Revues générales

Dermatite atopique : de l'importance de définir avec son patient les objectifs thérapeutiques à l'heure des biothérapies

RÉSUMÉ : Les objectifs thérapeutiques que l'on peut désormais espérer dans la dermatite atopique sont bouleversés par l'arrivée des biothérapies et des thérapies ciblées. Des espoirs de blanchiment et d'amélioration nette du prurit peuvent concerner plus de 2/3 des malades avec le dupilumab, première molécule d'une longue lignée à venir.

Ce saut conceptuel nous permet de redéfinir les objectifs avec nos malades modérés à sévères, non seulement en termes de soulagement immédiat, mais aussi de maintenance des résultats à long terme avec un minimum d'effets secondaires.

P.-A. BECHEREL
Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital d'ANTONY.

La dermatite atopique (DA) est à l'aube de connaître la même révolution thérapeutique que le psoriasis il y a quelques années. La première biothérapie, le dupilumab (anti-IL4/IL13 récepteur), précède l'arrivée de nombreuses autres molécules dans les années qui viennent : autres anti-récepteurs à l'IL4 et l'IL13, anti-IL13 purs, anti-IL31, JAK inhibiteurs (***fig. 1***)…

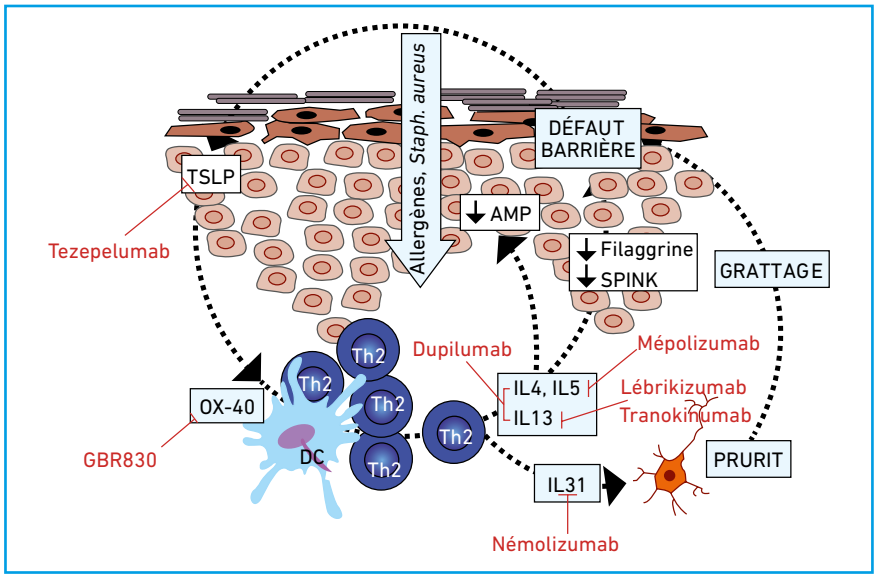

Fig. 1 : Cibles thérapeutiques actuelles et futures pour les biothérapies dans la DA (adapté de [1]).

Revues générales

Dès qu'un changement de paradigme apparaît, avec un véritable saut qualitatif dans les résultats thérapeutiques attendus, les objectifs à définir avec nos patients doivent également s'adapter et deviennent bien sûr plus exigeants.

Résultats obtenus avec le dupilumab : que peuvent désormais espérer nos patients ?

Une seule biothérapie a obtenu l'agrément en France, en Europe et aux États-Unis, le dupilumab, dès l'âge de 12 ans (les études concernant les enfants de 6 à 11 ans sont en cours). C'est à partir des espoirs suscités par les résultats de cette molécule que des objectifs raisonnables nouveaux peuvent se dessiner pour nos patients (ci-après les derniers résultats ayant abouti à l'extension d'AMM récente pour les adolescents, ***fig. 2***).

De quoi parle-t-on ? Rappel des indications et du mode d'action

On rappelle l'AMM du dupilumab, indiqué dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. C'est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Le dupilumab est la première biothérapie à avoir obtenu une AMM dans la DA. Les résultats thérapeutiques qu'apporte ce nouveau médicament constituent une véritable source d'espoir pour nos patients ayant une DA sévère et qui étaient souvent en situation d'impasse thérapeutique.

En inhibant la signalisation de l'IL4 et de l'IL13, cytokines clés impliquées dans le processus immunologique de la DA, le dupilumab, anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4, permet de contrôler l'hyperactivation Th2 du système immunitaire à l'origine de l'inflammation atopique (même si le rôle de l'IL4 semble accessoire comparé à celui de l'IL13) [3].

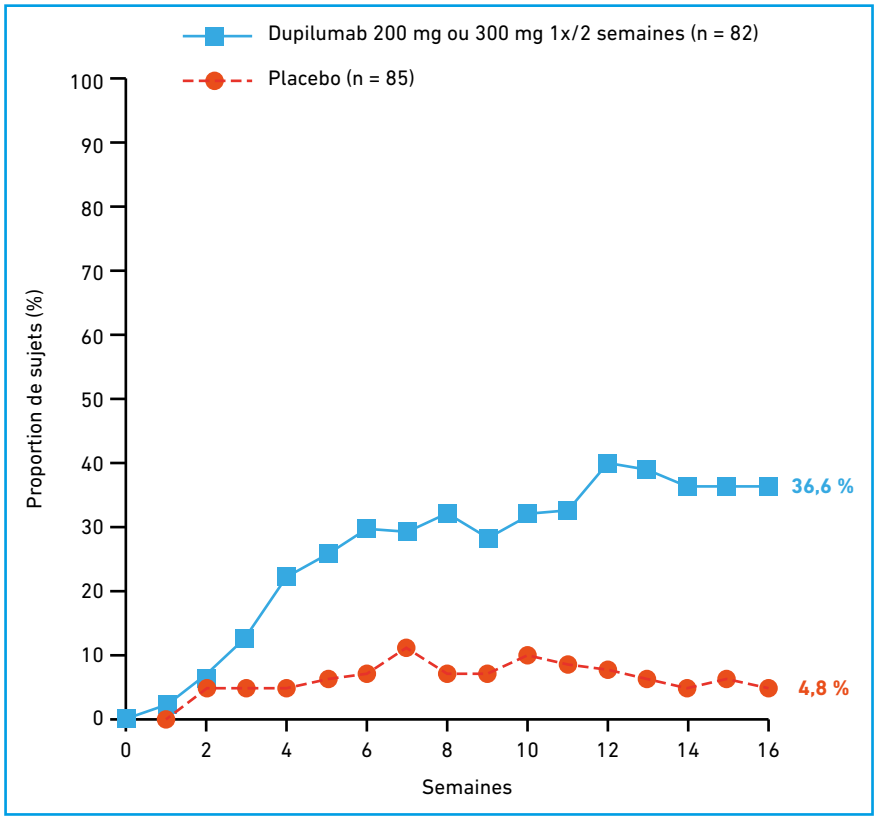

Fig. 2 : Proportion de patients adolescents avec une amélioration ≥ 4 points du score NRS (échelle de prurit) dans l'étude AD-1526a (FAS)b (adapté de [2]) : différence très nette avec le placebo, très significative.

Des essais cliniques aux données post-hoc

Le programme de développement du dupilumab dans la DA de l'adulte a inclus 3 561 patients. Son efficacité et sa tolérance, en association ou non aux dermocorticoïdes, ont été évaluées par 5 études randomisées et contrôlées de phase III et par une étude en ouvert de suivi à long terme. Les résultats ont été homogènes entre les études et ont montré une efficacité du dupilumab significativement supérieure à celle du placebo (associé ou non à des dermocorticoïdes) avec une amélioration rapide, dès les premières semaines du traitement, et maintenue jusqu'à 52 semaines sur l'étendue, la sévérité des lésions, du prurit et des différentes mesures de qualité de vie [4].

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont également été évaluées par l'étude CAFÉ et des analyses *post-hoc* des études CHRONOS, SOLO 1 et SOLO 2. L'ensemble de ces données a montré une efficacité et une tolérance dans cette population similaires à celles observées dans la population plus large de l'AMM. Ainsi, dans l'étude CAFÉ, après 16 semaines de traitement, le dupilumab en association à des dermocorticoïdes a montré de façon significative *versus* placebo ($p < 0{,}0001$) :
– une diminution cliniquement significative de la sévérité de la DA ;
– une diminution rapide et cliniquement pertinente du prurit ;
– une nette amélioration de la qualité de vie des patients.

Les résultats d'analyses *post-hoc* des études CHRONOS, SOLO 1 et SOLO 2 ont été similaires aux résultats de l'étude CAFÉ et ont montré en particulier

un maintien de l'efficacité à 52 semaines (pour l'analyse de l'étude CHRONOS).

Les effets indésirables identifiés avec le dupilumab sont d'intensité légère à modérée (dont la conjonctivite dans à peu près 23 % des cas dans l'étude CHRONOS), ne conduisant que rarement à l'arrêt du traitement.

Le dupilumab constitue donc une solution thérapeutique de choix en apportant une réponse à un besoin médical important (ASMR III) non couvert pour les patients adultes souffrant de DA modérée à sévère [4-6].

Dupilumab à long terme

La majorité des essais cliniques concernant le dupilumab n'ont pas dépassé 52 semaines. Une étude multicentrique ouverte sur 76 semaines correspondant à une extension d'études de phase I à III a été réalisée. L'amélioration clinique était persistante. Aux semaines 56 et 76, plus de 60 % des patients avaient un EASI 90. À la semaine 76, la plupart des patients avait un IGA de 0 ou 1. Plus de la moitié ne nécessitait aucun traitement supplémentaire. La fréquence des conjonctivites était de 10,7 %, dont la plupart minimes ou modérées (taux donc moins important que dans les essais de phase III). Elles étaient sévères dans 0,3 % des cas et ont mené à l'arrêt du traitement dans 0,2 % des cas. La majorité des conjonctivites ont régressé mais 20,7 % persistaient néanmoins à l'arrêt de l'étude [6, 7]. La tolérance et le maintien à long terme pour nos patients sont donc très bons.

Outils nécessaires à l'évaluation des objectifs : scores "patients", comment les interpréter ?

Qui dit nouveaux objectifs implique échelles d'évaluation adéquates pour apprécier ces résultats attendus. Nous discuterons ici des scores réalisables par les patients eux-mêmes, les scores médicaux (EASI, SCORAD) étant déjà largement détaillés ailleurs.

Concernant donc les scores effectués par les patients eux-mêmes et permettant d'apprécier leur point de vue, nous disposons du PO-SCORAD (*Patient Oriented-SCORAD*) correspondant au SCORAD auto-évalué et du POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) qui est un questionnaire remis au patient évaluant sur les 7 derniers jours le prurit, les troubles du sommeil et les anomalies cutanées (comprenant suintement, saignement, fissures, desquamation, sécheresse). Le score va de 0 à 28 [8].

D'autres outils d'évaluation existent : ADAM (*Atopic Dermatitis Assessment Measure*), ADQ (*Atopic Dermatitis Quickscore*), SA-EASI (*Self-Administered EASI*), mais ils ne sont que peu utilisés en pratique courante. Aucun score de qualité de vie spécifique à la dermatite atopique chez l'enfant n'existait jusqu'à présent, il est donc souvent proposé d'utiliser le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ou le Child DLQI.

L'évaluation de la qualité de vie est d'autant plus importante que la dermatite atopique touche des localisations particulières (visage, mains, région génitale) responsables d'un retentissement important sur la qualité de vie des patients, même si la surface atteinte paraît faible. Le fardeau du traitement (temps quotidien passé à appliquer les soins, coût des traitements, fréquence des consultations médicales) doit également être évalué.

Comme l'a illustré Chalmers [8], il n'existe à ce jour aucun score permettant d'évaluer l'ensemble des composantes de la dermatite atopique – sévérité, qualité de vie, poussées, prurit, etc. – de façon reproductible et facilement réalisable (***tableau I***). L'utilisation d'un score objectif EASI ou SCORAD est nécessaire pour évaluer la sévérité de la maladie et la réponse aux traitements. Lors de la dernière réunion du groupe HOME (*Harmonising Outcomes MeAsures for Eczema*), il a été proposé d'utiliser en pratique clinique le POEM et le PO-SCORAD comme outils patients [8]. Il est utile de réaliser les scores lors de l'évaluation initiale de la dermatite atopique et après chaque modification thérapeutique pour évaluer la réponse au traitement, puis 1 à 2 fois par an.

Dernièrement, un nouveau score de qualité de vie très prometteur a été proposé, l'ADCT (*Atopic Dermatitis Control Tool*), validé désormais, qui permet de façon plus rapide et ciblée que l'échelle DLQI d'apprécier en quelques minutes, par le patient lui-même, le fardeau de sa maladie. Il présente l'avantage de proposer un seuil permettant de déterminer si oui ou non la DA est sous contrôle, et donc d'adapter le traitement avec un outil patient fiable et reproductible, très utile

POINTS **FORTS**

- L'arrivée d'un nouveau traitement implique généralement une modification des objectifs thérapeutiques dans la maladie considérée, surtout si le nouveau traitement, comme le dupilumab ici, représente un saut conceptuel dans la prise en charge de la maladie.
- Les objectifs désormais, dans la dermatite atopique, sont d'obtenir un score IGA ≤ 1 pour 70 % des malades.
- Cet objectif raisonnable à leur proposer s'accompagne d'une excellente tolérance et d'un maintien à long terme, ce qui est la base en effet d'un nouveau contrat thérapeutique.

	Outils utilisés par HOME COS			Autres outils						
	POEM (questionnaire auto-administré répété)	EASI (évaluation clinique répétée)	QoL spécifique à la DA (mesure répétée de la QoL)	PGA (évaluation répétée)	PO-SCORAD (évaluation répétée)	Prurit (évaluation répétée)	Troubles du sommeil (évaluation répétée)	IGA (évaluation répétée)	Poussées – évaluation de la sévérité selon les échelles validées	Semaines bien contrôlées (global)
Items importants dans le contrôle à long terme[a]										
Sévérité	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+
Qualité de vie	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Poussées	–	–	–	–	–	–	–	–	+	±
Stade acceptable de DA pour le patient	+	–	+	+	+	±	±	–	+	+
Prurit	+	±[d]	–	±	+	+	–	±	+	±
Items et facteurs à considérer dans la recherche de contrôle à long terme[b]										
Peut définir la DA objectivement (et probablement à l'aveugle)	–	+	–	–	–	–	–	+	–	–
Est intéressant pour la plupart des patients avec DA	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±
Comprend l'avis du patient/du parent sur l'évolution de la DA	+	–	+	+	+	+	+	–	+	+
Comprend l'avis du médecin sur l'évolution de la DA	–	+	–	–	–	–	–	+	±	±
Moins d'impact possible sur les participants à l'essai	+[e]	–	±[f]	+	±	+	+	+[e]	±	±
Facile à comprendre et résultats facilement interprétables	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±
Faisabilité[c]	+	±	+	+	+	+	±	±	±	±

Case verte (+) : l'outil évalue l'item. **Case rouge (-) :** l'outil n'évalue pas l'item. **Case orange (±) :** l'évaluation est incertaine ou dépend de comment l'item est évalué. [a, b] Aspects votés comme étant importants à considérer quand on cherche le contrôle à long terme. [c] **Vert (+) :** tous les groupes ont considéré la méthode comme étant faisable pour le COS ; **orange (±) :** au mois 4 groupes ont considéré la méthode comme étant faisable pour le COS. [d] Évaluation du prurit indirectement (excoriation). [e] Si pas trop fréquent. [f] Dépend de l'outil.

Tableau I : Scores permettant d'évaluer l'ensemble des paramètres importants dans le vécu de la dermatite atopique. **PGA :** avis du patient. **QoL :** qualité de vie. **EASI :** *Eczema area and severity index*. **IGA :** avis du médecin.

pour la prise en charge et des essais thérapeutiques futurs [9].

Selon les valeurs des scores SCORAD, EASI et DLQI, la dermatite atopique est classée comme légère, modérée ou sévère [10].

Conclusion

L'arrivée de nouveaux traitements efficaces dans une maladie redéfinit instantanément les objectifs réalistes que nous pouvons espérer, au sein du couple patient/malade. Les études sur le dupilumab laissent justement espérer des résultats très intéressants à nos malades : dans l'étude SOLO qui a comparé un placebo au dupilumab pur (sans dermocorticoïdes associés), 70 % des malades à S36 parvenaient à un IGA (c'est-à-dire l'appréciation du médecin investigateur) ≤ 1 *versus* 28 % avec le placebo, soit un résultat très significatif ($p < 0{,}001$) [11, 12].

Il n'existe pas d'étude comparable avec la ciclosporine qui, curieusement, n'a donné lieu qu'à peu d'essais randomisés, de faible valeur méthodologique et toujours sur le court terme [13] ; il n'y a pas non plus d'essais comparatifs entre dupilumab et ciclosporine. Néanmoins, l'expérience et l'extrapolation des études disponibles nous permettent de dire que les résultats à long terme du dupilumab sont supérieurs à ceux de la ciclosporine. La ciclosporine reste le traitement de l'urgence devant une DA très sévère avec un prurit incoercible ; à court terme, le blanchiment peut être atteint par la grande majorité de nos malades.

Mais un objectif thérapeutique raisonnable ne peut être dissocié de la tolérance qui accompagne le traitement considéré. Les effets secondaires de la ciclosporine sont à cet égard incompatibles avec un traitement prolongé (pas plus de 2 ans dans les recommandations européennes et cette durée nous semble même trop optimiste). La tolérance à long terme du dupilumab est en revanche excellente : le taux de conjonctivites, principal effet secondaire de cette thérapie ciblée, est très réduit dans les études de vraie vie (autour de 10 %, avec peu d'arrêts de traitement, moins de 1 %, plus favorable donc que dans les études de phase III).

Les objectifs thérapeutiques pour nos malades doivent donc être clairement revus à la hausse avec l'arrivée du dupilumab. Il est en effet raisonnable de leur laisser espérer une amélioration d'au moins 2/3 de leurs symptômes globaux, avec une maintenance excellente dans le temps, sans quasiment aucune perte d'efficacité. C'est la première fois dans l'histoire de la DA que de tels objectifs thérapeutiques peuvent leur être proposés.

L'histoire n'est cependant pas terminée : le *pipeline* est désormais grand ouvert et plusieurs thérapies ciblées vont arriver, avec des résultats probablement comparables. Les anti-IL13 purs seront bientôt disponibles (tralokizumab, lébrikizumab), ainsi que les inhibiteurs de JAK (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib). Une molécule particulière donne aussi des résultats prometteurs : un anticorps anti-IL31, ciblant une cytokine particulièrement impliquée dans la boucle du prurit, sans interférer avec les cytokines de base de la boucle d'activation Th2 (IL4 et IL13) [14].

BIBLIOGRAPHIE

1. Di Lucca-Chrisment J, Gilliet M. Traitements systémiques émergents de la dermatite atopique. *Rev Med Suisse*, 2018;14:685-689.
2. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:281-285.
3. Lee HH, Patel KR, Rastogi S *et al.* Placebo-responses in randomized controlled trials for systemic therapy in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermato*, 2020;82:62-71.
4. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real- life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:143-51.
5. Silverberg JI, Simpson EL, Ardeleanu M. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials. *Br J Dermatol,* 2019;181:80-87.
6. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomized, double-blinded, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
7. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*, 2018;178:1083-1101.
8. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*, 2004;140:1513-1519.
9. Simpson E, Eckert L, Gadkari A *et al.* Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol*, 2019;19:15.
10. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy,* 2018;73:1284-1293.
11. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ *et al.* Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*, 2018;90:190-198.
12. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA *et al.* Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:377-388.
13. Roekevisch E, Spuls Pi, Kuester D *et al.* Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immuno*, 2014;133:429-438.
14. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki MS *et al.* Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med*, 2020;383:141-150.

L'auteur a déclaré être orateur et membre de boards stratégiques pour Sanofi.