Nouvelles thérapies
3. Mécanismes de l'immunothérapie allergénique (ITA)
4. ITA et DA

Buts de l'ITA

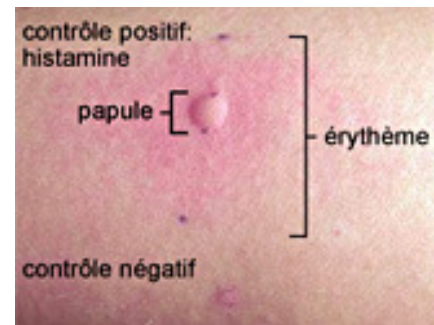
Restaurer une immunité normale vis-à-vis des allergènes par administration croissante d'allergène

jusqu'à une dose efficace pour:

1. Supprimer les symptômes liés aux hypersensibilités allergiques
2. Limiter les sensibilisations ultérieures
3. Réduire la consommation de médicaments (corticoïdes, antihistaminiques...)
4. Améliorer la qualité de vie des patients

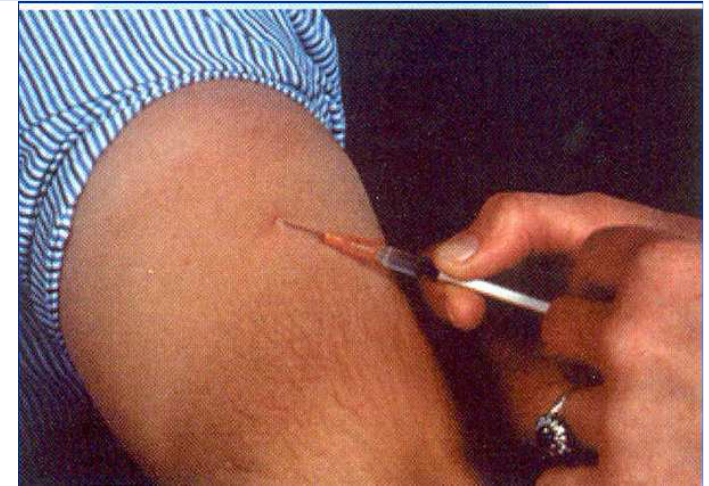
Indications de l'ITA

- Hypersensibilité allergique type I (IgE)
- **Rhinite saisonnière ou perannuelle allergique modérée et sévère**
- **Asthme allergique persistant modéré**
- **Allergie aux venins d'hyménoptères**
- *Patients adhérents au traitement*

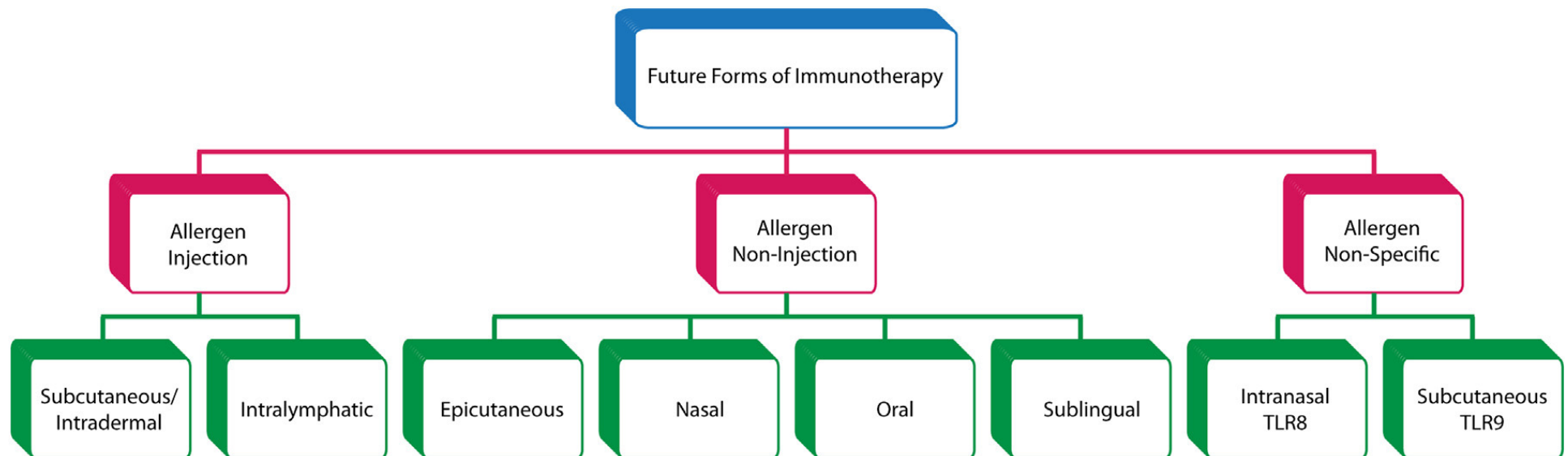


Voies d'administration de l'ITA

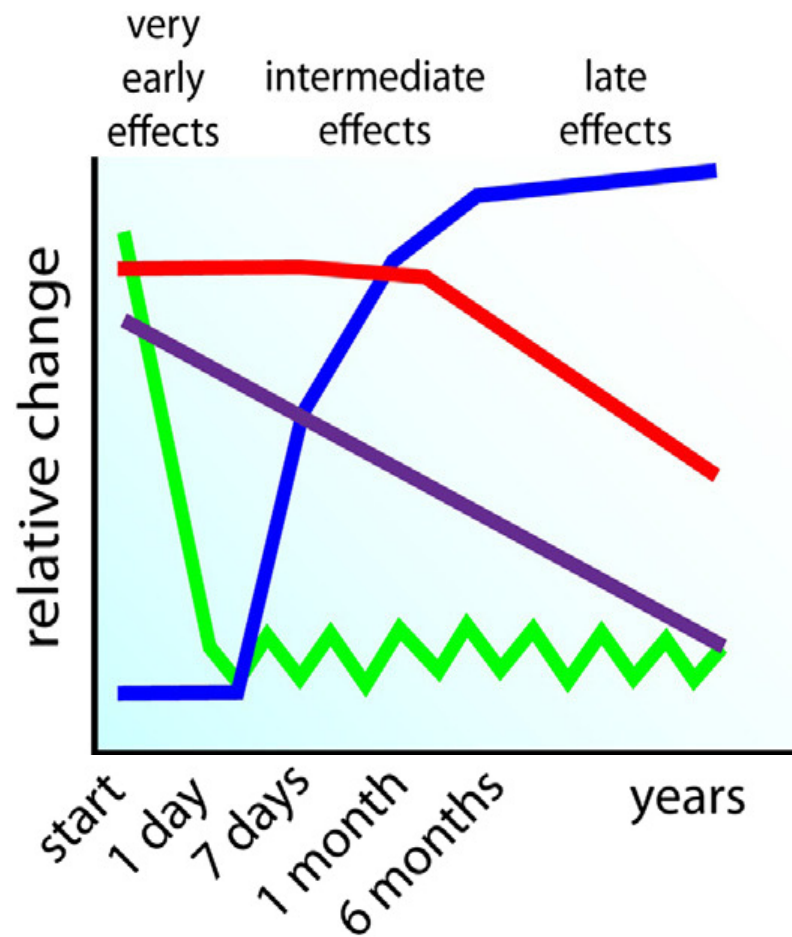
- Voie sous-cutanée (SC) depuis 1911
 - Référence historique
 - Efficacité reconnue
 - Injections multiples
 - Choc anaphylactique
- Voie sublinguale (SL) depuis 1992
 - Efficacité clinique confirmée
 - Meilleure tolérance (>500 millions de doses)
 - Amélioration rapport bénéfice/risque



Nouvelles voies d'administration en cours d'évaluation

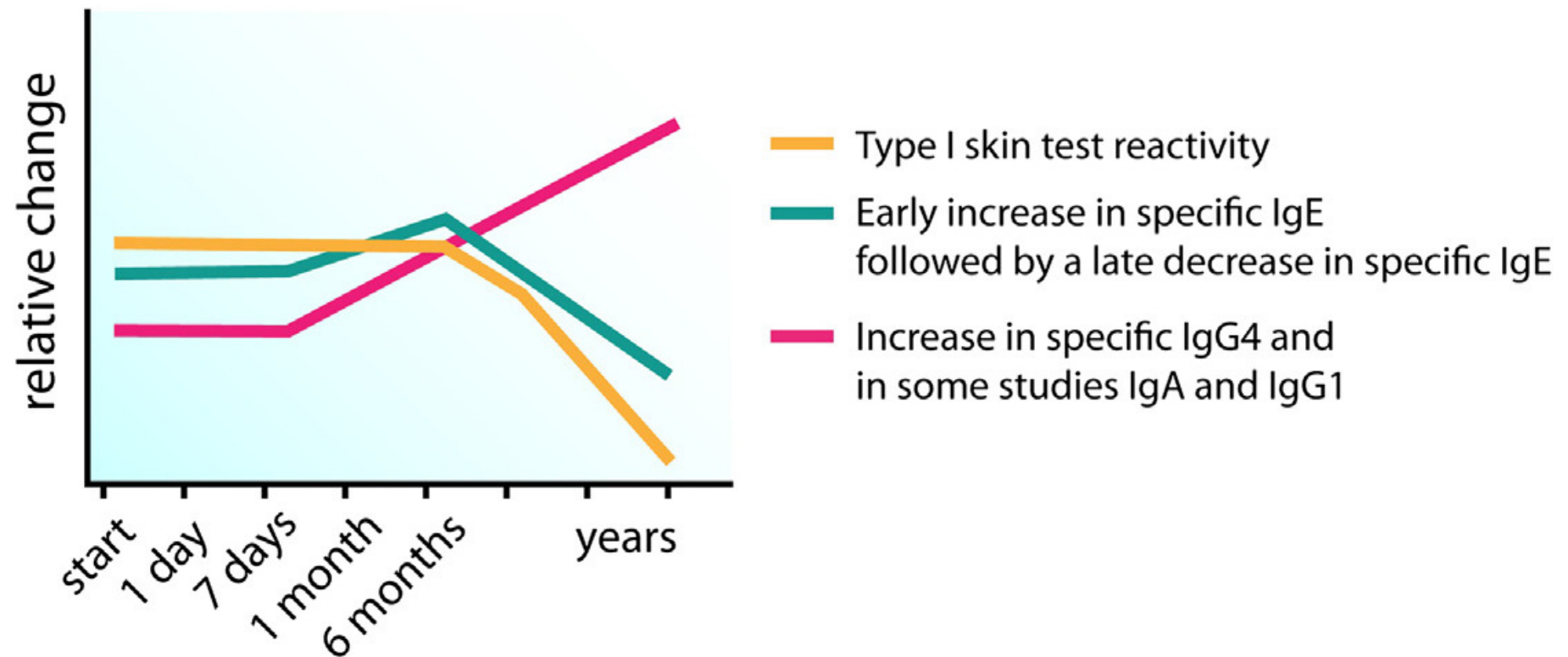


Principales modifications immunologiques au cours de l'ITA



- Very early basophil tolerance
early decrease in mast cell and basophil activity for systemic anaphylaxis
- Induction of Treg and Breg cells
suppression of Th2-Th1 cells
- Decreased allergen-specific lymphocyte proliferation
- Decreased numbers of tissue mast cells and eosinophils and release of their mediators in nasal mucosal biopsies of allergic rhinitis patients. Decreased skin late-phase response in parallel to decreased lymphocyte and eosinophil infiltration

Principales modifications immunologiques au cours de l'ITA

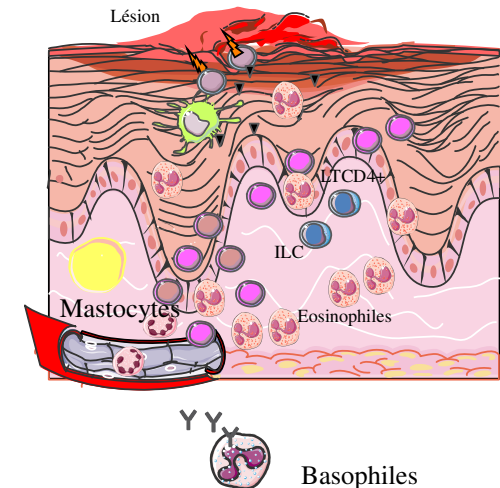


Intérêt des biothérapies et de l'immunothérapie allergénique (ITA) dans la dermatite atopique

1. Dermatite atopique: Généralités et Physiopathologie
2. Nouvelles thérapies
3. Mécanismes de l'ITA
4. ITA et DA

Rationnel de l'ITA dans la dermatite atopique

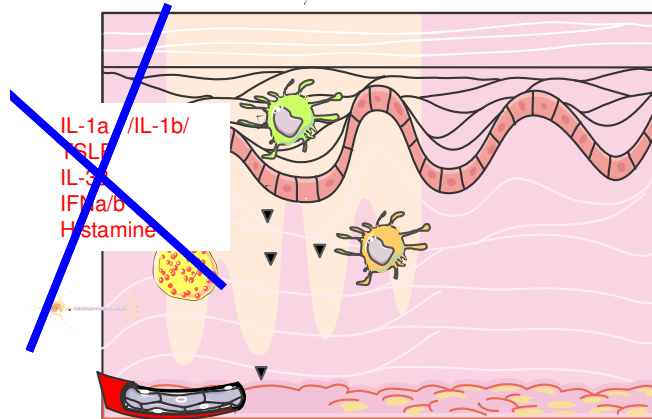
- Association DA et sensibilisation aux protéines de l'environnement
 - 50% des DA modérées à sévères ont des atopy patch tests positifs
- Exacerbation de DA après expositions allergéniques par voie cutanée
 - Challenges inhalés ou cutanés chez des DA sensibilisées aux pollens de graminées (avec IgE spécifiques)
 - Aggravation cutanée uniquement après exposition cutanée (24h après)



L'ITA, réduisant les réponses spécifiques d'Ag, pourrait être efficace dans le traitement de la DA

Mécanismes de l'ITA dans la DA

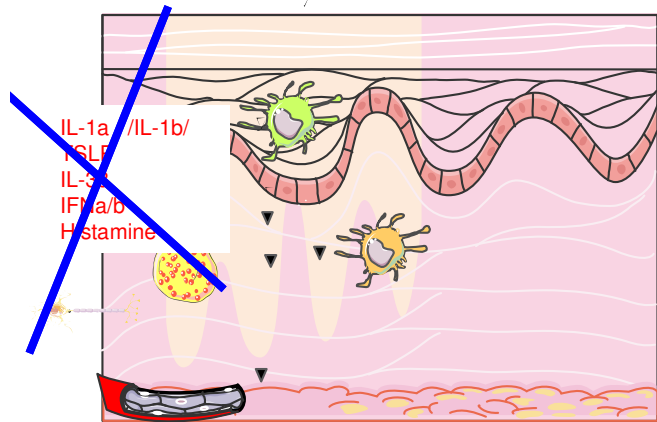
Doses faibles croissantes répétées



~~Immunité innée~~

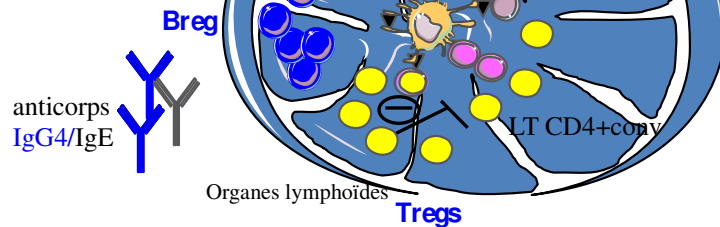
Mécanismes de l'ITA dans la DA

Doses faibles croissantes répétées



~~Immunité innée~~

Immunité adaptative



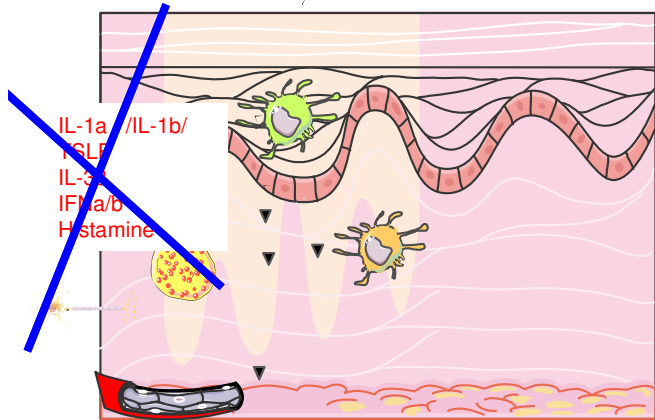
- Tolérisation mastocytes et basophiles
- **Génération Tregs et Bregs: IL-10+++ et TGF β**
- Déviation immunitaire et contrôle des lymphocytes effecteurs (Th2)
- Modulation de la réponse humorale (\downarrow IgE et \uparrow IgG4)
- Diminution mastocytes et éosinophiles tissulaires

Mécanismes de l'ITA dans la DA

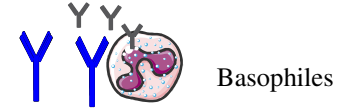
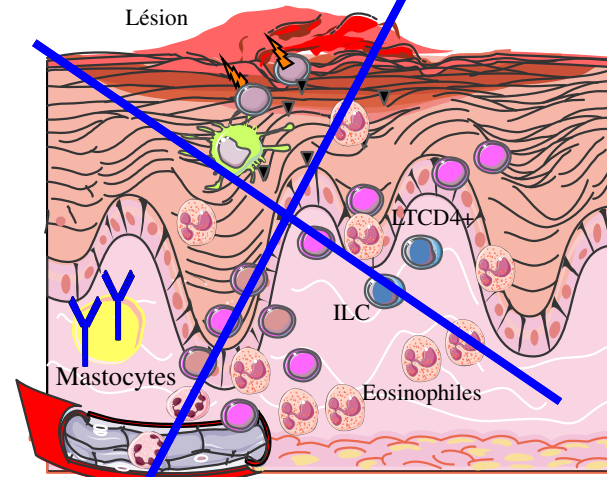
Doses faibles croissantes répétées

↓ inflammation de type 2

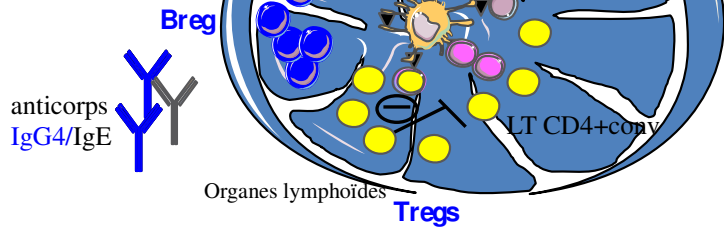
↓ hyperplasie



Immunité innée



Immunité adaptative



- Tolérisation mastocytes et basophiles
- **Génération Tregs et Bregs: IL-10+++ et TGFb**
- Contrôle des lymphocytes effecteurs (Th2)
- Modulation de la réponse humorale (↓IgE et ↑IgG4)
- Diminution mastocytes et éosinophiles tissulaires

ITA dans les modèles de DA

SLIT Prevents the Development of Eczema in Percutaneous Allergen-Sensitized Mice

Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 244–246; doi:10.1038/jid.2011.278; published online 8 September 2011

Béatrice Vanbervliet^{1,2,3,6},
Sophie Tourdot^{4,6}, Laurent Mascarell⁴,
Paul Rouzère^{1,2,3}, Marc Vocanson^{1,2,3},
Aurore Rozières^{1,2,3}, Josette Benetière^{1,2,3},
Philippe Moingeon⁴, Jean-François
Nicolas^{1,2,3,5} and Ana Hennino^{1,2,3}



HHS Public Access

Author manuscript

J Allergy Clin Immunol. Author manuscript; available in PMC 2017 July 01.

Published in final edited form as:

J Allergy Clin Immunol. 2016 July ; 138(1): 262–273.e6. doi:10.1016/j.jaci.2015.11.018.

Epicutaneous immunization with ovalbumin and CpG induces T_H1/T_H17 cytokines, which regulate IgE and IgG_{2a} production

Monika Majewska-Szczepanik, PhD^a, Philip W. Askenase, MD^b, Francis M. Lobo, MD^b, Katarzyna Marcińska, PhD^a, Li Wen, MD, PhD^c, and Marian Szczepanik, PhD^a



RESEARCH ARTICLE

Allergen-Specific Immunotherapy with Monomeric Allergoid in a Mouse Model of Atopic Dermatitis

Nadezda Shershakova^{1*}, Elena Bashkatova^{1*}, Alexander Babakhin^{1†}, Sergey Andreev^{1‡*}, Alexandra Nikonova¹, Igor Shilovsky¹, Oleg Kamyshnikov^{1*}, Andrey Buzuk², Olga Elisyutina², Elena Fedenko², Musa Khaitov^{1‡*}

doi: 10.1111/cea.12417

Clinical & Experimental Allergy, 45, 815–822

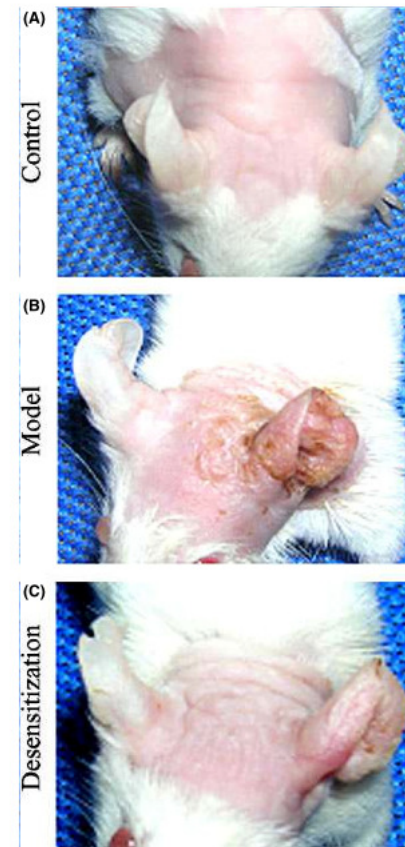
© 2014 John Wiley & Sons Ltd

ORIGINAL ARTICLE Experimental Models of Allergic Disease

The efficacy of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* vaccine in a murine atopic dermatitis model

L. Liu, D. Guo, Q. Liang, S. Ding, B. Wu, L. Zhang and Q. Li

Department of Experimental Immunology, Zhejiang Wolwo Bio-Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai, China

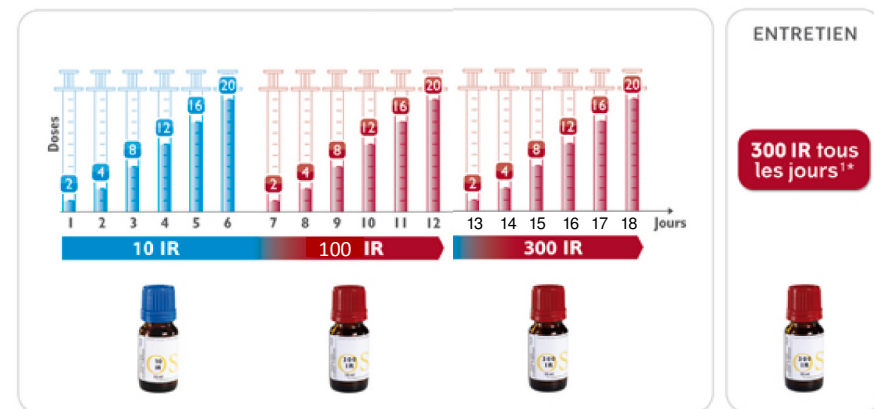


ITA chez les patients

Notre expérience

A.Nosbaum, CHU Lyon-sud

- Patient de 68 ans
- Atopie avec RCA sévère aux acariens, asthme, DA sévère
 - SCORAD 72 - discussion MTX
- Sensibilisation aux acariens+++
- **Introduction ITA acariens protocole sublingual 10-100-300 ultra-slow**
- **Chaque palier d'initiation sur 2 semaines (total 6 semaines)**
- Après 3 ans
- **Excellente tolérance**
- **Excellente efficacité**
 - Respiratoire et ORL
 - Cutanée: amélioration >80%, SCORAD à 10, quasi-disparition des exacerbations cutanées



Démonstrations de l'efficacité de l'ITA chez les patients DA

- **Méta-analyse (2013): effet positif significatif de l'ITA sur la DA**

- Efficacité à long terme sur le contrôle de la DA (OR, 6.42; 95% CI, 1.50-27.52)
- Surtout si DA sévère SCORAD >50 (OR, 3.13; 95% CI, 1.31-7.48)

Bae et al. JACI 2013

- **Méta-analyse (2016): Pas d'évidence solide de l'efficacité de l'ITA sur la DA**
Un besoin fort de nouveaux d'essais de haute qualité pour réévaluer de façon robuste cette approche

- 12 essais cliniques contrôlés randomisés (733 patients)
- Enfants/adultes DA, voie s.c.; s.l.; oral ou i.d.
- Effets bénéfiques dans certaines études, pas dans d'autres;
mais biais significatif dans +sieurs études: pas d'aveugle, post-exclusion
après randomisation
- Pas d'aggravation de la DA

Tam et al. Allergy 2016

Démonstrations de l'efficacité de l'ITA Chez les patients DA

Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis

Natalija Novak, MD,^a Thomas Bieber, MD, PhD, MDRA,^a Matthias Hoffmann, MD,^b Regina Fölster-Holst, MD,^c Bernhard Homey, MD,^d Thomas Werfel, MD,^e Angelika Sager, MD,^f and Torsten Zuberbier, MD^g *Bonn, Witten, Kiel, Düsseldorf, Hannover, and Berlin, Germany*

TABLE III. Time-weighted AUC of the total SCORAD during winter season for the subpopulation of patients with a total SCORAD >50 at V0

	ITT set (n = 80)			PP set (n = 52)		
	No.	Mean (SD)	Median (lower; upper quartile)	No.	Mean (SD)	Median (lower; upper quartile)
Active treatment	49	39.0 (15.5)	36.5 (28.3; 49.6)	35	34.8 (13.5)	34.4 (26.2; 39.3)
Placebo	27	46.4 (14.8)	44.4 (36.5; 56.6)	16	41.9 (12.9)	41.7 (31.6; 47.4)
Improvement, %	16		18	17		17
P value*			.02			.03

*Wilcoxon rank-sum test 1-sided on an α level of 2.5%.

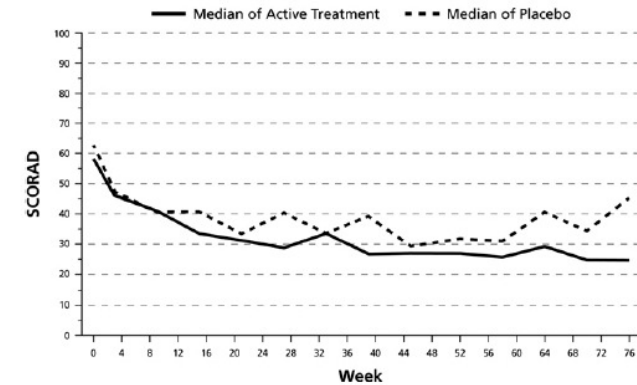


FIG 2. Total SCORAD in the group of patients treated with a depigmented polymerized mite extract and in the placebo-treated group.

Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, open, parallel-group study

Valerio Di Rienzo, MD, Gianni Cadario, MD, Teresa Grieco, MD, Antonia G. Galluccio, MD, Carlo Caffarelli, MD, Giuseppe Liotta, MD, Silvia Pecora, MD, Samuele E. Burastero, MD

Comment améliorer l'évaluation de l'approche ITA dans la DA

- Quels patients (adultes, enfants, mono/poly-sensibilisés) ? Tous
- Problème majeur = identifier l' (un des) antigène(s) "coupable(s)"
→ IDR ou APT avec pertinence clinique et "non seulement témoins d'une sensibilisation"
- Besoin de développer une méthodologie robuste pour évaluer l'efficacité de l'ITA
→ tests de provocations (chambre), identifier biomarqueurs d'efficacité
- Problème de la diversité des co-traitements → besoin d'un co-traitement maîtrisé
- Problème de l'effet placebo → améliorer la prise des co-traitements
- Besoin de réaliser les tests au bon moment pour tous les patients (éviter les périodes d'expositions externes susceptibles d'interférer avec l'évaluation)

Conclusion

-

Place de L'ITA dans la stratégie thérapeutique de la DA

- Consensus international sur l'ITA
 - « ITA **might have** positive effects in **selected sensitized patients** with AD »
 - Pas d'aggravation rapportée de la DA pendant ou après l'ITA

Present	Future
<ul style="list-style-type: none">· Transient symptomatic treatment· Pharmacological therapy· Non-specific immune suppression	<ul style="list-style-type: none">· Long-term clinical remission· Biological therapy· Induction of immune tolerance. Correction of immune dysfunction and hypersensitivity.
<ul style="list-style-type: none">· Monotherapy with single immunomodulatory modality	<ul style="list-style-type: none">· Combinations of multiple antigen-specific and non-specific immunomodulatory modalities
<ul style="list-style-type: none">· Treatment of patients with atopic dermatitis	<ul style="list-style-type: none">· Prevention of development of atopic dermatitis in high risk subjects

- **Vers une combinaison personnalisée avec:**
 - Immunothérapie spécifique (ITA)
 - Immunothérapie non spécifique (anti-IL-4R, anti-IL31R...)

Equipe 17- Immunologie de l'Allergie Cutanée et Vaccination



Jean-François NICOLAS

Marc VOCAISON



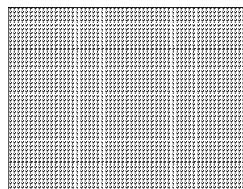
Audrey Nosbaum

Service d'immunologie Clinique et Allergologie Lyon-Sud



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Recherche clinique, LyREC