

Actualités thérapeutiques dans les maladies bulleuses auto-immunes

Frédéric Caux

*Hôpital Avicenne, Service de dermatologie et Centre de Référence des maladies bulleuses auto-immunes, Université Paris 13, Bobigny
frederic.caux@aphp.fr*

Le domaine des maladies bulleuses auto-immunes est en pleine évolution thérapeutique. En effet, après que les dermatologues universitaires français aient démontré l'efficacité du rituximab dans le pemphigus il y a un peu plus de dix ans, les laboratoires pharmaceutiques se sont récemment intéressés à ces maladies rares, permettant la réalisation d'essais cliniques selon les standards de qualité. Ces études multicentriques internationales pourront déboucher sur des autorisations de mise sur le marché, bien utiles pour traiter nos patients porteurs de ces maladies orphelines.

Pour la pemphigoïde bulleuse (*figure 1*), le traitement repose en France sur une corticothérapie locale très forte par le propionate de clobétasol (Dermoval®) tandis que dans d'autres pays européens, une corticothérapie orale est utilisée. Pour ces deux modalités de corticothérapie, des molécules permettant de diminuer leurs doses sont nécessaires afin de réduire leurs effets secondaires.

Une étude internationale (Liberty, 98 patients) de phase III étudie actuellement dans la pemphigoïde bulleuse la place du dupilumab (Dupixent®), anticorps monoclonal inhibant les interleukines 4 et 13 et ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'asthme, la polypose naso-sinusienne et la dermatite atopique. Cette étude évalue ce que pourrait apporter le dupilumab sur la rémission persistant 36 semaines après le début du traitement lorsque le dupilumab est associé à une corticothérapie générale de 16 semaines (prednisone 0,5 ou 0,75 mg/kg/j en fonction de la gravité de la maladie).

Une deuxième étude teste un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la fraction C5a du complément, l'avdoralimab. Cette étude nationale de phase II dont le promoteur est le Centre Hospitalier Universitaire de Nice a débuté et inclura 40 patients. Elle évaluera l'apport de trois injections sous-cutanées hebdomadaires d'avdoralimab pendant 12 semaines en association à une corticothérapie locale par Dermoval® sur la rémission complète de la pemphigoïde bulleuse à trois mois.

Enfin, une troisième étude en cours de mise en place évaluera le benralizumab, un anticorps monoclonal se liant au récepteur à l'interleukine 5, induisant l'apoptose des éosinophiles et des basophiles. Ce médicament connu sous le nom de Fasenra® a déjà une autorisation de mise sur le marché comme traitement de fond additionnel dans l'asthme sévère à éosinophiles. Cette étude internationale (Fjord, 120 patients) de phase III évaluera l'apport d'injections mensuelles sous-cutanées de benralizumab dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse par corticothérapie orale à la dose de 0,5 mg/kg/j (escalade de dose à 0,75 mg/kg/j en l'absence de contrôle). Le critère d'évaluation principal sera la rémission complète ou partielle sans corticothérapie orale depuis plus de deux mois, évaluée 36 semaines après le début du traitement.

Les avancées dans la pemphigoïde des muqueuses concernent essentiellement sa prise en charge. Le groupe de travail sur les maladies bulleuses auto-immunes de l'EADV vient de publier des recommandations sur son diagnostic et son traitement [1, 2]. Ces recommandations rappellent que la pemphigoïde des muqueuses est caractérisée par des lésions érosives ou bulleuses chroniques touchant la peau ou les muqueuses mais prédominant au niveau des muqueuses. Cette maladie peut atteindre une seule muqueuse ou en toucher plusieurs. Sa gravité doit être évaluée et il existe pour cela plusieurs systèmes de scoring : MMPDAI (Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index), ABSIS (Autoimmune Bullous Skin disorder Intensity Score) et ODSS (Oral Disease Severity Score). Les antigènes cibles de cette maladie sont BP180, la laminine 5/laminine 332 et le collagène 7. Le diagnostic repose sur l'immunofluorescence directe qui met en évidence des dépôts linéaires d'IgG, IgA et/ou de C3 à la jonction dermo-épidermique ou chorio-épithéliale. La recherche d'auto-anticorps circulants est recommandée même s'ils sont souvent absents ou difficiles à détecter en raison de leur faible taux. Des anticorps dirigés le plus souvent contre BP180 sont identifiables en ELISA, en immunotransfert ou par Biochip. Chez environ 15 % des patients, les auto-anticorps sont dirigés contre la laminine 5. Dans ce cas, il est conseillé de rechercher un cancer associé à la maladie bulleuse même si cette association n'est pas encore parfaitement démontrée. Sur le plan thérapeutique, un consensus a été trouvé entre les



Figure 1. Bulles sur un placard urticarien de la cuisse droite chez un patient porteur d'une pemphigoïde bulleuse.



Figure 2. Large érosion et bulles flasques, certaines à hypopion, siégeant sur le dos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire.

différents experts. Les patients porteurs d'une pemphigoïde des muqueuses peu sévère doivent être traités par dapsone (Disulone®). Un traitement par méthotrexate, tétracycline ou corticothérapie locale est également possible. Pour les patients ayant une forme sévère, le traitement de première intention est l'association dapsone-cyclophosphamide (Endoxan®) oral ou intraveineux, éventuellement combiné à une corticothérapie générale. En cas d'échec, le traitement de deuxième ligne est l'association dapsone-rituximab. En troisième ligne, sont ajoutées les immunoglobulines intraveineuses. Ces recommandations sont basées uniquement sur des avis d'experts puisqu'il y a un manque manifeste d'essais thérapeutiques de bonne qualité. En effet, l'utilisation du cyclophosphamide dans la pemphigoïde des muqueuses repose sur une étude ouverte de C.S. Foster de 1986 portant sur la pemphigoïde oculaire et l'efficacité du rituximab dans la pemphigoïde des muqueuses sévère est étayée par une étude rétrospective de 2011 de C. Le Roux. Pour pallier cette carence, un essai clinique académique du Groupe Bulle de la Société Française de Dermatologie coordonné par P. Joly et C. Prost a débuté pour comparer l'efficacité du rituximab à celle du cyclophosphamide dans cette maladie. Il prévoit d'inclure 130 patients avec une forme sévère de pemphigoïde des muqueuses, à savoir menaçant le pronostic vital (atteinte

laryngée, trachéale ou œsophagienne) ou le pronostic visuel, touchant plusieurs muqueuses ou atteignant la peau mais réfractaire aux autres traitements. Dans cette étude nationale en double aveugle, les patients recevront tous de la dapsone et seront traités soit par rituximab 1 cure de 1 g × 2 répétée après six mois, soit par cyclophosphamide oral 1 à 2 mg/kg/j pendant six mois puis 0,75 mg/kg/j pendant six mois. Le critère principal de jugement sera le nombre de rémissions complètes ou partielles à un an.

La troisième maladie dans laquelle des avancées notables sont en cours est le pemphigus (*figures 2 et 3*). Dans cette pathologie, l'efficacité du rituximab a été démontrée par un essai thérapeutique du Groupe Bulle de la Société Française de Dermatologie qui a été publié dans le *Lancet* en 2017. Ceci a conduit les laboratoires Roche à demander une autorisation de mise sur le marché dans l'indication du pemphigus vulgaire modéré à sévère qui a été attribuée par l'Agence européenne des médicaments le 31 janvier 2019. Après cette attribution, les centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes ont modifié le Protocole National de Diagnostic et de Soins de cette maladie en positionnant le rituximab avec une corticothérapie générale courte en première ligne de traitement. L'efficacité du rituximab a été confirmée



Figure 3. Érosion à fond rouge sombre, à bordure déchiquetée, au centre d'une zone de leucœdème de la face interne de la joue droite chez un homme porteur d'un pemphigus vulgaire.

récemment par une étude internationale [3]. Cet essai clinique randomisé a comparé chez 135 malades le rituximab une cure de $1\text{ g} \times 2$ répétée après six mois au mycophénolate mofétil (Cell Cept®) 2 g par jour pendant un an, associé à une corticothérapie générale courte. La rémission complète durable à un an était significativement plus importante dans le groupe rituximab que dans le groupe mycophénolate mofétil (respectivement 40 % *versus* 10 %). La dose cumulée de corticoïdes utilisés était significativement plus faible dans le groupe rituximab que dans le groupe Cell Cept® (respectivement 3,5 g *versus* 5,1 g) et il y avait moins de rechutes dans le groupe rituximab que dans le groupe Cell Cept® (respectivement 6 *versus* 44). En revanche, il y avait plus d'effets secondaires sévères dans le groupe rituximab que dans le groupe Cell Cept® (respectivement 22 % *versus* 15 %).

Concernant les nouvelles molécules, un essai de phase III a débuté pour évaluer l'efgartigimod dans le pemphigus. Cette nouvelle molécule est un inhibiteur du récepteur néonatal au fragment Fc des immunoglobulines et elle diminue de façon non spécifique les immunoglobulines G circulantes (incluant celles dirigées contre les desmoglénines 1 et 3 et responsables de la maladie). Cette molécule a déjà démontré une efficacité dans d'autres maladies auto-immunes comme la myasthénie et le purpura thrombopénique idiopathique. Dans le pemphigus, une étude de phase II avec l'efgartigimod intraveineux semble montrer une efficacité. Ce nouvel essai évalue chez 150 patients porteurs d'un pemphigus vulgaire ou foliacé une injection hebdomadaire pendant 30 semaines d'efgartigimod sous-cutané associé à la hyaluronidase, combiné à une corticothérapie générale débutée à faible dose (0,5 mg/kg/j mais qui pourra être augmentée jusqu'à

1,5 mg/kg/j). Le critère principal de jugement sera la rémission complète sous moins de 10 mg/j de prednisone et obtenue depuis au moins 8 semaines après 30 semaines de traitement.

La dernière molécule en développement dans le pemphigus est le rilzabrutinib. Cette nouvelle substance est un inhibiteur réversible et fortement sélectif de la tyrosine kinase de Bruton. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton sont déjà utilisés en hématologie pour traiter la leucémie lymphoïde chronique comme l'ibrutinib (Imbruvica®) ou l'acalabrutinib (Calquence®) et sont en cours de développement dans des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques avec l'évobrutinib. La tyrosine kinase de Bruton joue un rôle important dans la maturation des lymphocytes B mais elle est également présente dans les neutrophiles, les mastocytes, les monocytes et les macrophages. Le rilzabrutinib a été utilisé dans le pemphigus spontané du chien où il a permis de contrôler la maladie en monothérapie. Fort de ce résultat un essai de phase II a été débuté chez l'homme et a montré que le rilzabrutinib était capable de contrôler la maladie en association avec une corticothérapie orale faible chez 52 % des 27 patients après un mois de traitement [4]. Le rilzabrutinib permettait de diminuer la corticothérapie générale et était bien toléré. Une étude internationale de phase III (Pegasus, 120 patients) en double aveugle *versus* placebo a été initiée récemment. La durée du rilzabrutinib y était de 36 semaines et le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients en rémission complète entre les semaines 29 et 37 recevant une corticothérapie générale inférieure à 5 mg/j. Un communiqué de presse des laboratoires Sanofi du 9 septembre 2021 a annoncé que ce critère d'évaluation n'a pas été atteint et nous sommes à présent dans l'attente du détail des résultats de cette étude.

Tous ces essais cliniques dans le domaine des maladies bulleuses auto-immunes permettront, nous l'espérons, d'avoir à disposition de nouveaux médicaments avec une autorisation de mise sur le marché. Si ces médicaments ne permettent pas de remplacer la corticothérapie générale ou locale, ils pourront potentiellement aider à la diminuer et ainsi à améliorer sa tolérance. Actuellement, les malades ayant des pathologies rares (pemphigoïde des muqueuses, épidermolyse bulleuse acquise) ou moins rares mais difficiles à contrôler doivent être adressés en centre de référence pour un avis diagnostique et/ou thérapeutique et pour participer, s'ils le souhaitent, au développement de ces innovations thérapeutiques.



Liens d'intérêts : L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal : laboratoires Roche, Regeneron, Astra-Zeneca, Principia, Sanofi, Argenx.

Références :

1- Rashid H, Lamberts A, Borradori L, *et al*. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology

and Venereology - part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021 ; 35 (9) : 1750-64.

2- Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, *et al*. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021 ; 35 (10) : 1926-48.

3- Werth VP, Joly P, Mimouni D, *et al*, PEMPHIX Study Group. Rituximab *versus* mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris. *N Engl J Med* 2021 ; 384 (24) : 2295-305.

4- Murrell DF, Patsatsi A, Stavropoulos P, *et al*, BELIEVE trial investigators. Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2021 ; 185 (4) : 745-55.