

IL-31 et prurit : expérience en dermatologie vétérinaire

IL-31 and pruritus in veterinary dermatology

D. Pin

Unité de dermatologie, laboratoire de dermatopathologie, VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon, 1, avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Étoile, France

Reçu le 4 février 2017 ; accepté le 7 février 2017

Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Résumé

La dermatite atopique de l'homme et celle du chien partagent un profil cytokinique qui inclut les IL-2, 4, 6, 13 et 31 qui utilisent la voie de signalisation JAK-STAT. Chez le chien, la souris et le singe (*Macaca fascicularis*), l'administration d'IL-31, par voie intradermique, sous-cutanée ou intraveineuse, induit un prurit transitoire. L'occlacitinib (Apoquel ; Zoetis) est un inhibiteur préférentiel de JAK1, récemment mis sur le marché, pour le traitement du prurit des dermatites allergiques, en particulier de la dermatite atopique, chez le chien âgé de plus d'un an. L'efficacité et l'innocuité de l'occlacitinib, chez le chien, ont été évaluées dans plusieurs études, contre placebo ou la prednisolone ou la ciclosporine. Les chiens présentaient une dermatose prurigineuse allergique (dermatite atopique, dermatite par allergie aux piqûres de puces, dermatite de contact, allergie alimentaire). L'occlacitinib a montré une efficacité très nettement supérieure à celle du placebo, ou égale à celles de la prednisolone ou de la ciclosporine, se manifestant en quelques heures et se maintenant au long cours. L'incidence des effets secondaires était similaire dans tous les groupes (pyodermites, dermatomycoses, otites, hématuries, vomissements, boiteries, diarrhées, abattements). Les valeurs moyennes des constantes biologiques, sanguines (NFS et biochimie) et urinaires des chiens recevant l'occlacitinib sont restées dans les limites normales.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : IL-31 ; Prurit ; Dermatologie vétérinaire

Abstract

Canine and human atopic dermatitis share the same signature cytokines including IL-2, -4, -6, -13, and -31, which utilize the JAK-STAT pathway. IL-31, administered intradermally, subcutaneously or intravenously, to dogs, mice or monkeys induces transient pruritus. Oclacitinib (Apoquel; Zoetis) is a novel JAK inhibitor approved for the control or treatment of pruritus associated with allergic dermatitis, particularly atopic dermatitis, in dogs aged at least 12 months. The efficacy and safety of those have been evaluated in several studies versus placebo, and prednisolone or cyclosporine. Oclacitinib provided rapid, effective and safe control of allergic dermatitis, particularly atopic dermatitis, superior to that of a placebo and similar to that provided by prednisolone or cyclosporine. The incidence of abnormal clinical signs was similar for all groups. Haematology, serum chemistry and urinalysis results remained within the normal reference ranges.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: IL-31; Pruritus; Veterinary dermatology

La dermatite atopique du chien, homologue de la dermatite atopique de l'homme, est une dermatose inflammatoire, chronique, très prurigineuse, due à une anomalie de la barrière cutanée, compliquée d'allergie à médiation cellulaire à des

allergènes de l'environnement et s'accompagnant, dans un certain nombre de cas, d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques circulantes et fixées sur les mastocytes cutanés.

Parmi les nombreuses similitudes qui existent entre la dermatite atopique de l'homme et celle du chien, figure le profil cytokinique qui inclut des cytokines de type 2, IL-4, IL-5, IL-6 et IL-13, des cytokines de type 1, IL-2, IFN- γ et TNF- α et

Adresse e-mail : didier.pin@vetagro-sup.fr

de l'IL-31. L'IL-2, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-13 et l'IL-31, utilisent la voie de signalisation JAK-STAT [1].

Chez le chien, comme chez la souris et le singe (*Macaca fascicularis*), l'administration d'IL-31, par voie intradermique, sous-cutanée ou intraveineuse, induit un prurit transitoire [2], se manifestant dans les 4 heures qui suivent l'injection et revenant à la normale en 24 h. L'IL-31, non détectée dans le sérum de chiens sains, est détectée dans le sérum de 57 % des chiens atteints de dermatite atopique spontanée [2]. L'ARNm de l'IL-31 est détecté dans les cellules mononucléées sanguines après stimulation par la concanavaline A ou l'IFN- γ et les kératinocytes expriment l'IL-31R α après stimulation par l'IFN- γ [2]. Ce récepteur a été détecté sur des neurones des ganglions spinaux chez le chien, le rat et l'homme, suggérant un rôle direct dans l'induction du prurit.

L'ocacitinib (Apoquel ; Zoetis Inc., Florham Park, NJ, États-Unis) est un inhibiteur de JAK, récemment mis sur le marché, pour le traitement du prurit des dermatites allergiques, en particulier de la dermatite atopique, chez le chien âgé de plus d'un an [1].

Les essais d'inhibition de JAK, faits in vitro à l'aide de peptides synthétiques correspondant aux domaines d'activité des protéines JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 de l'homme, dont l'homologie avec les séquences analogues des protéines du chien étaient de 98, 98, 100 et 90 %, respectivement, ont montré une activité inhibitrice de 50 %, sur ces enzymes à la concentration respective de 10, 18, 99 et 84 nM, confirmant une action préférentielle sur JAK1. À la concentration de 1 μ M, l'ocacitinib n'inhibe, significativement, aucune de 38 autres kinases (pourcentage d'inhibition de 1 à 43 %) [1].

Des tests cellulaires ont montré que l'ocacitinib inhibait l'IL-2 et l'IL-4 (récepteurs associés à JAK1 et JAK3), l'IL-6 et l'IL-13 (récepteurs associés à JAK1, JAK2 et TYK2), l'IL-31 (récepteur associé à JAK1 et JAK2), mais qu'il avait peu d'effet sur l'érythropoïétine et le GM-CSF (récepteurs associés à deux chaînes JAK2) et aucun effet sur l'IL-12 et l'IL-23 (récepteurs associés à JAK2 et TYK2) [1].

L'efficacité et l'innocuité de l'ocacitinib ont été évaluées dans deux études, en double insu, contre placebo, randomisées, de 436 chiens et de 299 chiens, âgés de plus de 6 ou 12 mois, présentant une dermatose prurigineuse allergique (dermatite atopique, dermatite par allergie aux piqûres de puces, dermatite de contact, allergie alimentaire) ou une dermatite atopique. La dose d'ocacitinib était de 0,4 à 0,6 mg/kg, deux fois par jour, pendant 14 jours, puis une fois par jour [3,4]. Dans ces deux études, l'ocacitinib montrait une efficacité très nettement supérieure à celle du placebo, se manifestant en quelques heures et se maintenant jusqu'à la fin des études (28 jours, jusqu'à 3 mois). Aucun accident grave n'a été à déplorer et les effets secondaires, diarrhée, vomissements, abatement, anorexie, polydipsie et apparition de masses cutanées étaient aussi fréquents dans un groupe que dans l'autre. Les constantes biologiques, sanguines et urinaires sont restées dans les valeurs normales.

L'efficacité et l'innocuité de l'ocacitinib ont été comparées à celles de la prednisolone et à celles de la ciclosporine, dans deux études, en simple insu, randomisées, de 123 et de 176 chiens,

âgés de plus de 12 mois, présentant une dermatose prurigineuse allergique (dermatite atopique, dermatite par allergie aux piqûres de puces, dermatite de contact, allergie alimentaire) ou une dermatite atopique [5,6].

L'ocacitinib était administré selon le schéma classique. La prednisolone était administrée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg, une fois par jour, pendant 5 à 7 jours, puis un jour sur deux jusqu'au 28^e jour. L'efficacité de l'ocacitinib était identique à celle de la prednisolone, dès la 4^e heure mais aussi après un mois de traitement. L'incidence des effets secondaires était similaire dans les deux groupes (pyodermite, dermatomycose, otite, hématurie, vomissements, boiterie, diarrhée, abatement). Si les valeurs moyennes des constantes biologiques, sanguines (NFS et biochimie) et urinaires sont restées dans les limites normales dans le groupe oclacitinib, les modifications classiques de ces constantes suite à une corticothérapie ont été observées dans le groupe prednisolone (inversion de la formule sanguine, élévation de l'activité des phosphatases alcalines).

La ciclosporine était administrée à la dose de 3,2 à 6,6 mg/kg, une fois par jour, pendant 84 jours. L'effet de l'ocacitinib, sur le prurit autant que sur les lésions, était plus rapide que celui de la ciclosporine et identique à celui-ci, à 3 mois. L'incidence des troubles digestifs (diarrhée, vomissements) a été 3 fois plus importante dans le groupe ciclosporine que dans le groupe oclacitinib, mais l'incidence des effets secondaires était similaire dans les deux groupes (pyodermite, dermatomycose, otite, apparition de plaques ou masses cutanées, anorexie, abatement, démodécie). Les valeurs moyennes des constantes biologiques, sanguines (NFS et biochimie) et urinaires sont restées dans les limites normales.

L'efficacité de l'ocacitinib se maintient au long cours avec un score moyen de prurit et un score moyen lésionnel diminués de 57 % et 68 %, respectivement, jusqu'à 630 jours de traitement [7]. Quatre-vingt-onze pour cent des propriétaires ont estimé le traitement bénéfique pour la qualité de vie de leur animal. Les effets secondaires les plus fréquents étaient une infection urinaire ou une anomalie de l'analyse urinaire (17 % des chiens), des vomissements (10,1 %), une otite (9,3 %), une pyodermite (9,3 %) et de la diarrhée (6,1 %). Dix chiens ont été euthanasiés à cause de l'apparition d'une tumeur maligne. Les valeurs moyennes des constantes biologiques sanguines (NFS et biochimie) sont restées dans les limites normales.

Une étude, ouverte, a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ocacitinib, administré selon le schéma classique, chez 12 chats, atteints de dermatite allergique non liée aux puces et non liée à l'aliment [8]. La réponse a été jugée excellente ou bonne chez 4 chats, moyenne chez 3 et mauvaise chez 5.

L'IL-31 semble jouer un rôle identique dans le prurit chez le chien, le chat, la souris, le singe et l'homme soulignant l'intérêt du développement d'inhibiteurs des JAK, en particulier de JAK1.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (Apoquel[®]) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Therap* 2014;37:317–24.
- [2] Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:48–53.
- [3] Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:479–87.
- [4] Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VL, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel[®]) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:587–97.
- [5] Gadeyne C, Little PR, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of oclacitinib (Apoquel[®]) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014;25:512–8.
- [6] Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015;26:23–30.
- [7] Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015;26:171–9.
- [8] Ortalda C, Noli C, Colombo S, Borio S. Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Vet Dermatol* 2015;26:235–8.