Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

Dupilumab dans la dermatite atopique : où en est-on ?

RÉSUMÉ : Le premier traitement biologique de la dermatite atopique (DA) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2018 en Europe (dupilumab) chez l'adulte. Cette étape inaugure une nouvelle ère pour les malades atteints de DA sévère car plusieurs autres nouveaux traitements systémiques aux résultats prometteurs sont en développement. Notre arsenal thérapeutique va donc progressivement s'élargir dans les années à venir.

En effet, jusqu'à très récemment, les dermatologues ne disposaient que de quelques traitements systémiques anciens : la ciclosporine orale (AMM en 1991), la photothérapie, le méthotrexate (hors AMM) et l'azathioprine (hors AMM). Le dupilumab est efficace mais nous ne disposons pas encore d'essais randomisés le comparant aux traitements systématiques classiques. Les données de tolérance sont actuellement favorables malgré des effets secondaires assez fréquents de la surface oculaire qualifiés de "conjonctivites", souvent transitoires, dont les mécanismes sont mal compris et la prise en charge non codifiée.

S. BARBAROT
Clinique dermatologique,
CHU Hôtel-Dieu, NANTES.

Avait-on besoin de nouveaux traitements systémiques dans la DA ?

L'expérience clinique et quelques essais randomisés de faible effectif anciens ont montré que la ciclosporine orale à la dose de 4 à 5 mg/kg/jour est rapidement efficace dans la DA [1]. La ciclosporine orale représente toujours le choix de première intention dans la plupart des pays d'Europe [2]. Cependant, l'utilisation de ce traitement au long cours (au-delà d'un an) est risquée en raison de l'immunosuppression induite et de sa toxicité rénale. Certains malades, surtout âgés, ont des contre-indications (insuffisance rénale, hypertension artérielle). De plus, la tolérance immédiate de la ciclosporine orale n'est pas toujours bonne chez l'adulte (troubles digestifs, asthénie, dysesthésies).

Le méthotrexate est souvent utilisé en seconde intention en Europe et en Amérique du Nord. Les données d'efficacité sont plus rares que pour la ciclosporine mais un essai randomisé récent a montré que le méthotrexate à 25 mg/semaine était non inférieur à la ciclosporine après 5 mois de traitement et mieux toléré [3]. La tolérance du méthotrexate au long cours est satisfaisante d'après la longue expérience accumulée dans le psoriasis et d'autres maladies inflammatoires chroniques. Le délai d'efficacité du méthotrexate est cependant long (parfois plus d'un mois) mais la voie injectable sous-cutanée permet peut-être un délai d'action plus rapide.

La photothérapie est assez efficace dans la DA mais plutôt en traitement d'entretien et son utilisation est souvent limitée par la contrainte de l'éloignement des cabines UV.

L'efficacité de l'azathioprine est mal évaluée, probablement équivalente au

méthotrexate mais avec cependant un rapport bénéfice/risque moins favorable.

Bien qu'ils soient assez efficaces, le rapport bénéfice/risque de ces traitements systémiques classiques n'est pas optimal et ils ne sont parfois pas suffisants pour contrôler la DA des malades.

En effet, certains ne répondent que partiellement à la ciclosporine, ne la tolèrent pas, ont des contre-indications ou ont déjà reçu une première ligne de ciclosporine orale dans le passé. Le méthotrexate ne permet pas de contrôler tous les patients au long cours. Il y avait donc un "besoin non couvert" par les traitements systémiques classiques et les dermatologues ont accueilli avec soulagement l'engagement rapide et presque coordonné de plusieurs industriels dans le développement de nouvelles voies thérapeutiques.

Qu'est-ce que le dupilumab ?

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 dirigé contre le récepteur α de l'interleukine 4 (IL4) inhibant à la fois les voies de signalisation de l'IL4 et de l'IL13, deux cytokines majeures de la physiopathologie de la DA. Ces cytokines sont en effet produites en excès au cours de la DA (et également au cours de l'asthme) par les lymphocytes T *helper* de type 2 (Th2) qui sont eux-mêmes activés, *via* les cellules cutanées de l'immunité innée, par des alarmines (TSLP, TARC…) produites par les kératinocytes. L'IL4 et l'IL13 stimulent une réponse immunitaire de type 2 caractérisée par l'activation de plusieurs types de cellules dont les polynucléaires éosinophiles, les basophiles, les mastocytes et les lymphocytes B producteurs d'IgE.

Ces cytokines sont également capables de déclencher le message du prurit et d'altérer la fonction barrière cutanée (déjà altérée au cours de la DA de manière constitutive et par le grattage) [4].

Efficacité et tolérance du dupilumab dans la DA

1. Dans les essais randomisés

En monothérapie, les essais randomisés SOLO 1 et SOLO 2 ont montré que 5 malades sur 10 étaient très améliorés à 4 mois (amélioration d'au moins 75 % du score EASI initial) dans le bras dupilumab contre seulement 1 malade sur 10 dans le bras placebo [5].

En association avec les dermocorticoïdes, les résultats de l'essai randomisé de phase III comparant les dermocorticoïdes seuls aux dermocorticoïdes associés au dupilumab ont montré que 7 malades sur 10 étaient très améliorés à 4 mois (amélioration d'au moins 75 % du score EASI initial) dans le bras dermocorticoïdes et dupilumab contre seulement 2 malades sur 10 dans le bras dermocorticoïdes seuls [6]. L'effet sur le prurit s'installe progressivement au cours des premières semaines de traitement. La quantité de dermocorticoïdes utilisés chez les patients traités par dupilumab était dans cet essai significativement plus faible que chez les patients traités par le placebo.

Actuellement, nous ne disposons pas d'essai randomisé comparant le dupilumab aux traitements systémiques classiques.

La tolérance du dupilumab dans ces essais est bonne. Des hyperéosinophilies transitoires asymptomatiques ont été observées ainsi qu'un surrisque d'épisodes d'inflammation de la surface oculaire qualifiés de "conjonctivites" (incidence de 8 à 22 % des sujets dans les essais randomisés *versus* 2 à 11 % dans les bras contrôles), principalement légères à modérées (0,5 % de formes sévères). Ces épisodes surviennent surtout dans les premiers mois de traitement. Aucun surrisque d'infection cutanée ou systémique n'a été mis en évidence. Cependant, ce traitement peut théoriquement diminuer la réponse immunitaire antiparasitaire, notamment aux helminthes. Ces patients à risque ont d'ailleurs été exclus des essais. Il est recommandé de dépister ces patients à l'interrogatoire et si besoin de les traiter avant d'instaurer le dupilumab.

2. Dans la vraie vie

L'efficacité du traitement en vie réelle a été récemment rapportée chez 241 malades dans une étude réalisée par le groupe d'étude sur l'eczéma atopique (GREAT) de la Société Française de Dermatologie [7]. Il s'agit de la première étude indépendante de cette envergure. Les résultats montrent que l'efficacité du dupilumab chez des malades non sélectionnés semble comparable à celle observée dans les essais randomisés mais que les effets secondaires ophtalmologiques semblent plus fréquents. En effet, des "conjonctivites" majoritairement légères à modérées ont été rapportées chez 38 % des malades dans cette étude alors que cet effet secondaire n'avait touché que 8 à 22 % des sujets dans les essais randomisés. Rarement, des conjonctivites sévères entraînent une interruption du traitement. Ces conjonctivites s'associent parfois à une blépharite.

La physiopathologie de ces événements oculaires est actuellement inconnue mais semble spécifique à la DA (ils n'ont pas été observés au cours des essais randomisés dans l'asthme). Une équipe a suggéré une dysfonction des cellules caliciformes conjonctivales induite par le dupilumab, susceptible d'entraîner une diminution de la production de mucus [8].

Actuellement, aucune recommandation de traitement préventif ou curatif de ces événements oculaires n'est validée [9]. Certains utilisent des larmes artificielles et/ou des antihistaminiques topiques en première intention dans les formes légères et des anti-inflammatoires topiques dans les formes modérées comme la fluorométholone, des corticoïdes topiques en collyres, des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine en collyre, tacrolimus pommade). Il est recommandé d'informer

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

systématiquement les patients avant le début du traitement et de les suivre avec un ophtalmologiste en cas de survenue de complications oculaires. Il n'y a pas de contre-indication au dupilumab chez les patients aux antécédents de kératoconjonctivites atopiques. Cependant, l'instauration du dupilumab chez des patients ayant eu une greffe de cornée récente doit être discutée avec les ophtalmologistes.

Par ailleurs, on observe parfois au début du traitement l'apparition d'une **dermatite de la tête et du cou,** souvent transitoire, avec ou sans conjonctivite associée. Ces événements font actuellement l'objet d'études complémentaires. Le rôle d'une dysbiose du microbiome cutané, notamment des levures de type *Malassezia*, est suggéré.

Enfin, **des hyperéosinophilies asymptomatiques** et transitoires sont assez fréquentes. On connaît pour le moment mal la physiopathologie de cet effet secondaire observé également dans les essais randomisés dans l'asthme.

3. En pratique

Le dupilumab est pris en charge par la Sécurité sociale en France en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la ciclosporine. Aucun bilan biologique pré-thérapeutique n'est recommandé. Il est cependant conseillé de vérifier le calendrier vaccinal (les vaccins vivants ne sont pas conseillés pendant le traitement) et les facteurs de risque d'infections parasitaires chroniques. Aucun suivi biologique systématique n'est recommandé. L'initiation est hospitalière. Les injections sous-cutanées sont réalisées tous les 15 jours.

En pratique, ce traitement s'adresse donc à des patients adultes atteints de DA modérée à sévère chronique insuffisamment contrôlée par les traitements locaux malgré une prise en charge adéquate comprenant une éducation thérapeutique et une recherche de facteurs aggravants notamment allergologiques de contact [10]. L'évaluation des patients doit si possible comporter une mesure de la sévérité objective par un score (EASI, SCORAD, IGA), une évaluation de la qualité de vie et du retentissement psychologique de la maladie.

Perspectives

Le dupilumab est le premier des nouveaux traitements systémiques de la DA à obtenir une AMM en Europe. D'autres traitements sont à venir (autres anticorps monoclonaux, inhibiteurs de Janus kinases…). La prise en charge des malades atteints de DA sévère (enfants et adultes) va probablement être profondément modifiée dans les années à venir par l'arrivée de ces nouveaux traitements systémiques. Le plan de développement de ces nouveaux traitements s'intéresse en effet d'emblée aux populations adolescentes et pédiatriques. L'histoire naturelle des maladies atopiques ("marche atopique") sera peut-être modifiée par le recours précoce à ces traitements chez l'enfant.

À l'instar du psoriasis, l'arrivée de nouveaux traitements va, d'une part, probablement diminuer le recours aux traitements locaux dans les formes modérées à sévères et, d'autre part, encourager l'utilisation des traitements systémiques classiques en pratique courante (méthotrexate, ciclosporine) et, enfin, stimuler la recherche clinique (essais randomisés contre comparateurs actifs), ce qui permettra de mieux hiérarchiser les stratégies thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM *et al.* What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2017;176:910-927.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:850-878.
3. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D *et al.* Methotrexate *Versus* Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:562-569.
4. Weidinger S, Beck LA, Bieber T *et al.* Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4:1.
5. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E *et al.* SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab *versus* Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
6. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
7. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019. pii:S0190-9622(19)30345-7. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053 [Epub ahead of print]
8. Bakker DS, Ariens LFM, van Luijk C *et al.* Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2019;180:1248-1249.
9. Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS *et al.* Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy – international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1111/jdv.15608. [Epub ahead of print]
10. 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; 77:623-633.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants : essais cliniques en qualité d'investigateur principal (Pierre Fabre, Regeneron, AbbVie) ; essais cliniques en qualité d'investigateur associé (Janssen, Pierre Fabre, Lilly) ; interventions ponctuelles en qualité de conseil (Pierre Fabre, Novalac, AbbVie, Janssen, Novartis) ; conférences en qualité d'intervenant (Janssen, LEO Pharma, Bioderma, Sanofi-Genzyme, Pierre Fabre) et en qualité d'auditeur (Janssen, AbbVie, Bioderma, Novartis).